의약품 품목허가 보고서

접수일자		2022.05.03.	접수번호	20220079722
신청구분		신약(□ 최초, ■ 변경)		
신 청 인 (회사명)		한국노바티스(주)		
제 품 명		비오뷰주(브롤루시주맙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		브롤루시주맙		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1 바이알(0.23 밀리리터) 중 브롤루시주맙 27.6 밀리그램		
신청 사항	효능효과	당뇨병성 황반부종의 치료		
	용법용량	당뇨병성 황반부종의 치료 이 약은 6 mg(0.05 mL)을 첫 5회 투여 시 6주마다 한 번씩 투여하여, 이 후 12주(3개월)마다 한 번씩 투여한다.		
최종 허가 사항	허가일자	2022.08.04.		
	효능·효과	붙임 1. 참조		
	용법·용량	붙임 1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 1. 참조		
	허가조건	붙임 1. 참조		
국외 허가현황		유럽(EMA) : 2020.02.13. 최초허가(당뇨병성 황반부종 추가 2022.03.28. 변경허가) 미국(FDA) : 2019.10.07. 최초허가(당뇨병성 황반부종 추가 2022.05.27. 변경허가)		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	박지혜 심사관, 남주선 연구관, 김남수 과장
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	(안유) 김지원 주무관, 도희정 연구관, 정지원 과장 (RMP) 이진영 주무관, 김영림 연구관, 김은주 과장
GMP* 평가부서		-	GMP 담당자	-

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료 당뇨병성 황반부종의 치료

○ 용법·용량

이 약은 유리체내 주사로 투여되어야 하며 1개의 바이알(or 프리필드시린지)은(는) 한쪽 눈의 치료를 위해서만 사용되어야 한다. 이 약은 자격을 갖춘 의사에 의해 투여되어야 한다. - 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료 이 약은 6 mg(0.05 mL)을 첫 3회 투여 시 4주(1개월)마다 한 번씩 투여하여, 이 후 12주(3개월)마다 한 번씩 투여한다. 시력 및/또는 해부학적 기준으로 평가한 질병 활성에 근거하여 투여 간격을 개별화할 수 있다. 질병 활성이 있는 환자의 경우 8주(2개월)마다 한 번씩 투여할 수 있다. 시력과 해부학적 평가 결과, 이 약의 지속 투여를 통한 잇점이 없다면 투약 중단을 고려해야 한다. - 당뇨병성 황반부종의 치료 이 약은 6 mg(0.05 mL)을 첫 5회 투여 시 6주마다 한 번씩 투여하여, 이 후 12주(3개월)마다 한 번씩 투여한다. 투여 간격은 시력 및/또는 해부학적 기준으로 평가한 질병 활성에 근거하여 결정되어야 한다. 질병 활성이 있는 환자의 경우 8주(2개월)마다 한 번씩 투여를 고려할 수 있다. 이 약을 양쪽 눈에 동시에 투여하는 경우에 대한 안전성 및 유효성은 연구된 바 없다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 이 약의 주성분 및 첨가제에 과민반응이 있는 환자

2) 안구 또는 안구 주변의 감염이 있거나 감염이 의심되는 환자
3) 안구 내 염증이 있는 환자

2. 약물이상반응

1-1) 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성

2개의 3상 임상시험(HAWK 및 HARRIER)에 참여하여 최대 96주 동안 브롤루시주맙에 노출된 환자 중 안전성군은 총 1,088명이며, 이중 730명이 6 mg을 투여 받았다. 이 약 6 mg를 투여 받은 환자 중 5%를 초과하여 발생한 가장 흔한 약물이상반응은 시력감소 (7.3%), 백내장 (7.0%), 결막출혈 (6.3%), 및 유리체 부유물(vitreous floaters) (5.1%)이었다. 이 약 6 mg를 투여 받은 환자 중 1%를 초과하여 발생한 덜 흔한 중대한 약물이상반응은 안내염, 실명, 망막동맥폐쇄 및 망막박리였다.

1-2) 당뇨병성 황반부종

이 약의 안전성은 당뇨병성 황반부종으로 인해 시력이 손상된 환자 368명을 대상으로 각각 실시한 2개의 3상 활성 대조 임상시험(KESTREL 및 KITE)에서 평가되었으며, 환자들은 52주 동안 이 약 6 mg을 투여 받았다.

KESTREL 및 KITE 임상시험에서 보고된 안구 및 비안구적 이상사례는 그 빈도와 중증도가 신생혈관성 연령관련 황반변성 임상시험에서 관찰된 것과 유사하였다. 망막혈관폐색은 이 약을 투여한 환자 2명(0.5%)과 애플리버셉트 2 mg을 투여한 환자 1명(0.3%)에서 보고되었다. 망막 혈관염은 이 약을 투여한 환자 1명(0.3%)에서 보고되었으며, 애플리버셉트 2 mg을 투여한 환자에서는 보고되지 않았다.

2) 임상시험에서 나타난 약물이상반응 요약

이 약의 임상시험에서 다음과 같은 약물이상반응이 보고되었으며, 빈도는 다음 기준에 의해 정의하였다.: 매우 흔하게 (≥1/10), 흔하게 (≥1/100에서 <1/10), 흔하지 않게 (≥1/1,000에서 <1/100), 드물게 (≥1/10,000에서 <1/1,000), 및 매우 드물게 (<1/10,000). 각각의 빈도 그룹 내에서, 약물이상반응은 중증도가 감소하는 순으로 나타낸다.

기관	약물이상반응
안과계	흔하게 : 시력감소, 망막출혈, 포도막염, 홍채염, 유리체 박리, 망막열공, 백내장, 결막출혈, 유리체 부유물, 안구 통증, 안압증가, 결막염, 망막 색소 상피 열공, 시야흐림, 각막찰과상, 점상 각막염 흔하지 않게 : 안내염, 실명, 망막동맥폐쇄, 망막박리, 결막충혈, 눈물증가, 안구의 비정상적 감각, 망막 색소 상피 박리, 유리체염, 전방 염증, 홍채섬모체염, 전방흐림, 각막부종, 유리체출혈
면역계	흔하게 : 과민반응*

*: 두드러기, 발진, 가려움, 홍반 포함

3) 자발적 보고 및 문헌 사례에서의 약물이상반응 (빈도는 알 수 없음)

다음과 같은 부작용은 자발적인 사례 보고와 문헌 사례를 통한 이 약의 시판 후 경험에서 비롯되었다. 이러한 부작용은 불확실한 규모의 집단으로부터 자발적으로 보고되었기 때문에, 그 빈도를 확실하게 추정 할 수 없으며, 따라서 그 빈도는 알 수 없음으로 분류된다. 약물이상반응은 MedDRA의 기관계 분류에 따라 나열되고, 각 기관계에서 약물이상반응은 중증도가 감소하는 순서대로 나타내었다.

기관	자발적 보고 및 문헌 사례에서의 약물 이상 반응
안과계	알 수 없음 : 망막혈관폐색, 망막 혈관염

4) 안구 내 염증
임상시험에서, 망막 혈관염 및 망막혈관폐색을 포함하는 안구 내 염증과 관련된 이상반응은 남성 환자에서보다 여성 환자에서 더 빈번히 보고되었다.(3상 임상시험 HAWK 및 HARRIER 통합분석 결과, 여성 5.3% vs 남성 3.2%)
5) 면역원성
모든 치료용 단백질과 마찬가지로, 이 약은 잠재적인 면역원성이 있다. 이 약의 면역원성을 혈청 샘플에서 평가하였다. 면역원성 자료는 면역분석에서 이 약에 대한 항체 검사 결과가 양성인 환자의 백분율을 반영한다. 면역 반응의 검출은 사용된 분석의 민감도와 특이성, 샘플 취급 방법, 샘플 수집 시점, 병용 약품 및 기저 질병에 크게 의존한다. 이러한 이유로, 이 약에 대한 항체 발생률과 다른 제품에 대한 항체 발생률을 비교하는 것은 잘못된 결과를 도출할 수 있다.
이 약을 투여 받은 적이 없는 시험대상자에서 치료 전 항체가 검출되었다. 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성에서, 항-브롤루시주맙 항체의 치료 전(pre-treatment) 발생률은 35-52%였다. 이 약을 88주 동안 투여한 이후, 치료 시 발생한 (treatment-emergent) 항-브롤루시주맙 항체는 환자의 23-25%에서 검출되었다. 당뇨병성 황반부종에서, 항-브롤루시주맙 항체의 치료 전(pre-treatment) 발생률은 64%였다. 이 약을 52주 동안 투여한 이후, 치료 시 발생한(treatment-emergent) 항-브롤루시주맙 항체는 환자의 12-18%에서 검출되었다.
신생혈관성 연령관련 황반변성 및 당뇨병성 황반부종에서, 임상적 유효성에 대한 항-브롤루시주맙 항체의 연관성은 없었다. 치료 시 발생한 항체를 보이는 환자에서, 더 많은 수의 안구 내 염증이 관찰되었다. 일반적으로 안구 내 염증이 있는 환자에게서 보이는 망막 혈관염 및/또는 망막혈관폐색은 이 약의 대한 노출과 관련된 면역매개 이상반응이다. 이러한 치료 시 발생한 항체반응은 이 약의 첫 번째 유리체내 주사 후에 발생할 수 있다.

3. 일반적 주의
1) 안내염, 망막 박리, 망막 혈관염 및/또는 망막혈관폐색

이 약을 포함하여, 유리체내 주사는 안내염 및 망막 박리와 관련되어있다. 이 약을 투여 시에는 항상 적절한 무균 주사법을 이용해야 한다.
일반적으로 안구 내 염증이 있는 환자에서 이 약 투여 시에 망막 혈관염 및/또는 망막혈관폐색이 보고 된 바 있다. 이러한 면역 매개 이상반응은 이 약의 첫 번째 유리체내 주사 후에 발생할 수 있으며, 이러한 이상반응이 발생한 환자는 이 약의 치료를 중단하여야 한다. 이 약으로 치료 중 안구 내 염증이 발생한 환자는 망막 혈관염 및/또는 망막혈관폐색이 발전할 위험이 있을 수 있으므로 면밀히 모니터링 해야 한다.
환자는 상기 언급된 반응을 암시하는 증상이 있을 시 지체 없이 보고하도록 환자를 교육해야 한다.
이 약을 투여받은 신생혈관성 연령관련 황반변성(nAMD) 환자에서 유지 치료기간 동안 매 8주 또는 12주마다 이 약을 투여받은 환자에 비해 매 4주마다 투여받은 환자에서 안구 내 염증(망막 혈관염 포함) 및 망막혈관폐색 발생률이 더 높았다. 따라서 유지 치료기간 동안 이 약의 투여 간격은 8주보다 짧아서는 안 된다.
이 약 투여 전 1년 이내 안구 내 염증 및/또는 망막혈관폐색의 과거 병력이 있는 신생혈관성 연령관련 황반변성(nAMD) 환자에서 이러한 병력이 없는 환자에 비해 이 약의 투여 후 안구 내 염증 및/또는 망막혈관폐색이 나타날 가능성이 더 높았다.
2) 안압 증가
다른 VEGF 억제제의 유리체내 투여에서 관찰되는 경우와 마찬가지로, 이 약 투여 후 안압의 일시적 증가가 30분 이내에 관찰되었다(2. 약물이상반응 참조). 또한 지속적인 안압 증가도 보고된 바 있다. 안압 및 시신경 관류 모두 적절하게 모니터링 하고 관리되어야 한다.
3) 혈전색전증
이 약의 임상시험에서 관찰된 동맥 혈전색전증(ATE)이 낮은 발생률을 보였음에도 불구하고, VEGF 저해제를 유리체내로 투여하는 경우 동맥혈전색전증의 잠재적인 위해성이 있다. 동맥혈전색전증은 치명적이지 않은 뇌졸중, 치명적이지 않은 심근경색 또는 심혈관 관련 사망(알려지지 않은 사망을 포함)으로 정의된다.
두 건의 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성(AMD) 임상시험(HAWK, HARRIER)에서 첫 96주간 통합 애플리버셉트 투여군 4.7%(34명/729명)에 비해 통합한 이 약 투여군의 ATE 발생률은 4.5%(33명/730명)이었다.
4) 운전 및 기계 조작
이 약의 유리체내 주사 및 관련된 눈 검진 후 일시적인 시력 장애를 경험할 수 있다. 따라서 시력이 충분히 회복될 때까지 운전이나 기계 조작을 해서는 안 된다.

4. 상호작용

이 약에 대한 상호작용 시험은 공식적으로 실시되지 않았다.

5. 가임여성, 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부 : 이 약을 임부에게 투여한 연구는 없다.

임신한 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 시험에서 혈청 Cmax에 기초한 인체 노출의 약 6배에서 출생전후 발달과 관련한 어떤 유해한 영향도 나타나지 않았다. 그러나 이 약의 기전을 고려했을 때 이 약은 잠재적으로 최기형성 및 배자/태자 독성이 있는 것으로 여겨진다. 따라서 잠재적 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험을 상회하는 경우가 아니면 임신 동안 이 약을 투여하여서는 안 된다.

VEGF 억제는 난포 발달, 황체 기능 및 출산력에 영향을 미치는 것으로 나타났다. VEGF 억제제의 작용 기전을 고려했을 때, 여성의 생식 및 배아-태아 발달에 대한 잠재적 위험성이 존재한다.

2) 수유부 : 이 약이 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 모유수유 아동 및 모유생산에 이 약이 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 강화된 출생 전후 발달(ePPND, Enhanced pre- and post-natal development) 독성 시험에서 이 약은 사이노몰거스 원숭이의 모유나 자손 혈청에서 검출되지 않았다. 모유수유아동에게 영향을 미칠 수 있으므로 치료 기간 및 이 약을 마지막으로 투여한 뒤 최소 1개월 까지 이 약은 권고되지 않는다.

3) 가임여성 : 임신 가능성이 있는 여성은 치료 기간 및 이 약을 마지막으로 투여한 뒤 최소 1개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

6. 고령자에 대한 투여

고령자(만 65세 이상)에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

7. 간 장애 및 신 장애 환자에 대한 투여

간 장애 및 신 장애 환자에 대한 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

8. 소아에 대한 투여

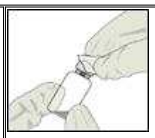
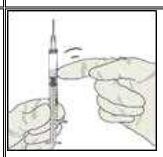
이 약의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

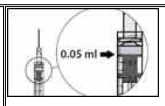
9. 과량 투여시 처치

권장 용량을 초과하는 과량투여는 안압을 증가시킬 수 있다. 따라서 과량 투여된 경우 안압을 모니터링하고 필요하다고 생각될 경우 적절한 치료를 시작해야 한다.

10. 적용상의 주의

1) 이 약을 다른 의약품과 혼합해서는 안 된다.
2) 바이알의 개봉 이후의 단계는 무균상태 하에서 실시되어야 하며 용량은 0.05 mL로 설정되어야 한다.
3) 투여 전에 주사용액을 육안으로 검사한다. 미립자가 있거나 용액이 흐리게 보이는 경우, 그 바이알은 사용하지 않고 적절한 교체 절차를 따라야 한다.
4) 바이알의 내용물 및 필터 바늘은 무균 상태이고 1회용이다. 포장, 바이알 및/또는 필터 바늘이 손상되거나 사용기한이 지난 경우 사용하지 않는다.
5) 유리체내 주사 과정은 무균 상태 하에서 실시되어야 하며, 이는 시술시 손의 소독, 무균 장갑, 무균 천, 무균 개검기(또는 이와 동등한) 및 무균 천자술 도구(필요시)를 포함한다. 주사 전 적절한 마취제와 안구주변의 피부, 눈꺼풀, 안구 표면을 소독하기 위한 광범위 살균제가 투여되어야 한다.
6) 이 약의 유리체내 주사를 위해 다음의 1회용 의료기기를 필요로 한다:
- 5 ㎛의 무균 필터바늘 (18 G x 1½", 제공됨)
- 무균 주사바늘 (30 G x ½", 바이알 키트에 포함되어 있지 않음)
- 1 mL 무균 시린지 (0.05 mL 표기, 바이알 키트에 포함되어 있지 않음)
7) 주사 절차

(1)		바이알 마개를 제거하고 바이알 고무마개의 바깥부분을 소독한다.
(2)		무균 방법을 사용하여 1 mL 시린지에 필터 바늘을 끼운다.
(3)		필터바늘을 바이알 고무마개의 중심에 꽂고 바늘이 바이알 바닥에 닿을 때까지 넣는다.
(4)		바이알을 약간 기울여 잡고 바이알과 필터 바늘에서 내용물을 모두 취한다. 필터바늘을 완전히 비우기 위해 바이알 내용물을 취할 때 플런저가 충분히 뒤로 잡아 당겨졌는지를 확인한다.
(5)		무균 방법으로 시린지에서 필터 바늘을 분리하고 이를 폐기한다. 유리체내 주사에 필터 바늘은 사용되지 않는다.
(6)		무균 방법을 사용하여 시린지에 30G x ½" 주사 바늘을 단단하게 끼운다.
(7)		주사 바늘이 위쪽으로 향하도록 시린지를 잡고, 시린지에 기포가 있는지 확인한다. 기포가 있으면 기포가 위로 올라갈 때까지 시린지를 부드럽게 두드린다.

(8)		신중하게 시린지에서 공기를 빼낸 후 과량의 약물을 뽑아내어 용량을 0.05 mL 표시에 맞춘다. 투여량의 조제 직후 바로 주사 하도록 해야 한다.
(9)		주사바늘은 수평의 경선을 피하면서 안구의 중심을 향하여 각막 윤부 뒤 3.5-4.0mm 지점에서 유리체강 안으로 삽입되어야 한다. 반복적인 시술 시에는 이전 시술 부위와 겹쳐지지 않도록 다른 공막 부위에 투여되어야 한다.
(10)		0.05 mL 분량의 주사액이 주입되도록 시린지 끝에 고무 스토퍼가 닿을 때까지 천천히 주사한다. 주사 이후 모든 미사용 제품은 폐기해야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

이 약은 2~8℃에서 냉장 보관하며 얼리지 않는다. 차광을 위해 바이알을 원래의 상자에 보관해야 하며, 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

(1) 작용기전

혈관 내피 성장 인자 A(VEGF-A) 경로를 통한 증가된 신호전달은 병리학적으로 안구의 혈관신생 및 망막 부종과 관련이 있다. 브롤루시주맙은 높은 친화력으로 VEGF-A isoform(예, VEGF110, VEGF121, 및 VEGF165)들과 결합하기 때문에 VEGF-A가 그 수용체 VEGFR-1 및 VEGFR-2에 결합하는 것을 방지한다. 이를 통해 브롤루시주맙은 내피 세포 증식을 억제하고 이를 통해 병리학적 혈관신생을 줄이고 혈관 투과성을 감소시킨다.

(2) 약력학

- 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성

HAWK 및 HARRIER 시험에서, 관련된 해부학적 파라미터들은 치료를 결정하는 질병 활성 평가 방법의 일부였다. 이 약을 투여 받은 환자군에서 치료를 시작한 지 4주 후 부터 중심 영역 두께(CST)의 감소 및 망막 내/망막 하 체액(IRF/SRF) 또는 망막 하 색소 상피(sub-RPE) 체액의 감소가 관찰되기 시작하여 48주 및 96주까지 관찰되었다. 애플리버셉트(aflibercept) 대비 통계학적으로 유의할 만한 CST 및 IRF/SRF 감소가 16주 및 48주에 확인되었다. 또한 이 약을 투여 받은 환자군에서 치료를 시작한 지 12주에 CNV 병변의 크기의 감소가 관찰되었고 48주 및 96주에도 관찰되었다.

- 당뇨병성 황반부종

KESTREL 및 KITE 시험에서, 관련된 해부학적 파라미터들은 치료를 결정하는 질병 활성 평가 방법의 일부였다. 이 약을 투여 받은 환자군에서 치료를 시작한 지 4주 후부터 중심 영역 두께(CST)의 감소 및 망막 내/망막 하 체액(IRF/SRF)의 감소가 관찰되기 시작하여 52주까지 관찰되었다.

2) 약동학적 정보

이 약은 안구에서 국소 효과를 발휘하기 위해 유리체에 직접 투여 된다.

(1) 흡수 및 분포

nAMD 환자의 한쪽 안구에 브롤루시주맙 6 mg를 유리체내에 투여한 후, 혈장 내 유리 브롤루시주맙의 평균 Cmax는 49.0 ng/mL (범위 : 8.97 ~ 548 ng/mL)이었고 이는 1일 이내에 도달되었다.

(2) 대사 및 배설

브롤루시주맙은 단일클론항체 분절로 약물 대사 시험은 수행된 바 없다. 단일사슬 항체 분절인 유리 브롤루시주맙은 유리 내인성 VEGF와의 결합을 통한 표적-매개 분해, 수동적 신장 배설, 그리고 단백질분해를 통한 대사를 통해 배설이 이루어질 것으로 예상된다.

유리체내 주사 이후, 브롤루시주맙은 4.4일의 전신 겉보기 반감기를 보였다. 대부분의 환자에서 투여 약 4주 후의 농도는 일반적으로 정량 한계 (< 0.5 ng/mL) 근처 또는 미만이었다. 이 약은 4주 마다 유리체내로 투여될 때 혈청에서 축적되지 않았다.

(3) 특수집단

- 노인환자(만 65세 이상)

신생혈관성 (습성) 연련관련 황반변성 임상시험(HAWK 및 HARRIER)에서, 무작위로 배정되어 이 약으로 치료 받는 환자의 약 90% (978/1088)는 연령이 65세 이상이었고 약 60% (648/1088)는 연령이 75세 이상이었다. 당뇨병성 황반부종 임상시험(KESTREL 및 KITE)에서, 무작위로 배정되어 이 약으로 치료 받는 환자의 약 45% (164/368)는 연령이 65세 이상이었고 약 10% (37/368)은 75세 이상이었다. 이러한 임상시험들에서 연령 증가에 따라 유효성 또는 안전성에서 유의할 만한 차이는 관찰되지 않았다.

- 인종/민족

24명의 코카서스인 및 26명의 일본인 환자를 대상으로 한 시험에서 유리체내 주사 이후 전신적인 약동학의 민족적 차이는 존재하지 않았다.

- 신장애 환자

브롤루시주맙의 전신 농도는 제거율보다 안구에서의 분포에 의해 주도되며 유리 브롤루시주맙의 전신 노출은 낮기 때문에, 경증 ~ 중증의 신장애는 브롤루시주맙의 전반적인 전신 노출에 영향을 미치지 않는다.

혈청 브롤루시주맙의 약동학 자료 및 크레아티닌 청소율 자료가 있는 nAMD 환자에서 브롤루시주맙의 전신 청소율을 평가하였다. 경증 (50 ~ 79 mL/min (n = 13)) 신장애 환자의 경우 브롤루시주맙의 평균 전신 청소율은 정상 신기능 (≥ 80 mL/min (n = 25)) 환자 평균 청소율의 15 % 이내였다. 중등증 (30 ~ 49 mL/min (n = 3)) 신장애 환자의 경우 브롤루시주맙의 평균 전신 청소율은 정상 신기능 환자보다 더 낮았으나 확증적인 결론을 내리기에는 그 환자 수가 너무 적었다. 중증 (< 30 mL/min) 신장애 환자는 연구된 바 없다.
- 간장애 환자
대사가 단백질분해를 통해 이루어지고 간 기능에 의존하지 않기 때문에, 경증 ~ 중증 간장애는 브롤루시주맙의 전반적인 전신 노출에 영향을 미치지 않는다.

3) 임상시험 정보
신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료
(1) 개요
신생혈관성 (습성) AMD 환자를 대상으로 하는 2개의 무작위 배정, 다기관, 이중 눈가림, 활성 대조 3상 임상시험 (HAWK 및 HARRIER)에서 이 약의 안전성 및 유효성이 평가되었다. 위 임상시험에서 총 1,817명의 환자가 2년 동안 치료를 받았다 (1,088명은 이 약 치료, 729명은 애플리버셉트(aflibercept) 치료). 환자들의 연령은 50 ~ 97세였고 평균 연령은 76세였다.
HAWK 연구에서 환자는 다음과 같은 용량용법에 1:1:1 비율로 무작위 배정되었다:
- 이 약 3 mg을 첫 3개월 동안 한 달에 한 번씩 투여 후 12 또는 8주마다 투여
- 이 약 6 mg을 첫 3개월 동안 한 달에 한 번씩 투여 후 12 또는 8주마다 투여
- 애플리버셉트(aflibercept) 2 mg을 첫 3개월 동안 한 달에 한 번씩 투여 이후 8주마다 투여
HARRIER 연구에서 환자는 다음과 같은 용량용법에 1:1 비율로 무작위 배정되었다:
- 이 약 6 mg을 첫 3개월 동안 한 달에 한 번씩 투여 후 12 또는 8주마다 투여
- 애플리버셉트(aflibercept) 2 mg을 첫 3개월 동안 한 달에 한 번씩 투여 이후 8주마다 투여.
위 두 임상시험에서, 이 약을 투여 받는 환자는 첫 3 회의 매달 투여 이후 (0, 4 및 8주), 12주마다 투여 받았고 질병 활성에 근거하여 매 8주의 투여 간격으로 조정할 수 있었다. 질병 활성은 첫 12주의 투여간격 동안 (16 및 20주) 그리고 이후 예정된 12주 간격의 치료에서 의사에 의해 평가되었다. 질병 활성(예 : 시력 감소, 중심 영역 두께 (CST) 증가, 및/또는 망막 체액 (IRF/SRF, sub-RPE)의 존재)이 보이는 환자는 8주마다 투여하는 것으로 조정되었다.
(2) 결과

위 두 임상시험에서 일차 유효성 평가변수는 베이스라인에서 48주까지 조기 치료 당뇨 망막병증 연구 (ETDRS) 문자 점수로 측정되는 최대 교정시력 (BCVA)의 변화였고, 일차 목적은 애플리버셉트(aflibercept)와 비교하여 이 약의 비열등성을 입증하는 것이었다. 위 두 임상시험에서 이 약 (12 / 8주마다 투여됨)은 애플리버셉트(aflibercept) 2 mg (8주마다 투여됨)와 비교하여 비열등한 유효성을 입증하였다. 첫 해에 관찰된 증가된 시력은 다음 해에 유지되었다.

HAWK 및 HARRIER의 48주차에 이 약 6 mg을 12주 간격으로 투여 받은 환자 중 각각 56% 및 51%에서 시력 향상을 확인할 수 있었고, 96주차에는 각각 45% 및 39%에서 시력 향상을 보였다. 첫 12주의 투여 간격 동안에 평가하여 투여간격이 12주가 적합한 것으로 보이는 환자 중에서, 85% 및 82%가 12주의 투여 주기를 48주까지 유지하였다. 48주에 12주 간격으로 투여 받는 환자 중에서, 82% 및 75%가 12주의 투여 주기를 96주까지 유지하였다.

각 시험에서 평가 가능한 하위 그룹 (예 : 연령, 성별, 인종, 베이스라인 시력, 베이스라인 망막 두께, 병변 유형, 병변 크기, 체액 상태)에서 치료 효과는 전체 집단의 결과와 대체로 일치하였다.

질병 활성은 시력 및/또는 중심 영역 두께 (CST) 및/또는 망막 체액 (IRF/SRF, sub-RPE)의 유무를 포함하는 해부학적 파라미터의 변화로 평가하였다. 투여간격을 결정하기 위해 질병 활성을 처음 평가하는 16주에 애플리버셉트(aflibercept) 2 mg을 투여 받는 환자에 비해 이 약 6 mg를 투여 받는 환자에서 통계학적으로 더 적은 수의 환자가 질병 활성을 보였다. 질병 활성은 이 두 연구 전반에 걸쳐 평가되었다. 애플리버셉트(aflibercept)를 투여받은 환자에 비해 이 약을 투여 받은 환자들의 질병 활성의 해부학적 파라미터는 48주 및 96주에 감소하였다.

이 두 임상시험에서, 이 약은 미국 국립 안연구센터 시각 기능 설문지 (National Eye Institute Visual Function Questionnaire, NEI VFQ-25)를 통한, 사전에 명시된 이차 유효성 평가변수인 환자 보고 결과에서 베이스라인 대비 임상적으로 유의미한 증가를 입증했다. 이러한 변화규모는 출판된 연구에서 관찰된 경우와 유사했으며 이는 최대 교정시력 (BCVA)이 15 문자 증가한 것과 상응하였다. 이러한 환자 보고 결과는 다음 해에도 유지되었다.

48주에 측정한 NEI VFQ-25 총점 및 하위 척도 (일반 시력, 안구 통증, 근거리 활동, 원거리 활동, 사회적 기능, 정신 건강, 역할 곤란, 의존성, 운동, 색각, 및 주변 시력)의 변화가 이 약을 투여 받은 환자군과 애플리버셉트(aflibercept)를 투여 받은 환자군 간에 임상적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다.

당뇨병성 황반부종의 치료

(1) 개요

당뇨병성 황반부종(DME) 환자를 대상으로 하는 2개의 무작위 배정, 다기관, 이중 눈가림, 활성 대조 3상 임상시험(KESTREL 및 KITE)에서 이 약의 안전성 및 유효성이 평가되었다. 위 임상시험에서 총 926명의 환자가 1년 동안 치료를 받았다 (558명은 브롤루시주맙, 368명은 애플리버셉트(aflibercept) 2 mg). 환자들의 연령은 23 ~ 87세였고 평균 연령은 63세였다.
KESTREL 연구에서 환자들은 다음과 같은 용법용량에 1:1:1 비율로 무작위 배정되었다:
- 브롤루시주맙 6 mg을 첫 5회 투여 시 6주에 한 번씩 투여 후 12 또는 8주마다 투여
- 브롤루시주맙 3 mg을 첫 5회 투여 시 6주에 한 번씩 투여 후 12 또는 8주마다 투여
- 애플리버셉트(aflibercept) 2 mg을 첫 5회 투여 시 4주에 한 번씩 투여 후 8주마다 투여.
KITE 연구에서 환자들은 다음과 같은 용법용량에 1:1 비율로 무작위 배정되었다:
- 브롤루시주맙 6 mg을 첫 5회 투여 시 6주에 한 번씩 투여 후 12 또는 8주마다 투여
- 애플리버셉트(aflibercept) 2 mg을 첫 5회 투여 시 4주에 한 번씩 투여 후 8주마다 투여.
위 두 임상시험에서, 브롤루시주맙을 투여 받는 환자는 첫 5회의 투여 (0, 6, 12, 18, 24주) 이후, 12주마다 투여 받았고 질병 활성에 근거하여 매 8주의 투여 간격으로 조정할 수 있었다. 질병 활성은 첫 12주의 투여간격 동안 (32 및 36주) 그리고 이후 예정된 12주 간격의 치료에서 의사에 의해 평가되었다. 질병 활성(예 : 시력 감소, 중심 영역 두께(CST) 증가)이 보이는 환자는 8주마다 투여하는 것으로 조정되었다. 대조약 애플리버셉트(aflibercept)는 첫 5개월 동안 매달 투여 후 8주마다 투여되었다.
(2) 결과
위 두 임상시험에서 일차 유효성 평가변수는 베이스라인에서 52주까지 조기 치료 당뇨 망막병증 연구(ETDRS) 문자 점수로 측정되는 최대 교정시력(BCVA)의 변화였고, 일차 목적은 애플리버셉트(aflibercept) 2 mg과 비교하여 이 약의 비열등성을 입증하는 것이었다. 위 두 임상시험에서 이 약 (12 / 8주마다 투여됨)은 애플리버셉트(aflibercept) 2 mg (8주마다 투여됨)과 비교하여 비열등한 유효성을 입증하였다.
또한, KESTREL 및 KITE의 결과에 따르면 주요 이차 평가변수(40주부터 52주까지 기간 동안 BCVA의 베이스라인 대비 평균 변화)에 대해 애플리버셉트(aflibercept) 2 mg과 비교하여 이 약의 비열등성이 입증되었다.
12개월 동안 투여된 주사 횟수의 중위값은 이 약 투여 환자의 경우 7회였고, 애플리

버셉트(aflibercept) 2 mg 투여 환자의 경우 9회였다.
KESTREL 및 KITE의 52주차에 이 약을 12주 간격으로 투여 받은 환자 중 각각 55% 및 50%에서 시력 향상을 확인할 수 있었다. 첫 12주의 투여 간격 동안에 평가하여 투여간격이 12주가 적합한 것으로 보이는 환자 중에서, 88% 및 95%가 12주의 투여 주기를 52주까지 유지하였다.
각 시험에서 평가 가능한 하위 그룹 (즉, 연령, 성별, 베이스라인 HbA1c, 베이스라인 시력, 베이스라인 중심 영역 두께, DME 병변 유형, DME로 진단 받은 후의 기간, 망막 체액 상태)에서 치료 효과는 전체 집단의 결과와 대체로 일치하였다.
질병 활성은 시력 및/또는 중심 영역 두께(CST) 및/또는 IRF/SRF의 유무를 포함하는 해부학적 파라미터의 변화로 평가하였으며, 이 두 연구 전반 걸쳐 평가하였다. KESTREL과 KITE 각각 32주의 첫 평가에서 이 약(5회 투여)을 투여 받은 환자의 20.1%와 24.2%, 애플리버셉트(aflibercept) 2 mg(6회 투여)을 투여 받은 환자의 27.8%와 39.8%에서 질병 활성이 관찰되었다.
이 두 임상시험에서, 이 약은 4주부터 52주까지 지속적으로 CST의 베이스라인 대비 유의미한 감소를 입증하였으며, KITE에서는 애플리버셉트(aflibercept) 2 mg에 비해 이 약 투여 시 40주부터 52주까지의 기간 동안 베이스라인 대비 평균 감소는 통계적으로 우월하였다. 40주부터 52주까지 IRF/SRF를 보이는 환자의 비율은 애플리버셉트(aflibercept) 2 mg를 투여 받은 환자(71~80%)와 비교하여 이 약을 투여 받은 환자(54~65%)에서 더 낮았다.
이 두 임상시험에서, 이 약은 미국 국립 안연구센터 시각 기능 설문지 (National Eye Institute Visual Function Questionnaire, NEI VFQ-25)를 통한, 사전에 명시된 이차 유효성 평가변수인 환자 보고 결과에서 베이스라인 대비 증가를 입증했다. 이러한 변화규모는 출판된 연구에서 관찰된 경우와 유사했으며 이는 최대 교정시력(BCVA)이 15 문자 증가한 것과 상응하였다.
52주에 측정한 NEI VFQ-25 총점 및 하위 척도 (일반 시력, 안구 통증, 일반 시력, 근거리 활동, 원거리 활동, 사회적 기능, 정신 건강, 역할 곤란, 의존성, 운전, 색각, 주변 시력)의 변화가 이 약을 투여 받은 환자군과 애플리버셉트(aflibercept) 2mg를 투여 받은 환자군 간에 차이를 보이지 않았다.
당뇨병성 망막병증 중증도 점수(Diabetic retinopathy severity score, DRSS)가 KESTREL 및 KITE 시험에서 평가되었다. 베이스라인 시점에서 KESTREL 및 KITE 환자 98.1%에서 등급 측정이 가능한 DRSS 점수를 가지고 있었다. 통합 분석을 근거로, 애플리버셉트(aflibercept) 2 mg를 투여 받은 환자의 24.9%와 비교하였을 때 이 약을 투여 받은 환자의 28.9%에서 52주 시점에 베이스라인 대비 DRSS의 ≥2 단계 향상을 경험했다. 이 약과 애플리버셉트(aflibercept) 2 mg 간의 추정 차이는 4.0% (95% CI:[-0.6, 8.6])였다.

4) 비임상 정보
(1) 발암성 및 돌연변이원성
이 약의 발암성 또는 돌연변이원성에 대한 시험은 수행되지 않았다.
(2) 반복 투여 독성
3개월 및 6개월의 반복 투여 독성 시험 결과 이 약은 사람에 대한 특별한 위험 요인은 없는 것으로 나타났다. 사이노몰거스 원숭이에게 26주 동안 4주 마다 안구당 6 mg에 이르는 용량의 이 약을 유리체내로 주사하였을 때 안구 또는 전신적인 효과를 야기하지 않았고 양호한 내약성을 보였다.
평가는 매일의 이환율과 사망률에 대한 관찰, 임상 관찰(비정상 호흡 및 행동을 포함), 체중 측정, 생체현미경 및 간접 검안경 검사, 안압 측정, 망막전위도, 임상 병리, 혈청 및 유리체에 대한 독성동태 및 항-약물 항체 분석, 그리고 육안 및 현미경 검사를 포함하였다.
안구 및 전신의 최대 무독성량 (NOAEL)인 안구당 4주마다 이 약 6 mg를 투여하는 것은 사람의 권장용량과 비교하였을 때 2배의 안구 안전역(상대적 안구 부피를 근거로 하였을 때)을 보인다.
(3) 생식발생 독성
임신한 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 강화된 출생 전후 발달(ePPND, Enhanced pre- and post-natal development) 시험에서 이 약은 4주마다 1회 3 또는 6 mg 용량으로 분만 시까지 동물들의 한쪽 눈에 유리체내 주사로 투여되었다. 이는 임상 용량 6 mg에서 인체 노출(혈청 Cmax 기준)의 약 6배의 노출을 나타낸다. 분만 후 28일 차에 하위군 동물에게 이 약을 추가로 1회 투여하고 독성동태 평가를 위해 혈액과 유즙을 수집하였다. 이 약의 유리체내 투여는 배-태자 발생, 임신, 분만 또는 자손의 생존, 성장, 생후 발달에 영향을 미치지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

사용(유효)기간 : 제조일로부터 24개월
저장방법 : 2~8℃에서 보관, 직사광선을 피하고 얼리지 말 것

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ (재심사) 6년

*「약사법」제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2022.05.03.	2022.05.03.	-	-	2022.05.03.	-
보완요청 일자	-	-	-	-	-	-
보완접수 일자	-	-	-	-	-	-
최종처리 일자	2022.08.04.	2022.08.03.	-	-	2022.07.08.	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) [별표1] > 제2부 > Ⅲ. 당해품목 허가변경 > 1. 새로운 효능・효과, 2. 새로운 용법・용량

구분 \ 제출자료	자 료 번 호																																				비고
	1	2															3						4						5				6		7	8	
		가								나							가			나																	
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
제출자료 1.	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○	
제출자료 2.	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	△	×	○	×	○	○	
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	
면제사유	4. 바목, 5. 가목, 다목: 작용기전 및 투여방법이 동일하여 제출이 불필요하다고 판단됨.																																				

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가현황 등에 관한 자료
8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 본 변경신청은 브롤루시주맙의 적응증(당뇨병성 황반부종(DME, Diabetic macular edema) 추가에 따른 효능·효과, 용법·용량 및 적응증 추가에 대한 사용상의 주의사항 정보를 추가하고자 신청하였음.
- 제출된 3상 임상시험(KESTREL & KITE) 결과
  - 유효성
    - 연구는 52주차에 연구 대상 눈에서 BCVA의 베이스라인으로부터의 변화인 1차 평가변수에서 비열등성 마진 4글자를 사용하여 브롤루시주맙 6mg 대 애플리버셉트 2mg의 비열등성을 입증하였음($p<0.001$).
    - 주요 2차 평가변수로 40주부터 52주차에 연구 대상 눈에서 베이스라인으로부터의 BCVA 변화에서 애플리버셉트 2mg 군 대비 브롤루시주맙 6mg의 비열등성이 입증되었음($p<0.001$).
    - 부하 단계 동안 q6w 요법으로 투여된 브롤루시주맙 6mg과 q12w/q8w은 이후 애플리버셉트 2mg 군 대비 중심영역두께(CSFT) 감소, 감소망막액(IRF/SRF)의 현저한 감소 및 ETDRS DRSS 점수가 임상적으로 유의미한 개선을 보이는바 당뇨병성 황반변성 환자의 시력개선를 위한 치료용량으로 브롤루시주맙 6mg 요법은 시력개선에 효과적이라고 판단됨.
  - 안전성
    - 당뇨병성 망막부종 환자에서의 총 52주의 기간 동안 브롤루시주맙 6mg 군과 애플리버셉트 2mg 군의 통합 임상 안전성 결과에 따르면 브롤루시주맙의 임상 안전성은 52주 기간 동안 전반적으로 안구 이상반응 및 중대한 이상반응에서 애플리버셉트와 유사하였음.
    - 당뇨병성 망막부종 환자에서의 총 52주의 기간 동안 브롤루시주맙 6mg 군과 애플리버셉트 2mg 군의 통합 임상 안전성 결과에 따르면 브롤루시주맙의 임상 안전성은 52주 기간 동안 전반적으로 안구 이상반응 및 중대한 이상반응에서 애플리버셉트와 유사하였음.
    - 중화 여부와 상관없이 기존 항브롤루시주맙 항체는 이상반응의 발생률에 영향을 미치지 않았음. 치료 유도 ADA 또는 ADA 양성의 대상자 대부분이 이상반응을 경험하지 않았으므로, ADA 양성(nAb 양성 포함) 만이 대상자가 반드시 이상반응을 겪는다고 할 수 없음이 확인되었음.
    - nAMD의 안전성 프로파일에서 애플리버셉트에 비해 블로루시주맙이 약 두 배의 이상반응 및 중대한 약물이상반응을 보였으나 DME에서는 유사한 안전성프로파일 보였음. 이는 주사 투여 횟수의 차이(nAMD: 4주 1회 투여, DME: 6주 1회 투여)로 보이는바 DME 적응증 추가에 대한 효능효과 및 관련 변경사항 추가는 타당하다고 판단됨.

[약어 및 정의]

- 5xq4w Loading regimen of 5 doses, with a 4-week dosing interval, 4주 투여 간격으로 5회의 부하 요법
- 5xq6w Loading regimen of 5 doses, with a 6-week dosing interval, 6주 투여 간격으로 5회의 부하 요법
- ADA Anti-drug antibody, 항약물 항체
- ADR Adverse drug reaction, 약물 이상 반응
- AE Adverse event, 이상 반응
- AESI Adverse event of special interest, 특별 관심 대상 이상 반응
- Afl Aflibercept, 애플리버셉트
- ATE Arterial thromboembolic events, 동맥 혈전 색전증
- BCVA Best-corrected visual acuity, 최대 교정 시력
- Bro Brolucizumab, 브롤루시주맙
- CHMP Committee for Medicinal Products for Human Use, 약물사용자문위원회
- CI Confidence interval, 신뢰 구간

- Cmax The observed maximum concentration following drug administration, 약물 투약 후 관찰된 최대 농도
- CRS Case Retrieval Strategy, 사례 검색 전략
- CSFT Central subfield thickness, 중심영역두께
- DAA Disease activity assessments, 질병 활성도 평가
- DM Diabetes mellitus, 당뇨
- DME Diabetic macular edema, 당뇨병성 망막부종
- DR Diabetic retinopathy, 당뇨망막병증
- DRSS Diabetic retinopathy severity scale, 당뇨망막병증 중증도 척도
- E-db Pooled efficacy database, 통합 유효성 데이터베이스
- EEA European Economic Area, 유럽 경제 지역
- EMA European Medicines Agency, 유럽의약품청
- ePPND, Enhanced pre- and post-natal development, 향상된 출생 전후 발달
- ETDRS Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, 초기 치료 당뇨망막병증 연구
- FAS Full analysis set, 전체 분석 세트
- HbA1c Hemoglobin A1c, 당화혈색소
- IBD International Birth Date, 의약품 허가 날짜
- ILM Internal limiting membrane, 유리체절제술
- IOP Intraocular pressure, 안압
- IRF Intraretinal fluid, 망막내액
- ISI Integrated Summary of Immunogenicity, 면역원성의 통합 요약
- IVT Intravitreal, 유리체내
- LOCF Last observation carried forward, 이전 관찰치 적용 분석법
- MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities, 국제의약용어
- MMRM Mixed model for repeated measures, 반복 측정을 위한 혼합모형
- nAb Neutralizing antibody, 중화 항체
- nAMD Neovascular age-related macular degeneration, 신생혈관성 연령관련 황반변성
- NPDR Non-proliferative diabetic retinopathy, 비증식 당뇨망막병증
- PDR Proliferative diabetic retinopathy, 증식 당뇨망막병증
- PPS Per Protocol Set, 개별 프로토콜 세트
- PRP Pan-retinal photocoagulation, 범망막광응고술
- PSUR Periodic Safety Update Report, 주기적 안전성 업데이트 보고서
- RVO Retinal vein occlusion, 망막 정맥 폐쇄
- RPE Retinal pigment epithelium, 망막 색소 상피
- SAE Serious adverse event, 중대한 이상반응
- SCE Summary of Clinical Efficacy, 임상 유효성 요약
- SD-OCT Spectral domain optical coherence tomography, 스펙트럼 영역 광 간섭 단층 촬영
- scFv humanized single-chain variable fragment, 인간화 단일 사슬 가변 분절
- SCS Summary of Clinical Safety, 임상 안전성의 요약
- S-db Pooled safety database, 통합 안전성 데이터베이스
- SmPC Summary of Product Characteristics, 제품 특성 요약
- SOC System organ class, 기관계 대분류
- SRF Subretinal fluid, 망막하액
- VA Visual acuity, 시력

- VEGF Vascular endothelial growth factor, 혈관내피성장인자

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 브롤루시주맙(비오뷰, RTH258)은 인간화 단일 사슬 가변 파편(scFv)으로 ~26kDa의 무게를 가지며 VEGF-A가 그 수용체인 VEGFR-1과 VEGFR-2에 결합하는 것을 방해한다. IVT 투여로 투여된다. 브롤루시주맙은 새로운 항-VEGF 항체의 결합 영역을 독점적인 인간의 ScFV 스캐폴드에 이식하여 최적화된 생물물리학적 특성과 강력한 고친화성 항-VEGF 속성을 결합하도록 설계되었다.
- 전임상 연구에서 브롤루시주맙은 유리체에서 망막으로 쉽게 분포되어 높은 치료 농도에 도달했다.
- 120mg/mL의 농도로 제형화 함으로써 브롤루시주맙 50 μL 주사는 눈에서 더 긴 시간 동안 치료적 약물 농도가 유지됨이 기대된다. 유리체와 망막 사이의 고농도 구배와 저 분자량은 약물이 표적 작용 부위로 분배되는 것을 증가시키면서 빠르고 효과적인 질병 활성의 제어를 보장한다. 또한, 고용량의 약물을 사용하면 약리학적으로 관련 약물 농도가 더 오랜 기간 동안 유지되어 작용 기간이 연장된다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 브롤루시주맙의 적응증(당뇨병성 황반부종(DME, Diabetic macular edema) 추가에 따른 효능효과, 용법용량 및 적응증 추가에 대한 사용상의 주의사항 정보를 추가하고자 신청하였음.

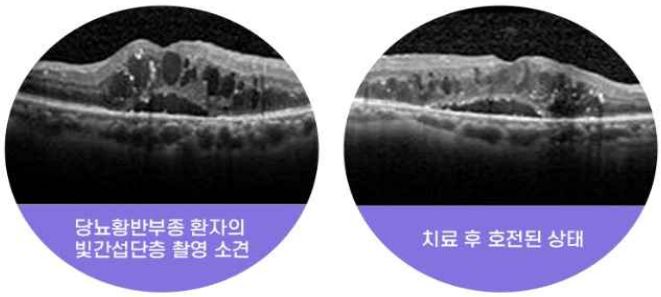
1.3 신청 적응증 개요 및 치료법

- **당뇨병성 황반부종(DME)과 당뇨망막병증(DR)**

・당뇨병(DM)은 선진국에서 가장 흔한 내분비 질환이며 유병률은 세계 인구의 2%에서 5% 사이입니다. 당뇨망막병증(DR) 및 당뇨병성 황반부종(DME)은 당뇨병 환자(유형 Ⅰ 및 유형 Ⅱ DM 모두)에서 흔한 진행성 미세혈관 합병증이며 시력(VA)에 쇠약한 영향을 미치고 결국 실명으로 이어질 수 있다.

・당뇨망막병증은 저산소증에 의해 혈관내피성장인자(VEGF)를 포함한 혈관신생, 염증촉진 및 혈관 투과성 인자의 상향 조절을 유발하고 후속 혈관 누출, 무증상 염증 및 망막 내 신생혈관의 발달로 이어지는 미세혈관병증이다. 비정상적인 신생혈관의 유무에 따라 비증식성 당뇨망막병증(NPDR) 또는 증식성 당뇨망막병증(PDR)으로 분류된다. NPDR은 DR의 초기단계로 검안경 검사로 볼 수 있는 이상을 특징으로 하는데 이는 미세동맥류, 망막내 출혈, 삼출물, 망막 신경 섬유층 경색(면모반점)과 더 심한 경우엔 염주정맥 및 망막내 미세혈관 이상을 포함한다. NPDR에서 PDR로의 악화는 신생혈관을 특징으로 하며 병리학의 심각하고 임상적으로 중요한 진행으로 간주될 뿐만 아니라 질병이 진행된 단계로의 전환을 나타낸다.

・DME는 DR의 흔한 징후이며 DR을 가진 환자의 시력 상실의 주요 원인이다. 환자는 DR 진행 중 어느 단계에서나 DME가 발생할 수 있다. 당뇨병성 황반부종은 망막의 중앙 부분인 황반의 부종이 특징이다. 부기 영역이 황반의 중심인 중심와를 포함할 때, 이는 임상적 시력 장애로 이어진다.



[출처 : 대한안과학회지 2019년 제 60 권 제 6 호 555-568]

- **DME 환자에서 DME와 DR의 현재 표준 치료**

・DME 환자에서 DME 및 DR 환자를 위한 현재 치료 옵션은 유리체내(IVT) 항-VEGF 요법(라니비주맙(루센티스) 및 애플리버셉트(아일리아) 포함), 레이저 광응고술, IVT 코르티코스테로이드 또는 IVT 코르티코스테로이드 임플란트이다. 항-VEGF 요법의 유효성 및 안전성 프로필로 인해 DME 치료의 표준이 되었다. 코르티코스테로이드 및 초점/격자 레이저 광응고술을 포함한 DME에 대한 다른 치료 옵션은 항-VEGF에 비해 기대 효과가 더 낮다.

・VEGF의 망막 과발현은 DME 환자에서 DME와 DR 모두의 발달에 필수적인 역할을 하며 항-VEGF 제제(라니비주맙 또는 애플리버셉트)는 대규모 3상 프로그램에서 이전 치료의 표준인 레이저 광응고술에 비해 우수한 효능을 입증하며 2012년 8월 DME 치료제로 승인되었다(미국에서 2012년 8월 라니비주맙, 2014년 7월 애플리버셉트)(Korobelnik et al 2014, Mitchell et al 2011). 항-VEGF 치료는 BCVA의 임상 관련 개선, 체액 축적 감소 및 DR의 중증도 감소로 이어졌다(Brown et al 2015, Heier et al 2016).

・항-VEGF 요법은 또한 미국(2017년 라니비주맙, 2019년 애플리버셉트)에서 모든 단계의 DR(DME와 관계없이)의 치료 및 유럽(2019년 라니비주맙)에서 PDR의 치료에 사용되도록 승인되었다. 항-VEGF 요법의 사용이 DME 환자의 결과를 크게 개선했지만 DME 환자의 응답률을 개선하고 자원 사용 및 주사 빈도를 줄이기 위해 충족되지 않은 높은 요구가 여전히 존재한다(Mitchell et al 2011, Smiddy 2011, Lang et al 2013, Virgili et al 2014, Agarwal et al 2015).

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 브롤루시주맙이 임신과 분만, 수유적 전달, 배태자 발달 및 생존, 성장 및 출생 후 발달에 미치는 잠재적 영향을 평가하기 위해 향상된 출생 전후 발달(ePPND, Enhanced pre- and post-natal development) 독성 연구(연구 1670189)를 수행했다. 브롤루시주맙은 임신 또는 분만; 배태자의 발달; 또는 자손의 생존, 성장 또는 출생 후 발달에 영향을 미치지 않았다. 모체 동물에 브롤루시주맙 3 또는 6mg/안구에 IVT 투여한 후 모유 또는 신생아의 혈청에서 브롤루시주맙의 노출은 관찰되지 않았다.
- **1670189(사이노몰거스 원숭이에서의 분만, 수유적 전달, 배태자 발달 및 생존, 성장 및 출생 후 발달 시험)**
  - 목적 : 임신한 원숭이의 한쪽 눈에 반복적인 IVT 주사를 통해 투여했을 때 브롤루시주맙이 임신과 분만, 수유부 전달, 배태자 발달, 자손의 생존, 성장 및 출생 후 발달에 미치는 잠재적 영향 평가
  - 방법 : 브롤루시주맙 (60mg/mL 또는 120mg/mL)을 사이노몰거스 원숭이의 두 그룹(16마리의 암컷/그룹)에 IVT 주사로 4주에 1회씩 3 또는 6mg/눈(투여 량: 50 μL)의 용량으로 투여했다. 성교 후 20일째 성교 후(p.c, Post-coitum)부터 출산까지(20일, 48일, 76일, 104일, 132일 및 160일째) 또 다른 사이노몰거스 원숭이 그룹(16마리의 암컷)은 오른쪽 눈에 동등한 투여 량의 대조군 품목 IVT를 투여 받았고 대조군으로 비교되었다. 28일 p.p에 각 그룹에서 생존하는 유아를 가진 4마리의 암컷은 28일 출산 후(p.p, Post-partum) 에 추가 용량을 받았고 독성 동태 평가를 위해 혈액 및 모유 샘플이 수집되었다.
  - 결과 :
    - 임신 기간; 임신 상실(낙태 또는 사산); 죽음; 산모 또는 유아 임상 관찰; 산모 안과 검사; 체중; 체중 변화; 유아 악력; 유아의 외부, 형태학적 또는 신경 행동 관찰; 골격 관찰; 장기 무게; 또는 거시적 관찰. 예정된 안락사까지 살아남은 산모 또는 유아에서 브롤루시주맙과 관련된 임상 병리학적 영향은 관찰되지 않았다.
    - 모체 동물에 브롤루시주맙 3 또는 6mg/눈을 IVT 투여한 후 모유 또는 유아 혈청에서 브롤루시주맙에 대한 노출은 관찰되지 않았다(Table 2-2).

표 2-2 모유 및 유아 혈청 내 유리 브롤루시주맙 농도

		브롤루시주맙 용량 (mg/눈)		
		0	3	6
모유 (ng/mL)	28일 p.p. 투여 후 24h	BLQ	BLQ	BLQ
유아 혈청 (ng/mL)	28일 p.p. 투여 후 24h	BLQ	BLQ	BLQ

BLQ = 혈청에서 <5.00 ng/mL, 모유에서 <10.0 ng/mL

    - 48일 p.c., 132일 p.c.와 28일 p.p에 용량 수준이 3에서 6mg/눈으로 증가함에 따라 모체 동물에서 브롤루시주맙에 대한 혈청 노출이 증가했다. 브롤루시주맙의 증가는 약물 투여 후 관찰된 최대 혈청 농도(Cmax) 및 투여 후 시간 0에서 24시간까지의 혈청 농도-시간(AUC0-24) 하위 곡선 면적 값은 대략 용량 비례적이었다. 노출은 일반적으로 48일 p.c.의 두 번째 투여와 비교했을 때 여러 월간 투여 후와 유사했다 (Table 2-3).

표 2-3 모체 혈청의 독성 동태 매개 변수

		브롤루시주맙 용량 (mg/눈)		
브롤루시주맙 용량(mg/눈)		0	3	6
Cmax (ng/mL)	48일 p.c.	BLQ	224	389
	132 일 p.c.	BLQ	253	301
	28 일 p.p.	BLQ	248	483
AUC_{0-24} (ng*h/mL)	48 일 p.c.	BLQ	3420	6090
	132 일 p.c.	BLQ	4310	5120
	28 일 p.p.	BLQ	4820	8100

BLQ = 혈청에서 <5.00 ng/mL

- 항-약물 항체(ADA)가 일부 모체 동물 및 유아에서 검출되었다. 일반적으로 모체 동물은 ADA의 존재에 대해 양성으로 선별되었다: 대조군에서 8/16, 그룹 2에서 14/16(3mg/눈); 그룹 3에서 9/16(6mg/눈). 유아 동물은 대조군에서 ADA의 존재에 대해 양성 판정을 받지 않았으나 그룹 2(3mg/눈)의 유아에서 5/12, 그룹3(6mg/눈)에서 1/7이 ADA의 존재에 대해 양성으로 선별되었다. 그러나 모체 동물은 ADA 반응과 일치하는 감소된 노출을 나타내지 않았으며 RTH28에 대한 노출은 어떤 유아 동물에서도 입증되지 않았다.
- 항브롤루시주맙 항체를 가진 모든 유아는 항브롤루시주맙 항체에 대해 양성인 모체를 가졌으나 항브롤루시주맙 항체에 대해 양성인 모든 모체 동물이 양성인 유아를 갖는 건 아니었다.
- 이 연구의 결과에 기반하여 NOAEL은 모체 및 유아 동물 모두에 대해 6mg/눈 브롤루시주맙인 것으로 간주되었다(132일 p.c.에 모체 동물에서 전신 혈청 Cmax 301ng/mL 및 AUC0-24 =5120ng*h/mL). 이는 제안된 임상 용량 6mg에서 사람 노출(CRTH258A2201의 사람에 대한 혈청 Cmax 49ng/mL 기준)의 약 6배에 해당하는 노출을 나타내었다.

- 결론 :

- 결론적으로 브롤루시주맙은 임신이나 분만에 영향을 미치지 않았다; 배태자 발달, 또는 분만까지 4주마다 1회 또는 분만까지 4주마다 1회와 28일 p.p (수유 28일)에 게잡이 원숭이의 한쪽 눈에 반복 IVT투여되었을 때의 자손의 생존, 성장 또는 출생 후 발달. 모체 동물에게 3 또는 6mg/눈의 IVT 주사 후 모체의 모유 또는 유아 혈청에서 브롤루시주맙에 대한 노출은 관찰되지 않았다. 일부 모체 동물과 유아에서 항약물 항체가 검출되었다. 그러나 모체 동물은 ADA 반응과 일치하는 감소된 노출을 나타내지 않았으며 RTH258에 대한 노출은 어떤 유아 동물에서도 입증되지 않았다.

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 유럽(EMA) ToC 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 3상 2건(CRTH258B2301 (KESTREL, 이하 연구 B2301), CRTH258B2302 (KITE, 이하 연구 B2302)

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

<table>
<tr><th>단계</th><th>대상환자</th><th>투여약물
/투여용량</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="5">1. [CRTH258B2301] DME의 대상자에서 브롤루시주맙 vs. 애플리버셉트의 유효성과 안전성을 평가하는 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관, 3상 연구</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>DME 대상자

총 566명
브롤루시주맙
3 mg: N=190
브롤루시주맙
6 mg: N=189
애플리버셉트
2 mg: N=187</td><td>브롤루시주맙
3 mg
6 mg

100주</td><td>면역원성
평가변수</td><td>혈청에서의 유리 브롤루시주맙 농도
· 브롤루시주맙 3mg 또는 브롤루시주맙 6mg을 받는 대상자의 혈청 내 유리 브롤루시주맙 농도는 투여 전, 4주, 12주, 24주, 36주, 52주, 76주, 100주/조기 종료 방문에 면역원성 평가의 일부로 평가되었다. 혈청 내 유리 브롤루시주맙의 농도는 일반적으로 최소 정량 한계 (0.500ng/mL) 유리 브롤루시주맙의 중앙값과 기하학적 평균 농도로 낮았다. 각 시점에서 관찰된 최대 농도는 0.711 ng/mL에서 15.3 ng/mL 범위였으며, 용량 및 시점에 걸쳐 혈청 내 유리 브롤루시주맙 농도의 일관된 변화는 없었다(표 2-2).

Table 2-2 Descriptive statistics for free brolucizumab serum concentration (ng/mL) as determined as part of the immunogenicity assessment in Study CRTH258B2301
<table>
<tr><th>Nominal/Timepoint</th><th>n</th><th>Geometric Mean</th><th>Median</th><th>Min</th><th>Max</th></tr>
<tr><td>Brolucizumab 3 mg</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Week 4</td><td>136</td><td>BLQ</td><td>BLQ</td><td>BLQ</td><td>5.90</td></tr>
<tr><td>Week 12</td><td>135</td><td>BLQ</td><td>BLQ</td><td>BLQ</td><td>0.890</td></tr>
<tr><td>Week 24</td><td>132</td><td>BLQ</td><td>BLQ</td><td>BLQ</td><td>1.22</td></tr>
<tr><td>Week 36</td><td>112</td><td>BLQ</td><td>BLQ</td><td>BLQ</td><td>0.711</td></tr>
<tr><td>Week 52</td><td>105</td><td>BLQ</td><td>BLQ</td><td>BLQ</td><td>6.24</td></tr>
<tr><td>Brolucizumab 6 mg</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Week 4</td><td>129</td><td>BLQ</td><td>BLQ</td><td>BLQ</td><td>8.56</td></tr>
<tr><td>Week 12</td><td>132</td><td>BLQ</td><td>BLQ</td><td>BLQ</td><td>6.29</td></tr>
<tr><td>Week 24</td><td>134</td><td>BLQ</td><td>BLQ</td><td>BLQ</td><td>10.3</td></tr>
<tr><td>Week 36</td><td>112</td><td>BLQ</td><td>BLQ</td><td>BLQ</td><td>5.25</td></tr>
<tr><td>Week 52</td><td>106</td><td>BLQ</td><td>BLQ</td><td>BLQ</td><td>15.3</td></tr>
</table>
- BLQ = Below the limit of quantification (<0.500 ng/mL).
- BLQ values are replaced by one half of the lower limit of quantitation (LLOQ) (0.250 ng/mL) in the calculation of the summary statistics. If the calculated value is less than 0.500 ng/mL, then "BLQ" is reported.

면역원성 결과
· 면역원성 평가는 투여 전, 4주, 12주, 24주, 36주, 52주, 76주와 100주/조기 종료 방문에 수행되었다. 샘플은 스크리닝 분석에서 먼저 평가되었고 양성으로 스크리닝 된 샘플은 확인 분석으로 진행되었다. 브롤루시주맙으로 치료받은 대상자에서 브롤루시주맙 3mg과 브롤루시주맙 6mg에 대한 대상자 중 각각 117/179(65.4%)와 110/176(62.5%)이 기존 전체 항브롤루시주맙 항체가 양성이었고, 13/179명(7.3%)와 12/176(6.8%)은 각각 브롤루시주맙 3mg 및 브롤루시주맙 6mg에서 기존의 중화 항브롤루시주맙 항체에 대해 양성이었다. 52주차에 브롤루시주맙 3mg과 브롤루시주맙 6mg 대상자의 30/178(16.9%)와 32/175(18.3%)는 통합 치료 유도 또는 치료 강화 상태를 가졌고 브롤루시주맙 3mg과 브롤루시주맙 6mg</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>대상자의 53/184(28.8%)와 58/180(32.2%)는 nAb 양성이었다.</td></tr>
<tr><td colspan="5">2. [CRTH258B2302] DME의 대상자에서 브롤루시주맙 vs. 애플리버셉트의 유효성과 안전성을 평가한 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관, 3상 연구</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>DME 대상자
179명

N=360
브롤루시주맙
6 mg: N=179
애플리버셉트
2 mg: N=181</td><td>브롤루시주맙
6 mg

100주</td><td>면역원성
평가변수</td><td>혈청에서의 유리 브롤루시주맙 농도
・브롤루시주맙 6mg을 받는 대상자의 혈청 내 유리 브롤루시주맙 농도는 투여 전(스크리닝), 4주, 12주, 24주, 36주, 52주, 76주아 100주/조기 종료 방문에 면역원성 평가의 일부로 평가되었다. 혈청 내 유리 브롤루시주맙의 농도는 일반적으로 최소, 정량 한계 (0.500ng/mL) 유리 브롤루시주맙의 중앙값과 기하학적 평균 농도로 낮았다. 각 시점에서 관찰된 최대 농도는 5.10ng/mL에서 21.9ng/mL 범위였으며, 용량 및 시점에 걸쳐 혈청 내 유리 브롤루시주맙 농도의 일관된 변화는 없었다(표 2-3).
Table 2-3 Descriptive statistics for free brolucizumab serum concentration (ng/mL) in Study CRTH258B2302
<table>
<tr><th>Nominal/Timepoint</th><th>n</th><th>Geometric Mean</th><th>Median</th><th>Min</th><th>Max</th></tr>
<tr><td>Brolucizumab 6 mg</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Day 2</td><td>28</td><td>22.4</td><td>16.4</td><td>BLQ</td><td>513</td></tr>
<tr><td>Week 24 + 1 Day</td><td>21</td><td>19.1</td><td>19.8</td><td>BLQ</td><td>384</td></tr>
<tr><td>Week 4</td><td>160</td><td>BLQ</td><td>BLQ</td><td>BLQ</td><td>21.9</td></tr>
<tr><td>Week 12</td><td>165</td><td>BLQ</td><td>BLQ</td><td>BLQ</td><td>13.8</td></tr>
<tr><td>Week 24</td><td>163</td><td>BLQ</td><td>BLQ</td><td>BLQ</td><td>5.10</td></tr>
<tr><td>Week 36</td><td>153</td><td>BLQ</td><td>BLQ</td><td>BLQ</td><td>11.8</td></tr>
<tr><td>Week 52</td><td>139</td><td>BLQ</td><td>BLQ</td><td>BLQ</td><td>14.3</td></tr>
</table>
- BLQ = Below the limit of quantification (<0.500 ng/mL).
- BLQ values are replaced by one half of the LLOQ (0.250 ng/mL) in the calculation of the summary statistics. If the calculated value is less than 0.500 ng/mL, then "BLQ" is reported.
・또한 대상자의 하위 군에서 수집된 샘플은 표면 Cmax를 평가하기 위해(부하 용량의 첫번째와 마지막(24주차에 5번째 용량) 투여 ~24시간 이후 혈청 내 유리 브롤루시주맙 농도) 수집되었다. Cmax는 첫번째와 다섯 번째 부하 용량 간 유사했고 이는 축적되지 않음을 시사했다.

면역원성 결과
・이후에 브롤루시주맙 6mg으로 치료받은 대상자에서 대상자의 107/170(62.9%)이 기존의 전체 항브롤루시주맙 항체에 대해 양성이었고, 기존 nAb 결과가 양성인 것은 6/170(3.5%)에서 측정되었다. 52주차에, 20/169(11.8%)는 통합 치료 유도 또는 치료 강화 상태였고, 48/170(28.8%)는 nAb 양성이었다.</td></tr>
</table>

- **연구 간 결과의 비교 및 분석**

・브롤루시주맙의 약동학은 nAMD에서 브롤루시주맙에 대한 초기 시판 허가 신청서에서 제공되었다. 첫 번째 투여 후와 부하 단계의 마지막 투여 후 표면 Cmax (투여 ~24시간 후 유리 브롤루시주맙 농도) 값의 범위는 이전에 nAMD 신청서에 제시된 nAMD 환자와 DME 환자 간에 유사했다

- **약동학**

・새로운 DME 적응증을 위한 제출을 뒷받침하기 위한 특정 임상 약동학 연구는 수행되지 않았다.

- **약력학**

・nAMD의 브롤루시주맙에 대한 시판 허가 신청서의 데이터에 따르면 VEGF 경로를 통한 신호 전달 수준의 증가는 병적 안구 혈관 신생 및 망막 부종 및 브롤루시주맙 기능과 관련이 있으며 인간 VEGF-A에 결합하여 그 활성을 중화시킨다. 그러나 혈청 내 VEGF 농도가 눈의 VEGF 농도와 직접

적으로 관련이 있는 것으로 알려져 있지 않기 때문에 눈 또는 전신 순환에서 브롤루시주맙과 VEGF 간의 직접적인 표적 결합은 nAMD 신청서나 이 새로운 적응증 제출에서 평가되지 않았다.

- **약물 상호작용**

・브롤루시주맙과 저 분자량 약물 간의 약물-약물 상호작용은 가능성이 없는 것으로 간주된다. 따라서 DDI 연구는 nAMD 신청서나 이 새로운 적응증 제출을 위해 수행되지 않았다.

- **면역원성 통합결과**

・브롤루시주맙의 면역원성에 관한 데이터는 nAMD의 브롤루시주맙에 대한 초기 시판 허가 신청서에 제공되었다. nAMD와 DME에서 브롤루시주맙의 면역원성에 대한 업데이트되고 통합된 논의는 [Integrated Summary of Immunogenicity]에 나와있다. 면역원성은 [CRTH258B2301] 와 [CRTH258B2302] 사이에 유사하다. 또한, 브롤루시주맙의 면역원성은 nAMD가 있는 대상자와 비교했을 때 DME가 있는 대상자에서 광범위하게 유사하다.

・나노 바디와 단일 도메인 항체와 같은 유사한 구조의 다른 항체 파단편과 유사한 방식으로, 기존의 전체 항브롤루시주맙 항체가 nAMD를 가지고 치료 경험이 없는 대상자의 43.7%와 DME를 가지고 치료 경험이 없는 대상자의 63.6%에서 발견되었다. 시험관 내 중화 분석에서 기존 항브롤루시주맙 항체의 평균 15.6%가 nAMD가 있는 대상자에서 중화되는 것으로 밝혀졌고, 5.9%가 DME가 있는 대상자에서 중화되는 것으로 나타났다. 기존 항브롤루시주맙 항체는 중화 여부와 상관없이 안전성에 어떤 영향도 미치지 않았다.

・nAMD가 있는 대상자에서 중추 3상 연구에서 브롤루시주맙으로 치료받은 21.6%의 대상자는 48주차에 통합 치료 유도 또는 치료 강화 전체 ADA 상태를 가졌고(전체 연구 기간 동안 최소 1번 유도 또는 강화 상태를 가진 대상자로 정의), 이는 88주에 평균 26.0% 증가했다. DME를 가진 대상자에서 15.7%의 대상자는 통합 치료 유도 또는 치료 강화 상태를 보였다. 기존 전체 ADA가 음성이었던 대상자는 기존 ADA 양성이었던 대상자들과 후속적으로 치료 강화 반응을 보인 대상자들 대비 항브롤루시주맙 항체가 발생할 가능성이 더 높았다(치료 유도됨). 따라서, 양성의 기존 ADA 상태는 이후에 치료로 인한 ADA반응이 발생할 가능성을 증가시키지 않았다. 통합 치료 유도 또는 치료 강화 ADA 상태를 가진 대상자에서 더 높은 AESI 발생률이 관찰되었다. nAMD가 있는 대상자에서 88주차에, 치료 강화 또는 치료 유도 ADA 상태인 12.3%의 대상자와 강화 ADA상태가 음성이거나 강화가 없는 1.7%의 대상자가 연구 대상 눈에서 적어도 1건의 AESI를 경험했다. 마찬가지로, DME가 있는 대상자에서 52주차에 치료 강화 또는 치료 유도 ADA 상태인 대상자의 18.1%(15/82)가 연구 대상 눈에서 적어도 1건의 AESI를 보인 반면, 음성 또는 강화 없는 ADA 상태인 대상자의 1.1%(5/440)에서 AESI가 발생했다. 또한, 총 ADA 양성만을 보면 nAMD에서 ADA 양성 대상자의 6%가 AESI를 경험했고 DME에서는 ADA 양성 대상자의 4.4%(18/412) 및 ADA 음성 대상자의 1.6%(2/125)가 AESI를 경험했다.

・유사하게, DME가 있는 대상자가 중화 항브롤루시주맙 항체에 대해 평가되었을 때 모든 대상자의 30.0%가 52주에 통합 nAb 양성 상태를 가졌고, 브롤루시주맙 치료 개시 후 양성 nAb 상태를 보인 대상자의 13.2%가 연구 대상 눈에서 최소 1건의 AESI를 경험한 반면, 투여 전 nAb 상태가 양성인 대상자의 3.2%와 nAb 상태가 음성인 대상자(ADA 상태가 음성인 대상자 포함)가 AESI를 경험했다.

・그러나 AESI의 발생률은 ADA 양성(총 ADA 또는 nAb)인 대상자에서 더 높지만 대다수의 ADA 양성 대상자는 AESI를 경험하지 않았고, 이는 단순히 ADA의 존재만으로 AESI를 유발하기에 충분하지 않음을 시사한다. 마지막으로, 이러한 사건 동안 관찰된 시력 상실로 인한 AESI를 겪은 대상자를 제외하고, 통합 치료 유도 또는 치료 강화 ADA 상태인 대상자에 대한 BCVA의 베이스라인으로부터 평균 변화의 시간 경과는 ADA 상태가 양성 nAb 상태의 대상자들을 포함했을 때에도 BCVA에 부정적인 영향을 미치지 않았음을 시사한다.

- **면역원성 결론**

・기존 ADA 또는 기존 nAb 상태는 초기 BCVA 반응(즉, 치료 시작 후 기존 ADA의 영향이 BCVA 응답에 반영될 것으로 예상되는 첫 12주 이내에 반응)에 의해 나타난 것과 같이 브롤루시주맙의 유효성에 영향을 미치지 않았다. 이 데이터는 이전에 제출된 nAMD 환자에 대한 3상 연구와 일치한다.

・기존 ADA는 중화 여부에 관계없이 안전성에 영향을 미치지 않았다.

・통합 치료 유도 또는 치료 강화 ADA 상태를 가진 대상자에 대한 BCVA의 베이스라인으로부터의 평균 변화의 시간 경과는 최소 1건 이상의 양성 용량 후 nAb 상태를 포함하더라도 ADA 상태가 BCVA에 부정적인 영향을 미치지 않았음을 나타낸다(B2301 및 B2302 유효성 검토(6.5.1 항)에서 확인 가능함).

・브롤루시주맙 치료 후 AESI의 발생률은 치료로 인한 ADA(nAb 포함)가 없는 대상자 대비 치료로 인한 nAb를 포함한 치료로 인한 ADA가 있는 대상자에서 더 높았다. 그럼에도 불구하고, 치료로 인한 ADA(nAb 포함)가 있는 대부분의 대상자는 AESI를 경험하지 않았다(B2301 및 B2302 통합 안전성 검토(6.5.5. 항)에서 확인 가능함).

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

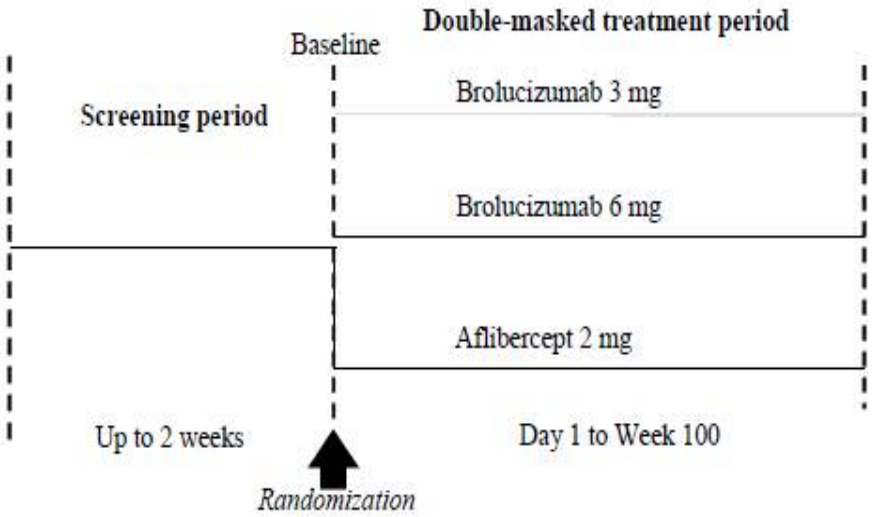
- 결론적으로 당뇨병성 망막부종 환자를 대상으로 한 브롤루시주맙 개발 프로그램은 5xq6w 부하 요법에 이어 q12w 또는 q8w 유지 요법을 사용하는 브롤루시주맙 6mg의 긍정적인 안전성 프로필을 보여주었다고 판단됨.

시험 번호	시험 설계,	대상환자수	용량 및 요법/기간	평가변수	임상시험결과
B2301 (KESTREL)	DME로 인한 시각 장애가 있는 성인을 대상으로 브롤루시주맙 대 애플리버셉트의 유효성과 안전성을 평가하는 100주, 3군, 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관 연구	전체: (N= 566) 브롤루시주맙 3 mg: (N=190) 브롤루시주맙 6 mg: (N=189) 애플리버셉트 2 mg: (N=187)	브롤루시주맙 3 mg: 5 x q6w 부하 이후 q12w/q8w 유지 브롤루시주맙 6 mg: 5 x q6w 부하 이후 q12w/q8w 유지 애플리버셉트 2 mg: 5 x q4w 부하 이후 q8w 유지 IVT 투여 100주	・연구 대상 눈(ETDRS 글자)에서 52주차에 BCVA의 베이스라인으로부터 변화 ・40주에서 52주까지의 기간 동안 베이스라인으로부터 BCVA의 평균 변화	・52주차에 연구 대상 눈에서 BCVA의 베이스라인으로부터의 변화는 비열등성 마진 4글자를 사용하여 브롤루시주맙 6mg 대 애플리버셉트 2mg의 비열등성을 입증하였음($p<0.001$). ・40주차부터 52주차까지의 기간 동안 BCVA의 베이스라인으로부터 평균 변화는 브롤루시주맙 6mg 대 애플리버셉트 2mg의 비열등성을 입증하였음. ・브롤루시주맙의 임상 안전성은 52주 기간 동안 전반적으로 안구 이상반응 및 중대한 이상반응에서 애플리버셉트와 유사하였음.
B2302 (KITE)	DME로 인한 시각 장애가 있는 성인을 대상으로 브롤루시주맙 대 애플리버셉트의 유효성과 안전성을 평가하는 100주, 2군, 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관 연구	전체: (N= 360) 브롤루시주맙 6 mg: (N=179) 애플리버셉트 2 mg: (N=181)	브롤루시주맙 6 mg: 5 x q6w 부하 이후 q12w/q8w 유지(2년차 때 치료 기간 연장 옵션) 애플리버셉트 2 mg: 5 x q4w 부하 이후 q8w 유지	・연구 대상 눈에서 52주차에 BCVA의 베이스라인으로부터 변화 ・40주에서 52주까 지의 기간 동안 BCVA의 평균	・52주차에 연구 대상 눈에서 베이스라인으로부터의 BCVA 변화에 대해 애플리버셉트 2mg 군 대비 브롤루시주맙 6mg의 비열등성이 확인되었음. ・40주부터 52주차까지의 기간 동안 BCVA에서 애플리버셉트 2mg 군 대비 브롤루시주맙 6mg의 비열등이 확인되었음. ・브롤루시주맙의 임상 안전성은 52주 기간 동안 전반적으로 안구 이상반응

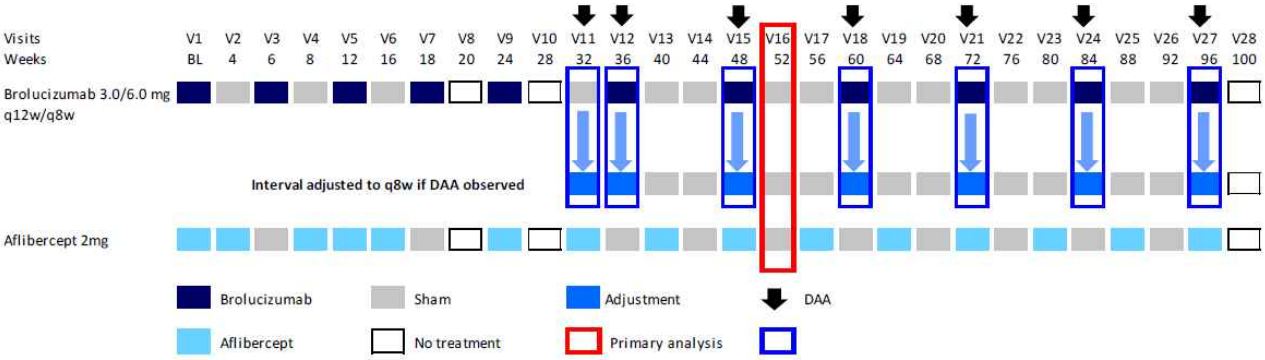
				변화.	및 중대한 이상반응에서 애플리버셉트와 유사하였음.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
1. [B2301 (KESTREL)] DME로 인한 시각 장애가 있는 성인을 대상으로 브롤루시주맙 대 애플리버셉트의 유효성과 안전성을 평가하는 100주, 3군, 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관 연구				
3상	DME로 인한 시각 장애가 있는 성인 대상 전체: (N= 566) 브롤루시주맙 3 mg: (N=190) 브롤루시주맙 6 mg: (N=189) 애플리버셉트 2 mg: (N=187)	브롤루시주맙 3 mg: 5 x q6w 부하 이후 q12w/q8w 유지 브롤루시주맙 6 mg: 5 x q6w 부하 이후 q12w/q8w 유지 애플리버셉트 2 mg: 5 x q4w 부하 이후 q8w 유지 IVT 투여 100주	1차: 연구 대상 눈(ETDRS글자)에서 52주차에 BCVA의 베이스라인으로부터 변화 주요 2차: 40주에서 52주까지의 기간 동안 베이스라인으로부터 BCVA의 평균 변화	・52주차에 연구 대상 눈에서 BCVA의 베이스라인으로부터의 변화인 1차 평가변수에서 비열등성 마진 4글자를 사용하여 브롤루시주맙 6mg 대 애플리버셉트 2mg의 비열등성을 입증하며($p<0.001$) 1차 목적을 달성하였음. ・40주차부터 52주차까지의 기간 동안 BCVA의 베이스라인으로부터 평균 변화는 브롤루시주맙 6mg 대 애플리버셉트 2mg의 비열등성을 입증하였음. ・브롤루시주맙의 임상 안전성은 52주 기간 동안 전반적으로 안구 이상반응 및 중대한 이상반응에서 애플리버셉트와 유사하였음.



모든 포함 및 제외 기준에 동의하고 충족한 베이스라인에서 18세 이상인 환자는 3가지 치료 군 중 한 군에 1:1:1 비율로 무작위 배정되었다.
・브롤루시주맙 3 mg: 5 x q6w 부하 이후 q12w/q8w 유지
・브롤루시주맙 6 mg: 5 x q6w 부하 이후 q12w/q8w 유지
・애플리버셉트 2 mg: 5 x q4w 부하 이후 q8w 유지
한쪽 눈만 연구 대상 눈으로 선택되었고 연구 약물로 치료되었다.
브롤루시주맙 3mg/0.05mL 또는 6mg/0.05mL는 부하 단계(베이스라인, 6주, 12주, 18주, 24주) 동안 IVT 주사 5xq6w를 통해 투여된 다음 유지 단계 동안 q12w로 투여되었다. 그러나, 눈가림 된 조사자가 질병 활동을 식별한 경우 대상자는 특정 방문에서 q8w 치료를 받도록 지정될 수 있다. 대조군 치료/활성 대

조약은 부하 단계(베이스라인, 4주, 8주, 12주, 16주) 동안 IVT 주사를 통해 5xq4w 투여한 다음 유지 단계 동안 q8w 투여하는 애플리버셉트 2mg/0.05mL였다.  	
목적	**1차 목적:** ・DME 환자를 대상으로 한 이 3상 연구의 주요 목적은 52주차에 베이스라인으로부터의 BCVA 변화 관련하여 애플리버셉트 대비 브롤루시주맙이 비열등함을 입증하기 위함이다. **2차 목적:** ・40주에서 52주차까지 평균 된 BCVA의 베이스라인으로부터의 변화, 52주차까지 q12w를 유지하는 환자의 비율, 중심망막두께(CSFT), 망막내액(IRF), 망막하액(SRF)와 혈관 누출을 포함하거나 이에 국한되지 않는 해부학적 매개변수에서 애플리버셉트와 관련된 브롤루시주맙의 효능을 포함한다. 또한, 애플리버셉트 대비 브롤루시주맙의 안전성과 내약성이 평가되었다.
통계적방법	・1차 및 1차 주요 2차 평가 변수와 관련된 목적은 52주차에 베이스라인으로부터 BCVA의 변화와 40주차부터 52주차까지의 기간에 걸친 BCVA 평균 변화와 관련하여 브롤루시주맙이 애플리버셉트 대비 비열등함을 입증하는 것이었다. ・1차 유효성 매개변수 BCVA와 관련된 비열등성 테스트는 4개의 ETDRS 문자 마진을 기반으로 했다. 이 비열등성 마진은 관찰된 치료 차이가 임상적 관련성이 없는 경우에만 비열등성의 증거가 발생한다는 확신을 제공한다. ・BCVA와 관련된 비열등성이 입증되는 경우 연구 B2301 및 연구 B2302의 통합 데이터에 대해 52주차에 DRSS의 베이스라인으로부터 2단계 이상 개선과 관련된 2차 평가변수의 비열등성 테스트를 수행했다.
선정기준	・Subjects had to give written informed consent before any study related assessments were performed ・Subjects with type 1 or type 2 diabetes mellitus and hemoglobin A1c (HbA1c) of ≤10% at screening ・Medication for the management of diabetes had to be stable within 3 months prior to randomization and is expected to remain stable during the course of the study ・Visual impairment due to DME in the study eye with: - BCVA score between 78 and 23 letters, inclusive, using ETDRS visual acuity testing charts at a testing distance of 4 meters (approximate Snellen equivalent of 20/32 to 20/320) at screening and baseline - DME involving the center of the macula, with central subfield retinal thickness of (measured from retinal pigment epithelium to internal limiting membrane inclusively) ≥ 320 μm on SD-OCT at screening ・If both eyes were eligible, the eye with the worse visual acuity was selected for study eye. However, the investigator could have selected the eye with better visual acuity, based on medical reasons or local ethical requirements.

제외기준	・Previous treatment with any anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs or investigational drugs in the study eye ・Active proliferative diabetic retinopathy (PDR) in the study eye as per the investigator ・Concomitant conditions or ocular disorders in the study eye at screening or baseline which could, in the opinion of the investigator, prevent response to study treatment or may confound interpretation of study results, compromise visual acuity or require medical or surgical intervention during the first 12-month study period (e.g., cataract, vitreous hemorrhage, retinal vascular occlusion, retinal detachment, macular hole, or choroidal neovascularization of any cause) ・Any active intraocular or periocular infection or active intraocular inflammation (e.g., infectious conjunctivitis, keratitis, scleritis, endophthalmitis, infectious blepharitis, uveitis) in the study eye at screening or baseline ・Structural damage of the fovea in the study eye at screening likely to preclude improvement in visual acuity following the resolution of macular edema, including atrophy of the retinal pigment epithelium, subretinal fibrosis, laser scar(s), epiretinal membrane involving fovea or organized hard exudate plaques ・Uncontrolled glaucoma in the study eye defined as intraocular pressure (IOP) >25 mmHg on medication or according to investigator’s judgment, at screening or baseline ・Neovascularization of the iris in the study eye at screening or baseline ・Evidence of vitreomacular traction in the study eye at screening or baseline which, in the opinion of the investigator, affected visual acuity
유효성 평가변수	**1차 평가변수:** ・52주차에 BCVA의 베이스라인으로부터의 변화 **주요 2차 평가변수:** ・40주차부터 52주차까지의 기간 동안 베이스라인에서 BCVA의 평균 변화
결과 인구통계	・연구 중단은 브롤루시주맙 3mg 군에서 10.0%, 브롤루시주맙 6mg 군에서 9.5%, 애플리버셉트 2mg 군에서 8.0%로 보고되었다. 연구 중단의 주요 이유는 대상자의 결정이었다 . 연구 치료 중단은 브롤루시주맙 3mg 군에서 12.1%, 브롤루시주맙 6mg 군에서 13.2%, 애플리버셉트 2mg 군에서 9.6%로 보고되었다. 연구 치료 중단의 주요 이유는 대상자의 결정이었다. ・65세 미만(51.9%)의 대상자 비율이 약간 더 높았고, 평균 연령은 63.6세였다. 연구에서 남성 대상자(62.7%)가 여성 대상자(37.3%)보다 많았으며, 치료 군 간에 비율이 유사했다. ・일본계 혈통이 있는 총 61명의 대상자가 연구에 포함되었다 (브롤루시주맙 6mg 군 19명, 브롤루시주맙 3mg 군 20명, 애플리버셉트 2mg 군 22명). ・평균 HbA1c 수준은 7.55%(적절한 혈당 조절을 위한 적격 기준에 따라 10% 이하가 필요함)였고 대다수의 대상자는 제2형 당뇨(95.1%)을 나타냈다. 애플리버셉트 2mg 군(3.2%)에 비해 1형 당뇨병(6mg 군 6.3%, 3mg 군 5.3%)이 있는 브롤루시주맙 군에서 대상자가 약간 더 많았다(Table 3-3).

Table 3-3 Diabetes characteristics at baseline - – Study B2301 and Study B2302 (FAS)

	Study B2301				Study B302		
Baseline Characteristics	Brolucizumab 3mg N=190	Brolucizumab 6mg N=189	Aflibercept 2mg N=187	Overall N=566	Brolucizumab 6mg N=179	Aflibercept 2mg N=181	Overall N=360
Diabetes type - m (%)							
n	190	189	187	566	179	181	360
Type I	10 (5.3)	12 (6.3)	6 (3.2)	28 (4.9)	19 (10.6)	7 (3.9)	26 (7.2)
Type II	180 (94.7)	177 (93.7)	181 (96.8)	538 (95.1)	160 (89.4)	174 (96.1)	334 (92.8)
HbA1c							
n	190	188	187	565	179	181	360
Mean ± SD	7.52 ± 1.160	7.69 ± 1.067	7.44 ± 1.132	7.55 ± 1.123	7.55 ± 1.174	7.46 ± 1.161	7.50 ± 1.166
Min - Max	4.7 – 9.9	5.0 – 10.0	4.3 – 10.2	4.3 – 10.2	5.0 – 10.0	5.2 – 10.0	5.0 – 10.0
Median	7.40	7.70	7.30	7.40	7.60	7.30	7.50
HbA1c group - m (%)							
< 7.5 %	100 (52.6)	76 (40.4)	107 (57.2)	283 (50.1)	82 (45.8)	96 (53.0)	178 (49.4)
>= 7.5 %	90 (47.4)	112 (59.6)	80 (42.8)	282 (49.9)	97 (54.2)	85 (47.0)	182 (50.6)

・모든 대상자는 DME를 나타냈고 대다수 (브롤루시주맙 6mg 군에서 79.4%, 브롤루시주맙 3mg 군에서 77.9%, 애플리버셉트 2mg 군에서 79.7%)가 연구 시작 이전 12개월 이내 DME로 진단되었다. 평균 BCVA 점수는 브롤루시주맙 6mg 군에서 66.6글자, 브롤루시주맙 3mg 군에서 65.7글자, 애플리버셉트 2mg 군에서 65.2글자였다. 평균 CSFT는 브롤루시주맙 6mg 군에서 453.1 μm, 브롤루시주맙 3mg 군에서 456.0 μm, 애플리버셉트 2mg 군에서 475.6 μm였다.

・BCVA 점수와 CSFT가 연구 포함 기준에 명시된 범위를 벗어난 2명의 대상이 있었다. 전체적으로, 브롤루시주맙 6mg 군의 14명의 대상자, 브롤루시주맙 3mg 군의 10명의 대상자, 애플리버셉트 2mg 군의 14명의 대상자는 CRC에 따라 베이스라인에 경증에서 중증 위험의 PDR이 있었다(Table 3-4).

Table 3-4 Baseline ocular characteristics for the study eye – Study B2301 and Study B2302 (FAS)

	Study B2301				Study B2302		
Baseline Characteristics	**Brolucizumab 3mg N=190**	**Brolucizumab 6mg N=189**	**Aflibercept 2mg N=187**	**Overall N=566**	**Brolucizumab 6mg N=179**	**Aflibercept 2mg N=181**	**Overall N=360**
DME present – m (%)	190 (100)	189 (100)	187 (100)	566 (100)	179 (100)	181 (100)	360 (100)
Study eye – m (%)							
n	190	189	187	566	179	181	360
OS	97 (51.1)	98 (51.9)	95 (50.8)	290 (51.2)	95 (53.1)	97 (53.6)	192 (53.3)
OD	93 (48.9)	91 (48.1)	92 (49.2)	276 (48.8)	84 (46.9)	84 (46.4)	168 (46.7)
Time since DME diagnosis (months)							
n	190	189	187	566	179	181	360
Mean ± SD	12.5 ± 30.82	9.4 ± 19.47	9.6 ± 24.17	10.5 ± 25.26	10.4 ± 16.56	9.9 ± 20.73	10.2 ± 18.75
Min - Max	0 - 295	0 - 116	0 - 238	0 - 295	0 - 99	0 - 180	0 - 180
Median	2.0	1.8	1.8	1.9	3.6	2.9	3.2
Time since DME diagnosis group – m (%)							
n	190	189	187	566	179	181	360
<= 3 months	114 (60.0)	120 (63.5)	110 (58.8)	344 (60.8)	85 (47.5)	92 (50.8)	177 (49.2)
> 3 - < 12 months	34 (17.9)	30 (15.9)	39 (20.9)	103 (18.2)	51 (28.5)	49 (27.1)	100 (27.8)
>= 12 months	42 (22.1)	39 (20.6)	38 (20.3)	119 (21.0)	43 (24.0)	40 (22.1)	83 (23.1)
BCVA (letters)							
n	190	189	187	566	179	181	360
Mean ± SD	65.7 ± 11.09	66.6 ± 9.67	65.2 ± 12.38	65.8 ± 11.10	66.0 ± 10.77	63.7 ± 11.70	64.9 ± 11.29
Min - Max	28 - 78	30 - 78	23 - 79	23 - 79	23 - 78	25 - 92	23 - 92
Median	69.0	69.0	69.0	69.0	70.0	65.0	68.0
CSFT (μm)							
n	190	189	187	566	179	180	359
Mean ± SD	456.0 ± 118.04	453.1 ± 123.42	475.6 ± 135.84	461.5 ± 126.11	481.1 ± 132.46	484.4 ± 134.58	482.7 ± 133.35
Min - Max	254 - 929	272 - 1023	258 - 1137	254 - 1137	299 - 992	264 - 1178	264 - 1178
Median	421.5	428.0	448.0	433.0	455.0	461.0	456.0

유효성결과

52주차에 BCVA에서 베이스라인으로부터의 변화 (1차 평가변수)

・연구 B2301은 1차 목표를 충족했으며 연구 대상 눈에서 52주차에 베이스라인으로부터 BCVA 변화의 1차 평가변수에 대해 브롤루시주맙 6mg 대 애플리버셉트 2mg의 비열등성을 확인했으며, 비열등성 마진은 4글자였다(p<0.001, 0.025의 단측 유의 수준에서 평가됨) (Table 3-5).

・1차 평가 변수에 대한 브롤루시주맙 3mg 대 애플리버셉트 2mg의 비열등성을 확인하지 못했다. 1차 평가 변수는 연구 대상 눈에서 BCVA에서 베이스라인으로부터 52주까지의 BCVA 변화였고 비열등성 마진은 4글자였다(p=0.027)

민감도 분석

・연구 대상 눈에서 52주차에 BCVA의 베이스라인으로부터의 변화를 FAS 및 MMRM을 사용하여 무작위로 결측을 가정하고 가설 테스트 결과의 견고성을 평가하기 위해 관찰된 데이터만 사용하여 분석했다. 이 분석은 단조 결측 데이터 시작 후 변화가 없다고 가정하는 결측/중단된 데이터의 대치/대체를 위한 LOCF 방법을 무작위 결측을 가정하는 MMRM으로 대체했다.

・MMRM을 사용한 연구 대상 눈에 대한 52주차에 BCVA의 베이스라인으로부터의 변화에 대한 브롤루시주맙 6mg 대 애플리버셉트 2mg의 비열등성은 -4글자 이상의 치료 차이에 대해 95% CI의 하한으로 확인되었고(LS 평균 차이는 -1.1글자, 95% CI: [-2.7, 0.5]), 이는 1차 분석의 견고함을 보여준다. 52주차에 BCVA에서 베이스라인으로부터의 변화에 대해 브롤

Table 3-5 **Best Corrected Visual Acuity (letters read): ANOVA results for change from baseline at Week 52 for the study eye (Full Analysis Set – LOCF)**

	Study B2301				Study B2302	
	Brolucizumab 3mg N=190	Brolucizumab 6mg N=189	Aflibercept 2mg N=187		Brolucizumab 6mg N=179	Aflibercept 2mg N=181
LS mean estimate (brolucizumab 3 mg vs aflibercept 2 mg)						
LS mean (SE)	7.3 (0.66)		10.6 (0.67)			
95% CI for LS mean	(6.0, 8.6)		(9.2, 11.9)			
LS mean estimate (brolucizumab 6 mg vs aflibercept 2 mg)						
LS mean (SE)		9.2 (0.57)	10.5 (0.57)		10.6 (0.66)	9.4 (0.66)
95% CI for LS mean		(8.1, 10.3)	(9.4, 11.7)		(9.3, 11.9)	(8.1, 10.7)
LS mean difference (Brolucizumab - Aflibercept)						
Difference (SE)	-3.3 (0.94)	-1.3 (0.81)			1.2 (0.94)	
95% CI for treatment difference	(-5.1, -1.4)	(-2.9, 0.3)			(-0.6,3.1)	
p-value for non-inferiority (4-letter margin) (1-sided)	0.227	<0.001			<0.001	

- Analyzed using ANOVA model with baseline BCVA categories (<=65, >65 letters), age categories (<65, >=65 years) and treatment as fixed effect factors.
- BCVA assessments after start of alternative DME treatment in the study eye are censored and replaced by the last value prior to start of this alternative treatment.
- Source: [Study B2301 Wk52-Table 11-1] and [Study B2302 Wk52-Table 11-1]

루시주맙 3mg 대 애플리버셉트 2mg의 비열등성은 달성되지 않았다(95% CI: [-5.1, -1.3]).

BCVA와 관련된 2차 유효성 평가변수

40주에서 52주까지의 기간 동안 베이스라인으로부터 BCVA의 평균 변화

- 두 연구 모두 첫 번째 주요 2차 평가변수에 대한 첫 번째 주요 2차 목표인 연구 대상 눈에서 40주차부터 52주차까찌의 기간 동안 BCVA의 평균 변화를 충족했으며, 4글자의 동일한 마진을 이용해 애플리버셉트 2mg 대비 브롤루시주맙 6mg의 비열등성을 입증했다(p<0.001, 단측 유의 수준 0.025에서 평가됨) (Table 3-6). 이 평가변수는 마지막 투여 관련 BCVA 평가의 시기를 고려하고 다른 치료 주기(q12w와 q8w)동안 BCVA 값의 잠재적 변동을 고려하여 1차 평가변수 평가 이전 기간 내 치료 효과의 일관성을 평가하기 위한 것이었다.

Table 3-6 **Best Corrected Visual Acuity (letters read): ANOVA results for average change from baseline over the period Week 40 through Week 52 for the study eye (Full Analysis Set – LOCF)**

	Study B2301				Study B2302	
	Brolucizumab 3mg N=190	Brolucizumab 6mg N=189	Aflibercept 2mg N=187		Brolucizumab 6mg N=179	Aflibercept 2mg N=181
LS mean estimate (brolucizumab 3 mg vs aflibercept 2 mg)						
LS mean (SE)	7.0 (0.63)		10.5 (0.64)			
95% CI for LS mean	(5.8, 8.3)		(9.2, 11.7)			
LS mean estimate (brolucizumab 6 mg vs aflibercept 2 mg)						
LS mean (SE)		9.0 (0.53)	10.5 (0.53)		10.3 (0.62)	9.4 (0.62)
95% CI for LS mean		(7.9, 10.0)	(9.4, 11.5)		(9.1, 11.5)	(8.2, 10.6)
LS mean difference (Brolucizumab - Aflibercept)						
Difference (SE)	-3.5 (0.90)	-1.5 (0.75)			0.9 (0.88)	
95% CI for treatment difference	(-5.2, -1.7)	(-3.0, -0.0)			(-0.9, 2.6)	
p-value for non-inferiority (4-letter margin) (1-sided)		<0.001			<0.001	
p-value for superiority (1-sided)					0.164	

- 1차 평가 변수인 연구 대상 눈에서 52주차에 베이스라인으로부터 BCVA 변화(Table 3-5)에 대해 브롤루시주맙 3mg 대 애플리버셉트 2mg의 비열등성을 확인하지 않았기 때문에 브롤루시주맙 3mg 대 애플리버셉트 2mg의 비열등성 가설은 첫 번째 주요 2차 평가변수인 연구 대상 눈에서 40주차부터 52주차까지 기간 동안 BCVA의 베이스라인으로부터의 평균 변화에 대해 테스트되지 않았다.

40주에서 52주까지의 기간 동안 BCVA의 베이스라인으로부터의 평균 변화에 대한 민감도 분석

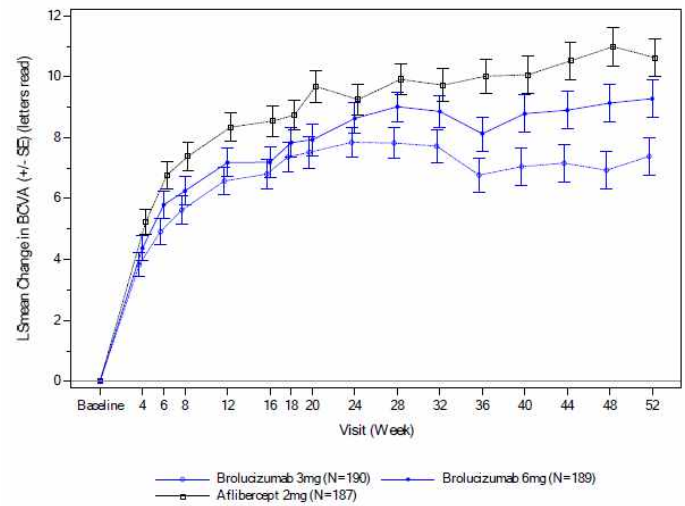
- 통계적 모델에 대한 민감도 분석과 주요 2차 추정에 대한 전가 가정이 수행되었다. 연구 대상 눈에서 52주차에 BCVA의 베이스라인으로부터의 평균 변화를 FAS 및 MMRM을 사용하여 무작위로 결측을 가정하고 가설 테스트 결과의 견고성을 평가하기 위해 관찰된 데이터만 사용하여 분석했다.
- 첫 번째 주요 2차 평가변수에 대해 애플리버셉트 2mg 대비 브롤루시주맙 6mg의 비열등성은 -4글자 이상의 치료 차이에 대해 95% CI의 하한으로 확인되었다(LS 평균 차이는 -1.3글자, 95% CI: [-2.7, 0.2).

BCVA와 관련된 기타 2차 유효성 평가변수

최대 52주에 베이스라인으로부터 베이스라인 이후 방문까지의 BCVA의 변화

- 두 연구 모두에서 각 치료 군에서 24주차까지 빠른 개선이 관찰되었으며, 이 효과는 52주차까지 유지되었다(Figure 11-5).

Figure 11-5 BCVA (letters read): line plot of LS mean change (+/- SE) from baseline by visit for the study eye (FAS – LOCF)



- 각 방문 시 BCVA에서 베이스라인으로부터 관찰된 LS 평균 변화는 최대 52주차까지의 베이스라인 이후 모든 방문에서 애플리버셉트 2mg 군과 비교하여 브롤루시주맙 치료 군에서 수치적으로 더 낮은 증가를 보여주었다. BCVA의 개선은 52주차까지의 모든 베이스라인 이후 방문에서 브롤루시주맙 3mg 군과 비교하여 브롤루시주맙 6mg 군에서 더 컸다.
- 전반적으로, 브롤루시주맙 치료 군 대상자는 이 단계의 연장된 치료 간격에도 불구하고 부하 단계 동안 일정한 시력 개선을 나타내어 q6w 요법 연구 설계의 적절성을 입증했다.
- 4주차부터 52주차까지, 20주차부터 52주차까지, 그리고 28주부터 52주차까지 기간 동안 BCVA의 베이스라인으로부터의 평균 변화는 두 연구에서 Table 3-8에 제시되어 있다. B2301 연구에서 애플리버셉트 2mg 군 대비 브롤루시주맙 6mg 군에서 BCVA의 베이스라인으로부터 LS 평균 변화에 대한 모든 평가변수 수치적으로 낮은 값들은 임상적으로 관련 있는 차이로 간주되지 않았다.

베이스라인에서 ≥5, ≥10 및 ≥15 ETDRS 문자의 BCVA를 얻은 대상자의 비율

- 두 연구 모두에서, 연구 대상 눈의 BCVA에서 베이스라인으로부터 5글자 이상 얻었거나 BCVA ≥84 글자에 도달한 대상자의 비율은 할당된 부하 용량 후 각 치료 군에서 베이스라인으로부터 눈에 띄게 증가했고, 이후 52주차까지 비교적 안정적으로 유지되었다.
- 연구 대상 눈의 BCVA에서 베이스라인으로부터 15글자 이상 얻었거나 BCVA ≥84 글자에 도달한 대상자의 비율은 할당된 부하 용량 후 각 치료 군에서 베이스라인으로부터

눈에 띄게 증가했고, 이후 52주차까지 비교적 안정적으로 유지되었다(Table 3-7). BCVA에서 베이스라인으로부터 ≥15글자를 얻었거나 BCVA ≥84 글자에 도달한 대상자의 비율은 애플리버셉트 2mg 군과 브롤루시주맙 6mg 군에서 일반적으로 유사했지만 브롤루시주맙 3mg 군에서는 조금 낮았다. 52주에, BCVA에서 베이스라인으로부터 15글자 이상 얻었거나 BCVA ≥84 글자에 도달한 대상자의 비율은 4.1% (95% CI: [-16.0, 5.9])였고 브롤루시주맙 6mg에서 애플리버셉트 2mg 군 대비 더 낮았다 (36.0% vs. 41.1%). 브롤루시주맙 3mg 군에서는, 그 차이는 6.2%(95% CI: [-16.0, 3.6])이었고 애플리버셉트 2mg 군 (33.5% vs. 39.8%) 대비 더 낮았다(Table 3-8).

Table 3-8 Study B2301 and Study B2302: efficacy outcomes related to BCVA up to Week 52

		Study B2301					Study B2302		
		Brolucizumab		Aflibercept	Brolucizumab - Aflibercept		Brolucizumab	Aflibercept	Brolucizumab - Aflibercept
Endpoint	At week	3 mg (N=190)	6 mg (N=189)	2 mg (N=187)	3 mg Difference (95% CI)	6 mg Difference (95% CI)	6 mg (N=179)	2 mg (N=181)	6 mg Difference (95% CI)
Average change from baseline in BCVA over the period Week 4 through Week 52	4 - 52	6.7	7.8	9.0	-2.3 (-3.6, -1.1)	-1.2 (-2.5, -0.0)	9.1	8.4	0.8 (-0.6, 2.1)
Average change from baseline in BCVA over the period Week 20 to Week 52	20 - 52	7.3	8.7	10.0	-2.8 (-4.2, -1.3)	-1.4 (-2.7, 0.0)	10.1	9.3	0.8 (-0.9, 2.4)
Average change from baseline in BCVA over the period Week 28 to Week 52	28 - 52	7.2	8.8	10.2	-3.0 (-4.5, -1.5)	-1.4 (-2.8, 0.0)	10.1	9.4	0.8 (-0.9, 2.5)
Average change from baseline in BCVA over the period Week 40 to Week 52 – LS mean (SE) [1]	40 - 52		9.0 (0.53)	10.5 (0.53)		-1.5 (-3.0, -0.0) p<0.001 (S)	10.3 (0.62)	9.4 (0.62)	0.9 (-0.9, 2.6) p<0.001 (S) p=0.164* (NS)
		7.0 (0.63)		10.5 (0.64)	-3.5 (-5.2, -1.7) p=NA				
% of patients who gained ≥15 letters of BCVA from baseline or BCVA ≥84 letters [2]	52		36.0	40.1		-4.1 (-13.3, 5.9)	46.8	37.2	9.6 (-0.4, 20.2)
		33.5		39.8	-6.2 (-16.0, 3.6)				

・두 연구의 결과는 시간에 따른 브롤루시주맙 6mg의 BCVA 획득에 있어 지속된 효과를 확인하며 이는 1차와 첫 번째 주요 2차 평가변수에서 평가된 것과 같이 애플리버셉트 2mg 군과 유사했다.

베이스라인으로부터 BCVA에서 ≥5, ≥10 및 ≥15 글자의 획득을 달성하거나 BCVA ≥84 글자에 도달하는 시간

・베이스라인의 BCVA에서 ≥5/10/15글자의 획득을 달성하거나 연구 B2301 및 연구 B2302에서 BCVA ≥84글자에 도달하는 중간 값은 에 요약되어 있다.

・전반적으로, 베이스라인의 BCVA에서 ≥10 또는 ≥15글자의 증가에 달성하거나 브롤루시주맙 6mg 군에서 BCVA ≥84글자에 도달하는데 걸리는 시간의 중앙 값은 브롤루시주맙 3mg 군 대비 브롤루시주맙 6mg 군에서 더 짧았고 이는 애플리버셉트 2mg 군과 유사했다(Table 3-7)

Table 3-7 Study B2301 and Study B2302: Best Corrected Visual Acuity (letters read): median time to first achieving a gain of at least 5/10/15 letters in BCVA from baseline or reaching BCVA at least 84 letters (FAS)

	Study B2301			Study B2302	
Endpoint	Brolucizumab 3 mg N=190	Brolucizumab 6 mg N=189	Aflibercept 2 mg N=187	Brolucizumab 6 mg N=179	Aflibercept 2 mg N=181
Median time (weeks) to first achieving a gain of ≥5 letters in BCVA from baseline or reaching ≥84 letters (95% CI)	6.1 (5.9, 7.3)	6.1 (4.9, 6.3)	6.1 (5.1, 6.6)	5.3 (4.4, 6.3)	6.0 (4.7, 6.3)
Median time (weeks) to first achieving a gain of ≥10 letters in BCVA from baseline or reaching ≥84 letters (95% CI)	17.9 (14.4, 20.4)	15.1 (12.0, 18.7)	12.9 (11.1, 18.0)	11.9 (8.1, 17.6)	12.1 (9.0, 15.1)
Median time (weeks) to first achieving a gain of ≥15 letters in BCVA from baseline or reaching ≥84 letters (95% CI)	40.1 (24.4, NE)	31.1 (23.7, 41.1)	32.0 (20.6, 48.1)	24.1 (18.1, 31.4)	20.1 (18.1, 25.1)

용법 용량과 관련된 2차 유효성 평가변수

52주차에 q12w 치료 상태를 유지하는 대상자의 비율

- 나머지 주요 2차 평가변수는 36주차에 q12w에 적합한 환자 내(브롤루시주맙 치료 군만)에서 52주차에 q12w를 유지한 환자의 비율과 52주차에 q12w를 유지한 대상자의 비율로 정의되었다.
- 브롤루시주맙 6mg 군에서 52주차에 q12w로 유지된 대상자의 비율(95% CI)은 55.1%(46.9, 62.5)였다. 초기 q12w 주기 동안(36주에 q12w에 적합한 대상자) q8w가 필요하지 않은 98명의 대상자 내에서, 52주차에 q12w를 유지하는 브롤루시주맙 6mg 군의 환자 비율은 87.6%(78.8, 93.0)이었다. 브롤루시주맙 3mg 군에서 52주차에 q12w를 유지하는 대상자의 비율은 47.4%(39.3, 55.1)이었다. 초기 12w 주기 동안(36주차에 q12w에 적합한 대상자) q8w가 필요하지 않은 82명의 대상자 내에서 52주차에 q12w를 유지하는 브롤루시주맙 3mg 군의 대상자 비율은 87.0%(77.2, 92.8) 이었다(Table 3-10).
- 브롤루시주맙 6mg을 투여 받은 환자의 절반 이상이 52주차에 q12w를 유지했으며, 이는 브롤루시주맙 6mg이 환자의 치료 및 모니터링 부담을 줄일 수 있다는 가능성을 뒷받침한다.

Table 3-10 Study B2301 and Study B2302: Time-to-first q8w treatment need: summary for brolucizumab subjects by DAA visit within those subjects with no q8w-need during the initial q12w cycle (FAS – Efficacy/Safety approach)

	Study B2301					Study B2302				
Time (week)	Number of subjects with first q8w-need at the visit	Number of subjects under q8w-need risk at this visit	Number censored at the visit	Prob. of remaining on q12w (survival)	95% CI for probability of remaining on q12w	Number of subjects with first q8w-need at the visit	Number of subjects under q8w-need risk at the visit	Number censored at the visit	Prob. of remaining on q12w (survival)	95% CI for probability of remaining on q12w
Brolucizumab 3 mg (N=82)										
36	0	82	5	1	NA, NA					
48	10	77	0	0.870	0.772, 0.928					
Brolucizumab 6 mg (N=98)						**Brolucizumab 6 mg (N=87)**				
36	0	98	9	1	NA, NA	0	87	6	1	NA, NA
48	11	89	0	0.876	0.788, 0.930	4	81	0	0.951	0.874, 0.981

Censored: subjects are considered to no longer be under risk for a q8w-need identification at later visits.
Efficacy/Safety approach: censored data attributable to lack of efficacy and/or safety are imputed with q8w-need = Yes at the next disease activity assessment visit.
Source: [Study B2301 Wk52-Table 11-6] and [Study B2302 Wk52-Table 11-6]

q8w 치료가 필요한 상태

- 연구 B2301에 대해 사전 지정된 방문(32주, 36주, 48주)에서만 각 치료 군에서 q8w 필요를 식별하기 위해 질병 활성도 평가(Disease activity assessments, DAA)를 수행했다.
- 각 치료 군에서 마지막 활성 주사 후 8주째인 첫 번째 DAA 방문(32주차)에서 조사자가 평가한 q8w 치료가 필요한 대상자의 비율은 애플리버셉트 2mg(27.8%)군 대비 브롤루시

Table 3-11 Study B2301 and Study B2302: q8w treatment need: number (%) of subjects with q8w treatment need as assessed by the investigator at first DAA visit (FAS – Observed)

	Study B2301			Study B2302	
Visit - Week 32	Brolucizumab 3 mg N=190	Brolucizumab 6 mg N=189	Aflibercept 2 mg N=187	Brolucizumab 6 mg N=179	Aflibercept 2 mg N=181
Proportion of subjects - n/M (%)	35/155 (22.6)	32/159 (20.1)	45/162 (27.8)	40/165 (24.2)	66/166 (39.8)
95% CI [1]	(16.3, 30.0)	(14.2, 27.2)	(21.0, 35.3)	(17.9, 31.5)	(32.3, 47.6)
Comparison of Brolucizumab 3 mg vs. Aflibercept [2]					
Proportion estimates (%)	22.5		27.8		
Difference - %	-5.3				
95% CI for treatment difference	(-14.7, 4.2)				
Comparison of Brolucizumab 6 mg vs. Aflibercept [2]					
Proportion estimates (%)		20.1	27.8	24.2	39.9
Difference - %		-7.8		-15.7	
95% CI for treatment difference		(-17.5, 1.8)		(-25.6, -6.0)	

주맙 3mg(22.6%) 군과 브롤루시주맙 6mg(20.1%)에서 더 낮았다. 브롤루시주맙 6mg 군과 애플리버셉트 2mg 군의 추정된 치료 차이는 -7.8%(95% CI: [-17.5, 1.8])이었으며 브롤루시주맙이 유리했다. 브롤루시주맙 3mg 군과 애플리버셉트 2mg 군 간에 차이는 -5.3%(95% CI: [-14.7, 4.2])였고 이 또한 브롤루시주맙에 더 유리했다(Table 3-11).

・36주 DAA 방문에서 조사자가 평가한 q8w 치료가 필요한 대상자의 비율은 애플리버셉트 2mg 군(22.0%) 대비 브롤루시주맙 6mg 군(29.8%)에서 약간 더 높았다. 그러나 36주 DAA 방문은 브롤루시주맙 6mg 군의 대부분의 대상자는 마지막 활성 용량 후 12주였고 애플리버셉트 2mg 군에서는 마지막 활성 용량 후 4주였다(Table 3-12). 브롤루시주맙 3mg 군에서, 조사자에 의해 q8w 치료가 필요했던 대상자의 비율은 애플리버셉트 2mg 군(22.0%) 대비 브롤루시주맙 3mg 군(39.2%)에서 더 높았다. 48주 DAA 방문에서 조사자에 의해 q8w 치료가 필요한대상자의 비율은 브롤루시주맙 6mg 군(23.2%)와 애플리버셉트 2mg 군(21.0%)에서 유사했고 그러므로 q12w 치료 요법의 적절성을 입증한다. 이 비율은 브롤루시주맙 3mg 군(28.8%)에서 조금 더 높았다.

Table 3-12 Study B2301 and Study B2302: DAA: number (%) of subjects with q8w treatment need as assessed by the investigator by DAA visit (FAS – Observed)

		Study B2301			Study B2302	
Visit		Brolucizumab 3 mg N=190	Brolucizumab 6 mg N=189	Aflibercept 2 mg N=187	Brolucizumab 6 mg N=179	Aflibercept 2 mg N=181
Week 32	Proportion of subjects - n/M (%)	35/155 (22.6)	32/159 (20.1)	45/162 (27.8)	40/165 (24.2)	66/166 (39.8)
	95% CI	(16.3, 30.0)	(14.2, 27.2)	(21.0, 35.3)	(17.9, 31.5)	(32.3, 47.6)
Week 36	Proportion of subjects - n/M (%)	60/153 (39.2)	48/161 (29.8)	36/164 (22.0)	54/161 (33.5)	48/162 (29.6)
	95% CI	(31.4, 47.4)	(22.9, 37.5)	(15.9, 29.1)	(26.3, 41.4)	(22.7, 37.3)
Week 48	Proportion of subjects - n/M (%)	44/153 (28.8)	35/151 (23.2)	33/157 (21.0)	30/147 (20.4)	48/148 (32.4)
	95% CI	(21.7, 36.6)	(16.7, 30.7)	(14.9, 28.2)	(14.2, 27.8)	(25.0, 40.6)

해부학과 관련된 2차 유효성 평가변수

CSFT

・중심 황반의 주요 해부학적 매개변수이며 중심와를 중심으로 하는 1mm 원형 영역의 평균 두께로 정의되며 Bruch's 막에서 내부 제한막까지 측정된다. CSFT의 현저한 감소가 연구 대상 눈에 대해 40주차부터 52주차까지의 기간 동안 CSFT에서 베이스라인으로부터 평균 변화에 대한 결과에서 나타난 바와 같이 모든 치료 군에서 관찰되었다(Table 3-13).

・CSFT의 베이스라인으로부터의 LS 평균 변화는 브롤루시주맙 6mg 군에서 -159.5 μm, 애플리버셉트 2mg 군에서 -158.1 μm였으며 추정된 차이는 -1.4 μm(95% CI: [-17.9, 15.0])이었다. 브롤루시주맙 3mg 군과 애플리버셉트 2mg 군의 추정된 차이는 4.9 μm (95% CI: [-12.3, 22.1])이었다.

Table 3-13 Study B2301 and Study B2302: efficacy outcomes related to anatomical parameters up to Week 52

		Study B2301					Study B2302		
		Brolucizumab		Aflibercept	Brolucizumab - Aflibercept		Brolucizumab	Aflibercept	Brolucizumab - Aflibercept
Efficacy outcome	At week	3 mg (N=190)	6 mg (N=189)	2 mg (N=187)	3mg Difference (95% CI)	6mg Difference (95% CI)	6 mg (N=179)	2 mg (N=181)	6mg Difference (95% CI)
Change from baseline in CSFT (um) – LS mean (SE) [1]	40-52		-159.5 (5.88)	-158.1 (5.91)		-1.4 (-17.9, 15.0) p = NA	-187.1 (6.91)	-157.7 (6.89)	-29.4 (-48.6, -10.2) p = 0.001 (S)
		-153.0 (6.14)		-157.9 (6.19)	4.9 (-12.3, 22.1)				
% Presence of SRF and/or IRF[2]	52		60.4	73.5		-13.2 (-23.2, -3.8) p = NA	54.5	72.9	-18.4 (-28.5, -8.3) p = NA
		59.5		73.6	-14.1 (-23.3, -4.6) p = NA				

· 일반적으로 SD-OCT를 통해 평가된 <280 μm의 CSFT는 중추 관련 황반 부종이 없는 것으로 간주되었다. CSFT가 <280 μm인 대상자의 비율은 할당된 부하 용량에 따라 각 치료 군에서 베이스라인으로부터 크게 증가했고, 이후 각 치료 군에서 비교적 안정적으로 유지되었다. 52주까지의 첫번째 치료 투여로부터 CSFT <280 μm의 대상자 비율은 브롤루시주맙 6mg과 3mg 군에서 애플리버셉트 2mg 군 대비 더 높았고, 52주에 CSFT<280 μm는 브롤루시주맙 6mg과 3mg 군에서 54.0%와 48.4%의 대상자였고 애플리버셉트 2mg 군에서 40.1%였다.

망막하액 (SRF)과 망막내액 (IRF) 상태

· 52주차에 연구 대상 눈에 SRF 및/또는 IRF가 존재하는 대상자의 비율이 애플리버셉트 2mg 군(73.3%) 대비 브롤루시주맙 6mg (60.3%)과 3mg(59.5%)에서 관찰되었다. 브롤루시주맙 6mg 군에 대해 브롤루시주맙과 애플리버셉트 군 간에 추정된 차이는 -13.2% (95% CI: [-23.2, -3.8])였고, 브롤루시주맙 3mg 군에서는 -14.1(95% CI: [-23.3, -4.6])였다(Table 3-13). 브롤루시주맙 군의 유지 단계 동안, 연구 대상 눈에 SRF 및/또는 IRF가 있는 대상자의 비율은 52주차를 제외하고 브롤루시주맙 3mg 군 대비 모든 방문에서 브롤루시주맙 6mg 군에서 더 낮았다(Figure 14.2-6.2, 14.2-6.3).

Figure 14.2-6.2 (Page 1 of 1)
Intraretinal Fluid (IRF) status in the central subfield: proportion of subjects with presence of IRF in the study eye by visit
Full Analysis Set - LOCF

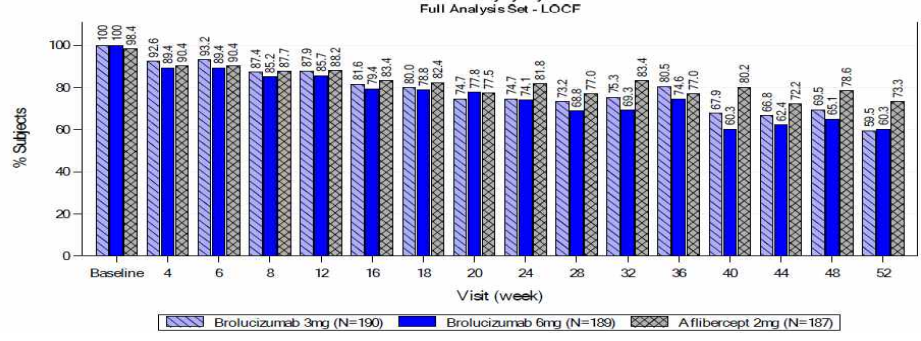
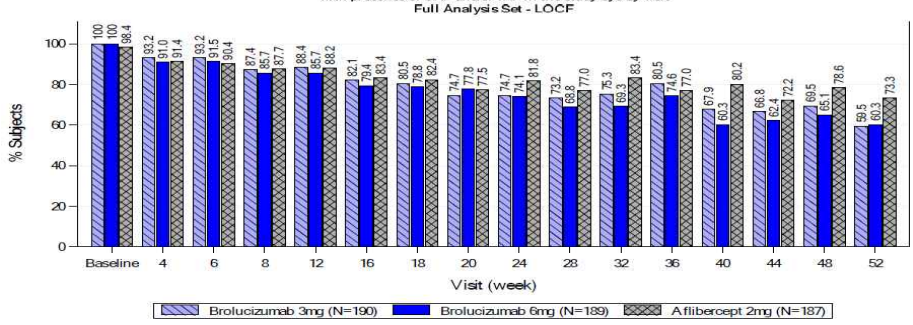


Figure 14.2-6.3 (Page 1 of 1)
Subretinal Fluid (SRF) and Intraretinal Fluid (IRF) status in the central subfield: proportion of subjects with presence of SRF and/or IRF in the study eye by visit
Full Analysis Set - LOCF



・두 연구에서 망막액(SRF 및/또는 IRF)이 있는 대상자의 비율이 치료 할당에 따른 치료 간격에 따른 변동과 함께 거의 모든 베이스라인 이후 방문에서 모든 치료 군에서 관찰되었다. 양쪽 군에서 부하와 유지 기간 동안 망막액 변동에서 관찰된 패턴은 BCVA와 CSFT 분석에서 관찰된 패턴과 일관되었다. 초기 q12w 주기의 끝인 36주차에 SRF 와/또는 IRF가 있던 대상자의 비율은 각 군에서 매우 유사했던 반면, 브롤루시주맙 6mg 군에서 전반적으로 더 적은 수의 IVT 주사와 함께 40주에서 52주차까지 망막액이 있는 대상자의 비율은 브롤루시주맙 6mg 군(범위 54-65%)에서 애플리버셉트 2mg 군(71-80% 범위)일관적으로 더 낮게 관찰되었다.

52주차 형광안저 혈관 조영술 누출의 존재

・모든 대상자들은 베이스라인에서 형광안저 혈관 조영술에서 누출이 있었다. 두 연구 모두에서 52주차에 애플리버셉트 2mg 군 대비 브롤루시주맙 치료 군의 연구 대상 눈에서 형광안저 혈관 조영술의 누출을 가진 대상자의 비율이 더 낮았고, 이는 브롤루시주맙 치료 군에서의 이점을 나타낸다.

・52주차에 브롤루시주맙 6mg (57.4%)와 3mg (60.3%) 군이 애플리버셉트 2mg 군(75.3%)와 비교했을 때 연구 대상 눈에서 형광안저 혈관 조영술의 누출이 된 대상자의 비율이 더 낮았다. 브롤루시주맙과 애플리버셉트 군 간의 추정된 차이는 브롤루시주맙 6mg 군에 대해 -18.2% (95% CI: [-27.0, -8.1%])였고, 브롤루시주맙 3mg 군에서 -15.2% (95% CI: [-24.0, -5.6])이었으며 브롤루시주맙 군에서 더 적은 수의 IVT 주사가 투여되었다.

환자 보고 결과와 관련된 2차 유효성 평가변수 분석: VFQ-25

・28주차에 VFQ-25 전체 점수(복합 점수)의 개선은 점수의 베이스라인으로부터의 변화에 의해 평가되었고 치료 군에 걸쳐 비슷했다(Table 3-14). 28주차에, LS 평균 차이는 브롤루시주맙 6mg 군에서 -1.9 (95% CI: [-4.2, 0.3])였고 브롤루시주맙 3mg 군에서 -0.9 (95% CI: [-3.0, 1.2])였다. 52주차에, VFQ-25 전체 점수에서 유사한 개선이 관찰되었고, 이는 전체 치료 군에 걸쳐 유사했다 (LS 평균 차이는 브롤루시주맙 6mg 군에서 -1.0, 95% CI: [-3.4, 1.4], 브롤루시주맙 3mg 군에서 -2.3, 95% CI: [-4.7, 0.1]).

Table 3-14 Study B2301 and Study B2302: VFQ-25 overall scores - ANCOVA for change from Baseline by visit (FAS - Observed)

	Study B2301			Study B2302	
Composite score	**Brolucizumab 3 mg N=190**	**Brolucizumab 6 mg N=189**	**Aflibercept 2 mg N=187**	**Brolucizumab 6 mg N=179**	**Aflibercept 2 mg N=181**
Week 28					
n	165	173	168	166	168
LS mean estimate (brolucizumab 3 mg vs aflibercept 2 mg)	6.2		7.1		
LS mean estimate (brolucizumab 6 mg vs aflibercept 2 mg)		5.9	7.9	5.9	6.1
LS mean difference (95% CI) (brolucizumab – aflibercept)	-0.9 (-3.0, 1.2)	-1.9 (-4.2, 0.3)		-0.2 (-2.3, 1.9)	
Week 52					
n	151	148	157	143	150
LS mean estimate (brolucizumab 3 mg vs aflibercept 2 mg)	5.4		7.7		
LS mean estimate (brolucizumab 6 mg vs aflibercept 2 mg)		7.1	8.1	9.1	6.5
LS mean difference (95% CI) (brolucizumab - aflibercept)	-2.3 (-4.7, 0.1)	-1.0 (-3.4, 1.4)		2.5 (0.2, 4.8)	

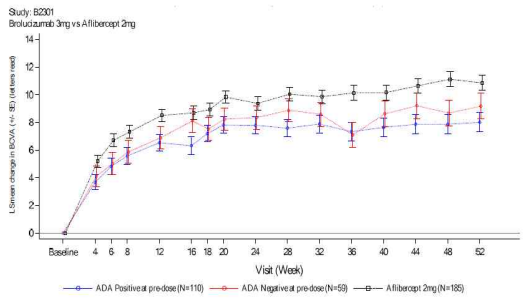
유효성과 관련된 면역원성 평가

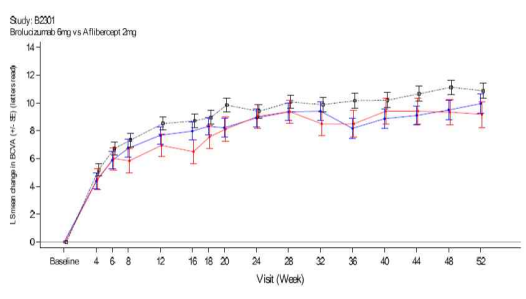
・항브롤루시주맙 항체는 임상적 유효성과 관련이 없었다.

・BCVA 반응은 투여 첫 12주 동안 브롤루시주맙 6mg을 투여 받은 대상자보다 브롤루시

주맙 3mg을 투여 받은 대상자에서 전반적으로 더 낮았다. 그러나 각 용량 수준 내에서 첫 12주 동안의 BCVA는 투여 전 ADA 양성인 대상자와 투여 전 ADA 음성인 대상자 간에 비슷했다(Figure 5-1).

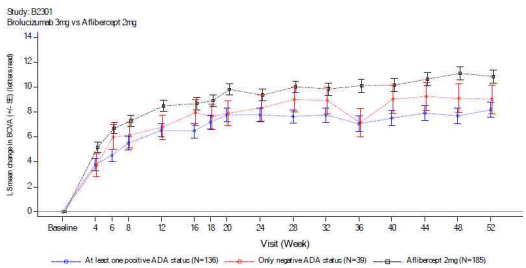
Figure 5-1 Pre-existing ADA status and BCVA (letters read) from baseline visit in subjects with DME with no AESI in the study eye





· 유사하게, 베이스라인으로부터 BCVA 변화에 대해 nAb를 포함한 ADA 상태의 효과는 52주차에 1차 평가변수에서 평가될 수 있다. 전반적으로 ADA 양성인 대상자에 대한 BCVA의 베이스라인으로부터 평균 변화의 시간 경과(Figure 5-5), 통합 치료 유도 또는 치료 강화 ADA 상태(Figure 5-3) 또는 통합 Nab 양성은 ADA 상태(Figure 5-4)가 BCVA에 부정적인 영향을 미쳤음을 제공하지 않는다.

Figure 5-5 ADA positivity at Week 52 and BCVA (letters read) from baseline visit in subjects with DME with no AESI in the study eye



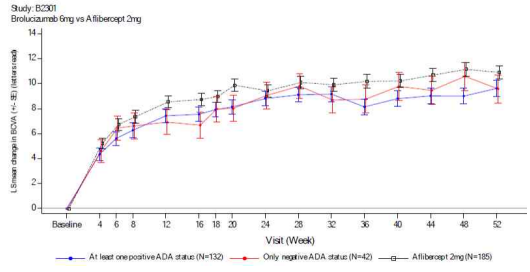
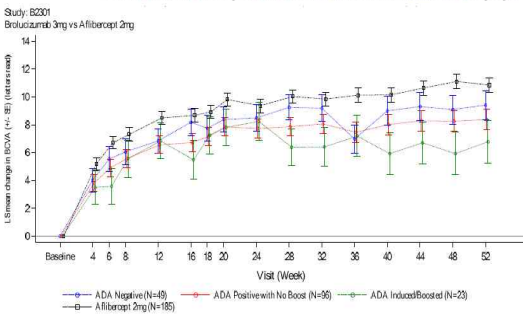


Figure 5-3 Integrated ADA status at Week 52 and BCVA (letters read) from baseline visit in subjects with DME with no AESI in the study eye



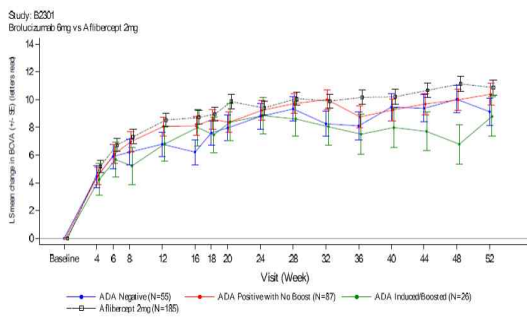
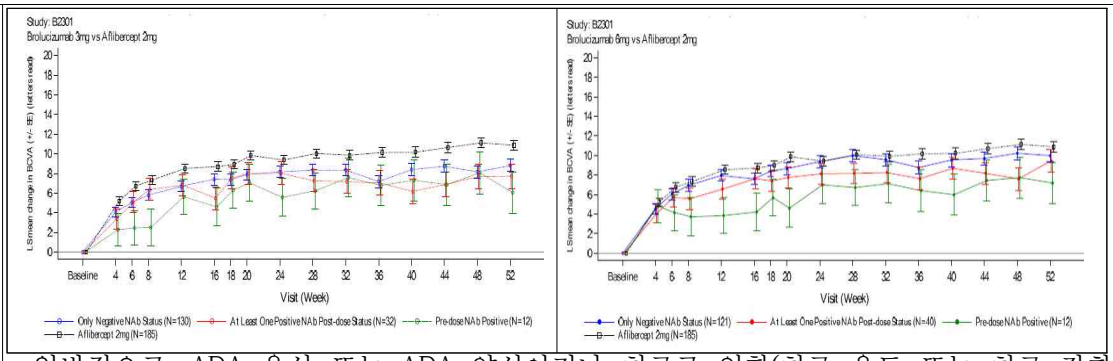


Figure 5-4 Integrated nAb status at Week 52 and BCVA (letters read) from baseline visit in subjects with DME with no AESI in the study eye



・일반적으로, ADA 음성 또는 ADA 양성이거나 치료로 인한(치료 유도 또는 치료 강화) ADA 또는 Nabs를 가진 대상자 간에 베이스라인으로부터의 BCVA 변화는 광범위하게 유사했는데 이는 ADA 상태가 브롤루시주맙에 대해 베이스라인으로부터의 BCVA 변화에 직접적인 영향을 미치지 않았음을 시사한다.

하위 모집단의 결과 비교

1차 분석 접근 방식을 적용한 2개의 3상 연구 각각에 대해 FAS에서만 1차 및 주요 2차 유효성 평가변수에 대해 다음 하위군 분석을 수행했다.

- 연령 범주 (<65, ≥65 세)
- 성별 (남성, 여성)
- 당뇨 유형(1형, 2형)
- 베이스라인 HbA1c (<7.5, ≥7.5%)
- 베이스라인 BCVA 범주 (≤65, >65 글자)
- DME 기간 (≤3, >3-<12, ≥12 개월)
- CRC에 따라 DME 유형 (국소, 확산)
- 베이스라인 CSFT (<450, ≥450-<650, ≥650 μm)
- 베이스라인에서 IRF 상태 (있음, 없음)
- 베이스라인에서 SRF 상태 (있음, 없음)

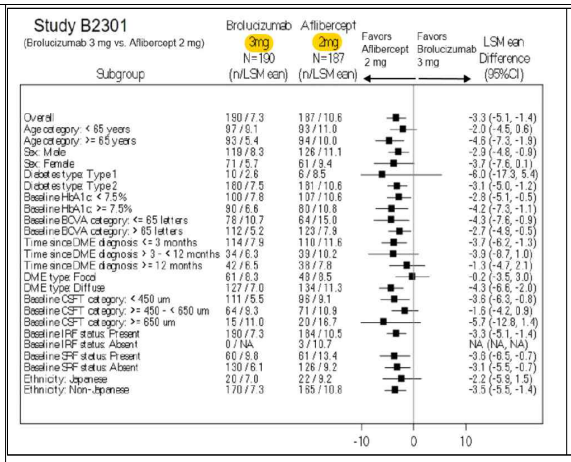
52주차에 BCVA에서 베이스라인으로부터의 변화에 대한 하위군 분석

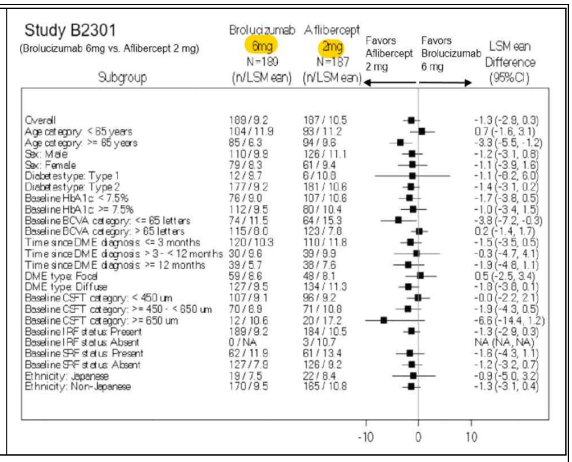
・서로 다른 대상자의 범주에 걸친 치료 효과의 내적 일치성을 평가하기 위해 FAS를 사용하여 1차 유효성 평가변수에 대해 일련의 하위군 분석을 수행했다.

・연구 B2301에서 하위군 분석은 각 하위군에서 브롤루시주맙 6mg을 사용하여 BCVA에서 임상적으로 의미 있는 이득을 보여주었다. 하위군에 따른 브롤루시주맙 6mg과 애플리버셉트 2mg 군 간의 LS 평균 차이는 일반적으로 전체 모집단에 대해 추정된 것과 일치했다. '연령 범주: ≥65세 -3.3글자, 95% CI: [-5.5, -1.2])와 '베이스라인 BCVA 범주: ≤65글자 -3.8글자, 95% CI: [-7.2, -0.3])'의 애플리버셉트 2mg 군에서 관찰된 눈에 띄게 높은 차이를 가진 하위군을 제외하고 대부분의 하위군에서 CI 간격을 기반으로 한 군 간에 차이가 없었다(Figure 3-5). 유사하게, 하위군 별 브롤루시주맙 3mg과 애플리버셉트 2mg 군 간의 LS 평균 차이는 일반적으로 전체 모집단에 대해 추정된 것과 일치하였고, 애플리버셉트에 유리한 치료 차이를 보여주었다.

・두 연구 모두에서 1형 당뇨를 가진 대상자의 비율이 매우 낮았기 때문에 이 하위군의 분석에 대한 결론을 이끌어내지 못했다.

Figure 3-5 **Study B2301 and Study B2302: BCVA (letters read): Forest plot of ANOVA results for change from baseline at Week 52 for the study eye by subgroup of interest (FAS – LOCF)**	

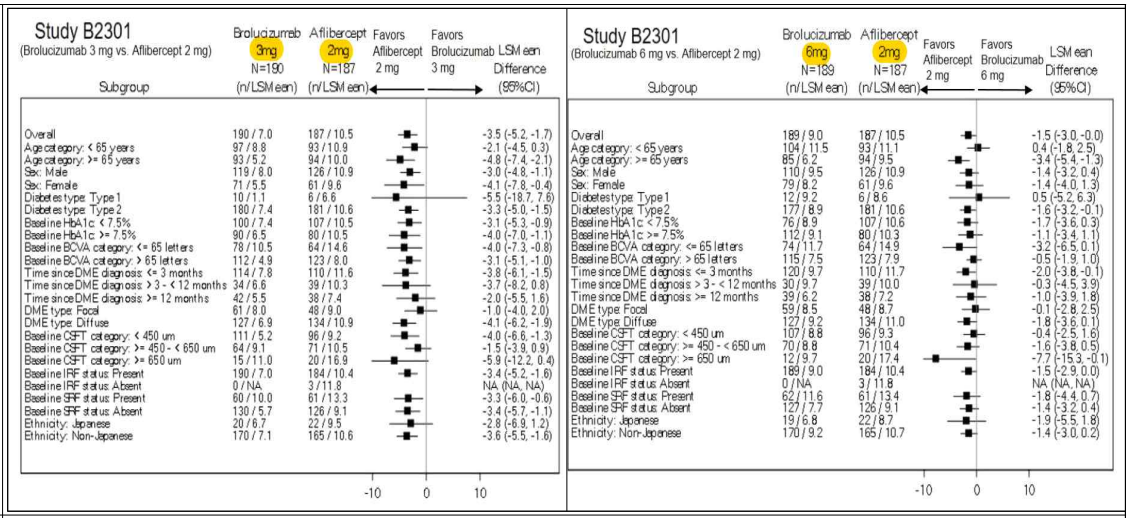




40주에서 52주까지의 기간 동안 BCVA에서 베이스라인으로부터의 변화에 대한 하위군 분석

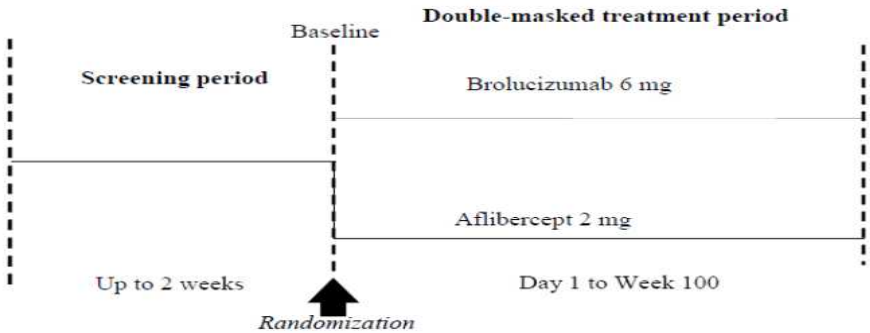
- 두 연구에서 서로 다른 대상자 범주(예: 성별 및 당뇨 유형)에 걸친 치료 유효성의 내적 일치성을 평가하기 위해 FAS를 사용하여 첫 번째 주요 2차 평가변수에 대해 일련의 하위 군 분석을 수행했다. 베이스라인에서 IRF가 없는 대상자의 하위 군은 자격을 갖춘 대상자의 수가 매우 적기 때문에 분석할 수 없었다. 연구 대상 눈에 대한 40주차부터 52주차까지 기간 동안 BCVA의 베이스라인으로부터의 변화에 대한 ANOVA 결과는 전반적으로 두 연구에서 하위 군 별 브롤루시주맙과 애플리버셉트 군 간의 LS 평균 차이는 일반적으로 40주차부터 52주차까지의 기간 동안 전체 인구에서 추정된 것과 일치했다.
- 연구 B2301에서 하위 군 분석은 각 하위 군에서 브롤루시주맙을 사용한 BCVA에서 임상적으로 의미 있는 이득을 보여주었다. 하위 군별 브롤루시주맙 6mg과 애플리버셉트 2mg 군 간의 LS 평균 차이는 일반적으로 전체 모집단에 대해 추정된 것과 일치했고, 애플리버셉트에 유리한 작은 치료 차이를 보였다(Figure 3- 6). '연령 범주: ≥65세 (-3.4 글자, 95% CI: [-5.4, -1.3])와 '베이스라인 CSFT 범주: ≤650 m 자 (-7.7글자, 95% CI: [-15.3, -0.1])'의 애플리버셉트 2mg 군에서 관찰된 눈에 띄게 높은 차이를 가진 하위 군을 제외하고 대부분의 하위 군에서 CI 간격을 기반으로 유사한 차이를 보였다. 유사하게, 하위 군 별 브롤루시주맙 3mg과 애플리버셉트 2mg 군 간의 LS 평균 차이는 일반적으로 전체 모집단에 대해 추정된 것과 일치하였고, 애플리버셉트에 유리한 적은 수치적 치료 차이를 보여주었다.
- 두 연구 모두에서 1형 당뇨를 가진 대상자의 비율이 매우 낮았기 때문에 이 하위 군의 분석에 대한 결론을 이끌어내지 못했다.

Figure 3-6	**Study B2301 and Study B2302: BCVA (letters read): Forest plot of ANOVA results for change from baseline over the period Week 40 through Week 52 for the study eye by subgroup of interest (FAS – LOCF)**

	
안전성결과	· '6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서' 항에 통합 안전성 데이터 분석으로 검토함.
결론	· 연구는 52주차에 연구 대상 눈에서 BCVA의 베이스라인으로부터의 변화인 1차 평가변수에서 비열등성 마진 4글자를 사용하여 브롤루시주맙 6mg 대 애플리버셉트 2mg의 비열등성을 입증하며(p<0.001) 1차 목적을 달성했다. · 52주차에 BCVA에서 베이스라인으로부터의 변화에서 브롤루시주맙 3mg 대 애플리버셉트 2mg의 비열등성은 달성되지 않았다(p=0.027). 이것은 DME가 있는 대상자의 시력 개선을 위한 치료 용량으로 브롤루시주맙 6mg을 지지한다. · 연구는 또한 연구 대상 눈에서 40주차부터 52주차까지의 기간 동안 BCVA의 베이스라인으로부터 평균 변화의 첫 번째 주요 2차 평가 변수에 대해 비열등성 마진 4글자를 사용하여 브롤루시주맙 6mg 대 애플리버셉트 2mg의 비열등성을 입증하며(p<0.001) 첫 번째 주요 2차 목표를 충족했다. · 브롤루시주맙 6mg은 부하 단계 동안 q6w 요법으로 투여되고, 그 후 q12w/q8w는 시각적 결과를 개선하고 애플리버셉트 2mg에 필적하는 CSFT의 현저한 감소를 가져왔다. · 유지 기간 동안 애플리버셉트 2mg 대비 브롤루시주맙 6mg에서 망막액(IRF/SRF)이 있는 대상자의 비율이 일관되게 낮았다. · 유지 기간 동안 브롤루시주맙 6mg q12w를 투여 받은 대상자의 높은 비율은 지속적인 질병 통제를 기반으로 환자 부담을 줄이는 브롤루시주맙의 가능성을 보여주었다. · 브롤루시주맙 6mg으로 치료받은 환자의 상당한 비율이 연구 대상 눈에서 52주차에 ETDRS DRSS 점수에서 베이스라인보다 2단계 이상과 3단계 이상 개선되어 임상적으로 유의미한 개선을 달성했다. · 브롤루시주맙의 전반적인 안전성은 1년 치료 기간 동안 애플리버셉트 2mg과 유사했다. · 이 연구의 데이터는 감소된 치료 및 모니터링 부담으로 효과적인 질병 통제에 대해 충족되지 않은 의학적 요구를 해결할 수 있는 DME에 대한 새로운 치료법으로서 브롤루시주맙 6mg 용량의 사용을 뒷받침한다.
검토의견	· DME로 인한 시각장애가 있는 환자 대상으로 브롤루시주맙 6 mg(0.05 ml)를 첫 5회는 6주마다, 이 후 12주마다 투여하며서 질병 활성이 보이는 환자의 경우 8주마다 투여하는 방법이 고려되는 용법용량으로 아래와 같은 유효성 결과를 입증하였음. · 52주차에 연구 대상 눈에서 BCVA의 베이스라인으로부터의 변화인 1차 평가변수에서 비열등성 마진 4글자를 사용하여 브롤루시주맙 6mg 대 애플리버셉트 2mg의 비열등성을 입증하며(p<0.001) 1차 목적을 달성하였음. · 52주차에 BCVA에서 베이스라인으로부터의 변화에서 브롤루시주맙 3mg 대 애플리버셉트 2mg의 비열등성이 달성된 점과 중심영역두께(CSFT), 감소망막액(IRF/SRF)의 현저한

	감소와 ETDRS DRSS 점수가 임상적으로 유의미한 개선을 보이는바 당뇨병성 황반변성 환자의 시력개선를 위한 치료용량으로 브롤루시주맙 6mg 요법은 시력개선에서 애플리버셉트에 비열등하다고 판단됨.

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
2. [B2302 (KITE)] DME로 인한 시각 장애가 있는 성인을 대상으로 브롤루시주맙 대 애플리버셉트의 유효성과 안전성을 평가하는 100주, 2군, 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관 연구				
3상	DME로 인한 시각 장애가 있는 성인 대상 전체: (N= 360) 브롤루시주맙 6 mg: (N=179) 애플리버셉트 2 mg: (N=181)	브롤루시주맙 6 mg: 5 x q6w 부하 이후 q12w/q8w 유지(2년차 때 치료 기간 연장 옵션) 애플리버셉트 2 mg: 5 x q4w 부하 이후 q8w 유지 IVT 투 100주	1차: 연구 대상 눈(ETDRS 글자)에서 52주차에 BCVA의 베이스라인으로부터 변화 주요 2차: 40주에서 52주까지의 기간 동안 베이스라인으로부터 BCVA의 평균 변화.	・52주차에 연구 대상 눈에서 베이스라인으로부터의 BCVA 변화에 대해 애플리버셉트 2mg 군 대비 브롤루시주맙 6mg의 비열등성이 확인되었음. ・40주부터 52주차까지의 기간 동안 BCVA에서 애플리버셉트 2mg 군 대비 브롤루시주맙 6mg의 비열등이 확인되었음. ・브롤루시주맙의 임상 안전성은 52주 기간 동안 전반적으로 안구 이상반응 및 중대한 이상반응에서 애플리버셉트와 유사하였음.



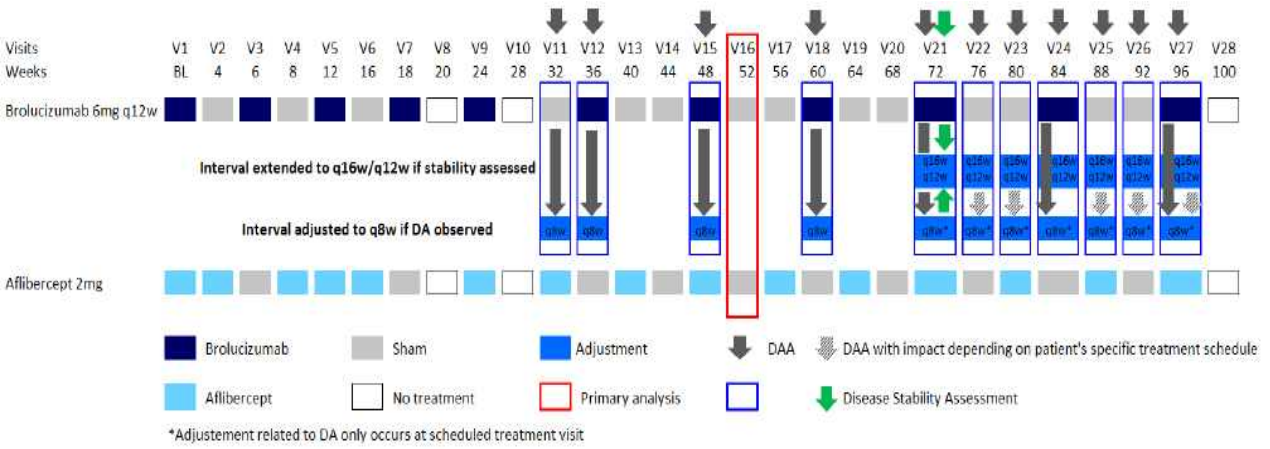
모든 포함 및 제외 기준에 동의하고 충족한 베이스라인에서 18세 이상인 환자는 2가지 치료 군 중 한 군에 1:1 비율로 무작위 배정되었다.

・브롤루시주맙 6 mg: 5 x q6w 부하 이후 q12w/q8w 유지

・애플리버셉트 2 mg: 5 x q4w 부하 이후 q8w 유지

한쪽 눈만 연구 대상 눈으로 선택되었고 연구 약물로 치료되었다.

・브롤루시주맙 6mg/0.05mL는 부하 단계(베이스라인, 6주, 12주, 18주, 24주)동안 IVT 주사를 통해 5xq6w 투여한 다음 유지 단계 동안 q12w를 투여했으며, 72주차에 질병 안정성 평가에 따라 두번째 해에 최대 q16w까지 치료 간격을 연장할 수 있는 옵션이 주어졌다. 그러나, 눈가림 된 조사자에 의해 질병 활성이 확인된 경우 대상자는 특정 방문 시 치료 q8w를 받도록 지정될 수 있다. 대조군 치료(활성 대조약)는 부하 단계(4주, 8주, 12주 및 16주)에 IVT 주사를 통해 5xq4w 투여된 다음 q8w 유지 단계에서 애플리버셉트 2mg/0.05mL를 투여했다. 연구 수행 동안 눈가림을 보장하기 위해 두 군의 대상자는 방문할 때마다 가짜 주사 또는 활성 주사를 받았다 (20주, 28주 및 100주 제외)



목적	**1차 목적:** 52주차에 베이스라인으로부터의 BCVA 변화 관련하여 애플리버셉트 대비 브롤루시주맙이 비 열등함을 입증하기 위함이었다. **2차 목적:** 40주에서 52주차까지 평균 된 BCVA의 베이스라인으로부터의 변화, 52주차까지 q12w를 유지하는 환자의 비율, CSFT, IRF, SRF와 혈관 누출을 포함하거나 이에 국한되지 않는 해부학적 매개변수에서 애플리버셉트와 관련된 브롤루시주맙의 효능을 포함한다. 또한, 애플리버셉트 대비 브롤루시주맙 6mg의 안전성과 내약성이 평가되었다.
통계적방법	· B2301(KESTREL) 임상과 동일한 통계적 방법이었음
선정 및 제외기준	B2301(KESTREL) 임상과 동일한 선정 및 제외기준이었음
유효성 평가변수	**1차 평가변수:** 52주차에 BCVA의 베이스라인으로부터의 변화 **주요 2차 평가변수:** 40주차부터 52주차까지 베이스라인에서 BCVA의 평균 변화
결과 인구통계	· 연구 중단은 브롤루시주맙 6mg 군에서 9.5%, 애플리버셉트 2mg 군에서 6.6%의 환자에서 보고되었다. 연구 중단의 주요 이유는 대상자 결정이었다. 연구 치료 중단은 브롤루시주맙 6mg 투여 군 환자의 10.6%, 애플리버셉트 2mg 투여 군 환자의 8.3%에서 보고되었다. 연구 치료를 중단한 주요 이유(연구 중단 여부에 관계없이)는 이상 반응이었다. · 연구 B2302에서 대상자의 대다수는 65세 미만(56.1%)였고 평균 연령은 62.2세였다. 연구에서 남성(65.3%)이 여성(34.7%)보다 많았고 치료 군 간에 비슷한 비율이었다. · 연구 B2302에서 평균 HbA1c 수준은 7.50%(적절한 혈당 조절을 위한 적격 기준에 따라 10% 이하가 필요함)였고 대다수의 대상자는 제2형 당뇨병(92.8%)을 나타냈다. 브롤루시주맙 6mg 군에서 제1형 당뇨병(10.6%)이 애플리버셉트 2mg 군 (3.9%) 대비 약간 더 많았다 (Table 3-3).

Table 3-3 Diabetes characteristics at baseline - – Study B2301 and Study B2302 (FAS)

	Study B2301				Study B302		
Baseline Characteristics	Brolucizumab 3mg N=190	Brolucizumab 6mg N=189	Aflibercept 2mg N=187	Overall N=566	Brolucizumab 6mg N=179	Aflibercept 2mg N=181	Overall N=360
Diabetes type - m (%)							
n	190	189	187	566	179	181	360
Type I	10 (5.3)	12 (6.3)	6 (3.2)	28 (4.9)	19 (10.6)	7 (3.9)	26 (7.2)
Type II	180 (94.7)	177 (93.7)	181 (96.8)	538 (95.1)	160 (89.4)	174 (96.1)	334 (92.8)
HbA1c							
n	190	188	187	565	179	181	360
Mean ± SD	7.52 ± 1.160	7.69 ± 1.067	7.44 ± 1.132	7.55 ± 1.123	7.55 ± 1.174	7.46 ± 1.161	7.50 ± 1.166
Min - Max	4.7 – 9.9	5.0 – 10.0	4.3 – 10.2	4.3 – 10.2	5.0 – 10.0	5.2 – 10.0	5.0 – 10.0
Median	7.40	7.70	7.30	7.40	7.60	7.30	7.50
HbA1c group - m (%)							
< 7.5 %	100 (52.6)	76 (40.4)	107 (57.2)	283 (50.1)	82 (45.8)	96 (53.0)	178 (49.4)
>= 7.5 %	90 (47.4)	112 (59.6)	80 (42.8)	282 (49.9)	97 (54.2)	85 (47.0)	182 (50.6)

· 연구 B2302에서는 선별 시 BCVA 점수와 CSFT가 범위인 23≤ BCVA 점수 ≤ 78 글자와 CSFT≥320 μm를 초과한 13명의 대상자가 있었다: 브롤루시주맙 6mg 군에서 4명,

애플리버셉트 2mg 군에서 8명이고 베이스라인에서 CSFT <320㎛이고 애플리버셉트 2mg 군의 1명의 대상자는 베이스라인에서 BCVA 점수가 92글자였다. 전체적으로, 브롤루시주맙 6mg 군의 13명의 대상자와 애플리버셉트 2mg 군의 15명의 대상자는 CRC에 의해 베이스라인에서 경증에서 진행된 PDR을 가졌다. DR은 이러한 모든 대상자에 대해 조사자가 비활성으로 보고했다.

・연구 B2302에서 주목할 만한 점은 연구 대상 눈의 평균 베이스라인 BCVA가 애플리버셉트 2mg 군(평균:63.7글자)에 비해 브롤루시주맙 6mg 군(평균:66.0글자)에서 2.3자 더 높았다는 점이다. 또한 베이스라인에서 65글자 이하를 나타내는 대상자의 비율은 애플리버셉트 2mg 군 (50.3%) 대비 브롤루시주맙 6mg 군(36.3%)에서 더 낮았다. 연구 B2301에서 베이스라인에서 ≤65 글자를 나타낸 대상자의 비율은 치료 군에서 비슷했다 (브롤루시주맙 6mg 군에서 39.2%, 브롤루시주맙 3mg 군에서 41.1%, 애플리버셉트 2mg 군에서 34.2%)(Table 3-4).

Table 3-4 Baseline ocular characteristics for the study eye – Study B2301 and Study B2302 (FAS)

	Study B2301				Study B2302		
Baseline Characteristics	**Brolucizumab 3mg N=190**	**Brolucizumab 6mg N=189**	**Aflibercept 2mg N=187**	**Overall N=566**	**Brolucizumab 6mg N=179**	**Aflibercept 2mg N=181**	**Overall N=360**
DME present – m (%)	190 (100)	189 (100)	187 (100)	566 (100)	179 (100)	181 (100)	360 (100)
Study eye – m (%)							
n	190	189	187	566	179	181	360
OS	97 (51.1)	98 (51.9)	95 (50.8)	290 (51.2)	95 (53.1)	97 (53.6)	192 (53.3)
OD	93 (48.9)	91 (48.1)	92 (49.2)	276 (48.8)	84 (46.9)	84 (46.4)	168 (46.7)
Time since DME diagnosis (months)							
n	190	189	187	566	179	181	360
Mean ± SD	12.5 ± 30.82	9.4 ± 19.47	9.6 ± 24.17	10.5 ± 25.26	10.4 ± 16.56	9.9 ± 20.73	10.2 ± 18.75
Min - Max	0 - 295	0 - 116	0 - 238	0 - 295	0 - 99	0 - 180	0 - 180
Median	2.0	1.8	1.8	1.9	3.6	2.9	3.2
Time since DME diagnosis group – m (%)							
n	190	189	187	566	179	181	360
<= 3 months	114 (60.0)	120 (63.5)	110 (58.8)	344 (60.8)	85 (47.5)	92 (50.8)	177 (49.2)
> 3 - < 12 months	34 (17.9)	30 (15.9)	39 (20.9)	103 (18.2)	51 (28.5)	49 (27.1)	100 (27.8)
>= 12 months	42 (22.1)	39 (20.6)	38 (20.3)	119 (21.0)	43 (24.0)	40 (22.1)	83 (23.1)
BCVA (letters)							
n	190	189	187	566	179	181	360
Mean ± SD	65.7 ± 11.09	66.6 ± 9.67	65.2 ± 12.38	65.8 ± 11.10	66.0 ± 10.77	63.7 ± 11.70	64.9 ± 11.29
Min - Max	28 - 78	30 - 78	23 - 79	23 - 79	23 - 78	25 - 92	23 - 92
Median	69.0	69.0	69.0	69.0	70.0	65.0	68.0
CSFT (μm)							
n	190	189	187	566	179	180	359
Mean ± SD	456.0 ± 118.04	453.1 ± 123.42	475.6 ± 135.84	461.5 ± 126.11	481.1 ± 132.46	484.4 ± 134.58	482.7 ± 133.35
Min - Max	254 - 929	272 - 1023	258 - 1137	254 - 1137	299 - 992	264 - 1178	264 - 1178
Median	421.5	428.0	448.0	433.0	455.0	461.0	456.0

유효성결과

52주차에 BCVA에서 베이스라인으로부터의 변화 (1차 평가변수)

・연구 B2302는 1차 목표를 충족했으며 연구 대상 눈에서 52주차에 베이스라인으로부터 BCVA 변화의 1차 평가변수에 대해 브롤루시주맙 6mg 대 애플리버셉트 2mg의 비열등성을 확인했으며, 비열등성 마진은 4글자였다(p<0.001, 0.025의 단측 유의 수준에서 평가됨) (Table 3-5).

민감도 분석

・연구 대상 눈에서 52주차에 BCVA의 베이스라인으로부터의 변화를 FAS 및 MMRM을 사용하여 무작위로 결측을 가정하고 가설 테스트 결과의 견고성을 평가하기 위해 관찰된 데이터만 사용하여 분석했다. 이 분석은 단조 결측 데이터 시작 후 변화가 없다고 가정하는 결측/중단된 데이터의 대치/대체를 위한 LOCF 방법을 무작위 결측을 가정하는 MMRM으로 대체했다.

・MMRM을 사용하는 연구 대상 눈에 대한 52주차에 BCVA의 베이스라인으로부터의 변화에 대해 브롤루시주맙 6mg 대 애플리버셉트 2mg의 비열등성은 -4 글자 이상의 치

Table 3-5 Best Corrected Visual Acuity (letters read): ANOVA results for change from baseline at Week 52 for the study eye (Full Analysis Set – LOCF)

	Study B2301			Study B2302	
	Brolucizumab 3mg N=190	Brolucizumab 6mg N=189	Aflibercept 2mg N=187	Brolucizumab 6mg N=179	Aflibercept 2mg N=181
LS mean estimate (brolucizumab 3 mg vs aflibercept 2 mg)					
LS mean (SE)	7.3 (0.66)		10.6 (0.67)		
95% CI for LS mean	(6.0, 8.6)		(9.2, 11.9)		
LS mean estimate (brolucizumab 6 mg vs aflibercept 2 mg)					
LS mean (SE)		9.2 (0.57)	10.5 (0.57)	10.6 (0.66)	9.4 (0.66)
95% CI for LS mean		(8.1, 10.3)	(9.4, 11.7)	(9.3, 11.9)	(8.1, 10.7)
LS mean difference (Brolucizumab - Aflibercept)					
Difference (SE)	-3.3 (0.94)	-1.3 (0.81)		1.2 (0.94)	
95% CI for treatment difference	(-5.1, -1.4)	(-2.9, 0.3)		(-0.6,3.1)	
p-value for non-inferiority (4-letter margin) (1-sided)	0.227	<0.001		<0.001	

료 차이에 대한 95% CI의 하한으로 확인되었다 (LS 평균 차이는 1.7글자로 95% CI: [-0.0, 3.4])이며 이는 1차 분석의 견고성을 보여준다.

BCVA와 관련된 2차 유효성 평가변수

40주에서 52주까지의 기간 동안 베이스라인으로부터 BCVA의 평균 변화

- 첫 번째 주요 2차 평가변수에 대한 첫 번째 주요 2차 목표인 연구 대상 눈에서 40주차부터 52주차까찌의 기간 동안 BCVA의 평균 변화를 충족했으며, 4글자의 동일한 마진을 이용해 애플리버셉트 2mg 대비 브롤루시주맙 6mg의 비열등성을 입증했다 ($p<0.001$, 단측 유의 수준 0.025에서 평가됨) (Table 3-6). 이 평가변수는 마지막 투여 관련 BCVA 평가의 시기를 고려하고 다른 치료 주기(q12w와 q8w)동안 BCVA 값의 잠재적 변동을 고려하여 1차 평가변수 평가 이전 기간 내 치료 효과의 일관성을 평가하기 위한 것이었다.

Table 3-6 Best Corrected Visual Acuity (letters read): ANOVA results for average change from baseline over the period Week 40 through Week 52 for the study eye (Full Analysis Set – LOCF)

	Study B2301			Study B2302	
	Brolucizumab 3mg N=190	Brolucizumab 6mg N=189	Aflibercept 2mg N=187	Brolucizumab 6mg N=179	Aflibercept 2mg N=181
LS mean estimate (brolucizumab 3 mg vs aflibercept 2 mg)					
LS mean (SE)	7.0 (0.63)		10.5 (0.64)		
95% CI for LS mean	(5.8, 8.3)		(9.2, 11.7)		
LS mean estimate (brolucizumab 6 mg vs aflibercept 2 mg)					
LS mean (SE)		9.0 (0.53)	10.5 (0.53)	10.3 (0.62)	9.4 (0.62)
95% CI for LS mean		(7.9, 10.0)	(9.4, 11.5)	(9.1, 11.5)	(8.2, 10.6)
LS mean difference (Brolucizumab - Aflibercept)					
Difference (SE)	-3.5 (0.90)	-1.5 (0.75)		0.9 (0.88)	
95% CI for treatment difference	(-5.2, -1.7)	(-3.0, -0.0)		(-0.9, 2.6)	
p-value for non-inferiority (4-letter margin) (1-sided)		<0.001		<0.001	
p-value for superiority (1-sided)				0.164	

- 1차 및 첫 번째 주요 2차 목적은 충족되었으며 40주에서 52주까지의 기간 동안 CSFT의 베이스라인으로부터 변화에 대한 우월성 시험은 통계적 유의 수준을 달성했다 ($p=0.001$, Table 3-13).

40주에서 52주까지의 기간 동안 BCVA의 베이스라인으로부터의 평균 변화에 대한 민감도 분석

- 통계적 모델에 대한 민감도 분석과 주요 2차 추정에 대한 전가 가정이 수행되었다. 연구 대상 눈에서 52주차에 BCVA의 베이스라인으로부터의 평균 변화를 FAS 및 MMRM을 사용하여 무작위로 결측을 가정하고 가설 테스트 결과의 견고성을 평가하기 위해 관찰된 데이터만 사용하여 분석했다.
- 첫 번째 주요 2차 평가변수에 대해 애플리버셉트 2mg 대비 브롤루시주맙 6mg의 비열등성이 -4 글자 이상의 치료 차이에 대한 95% CI의 하한으로 확인되었고(LS 평균 차이는 1.1글자로 95% CI: [0.5, 2.7]) 이는 분석의 견고성을 보여준다.

Table 3-13 Study B2301 and Study B2302: efficacy outcomes related to anatomical parameters up to Week 52

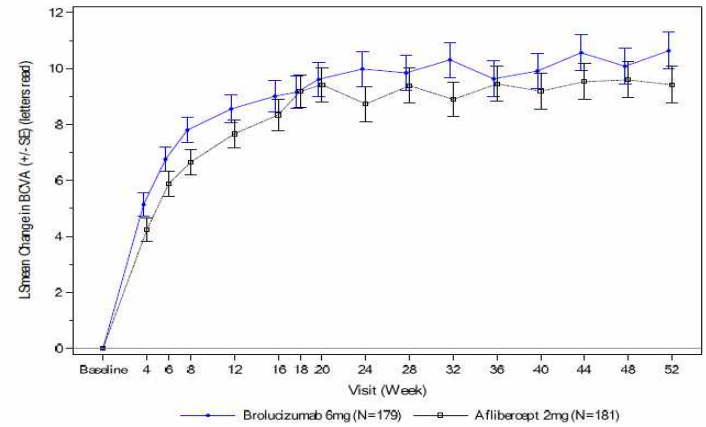
		Study B2301					Study B2302		
		Brolucizumab		Aflibercept	Brolucizumab - Aflibercept		Brolucizumab	Aflibercept	Brolucizumab - Aflibercept
Efficacy outcome	At week	3 mg (N=190)	6 mg (N=189)	2 mg (N=187)	3mg Difference (95% CI)	6mg Difference (95% CI)	6 mg (N=179)	2 mg (N=181)	6mg Difference (95% CI)
Change from baseline in CSFT (um) – LS mean (SE) [1]	40-52		-159.5 (5.88)	-158.1 (5.91)		-1.4 (-17.9, 15.0) p = NA	-187.1 (6.91)	-157.7 (6.89)	-29.4 (-48.6, -10.2) p = 0.001 (S)
		-153.0 (6.14)		-157.9 (6.19)	4.9 (-12.3, 22.1)				
% Presence of SRF and/or IRF[2]	52		60.4	73.5		-13.2 (-23.2, -3.8) p = NA	54.5	72.9	-18.4 (-28.5, -8.3) p = NA
		59.5		73.6	-14.1 (-23.3, -4.6) p = NA				

BCVA와 관련된 기타 2차 유효성 평가변수

최대 52주에 베이스라인으로부터 베이스라인 이후 방문까지의 BCVA의 변화

- 두 연구 모두에서 각 치료 군에서 24주차까찌 빠른 개선이 관찰되었으며, 이 효과는 52주차까지 유지되었다(Figure 11-5).

Figure 11-5 BCVA (letters read): line plot of LS mean change (+/- SE) from baseline by visit for the study eye (FAS – LOCF)



- 연구 B2302에서 각 방문 시 BCVA에서 베이스라인으로부터 관찰된 LS 평균 변화는 52주차까지 모든 베이스라인 이후 방문에서 한번을 제외(수치가 같았던 18주)하고 애플리버셉트 2mg 군 대비 브롤루시주맙 6mg 군에서 수치적으로 더 높은 증가를 보여주었다.
- 전반적으로, 브롤루시주맙 치료 군 대상자는 이 단계의 연장된 치료 간격에도 불구하고 부하 단계 동안 일정한 시력 개선을 나타내어 q6w 요법 연구 설계의 적절성을 입증했다.
- 4주차부터 52주차까지, 20주차부터 52주차까지, 그리고 28주부터 52주차까지 기간 동안 BCVA의 베이스라인으로부터의 평균 변화는 모든 평가변수에 대해 애플리버셉트 2mg 군 대비 브롤루시주맙 6mg 군에서 BCVA의 베이스라인으로부터의 LS 평균 변화 값이 수치적으로 더 높았음에도 불구하고 치료 군 간에 관찰된 임상적으로 관련 있는 차이는 없었다.

Table 3-8 Study B2301 and Study B2302: efficacy outcomes related to BCVA up to Week 52

		Study B2301					Study B2302		
		Brolucizumab		Aflibercept	Brolucizumab - Aflibercept		Brolucizumab	Aflibercept	Brolucizumab - Aflibercept
Endpoint	At week	3 mg (N=190)	6 mg (N=189)	2 mg (N=187)	3 mg Difference (95% CI)	6 mg Difference (95% CI)	6 mg (N=179)	2 mg (N=181)	6 mg Difference (95% CI)
Average change from baseline in BCVA over the period Week 4 through Week 52	4 - 52	6.7	7.8	9.0	-2.3 (-3.6, -1.1)	-1.2 (-2.5, -0.0)	9.1	8.4	0.8 (-0.6, 2.1)
Average change from baseline in BCVA over the period Week 20 to Week 52	20 - 52	7.3	8.7	10.0	-2.8 (-4.2, -1.3)	-1.4 (-2.7, 0.0)	10.1	9.3	0.8 (-0.9, 2.4)
Average change from baseline in BCVA over the period Week 28 to Week 52	28 - 52	7.2	8.8	10.2	-3.0 (-4.5, -1.5)	-1.4 (-2.8, 0.0)	10.1	9.4	0.8 (-0.9, 2.5)
Average change from baseline in BCVA over the period Week 40 to Week 52 – LS mean (SE) [1]	40 - 52		9.0 (0.53)	10.5 (0.53)		-1.5 (-3.0, -0.0) p<0.001 (S)	10.3 (0.62)	9.4 (0.62)	0.9 (-0.9, 2.6) p<0.001 (S) p=0.164* (NS)
		7.0 (0.63)		10.5 (0.64)	-3.5 (-5.2, -1.7) p=NA				

베이스라인에서 ≥5, ≥10 및 ≥15 ETDRS 문자의 BCVA를 얻은 대상자의 비율

- 두 연구 모두에서, 연구 대상 눈의 BCVA에서 베이스라인으로부터 5글자 이상 얻었거나 BCVA ≥84 글자에 도달한 대상자의 비율은 할당된 부하 용량 후 각 치료 군에서 베이스라인으로부터 눈에 띄게 증가했고, 이후 52주차까지 비교적 안정적으로 유지되었다.
- 유사하게, 두 연구에서 연구 대상 눈의 BCVA가 베이스라인으로부터 ≥ 10글자를 얻었거나 BCVA≥84 글자에 도달한 대상자의 비율은 할당된 부하 용량 후 각 치료 군에서 베이스라인으로부터 눈에 띄게 증가했고, 이후 52주차까지 비교적 안정적으로 유지되었다. BCVA에서 베이스라인으로부터 ≥10글자를 얻었거나 BCVA ≥84 글자에 도달한 대상자의 비율은 유지 기간 동안 애플리버셉트 2mg 군 대비 브롤루시주맙 6mg 군에서 조금 더 높았다(Table3-7).
- 시간에 따른 브롤루시주맙 6mg의 BCVA 획득에 있어 지속된 효과를 확인하며 이는 1차와 첫 번째 주요 2차 평가변수에서 평가된 것과 같이 애플리버셉트 2mg 군과 유사했다.

Table 3-7 Study B2301 and Study B2302: Best Corrected Visual Acuity (letters read): median time to first achieving a gain of at least 5/10/15 letters in BCVA from baseline or reaching BCVA at least 84 letters (FAS)

	Study B2301			Study B2302	
Endpoint	Brolucizumab 3 mg N=190	Brolucizumab 6 mg N=189	Aflibercept 2 mg N=187	Brolucizumab 6 mg N=179	Aflibercept 2 mg N=181
Median time (weeks) to first achieving a gain of ≥5 letters in BCVA from baseline or reaching ≥84 letters (95% CI)	6.1 (5.9, 7.3)	6.1 (4.9, 6.3)	6.1 (5.1, 6.6)	5.3 (4.4, 6.3)	6.0 (4.7, 6.3)
Median time (weeks) to first achieving a gain of ≥10 letters in BCVA from baseline or reaching ≥84 letters (95% CI)	17.9 (14.4, 20.4)	15.1 (12.0, 18.7)	12.9 (11.1, 18.0)	11.9 (8.1, 17.6)	12.1 (9.0, 15.1)
Median time (weeks) to first achieving a gain of ≥15 letters in BCVA from baseline or reaching ≥84 letters (95% CI)	40.1 (24.4, NE)	31.1 (23.7, 41.1)	32.0 (20.6, 48.1)	24.1 (18.1, 31.4)	20.1 (18.1, 25.1)

베이스라인으로부터 BCVA에서 ≥5, ≥10 및 ≥15 글자의 획득을 달성하거나 BCVA ≥84 글자에 도달하는 시간

- 전반적으로, 베이스라인의 BCVA에서 ≥10 또는 ≥15글자의 증가에 달성하거나 브롤루시주맙 6mg 군에서 BCVA ≥84글자에 도달하는데 걸리는 시간의 중앙 값은 브롤루시주맙 3mg 군 대비 브롤루시주맙 6mg 군에서 더 짧았고 이는 애플리버셉트 2mg 군과 유사했다.

용법 용량과 관련된 2차 유효성 평가변수

52주차에 q12w 치료 상태를 유지하는 대상자의 비율

- 나머지 주요 2차 평가변수는 36주차에 q12w에 적합한 환자 내(브롤루시주맙 치료 군만)에서 52주차에 q12w를 유지한 환자의 비율과 52주차에 q12w를 유지한 대상자의 비율로 정의되었다.
- 연구 B2302에서 브롤루시주맙 6mg 군에서 52주차에 q12w를 유지한 환자의 비율은 50.3%(42.5, 57.7,)이었다. 초기 q12w 주기 동안 q8w가 필요하지 않은 87명의 대상자(36주차에 q12w에 적합한 대상자) 내에서, 52주차에 q12w에 남아 있는 브롤루시주맙 6mg 군 환자의 비율은 95.1% (87.4, 98.1)이었다(Figure 14.2-2.3 와 Table 3-10).
- 브롤루시주맙 6mg을 투여 받은 환자의 절반 이상이 52주차에 q12w를 유지했으며, 이는 브롤루시주맙 6mg이 환자의 치료 및 모니터링 부담을 줄일 수 있다는 가능성을 뒷받침한다.

Figure 14.2-2.3 (Page 22 of 22)
Time-to-first q8w treatment need: Kaplan-Meier plot for Brolucizumab subjects by subgroups of interest
Full Analysis Set - Efficacy/Safety approach

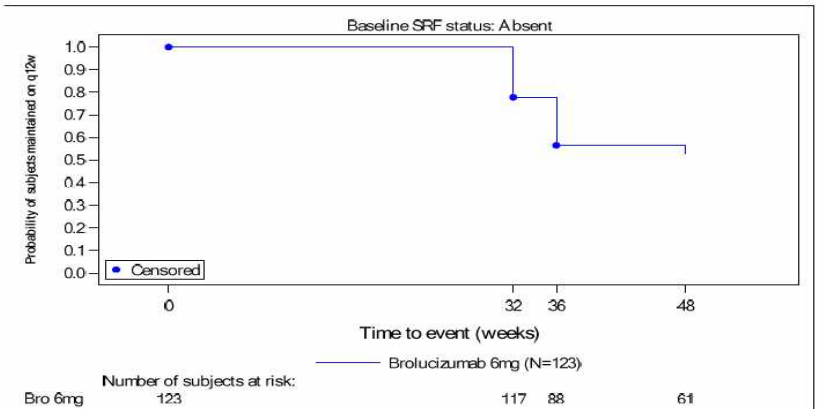


Table 3-10 Study B2301 and Study B2302: Time-to-first q8w treatment need: summary for brolucizumab subjects by DAA visit within those subjects with no q8w-need during the initial q12w cycle (FAS – Efficacy/Safety approach)

	Study B2301					Study B2302				
Time (week)	Number of subjects with first q8w-need at the visit	Number of subjects under q8w-need risk at this visit	Number censored at the visit	Prob. of remaining on q12w (survival)	95% CI for probability of remaining on q12w	Number of subjects with first q8w-need at the visit	Number of subjects under q8w-need risk at the visit	Number censored at the visit	Prob. of remaining on q12w (survival)	95% CI for probability of remaining on q12w
Brolucizumab 3 mg (N=82)										
36	0	82	5	1	NA, NA					
48	10	77	0	0.870	0.772, 0.928					
Brolucizumab 6 mg (N=98)						**Brolucizumab 6 mg (N=87)**				
36	0	98	9	1	NA, NA	0	87	6	1	NA, NA
48	11	89	0	0.876	0.788, 0.930	4	81	0	0.951	0.874, 0.981

Censored: subjects are considered to no longer be under risk for a q8w-need identification at later visits.
Efficacy/Safety approach: censored data attributable to lack of efficacy and/or safety are imputed with q8w-need = Yes at the next disease activity assessment visit.
Source: [Study B2301 Wk52-Table 11-6] and [Study B2302 Wk52-Table 11-6]

q8w 치료가 필요한 상태

- 연구 B2301 및 연구 B2302 모두에 대해 사전 지정된 방문(32주, 36주, 48주)에서만 각 치료 군에서 q8w 필요를 식별하기 위해 DAA를 수행했다.
- 연구 B2302에서, 두 치료 군 모두에서 마지막 활성 주사 후 8주째인 첫 DAA 방문(32주차)에서 조사자가 평가한 q8w 치료가 필요한 대상자의 비율은 애플리버셉트 2mg 군(39.8%) 대비 브롤루시주맙 6mg 군(24.2%)에서 더 낮았고, 그 추정된 치료 차이는 (브롤루시주맙 vs. 애플리버셉트) -15.7% (95% CI: [-25.6, -6.0])으로 브롤루시주맙에 더 유리했다. (Table 3-11).

Table 3-11 Study B2301 and Study B2302: q8w treatment need: number (%) of subjects with q8w treatment need as assessed by the investigator at first DAA visit (FAS – Observed)

	Study B2301			Study B2302	
Visit - Week 32	Brolucizumab 3 mg N=190	Brolucizumab 6 mg N=189	Aflibercept 2 mg N=187	Brolucizumab 6 mg N=179	Aflibercept 2 mg N=181
Proportion of subjects - n/M (%)	35/155 (22.6)	32/159 (20.1)	45/162 (27.8)	40/165 (24.2)	66/166 (39.8)
95% CI [1]	(16.3, 30.0)	(14.2, 27.2)	(21.0, 35.3)	(17.9, 31.5)	(32.3, 47.6)
Comparison of Brolucizumab 3 mg vs. Aflibercept [2]					
Proportion estimates (%)	22.5		27.8		
Difference - %	-5.3				
95% CI for treatment difference	(-14.7, 4.2)				
Comparison of Brolucizumab 6 mg vs. Aflibercept [2]					
Proportion estimates (%)		20.1	27.8	24.2	39.9
Difference - %		-7.8		-15.7	
95% CI for treatment difference		(-17.5, 1.8)		(-25.6, -6.0)	

해부학과 관련된 2차 유효성 평가변수

CSFT

- CSFT는 중심 황반의 주요 해부학적 매개변수이며 중심와를 중심으로 하는 1mm 원형 영역의 평균 두께로 정의되며 Bruch's 막에서 내부 제한막까지 측정된다. CSFT의 현저한 감소가 연구 대상 눈에 대해 40주차부터 52주차까지의 기간 동안 CSFT에서 베이스라인으로부터 평균 변화에 대한 결과에서 나타난 바와 같이 모든 치료 군에서 관찰되었다(Table 3-13).

Table 3-13 Study B2301 and Study B2302: efficacy outcomes related to anatomical parameters up to Week 52

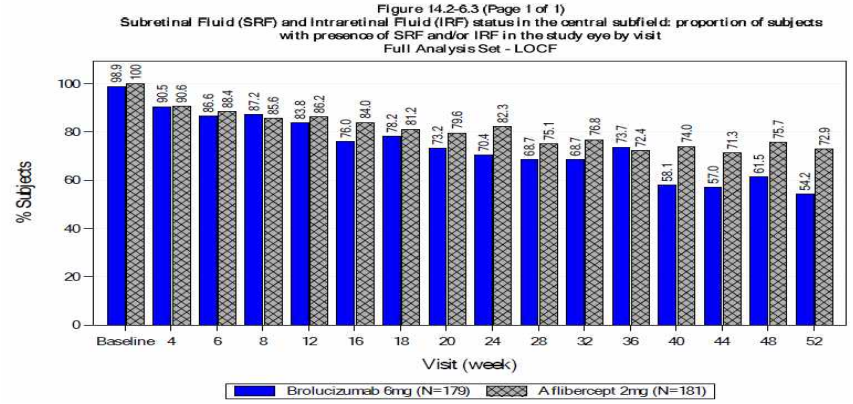
		Study B2301					Study B2302		
		Brolucizumab		Aflibercept	Brolucizumab - Aflibercept		Brolucizumab	Aflibercept	Brolucizumab - Aflibercept
Efficacy outcome	At week	3 mg (N=190)	6 mg (N=189)	2 mg (N=187)	3mg Difference (95% CI)	6mg Difference (95% CI)	6 mg (N=179)	2 mg (N=181)	6mg Difference (95% CI)
Change from baseline in CSFT (um) – LS mean (SE) [1]	40-52		-159.5 (5.88)	-158.1 (5.91)		-1.4 (-17.9, 15.0) p = NA	-187.1 (6.91)	-157.7 (6.89)	-29.4 (-48.6, -10.2) p = 0.001 (S)
		-153.0 (6.14)		-157.9 (6.19)	4.9 (-12.3, 22.1)				
% Presence of SRF and/or IRF[2]	52		60.4	73.5		-13.2 (-23.2, -3.8) p = NA	54.5	72.9	-18.4 (-28.5, -8.3) p = NA
		59.5		73.6	-14.1 (-23.3, -4.6) p = NA				

- 연구 B2302에서 가설 테스트는 40주차부터 52주차까지의 기간 동안 CSFT에서 베이스라인으로부터의 평균 변화에 대해 브롤루시주맙 6mg vs. 애플리버셉트 2mg의 우월성을 평가하기 위해 진행되었으며 통계적 유의성에 도달했다(p=0.001). 첫 번째 치료 투여부터 52주차까지 CSFT <280 μm 인 대상자의 비율은 애플리버셉트 2mg 군 대비 브롤루시주맙 6mg 군에서 더 높았으며, CSFT <280 μm 인 대상자의 비율은 브롤루시주맙 6mg 군에서 57.5%였고, 52주차에 애플리버셉트 2mg 투여 군에서 41.4%로 나타났다. 브롤루시주맙과 애플리버셉트 투여 군 간의 가장 큰 추정된 차이는 24주차(+19.0%)와 52주차(+16.3%)에서 관찰되었다.

망막하액(SRF)과 망막내액(IRF) 상태

- 연구 B2302에서, 52주차에 연구 대상 눈에 SRF 및/또는 IRF가 존재하는 대상자가 애플리버셉트 2mg 군(72.9%) 대비 브롤루시주맙 6mg 군(54.2%)에서 낮은 비율로 관찰되었고추정된 차이는 -18.4%(95% CI: [-28.5, -8.3])였다(Table 3-13).
- 두 연구에서 망막액(SRF 및/또는 IRF)이 있는 대상자의 비율이 치료 할당에 따른 치료 간격에 따른 변동과 함께 거의 모든 베이스라인 이후 방문에서 모든 치료 군에서 관찰되었다(Figure 14.2-6.3). 양쪽 군에서 부하와 유지 기간 동안 망막액 변동에서 관찰된 패턴은 BCVA와 CSFT 분석에서 관찰된 패턴과 일관되었다. 초기 q12w 주기의 끝인

36주차에 SRF와/또는 IRF가 있던 대상자의 비율은 각 군에서 매우 유사했던 반면, 브롤루시주맙 6mg 군에서 전반적으로 더 적은 수의 IVT 주사와 함께 40주에서 52주차까지 망막액이 있는 대상자의 비율은 브롤루시주맙 6mg 군(범위 54-65%)에서 애플리버셉트 2mg 군(71-80% 범위)일관적으로 더 낮게 관찰되었다.



52주차 형광안저 혈관 조영술 누출의 존재

- 모든 대상자들은 베이스라인에서 형광안저 혈관 조영술에서 누출이 있었다. 두 연구 모두에서 52주차에 애플리버셉트 2mg 군 대비 브롤루시주맙 치료군의 연구 대상 눈에서 형광안저 혈관 조영술의 누출을 가진 대상자의 비율이 더 낮았고, 이는 브롤루시주맙 치료군에서의 이점을 나타낸다.
- 52주차에 연구 대상 눈에서 형광안저 혈관 조영술의 누출이 된 대상자의 비율은 브롤루시주맙 6mg 군(54.7%)에서 애플리버셉트 2mg 군 (79.4%) 대비 더 낮았고, 추정된 차이는 -25.4% (95% CI: [-34.4, -16.3])였으며 브롤루시주맙 6mg 군에서 더 적은 IVT 주사가 투여되었다.

환자 보고 결과와 관련된 2차 유효성 평가변수 분석: VFQ-25

- 28주차에 VFQ-25 전체 점수(복합 점수)의(Table 3-14) 개선 측면과 점수의 베이스라인으로부터 변화로 평가된 각 하위 척도의 개선 측면에서 치료 군 간의 차이가 없었다. 52주차에 개선(베이스라인으로부터 LS 평균 변화)은 VFQ-25 전체 점수 (LS 평균 차이는 2.5; 95% CI: [0.2, 4.8])에 대해 애플리버셉트 2mg 군 대비 브롤루시주맙 6mg 군에서 관찰되었고 다음과 같은 하위 척도에 의해 주도되었다: 역할 어려움 (4.2, 95% CI: [-0.5, 9.0]), 의존성 (4.0; 95% CI: [0.1, 7.9]), 정신 건강 (3.6, 95% CI: [-0.8, 8.0]), 거리 활동 (3.5; 95% CI: [0.3, 6.7]), 그리고 사회적 기능 (3.0; 95% CI: [0.4, 5.5]).

Table 3-14 Study B2301 and Study B2302: VFQ-25 overall scores - ANCOVA for change from Baseline by visit (FAS - Observed)

	Study B2301			Study B2302	
Composite score	Brolucizumab 3 mg N=190	Brolucizumab 6 mg N=189	Aflibercept 2 mg N=187	Brolucizumab 6 mg N=179	Aflibercept 2 mg N=181
Week 28					
n	165	173	168	166	168
LS mean estimate (brolucizumab 3 mg vs aflibercept 2 mg)	6.2		7.1		
LS mean estimate (brolucizumab 6 mg vs aflibercept 2 mg)		5.9	7.9	5.9	6.1
LS mean difference (95% CI) (brolucizumab – aflibercept)	-0.9 (-3.0, 1.2)	-1.9 (-4.2, 0.3)		-0.2 (-2.3, 1.9)	
Week 52					
n	151	148	157	143	150
LS mean estimate (brolucizumab 3 mg vs aflibercept 2 mg)	5.4		7.7		
LS mean estimate (brolucizumab 6 mg vs aflibercept 2 mg)		7.1	8.1	9.1	6.5
LS mean difference (95% CI) (brolucizumab - aflibercept)	-2.3 (-4.7, 0.1)	-1.0 (-3.4, 1.4)		2.5 (0.2, 4.8)	

유효성과 관련된 면역원성 평가

- 항브롤루시주맙 항체는 임상적 유효성과 관련이 없었다.

· BCVA의 시간 경과는 기존의 항약물 항체(ADA) 상태에 의해 분석되었다. BCVA 반응에 대한 기존 ADA의 모든 영향은 치료 첫 12주 이내에 반영될 것으로 예상되었는데, 그 이유는 그 이후 유효성에 대한 기존 ADA의 영향이 치료로 인한 ADA의 영향과 구별될 수 없기 때문이다.
· 브롤루시주맙 6mg으로 치료받은 대상자의 초기 BCVA 개선은 브롤루시주맙으로 치료받은 대상자가 기존 항브롤루시주맙 항체에 대해 양성 또는 음성인지 여부에 관계없이 애플리버셉트 2mg으로 치료받은 대상자에서 관찰된 것보다 더 컸다. 따라서, 기존 ADA, 총 ADA 또는 중화 항체(Nab)가 브롤루시주맙으로 치료받은 대상자에서 초기 BCVA 결과에 영향을 미친다는 징후는 없다.
· 유사하게, 베이스라인으로부터 BCVA 변화에 대해 nAb를 포함한 ADA 상태의 효과는 52주차에 1차 평가변수에서 평가될 수 있다. 전반적으로 ADA 양성인 대상자에 대한 BCVA의 베이스라인으로부터 평균 변화의 시간 경과(Figure 5-5), 통합 치료 유도 또는 치료 강화 ADA 상태(Figure 5-3) 또는 통합 Nab 양성은 ADA 상태(Figure 5-4)가 BCVA에 부정적인 영향을 미쳤음을 제공하지 않는다.

Figure 5-5 ADA positivity at Week 52 and BCVA (letters read) from baseline visit in subjects with DME with no AESI in the study eye

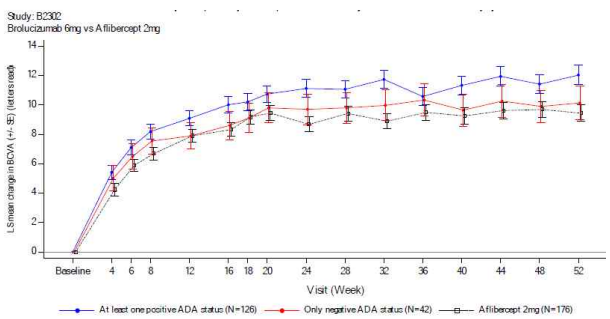


Figure 5-3 Integrated ADA status at Week 52 and BCVA (letters read) from baseline visit in subjects with DME with no AESI in the study eye

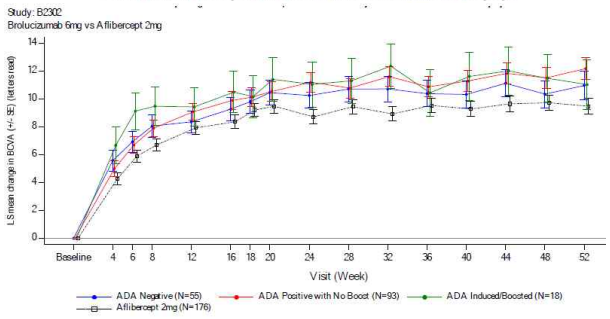
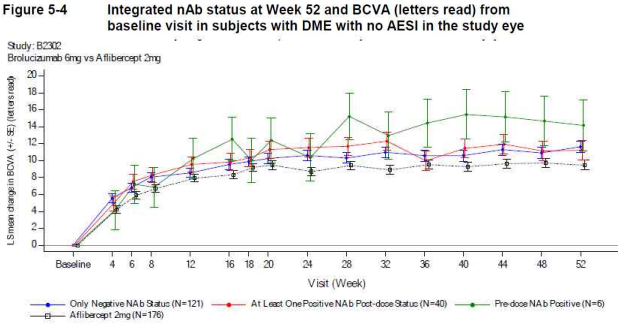


Figure 5-4 Integrated nAb status at Week 52 and BCVA (letters read) from baseline visit in subjects with DME with no AESI in the study eye



· 일반적으로, ADA 음성 또는 ADA 양성이거나 치료로 인한(치료 유도 또는 치료 강화) ADA 또는 Nabs를 가진 대상자 간에 베이스라인으로부터의 BCVA 변화는 광범위하게 유사했는데 이는 ADA 상태가 브롤루시주맙에 대해 베이스라인으로부터의 BCVA 변화

에 직접적인 영향을 미치지 않았음을 시사한다.

하위 모집단의 결과 비교

1차 분석 접근 방식을 적용한 2개의 3상 연구 각각에 대해 FAS에서만 1차 및 주요 2차 유효성 평가변수에 대해 다음 하위군 분석을 수행했다.

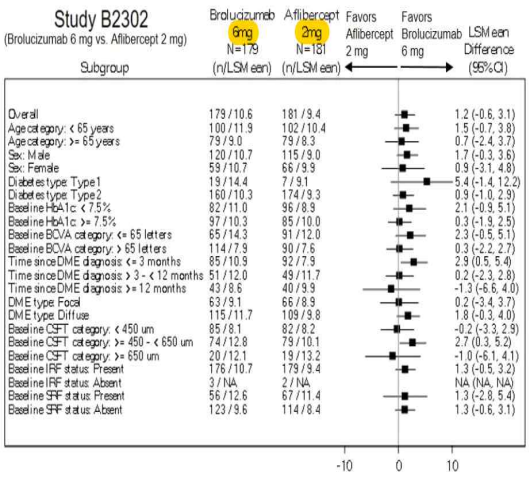
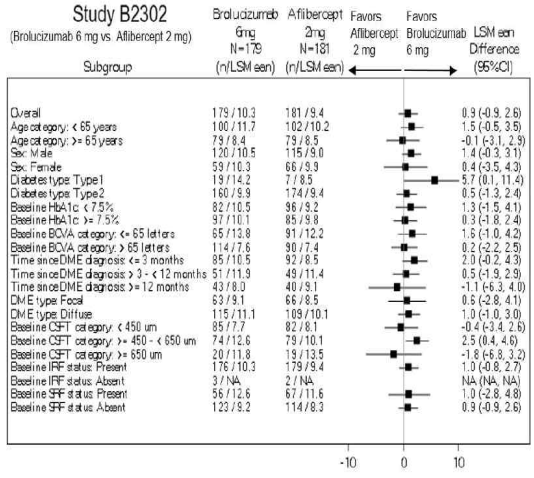
- 연령 범주 (<65, ≥65 세)
- 성별 (남성, 여성)
- 당뇨 유형(1형, 2형)
- 베이스라인 HbA1c (<7.5, ≥7.5%)
- 베이스라인 BCVA 범주 (≤65, >65 글자)
- DME 기간 (≤3, >3-<12, ≥12 개월)
- CRC에 따라 DME 유형 (국소, 확산)
- 베이스라인 CSFT (<450, ≥450-<650, ≥650 μm)
- 베이스라인에서 IRF/SRF 상태 (있음, 없음)

52주차에 BCVA에서 베이스라인으로부터의 변화에 대한 하위군 분석

- 연구 B2302에서 하위 군 분석은 각 하위군에서 브롤루시주맙을 사용한 BCVA에서 임상적으로 의미 있는 이득을 보여주었다. 하위군 별 브롤루시주맙 6mg과 애플리버셉트 2mg 군 간의 LS 평균 차이는 일반적으로 전체 모집단에 대해 추정된 것과 일치했으며 주로 브롤루시주맙 6mg에 유리했다. '베이스라인 CSFT 범주: ≥450 . <650 μm' (2.7글자, 95% CI: [0.3, 5.2])와 'DME 진단 이후 시간: ≤3개월 (2.9글자, 95% CI: [0.5, 5.4])의 눈에 띄게 높은 차이의 하위군은 브롤루시주맙 6mg 군에서 관찰되었다(Figure 3-5). 브롤루시주맙 6mg 군에서 베이스라인 BCVA가 ≤ 65글자 미만인 대상자의 비율이 낮았음에도 불구하고, 이는 BCVA의 더 높은 증가를 막을 수 있었지만 대상자의 하위군은 브롤루시주맙 6mg에 유리한 치료 차이를 보였다.
- 두 연구 모두에서 1형 당뇨를 가진 대상자의 비율이 매우 낮았기 때문에 이 하위군의 분석에 대한 결론을 이끌어내지 못했다.

40주에서 52주까지의 기간 동안 BCVA에서 베이스라인으로부터의 변화에 대한 하위 군 분석

- 서로 다른 대상자 범주에 걸친 치료 유효성의 내적 일치성을 평가하기 위해 FAS를 사용하여 첫 번째 주요 2차 평가변수에 대해 일련의 하위군 분석을 수행했다.
- 연구 대상 눈에 대한 40주차부터 52주차까지 기간 동안 BCVA의 베이스라인으로부터의 변화에 대한 ANOVA 결과는 전반적으로 두 연구에서 하위군 별 브롤루시주맙과 애플리버셉트 군 간의 LS 평균 차이는 일반적으로 40주차부터 52주차까지의 기간 동안 전체 인구에서 추정된 것과 일치했다.
- 하위 군 분석은 각 하위 군에서 브롤루시주맙 6mg을 사용한 BCVA에서 임상적으로 의미 있는 이득을 보여주었다. 하위 군 별 브롤루시주맙 6mg과 애플리버셉트 2mg 군 간의 LS 평균 차이는 일반적으로 전체 모집단에 대해 추정된 것과 일관됨을 보였다 (Figure 3-6).애플리버셉트 2mg 치료 보다 브롤루시주맙 6mg을 선호하는 LS 평균 차이와 함께 '베이스라인 CSFT 범주: ≥450 . <650 μm' (2.5글자, 95% CI: [0.4, 4.6])하위군을 제외하고 대부분의 하위 군은 CI 간격을 기반으로 군 간에 차이가 없음을 보여주었다. 이는 또한 이 하위 군에서 52주차에 BCVA의 베이스라인으로부터의 변화에 대한 분석에서도 관찰되었다. B2301 연구와는 다르게, 브롤루시주맙 6mg을 선호하는 치료 차이는 베이스라인 BCVA 범주≤65글자' 하위 군에서 관찰되었다.
- 두 연구 모두에서 1형 당뇨를 가진 대상자의 비율이 매우 낮았기 때문에 이 하위 군

	의 분석에 대한 결론을 이끌어 내지 못했다. Figure 3-5 Study B2301 and Study B2302: BCVA (letters read): Forest plot of ANOVA results for change from baseline at Week 52 for the study eye by subgroup of interest (FAS – LOCF)  Figure 3-6 Study B2301 and Study B2302: BCVA (letters read): Forest plot of ANOVA results for change from baseline over the period Week 40 through Week 52 for the study eye by subgroup of interest (FAS – LOCF) 
안전성결과	'6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서' 항에 통합 안전성 데이터 분석으로 검토함.
결론	· 이 연구는 1차 목표를 충족했고 1차 평가변수인 52주차에 연구 대상 눈에서 베이스라인으로부터의 BCVA 변화에 대해 4글자의 비열등성 마진을 사용하여 애플리버셉트 2mg 군 대비 브롤루시주맙 6mg의 비열등성의 가설을 확인했다 (p<0.001). · 이 연구는 또한 첫 번째 주요 2차 평가변수에 대한 첫 번째 주요 2차 목표를 달성했다. 주요 2차 평가변수는 연구 대상 눈에서 40주부터 52주차까지의 기간 동안 BCVA에서 베이스라인으로부터 평균 변화였고, 같은 비열등성 마진의 4글자를 사용하여 애플리버셉트 2mg 군 대비 브롤루시주맙 6mg의 비열등한 가설을 확인했다(p<0.001). · 부하 단계 동안 q6w 요법으로 투여된 브롤루시주맙 6mg과 q12w/q8w은 이후 애플리버셉트 2mg 군 대비 우수한 CSFT 감소 및 더 큰 체액(IRF/SRF) 해결됨을 보여주었다. · 유지 단계 동안 브롤루시주맙 q12w를 투여 받는 대상자의 높은 비율은 지속적인 질병 관리를 기반으로 브롤루시주맙이 환자 부담을 줄일 수 있는 가능성을 보여준다. · 브롤루시주맙 6mg으로 치료받은 환자의 상당한 비율이 연구 대상 눈에서 52주차에 ETDRS DRSS 점수에서 베이스라인보다 2단계 이상 및 3단계 이상 개선에서 임상적으로 관련된 개선을 달성했다. · 브롤루시주맙의 전반적인 안전성은 1년 치료 기간 동안 애플리버셉트와 유사했다. · 이 연구의 데이터는 감소된 치료 및 모니터링 부담으로 효과적인 질병 통제에 대해 충족되지 않은 의학적 요구를 해결할 수 있는 DME에 대한 새로운 치료 옵션으로 브롤루시주맙 6mg의 용량을 지지한다.
검토의견	· 1차 평가변수인 52주차 및 주요 2차 평가변수로 40주부터 52주차에 연구 대상 눈에서 베이스라인으로부터의 BCVA 변화에 대해 4글자의 비열등성 마진을 사용하여 애플리버셉트 2mg 군 대비 브롤루시주맙 6mg의 비열등성이 입증되었음(p<0.001). · 부하 단계 동안 q6w 요법으로 투여된 브롤루시주맙 6mg과 q12w/q8w은 이후 애플리버셉트 2mg 군 대비 우수한 CSFT 감소 및 더 큰 체액(IRF/SRF) 감소가 확인되었음. · 유지 단계 동안 브롤루시주맙 q12w를 투여 받는 대상자에서의 시력개선의 효과가 유지되는 것으로 확인되므로 신청 용법용량이 타당하다고 판단됨.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

통합 안전성 데이터 분석

주요 안전성 데이터에 기여한 3상 대조 연구: B301(KESTREL), B2302(KITE)

* 마감일인 2021년 1월 15일에도 아직 진행중이었던 이 표적 적응증에 대한 기타 중재 임상 연구에서 '진행중' 은 마감일 시점에서 중간 또는 최종 임상 연구 보고서가 없는 연구로 정의되었다.

시험 번호	시험 설계, 목적	대상환자수	연구기간	치료, 용법용량, 치료받은 환자 수
CRTH258B2301 (KESTREL)	DME로 인한 시각 장애가 있는 성인을 대상으로 브롤루시주맙 대 애플리버셉트의 유효성과 안전성을 평가하는 100주, 3군, 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관 연구	전체: N= 566 브롤루시주맙 3 mg: N= 190 브롤루시주맙 6 mg: N=189 애플리버셉트 N=187	총 100주 (이 연구는 진행중이다. 이 제출에 보고된 데이터는 이중 눈가림 된 치료 기간의 52주까지의 안전성 분석이다.)	브롤루시주맙3 mg: 5 x q6w 부하 이후 q12w/q8w 유지 (N=190) 브롤루시주맙 6 mg: 5 x q6w 부하 이후 q12w/q8w 유지 (N=189) 애플리버셉트 2 mg: 5 x q4w 부하 이후 q8w 유지 (N=187)
CRTH258B2302 (KITE)	DME로 인한 시각 장애가 있는 성인을 대상으로 브롤루시주맙 대 애플리버셉트의 유효성과 안전성을 평가하는 3상, 100주, 2군, 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관 연구	전체: N=360 브롤루시주맙 6 mg: N=179 애플리버셉트: N=181	총 100주 (이 연구는 현재 진행중이다. 이 제출에 보고된 데이터는 이중 눈가림 치료 기간인 52주까지의 안전성 분석이다.)	전체: (N= 360) 브롤루시주맙 6 mg: 5 x q6w 부하 이후 q12w/q8w 유지(2년차 때 치료 기간 연장 옵션) (N=179) 애플리버셉트 2 mg: 5 x q4w 부하 이후 q8w 유지 (N=181)
CRTH258B2304 (KINGLET) 중국에서 진행된 3상 확증 연구	DME로 인한 시각 장애가 있는 중국 성인 환자를 대상으로 브롤루시주맙 대 애플리버셉트의 유효성 및 안전성을 평가한 2-군, 이중 눈가림, 무작위배정, 다기관 연구	예정: N=268 브롤루시주맙 6 mg: N=134 애플리버셉트: N=134 (무작위 배정됨: 46 *, 등록은 진행중이다)	52 주	브롤루시주맙 6 mg - 5 x q6w 부하 이후 q12w/q8w 유지 애플리버셉트 2 mg: 5 x q4w 부하 이후 q8w 유지
CRTH258B2305 (KINGFISHER) Q4w의 안전성과 유효성을 평가한 3상 연구	DME로 인한 시각 장애가 있는 성인 환자를 대상으로 브롤루시주맙을 4주마다 투여하는 것과 애플리버셉트를 4주마다 투여하는 것의 유효성과 안전성을 평가한 2-군, 이중 눈가림, 무작위배정, 12개월, 다기관 연구	예정: N=450 브롤루시주맙 6 mg: N=300 애플리버셉트: N=150 (무작위 배정됨: 517 *; 완료)	52 주	브롤루시주맙 6mg - 48주까지 4주마다 투여 애플리버셉트 2 mg 48주까지 4주마다 투여

통합 안전성 데이터 분석

* 52주 안전성 데이터베이스 (52주 S-db; P3)는 연구 B2301과 연구 B2302로부터 얻어진 모든 1차 분석 데이터(최대 52주차까지)를 포함한다. 이 풀은 애플리버셉트 대비 치료 이후 52주차를 넘어 브롤루시주맙의 안전성 프로필을 평가하기 위함이다.

- **흔한 이상반응**
- **부하 안전성 데이터베이스 1&2에서 가장 흔하게 보고된 AEs**

안구 이상 반응

・부하 안전성 데이터베이스 1 대상자의 28주차에 통합 브롤루시주맙 6mg 군과 연구 B2301의 브롤루시주맙 3mg 군은 5번의 주사를 받기로 예정되었고, 통합 애플리버셉트 2mg 군의 대상자는 6번의 주사를 받도록 예정되었다. 연구 대상 눈에서 최소 1건 이상의 안구 AE를 경험한 대상자의 비율은 28주차에 통합 브롤루시주맙 6mg 군(24.2%)와 통합 애플리버셉트 2mg 군(25.0%)에서 유사했다(Table 2-1).

표 1-3 안전성 데이터베이스(P1, P2와 P3)와 통합 세부정보

안전성 데이터베이스	집단	연구	치료 군	데이터 마감
P1: 부하 S-db 1	DME로 인해 시각 장애와 1형 또는 2형 당뇨를 가진 18세 이상의 대상자	B2301 B2302	브롤루시주맙 3 mg/50 µl, 5*q6w 주사# 브롤루시주맙 6 mg/50 µl, 5*q6w 주사 애플리버셉트 2 mg/50 µl, 5*q4w + 1*q8w 주사	모든 치료 군: 최대 28주까지의 데이터
P2: 부하 S-db 2	DME로 인해 시각 장애와 1형 또는 2형 당뇨를 가진 18세 이상의 대상자	B2301 B2302	브롤루시주맙 3 mg/50 µl, 5*q6w 주사# 브롤루시주맙 6 mg/50 µl, 5*q6w 주사 Aflibercept 2 mg/50 µl, 5*q4w 주사	브롤루시주맙 치료 군: 최대 28주까지의 데이터 애플리버셉트 치료 군: 최대 20주차까지의 데이터
P3: 52주 S-db	DME로 인해 시각 장애와 1형 또는 2형 당뇨를 가진 18세 이상의 대상자	B2301 B2302	브롤루시주맙 3 mg/50 µl, 5*q6w + q12w/q8w 주사# 브롤루시주맙 6 mg/50 µl, 5*q6w + q12w/q8w 주사 Aflibercept 2 mg/50 µl, 5*q4w + q8w 주사	모든 치료 군: 최대 52주차까지의 데이터

연구 B2301에서 최소 1건 이상의 안구 AE를 겪은 브롤루시주맙 3mg 군의 대상자 비율은 33.2%였다.

- 결막 출혈은 부하 안전성 데이터베이스 1의 연구 대상 안구에서 가장 흔하게 보고된 안구 AE였으며, 통합 브롤루시주맙 6mg 군(17명, 4.6%)와 통합 애플리버셉트 2mg 군(21명, 5.7%)에서 발생했다. 결막 출혈은 B2301의 브롤루시주맙 3mg 군에서 14명의 대상자(7.4%)에서 보고되었다.
- 28주차에, 가장 흔하게 보고된 SOC는 안구 장애(통합 브롤루시주맙 6mg 군의 대상자 21.5%와 통합 애플리버셉트 2mg 군의 대상자 23.4%)였다. 연구 B2301의 브롤루시주맙 3mg 군에서는 32.6%였다(Table 2-2).

Table 2-1 Ocular adverse events by preferred term occurring in at least 2% in any treatment group for the study eye (Loading S-db 1 & 2)

	CRTH258B2301	Pooled		
	28 weeks	28 weeks	28 weeks	20 weeks
Preferred Term	Bro 3mg N=190 n (%)	Bro 6mg N=368 n (%)	Afl 2mg N=368 n (%)	Afl 2mg N=368 n (%)
Number of subjects with at least one AE	63 (33.2)	89 (24.2)	92 (25.0)	78 (21.2)
Conjunctival haemorrhage	14 (7.4)	17 (4.6)	21 (5.7)	18 (4.9)
Vitreous floaters	6 (3.2)	11 (3.0)	6 (1.6)	5 (1.4)
Eye pain	4 (2.1)	8 (2.2)	3 (0.8)	3 (0.8)
Dry eye	6 (3.2)	7 (1.9)	6 (1.6)	6 (1.6)
Vitreous detachment	7 (3.7)	6 (1.6)	1 (0.3)	0
Vision blurred	5 (2.6)	1 (0.3)	4 (1.1)	4 (1.1)
Conjunctival hyperaemia	4 (2.1)	0	1 (0.3)	1 (0.3)

Table 2-2 Ocular adverse events by primary system organ class for the study eye (Loading S-db 1 & 2)

	CRTH258B2301	Pooled		
	28 weeks	28 weeks	28 weeks	20 weeks
Primary System Organ Class	Bro 3mg N=190 n (%)	Bro 6mg N=368 n (%)	Afl 2mg N=368 n (%)	Afl 2mg N=368 n (%)
Number of subjects with at least one AE	63 (33.2)	89 (24.2)	92 (25.0)	78 (21.2)
Eye disorders	62 (32.6)	79 (21.5)	86 (23.4)	71 (19.3)
Infections and infestations	3 (1.6)	6 (1.6)	4 (1.1)	4 (1.1)
Investigations	3 (1.6)	5 (1.4)	2 (0.5)	2 (0.5)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.5)	3 (0.8)	5 (1.4)	4 (1.1)
Immune system disorders	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps)	1 (0.5)	0	0	0
Nervous system disorders	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)

비안구 이상 반응

- 최소 1건 이상의 비안구 AE를 겪은 대상자의 비율은 통합 브롤루시주맙 군(49.5%)와 통합 애플리버셉트 2mg 군(51.1%)에서 유사했다. 연구 B2301에서 28주차에 최소 1건 이상의 비안구 AE를 겪은 브롤루시주맙 3mg 군의 대상자 비율은 54.2%였다. 가장 흔하게 보고된 SOC는 감염 및 기생충 감염(통합 브롤루시주맙 6mg 군에서 18.2%와 통합 애플리버셉트 2mg 군에서 16.0%; 연구 B2301에서 브롤루시주맙 3mg 군에서 25.8%의 대상자)였다(Table 2-3).
- 모든 치료 군에서 대표 용어 별 가장 흔하게 보고된 비안구 AE는 고혈압 (통합 브롤루시주맙 6mg 군에서 5.4%와 통합 애플리버셉트 2mg 군에서 5.4%; 연구 B2301에서 브롤루시주맙 3mg 군의 4.7%)과 비인두염(통합 브롤루시주맙 6mg 군에서 3.8%와 통합 애플리버셉트 2mg 군에서 2.7%; 연구 B2301에서 브롤루시주맙 3mg 군의 6.3%의 대상자)였다(Table 2-4).

Table 2-3 Non-ocular adverse events by primary system organ class (Loading S-db 1)

Primary System Organ Class	CRTH258B2301 28 weeks Bro 3mg N=190 n (%)	Pooled 28 weeks Bro 6mg N=368 n (%)	Pooled 28 weeks Afl 2mg N=368 n (%)
Number of subjects with at least one AE	103 (54.2)	182 (49.5)	188 (51.1)
Infections and infestations	49 (25.8)	67 (18.2)	59 (16.0)
Vascular disorders	11 (5.8)	32 (8.7)	28 (7.6)
Metabolism and nutrition disorders	10 (5.3)	28 (7.6)	16 (4.3)
Gastrointestinal disorders	13 (6.8)	27 (7.3)	21 (5.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	6 (3.2)	24 (6.5)	20 (5.4)
Investigations	10 (5.3)	21 (5.7)	21 (5.7)
General disorders and administration site conditions	10 (5.3)	18 (4.9)	19 (5.2)
Injury, poisoning and procedural complications	10 (5.3)	16 (4.3)	15 (4.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	9 (4.7)	16 (4.3)	20 (5.4)
Nervous system disorders	10 (5.3)	14 (3.8)	24 (6.5)
Renal and urinary disorders	8 (4.2)	13 (3.5)	22 (6.0)
Cardiac disorders	7 (3.7)	12 (3.3)	12 (3.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	6 (3.2)	12 (3.3)	11 (3.0)
Psychiatric disorders	1 (0.5)	9 (2.4)	6 (1.6)
Blood and lymphatic system disorders	4 (2.1)	8 (2.2)	9 (2.4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps)	1 (0.5)	6 (1.6)	7 (1.9)

Table 2-4 Non-ocular adverse events by preferred term occurring in at least 2% in any treatment group (Loading S-db 1)

Preferred Term	CRTH258B2301 28 weeks Bro 3mg N=190 n (%)	Pooled 28 weeks Bro 6mg N=368 n (%)	Pooled 28 weeks Afl 2mg N=368 n (%)
Number of subjects with at least one AE	103 (54.2)	182 (49.5)	188 (51.1)
Hypertension	9 (4.7)	20 (5.4)	20 (5.4)
Nasopharyngitis	12 (6.3)	14 (3.8)	10 (2.7)
Urinary tract infection	9 (4.7)	11 (3.0)	3 (0.8)
Anaemia	2 (1.1)	8 (2.2)	7 (1.9)
Diarrhoea	2 (1.1)	8 (2.2)	6 (1.6)
Influenza	5 (2.6)	6 (1.6)	6 (1.6)
Bronchitis	4 (2.1)	6 (1.6)	5 (1.4)
Upper respiratory tract infection	4 (2.1)	6 (1.6)	2 (0.5)
Diabetes mellitus	4 (2.1)	5 (1.4)	2 (0.5)
Blood pressure increased	4 (2.1)	4 (1.1)	5 (1.4)
Arthralgia	1 (0.5)	4 (1.1)	8 (2.2)

- **52주 안전성 데이터베이스에서 가장 흔하게 보고된 이상 반응**

안구 이상 반응

- 52주 안전성 데이터베이스에서 연구 대상 눈에서 최소 1건 이상의 안구 AE를 겪은 대상자의 비율은 통합 브롤루시주맙 6mg 군(35.1%)과 통합 애플리버셉트 2mg 군(34.0%)에서 유사했다(Table 2-5). 연구 B2301에서 최소 1건 이상의 안구 AE를 겪은 브롤루시주맙 3mg 군의 대상자 비율은 42.6%였다.
- 결막 출혈은 52주 안전성 데이터베이스에서 가장 흔하게 보고된 AE였다(통합 브롤루시주맙 6mg 군에서 5.7%의 대상자와 통합 애플리버셉트 2mg 군에서 6.5%의 대상자 그리고 연구 B2301 브롤루시주맙 3mg 군에서 8.9%의 대상자.)
- 전반적으로, 52주차에 연구 대상 눈에서 안구 AE의 발생률이 연구 B2301의 모든 치료 군에서(브롤루시주맙 6mg 40.2%, 애플리버셉트 2mg 30.0%와 브롤루시주맙 3mg 42.6%), 연구 B2302(브롤루시주맙 6mg 29.6%, 애플리버셉트 2mg 28.7%)보다 높았지만 AE의 유형과 AE의 비율은 각 연구 내 치료 군 간에 유사했다. 하지만, 두 중추 3상 연구에서 브롤루시주맙과 애플리버셉트 치료 군 간의 AE 발생률에 임상적으로 유의한 차이는 없었다. 따라서, 연구 B2301의 브롤루시주맙 3mg 군과 통합 브롤루시주맙 6mg 및 통합 애플리버셉트 군의 AE 비율에 대한 비교는 이러한 '연구 효과'로 인해 주의해서 이루어져야 한다.
- 52주차에 가장 흔히 보고된 SOC는 안구 이상(통합 브롤루시주맙 6mg 군에서 30.4%의 대상자, 통합 애플리버셉트 2mg 군에서 30.7%의 대상자, 연구 B2301의 브롤루시주맙 3mg 군에서 40.5%이었다(Table 2-6).

Table 2-5 Ocular adverse events by preferred term occurring in at least 2% in any treatment group for the study eye (52 Week S-db)

Preferred Term	CRTH258B2301 Bro 3mg N=190 n (%)	Pooled Bro 6mg N=368 n (%)	Pooled Afl 2mg N=368 n (%)
Number of subjects with at least one AE	81 (42.6)	129 (35.1)	125 (34.0)
Conjunctival haemorrhage	17 (8.9)	21 (5.7)	24 (6.5)
Cataract	6 (3.2)	13 (3.5)	14 (3.8)
Dry eye	9 (4.7)	12 (3.3)	10 (2.7)
Vitreous floaters	6 (3.2)	12 (3.3)	7 (1.9)
Eye pain	4 (2.1)	9 (2.4)	6 (1.6)
Vitreous detachment	8 (4.2)	8 (2.2)	2 (0.5)
Conjunctivitis	3 (1.6)	8 (2.2)	1 (0.3)
Diabetic retinal oedema	9 (4.7)	7 (1.9)	5 (1.4)
Intraocular pressure increased	5 (2.6)	7 (1.9)	3 (0.8)
Visual acuity reduced	6 (3.2)	5 (1.4)	9 (2.4)
Retinal exudates	5 (2.6)	4 (1.1)	3 (0.8)
Punctate keratitis	5 (2.6)	3 (0.8)	0
Iridocyclitis	4 (2.1)	3 (0.8)	0
Vision blurred	5 (2.6)	2 (0.5)	4 (1.1)
Conjunctival hyperaemia	4 (2.1)	0	1 (0.3)

Table 2-6 Ocular adverse events by primary system organ class for the study eye (52 Week S-db)

Primary System Organ Class	CRTH258B2301 Bro 3mg N=190 n (%)	Pooled Bro 6mg N=368 n (%)	Pooled Afl 2mg N=368 n (%)
Number of subjects with at least one AE	81 (42.6)	129 (35.1)	125 (34.0)
Eye disorders	77 (40.5)	112 (30.4)	113 (30.7)
Infections and infestations	5 (2.6)	15 (4.1)	7 (1.9)
Investigations	6 (3.2)	7 (1.9)	3 (0.8)
Injury, poisoning and procedural complications	2 (1.1)	3 (0.8)	9 (2.4)
Hepatobiliary disorders	0	1 (0.3)	0
Immune system disorders	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Congenital, familial and genetic disorders	1 (0.5)	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps)	1 (0.5)	0	0
Nervous system disorders	0	0	2 (0.5)
General disorders and administration site conditions	0	0	1 (0.3)

비안구 이상 반응

- 52주 안전성 데이터베이스에서, 통합 브롤루시주맙 6mg 군(64.1%), 통합 애플리버셉트 2mg 군(67.7%)와 B2301 연구의 브롤루시주맙 3mg 군(64.2%) 대상자의 유사한 비율이 최소 1건의 비안구 AE를 겪었다(Table 2-7).
- 감염과 기생충 감염은 치료 군 간에 가장 흔하게 보고된 SOC였다(통합 브롤루시주맙 6mg 군의 27.2%의 대상자, 통합 애플리버셉트 2mg 군의 25.8%의 대상자와 연구 B2301에서 브롤루시주맙 3mg 군의 33.2%의 대상자).
- 52주 안전성 데이터베이스의 모든 치료 군에서 대표 용어 별 가장 흔하게 보고된 비안구 AE는 고혈압 (통합 브롤루시주맙 6mg 군의 8.2% 대상자와 애플리버셉트 2mg 군의 7.1%의 대상자와 연구 B2301에서 브롤루시주맙 3mg 군의 7.9% 대상자)과 비인두염 (통합 브롤루시주맙 6mg 군의 7.3%, 통합 애플리버셉트 2mg 군의 6.8%와 연구 B2301의 브롤루시주맙 3mg 군의 8.9%) (Table 2-8).

Table 2-7 Non-ocular adverse events by primary system organ class (52 Week S-db)

	CRTH258B2301	Pooled	
Primary System Organ Class	Bro 3mg N=190 n (%)	Bro 6mg N=368 n (%)	Afl 2mg N=368 n (%)
Number of subjects with at least one AE	122 (64.2)	236 (64.1)	249 (67.7)
Infections and infestations	63 (33.2)	100 (27.2)	95 (25.8)
Metabolism and nutrition disorders	19 (10.0)	52 (14.1)	37 (10.1)
Vascular disorders	19 (10.0)	48 (13.0)	40 (10.9)
Gastrointestinal disorders	16 (8.4)	44 (12.0)	40 (10.9)
General disorders and administration site conditions	14 (7.4)	35 (9.5)	28 (7.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	16 (8.4)	34 (9.2)	29 (7.9)
Investigations	14 (7.4)	33 (9.0)	38 (10.3)
Nervous system disorders	14 (7.4)	33 (9.0)	37 (10.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	20 (10.5)	32 (8.7)	34 (9.2)
Injury, poisoning and procedural complications	14 (7.4)	27 (7.3)	28 (7.6)
Renal and urinary disorders	10 (5.3)	23 (6.3)	40 (10.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	11 (5.8)	21 (5.7)	16 (4.3)
Cardiac disorders	9 (4.7)	18 (4.9)	25 (6.8)
Blood and lymphatic system disorders	6 (3.2)	14 (3.8)	21 (5.7)
Psychiatric disorders	3 (1.6)	14 (3.8)	12 (3.3)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps)	1 (0.5)	10 (2.7)	11 (3.0)
Ear and labyrinth disorders	2 (1.1)	7 (1.9)	9 (2.4)
Reproductive system and breast disorders	1 (0.5)	6 (1.6)	8 (2.2)
Immune system disorders	5 (2.6)	5 (1.4)	5 (1.4)
Endocrine disorders	1 (0.5)	4 (1.1)	4 (1.1)
Hepatobiliary disorders	0	4 (1.1)	5 (1.4)

Table 2-8 Non-ocular adverse events by preferred term occurring in at least 2% in any treatment group (52 Week S-db)

	CRTH258B2301	Pooled	
Preferred Term	Bro 3mg N=190 n (%)	Bro 6mg N=368 n (%)	Afl 2mg N=368 n (%)
Number of subjects with at least one AE	122 (64.2)	236 (64.1)	249 (67.7)
Hypertension	15 (7.9)	30 (8.2)	26 (7.1)
Nasopharyngitis	17 (8.9)	27 (7.3)	25 (6.8)
Urinary tract infection	11 (5.8)	15 (4.1)	10 (2.7)
Headache	2 (1.1)	13 (3.5)	7 (1.9)
Pyrexia	1 (0.5)	12 (3.3)	5 (1.4)
Cough	5 (2.6)	11 (3.0)	13 (3.5)
Bronchitis	4 (2.1)	11 (3.0)	7 (1.9)
Anaemia	3 (1.6)	11 (3.0)	14 (3.8)
Influenza	6 (3.2)	10 (2.7)	7 (1.9)
Upper respiratory tract infection	4 (2.1)	10 (2.7)	4 (1.1)
Diarrhoea	3 (1.6)	9 (2.4)	10 (2.7)
Back pain	1 (0.5)	9 (2.4)	4 (1.1)
Oedema peripheral	2 (1.1)	8 (2.2)	5 (1.4)
Arthralgia	6 (3.2)	6 (1.6)	10 (2.7)
Blood pressure increased	5 (2.6)	6 (1.6)	6 (1.6)
Chronic kidney disease	0	6 (1.6)	8 (2.2)
Diabetes mellitus	5 (2.6)	5 (1.4)	4 (1.1)
Pneumonia	0	5 (1.4)	8 (2.2)
Diabetic nephropathy	2 (1.1)	4 (1.1)	9 (2.4)

- 연구 B2301과 연구 B2302에서 가장 흔하게 보고된 AE(안구와 비안구)는 52주 통합 안전성 데이터베이스에서 보고된 것과 일관되었고 치료 군 전체적으로 유사했다.

- **이상 반응의 중증도**
- **부하 안전성 데이터베이스 1&2에서 이상 반응의 중증도**

연구 대상 눈에서 발생한 안구 AEs의 중증도

- 부하 안전성 데이터베이스 1에서 28주차에 연구 대상 눈에서 발생한 안구 AE의 대부분은 경증 또는 중등증의 최대 중증도를 갖는 것으로 간주되었다. 연구 대상 눈에서 경증 또는 중등증의 안구 AE를 겪는 대상자의 비율은 모든 치료 군에 걸쳐 유사했다(통합 브롤루시주맙 6mg 군에서 22.6%, 통합 애플리버셉트 2mg 군에서 23.9%와 연구 B2301의 브롤루시주맙 3mg 군에서 31.6%). 중증의 안구 AE를겪은 대상자의 비율도 치료 군에서 전반적으로 유사했다(통합 브롤루시주맙 6mg 군에서 6명의 대상자(1.6%), 통합 애플리버셉트 2mg 군에서 4명의 대상자(1.1%), 연구 B2301의 브롤루시주맙 3mg 군에서 3

명의 대상자(1.6%)).

・연구 대상 눈에서 발생한 중증의 안구 AE는 다음과 같다.

・ 브롤루시주맙 6mg 군:

- SOC 안구 장애(5명의 대상자): 포도막염 (2명), 안구 자극(1명), 홍채모양체염(1명), 망막동맥폐쇄(1명), 당뇨망막병증(1명)
- SOC 감염 및 기생충감염(1명): 안내염

・ 애플리버셉트 2mg 군:

- SOC 안구 장애(4명): 각막 변성(1명), 망막 박리(1명), 백내장(1명), 당뇨망막병증(1명)
- SOC 감염 및 기생충감염(1명): 안내염

・브롤루시주맙 3mg 군:

- SOC 안구 장애(2명): 포도막염, 망막 혈관염, 황반 부종 및 시신경 장애(모든 4사건이 1명의 대상자에게서 발생), 안내염 및 전방축농(2사건이 1명의 대상자에게서 발생), 망막 동맥 폐쇄(1명)

비안구 AE의 중증도

・부하 데이터베이스 1에서 28주차에 대부분의 비안구 AE는 경증 또는 중등증의 최대 중증도를 갖는 것으로 간주되었다. 경증 또는 중등도의 비안구 이상반응을 보이는 대상자의 비율은 통합 브롤루시주맙 6mg 군에서 44.0%, 통합 애플리버셉트 2mg 군에서 46.0%였다. 중증의 비안구 AE를 겪은 대상자의 비율은 치료 군 간에 유사했다 (통합 브롤루시주맙 6mg 군에서 20명(5.4%), 통합 애플리버셉트 2mg 군에서 19명(5.2%).)

・중증으로 간주된 가장 흔하게 보고된 비안구 AE는 심장 장애의 1차 SOC에 있었고 그 비율은 치료 군 간에 유사했다; 통합 브롤루시주맙 6mg 군에서 7명(1.9%)(심부전 (3명), 심근경색(2명), 울혈성심부전(1명), 급성 심근경색증(1명), 관상동맥 협착증(1명))과 통합 애플리버셉트 2mg 군에서 3명(0.8%)(심부전(2명), 급성심근경색(1명))이었다. 통합 브롤루시주맙 군의 4명의 대상자(1.1%)와 통합 애플리버셉트 2mg 군에서 3명의 대상자(0.8%)에서 감염 및 기생충 감염의 SOC에 속한 중증 AE가 발생했다.

• 52주 안전성 데이터베이스에서 발생한 이상 반응의 중증도

연구 대상 눈에서 발생한 안구 AE의 중증도

・52주 안전성 데이터베이스에서 연구 대상 눈의 안구 AE의 대부분은 경증 또는 중등증의 최대 중증도를 갖는 것으로 간주되었다. 연구 대상 눈에서 경증 또는 중등증 안구 AE를 겪은 대상자 비율은 전체 치료 군에 유사했다 (통합 브롤루시주맙 6mg 군에서 33.2%와 통합 애플리버셉트 2mg 군에서 32.1%, 그리고 연구 B2301의 브롤루시주맙 3mg 군에서 39.5%. 통합 브롤루시주맙 6mg 군의 7명(1.9%), 통합 애플리버셉트 2mg 군에서 7명(1.9%)와 연구 B2301의 브롤루시주맙 3mg 군에서 6명(3.2%)의 대상자는 연구 대상 눈에서 중증의 안구 AE를 겪었다.

통합 치료 군에서 발생한 연구 대상 눈의 중증 안구 AE는 아래와 같다.

・브롤루시주맙 6mg 군

- SOC 안구 장애(6명): 포도막염(2명), 안구 자극1명), 홍채모양체염(1명), 망막동맥폐쇄(1명), 당뇨 망막병증(1명), 당뇨병성 망막부종(1명)
- SOC 감염 및 기생충감염(1명): 안내염

・ 애플리버셉트 2mg 군:

- SOC 안구 장애(7명): 각막 변성(1명), 망막 박리(2명), 백내장(2명), 당뇨망막병증(1명), 백내장 피막하(1명)
- SOC 감염 및 기생충 감염(1명): 안내염

・브롤루시주맙 3mg 군:

- SOC 안구 장애(5명): 포도막염, 망막 혈관염, 황반 부종 및 시신경 장애(4가지 사건 모두 1명의 대상자에게서 발생), 망막 박리(1명), 망막 동맥 폐쇄 및 망막 혈관염(두 사건 모두 한명의 대상자에게서

발생), 망막 정맥 혈전증(1명), 낭포성 황반 부종(1명)
- SOC 감염 및 기생충감염(2명): 포도막염(1명), 포도막염과 전방축농(두 사건 모두 1명의 대상자에게서 발생)

비안구 AE의 중증도

- 52주 안전성 데이터베이스에서 비안구 AE를 겪은 대부분은 경증 또는 중등증의 최대 중증도를 가진 것으로 간주되었다. 경증 또는 중등증의 비안구 AE를 겪은 대상자의 비율은 통합 브롤루시주맙 6mg 군에서 54.1%였고 통합 애플리버셉트 2mg 군에서 58.2%였다[SCS Appendix 1-Table 2.1.1-8P3p]. 중증의 비안구 AE를 겪은 대상자의 비율은 치료 군 간에 유사했다 (통합 브롤루시주맙 6mg 군에서 37명(10.1%), 통합 애플리버셉트 2mg 군에서 35명(9.5%).)
- 52주 안전성 데이터베이스에서 가장 빈번하게 보고된 중증 AE가 있는 1차 SOC는 심장 장애였다: 통합 브롤루시주맙 6mg 군 11명(3.0%) (심부전(3명), 심근경색(3명), 울혈성심부전(1명), 급성 심근경색증(1명), 관상동맥 협착증(1명), 심정지(1명), 관상동맥질환(1명), 대동맥판막 협착증(1명))과 통합 애플리버셉트 2mg 군에서 7명(1.9%) (심부전(2명), 울혈성 심부전(1명), 관상동맥 질환(1명), 급성 심근경색(2명), 서맥(1명), 심신증후군(1명), 만성 폐동맥(1명)). 통합 브롤루시주맙 군의 6명(1.6%)와 통합 애플리버셉트 2mg 군의 9명(2.4%)는 신경계 장애의 SOC에서 중증의 AE를 겪었다.

• 사망

- 전반적으로, 13명의 대상자는 연구 B2301과 연구 B2302의 52주 1차 분석 기간 중 사망했다.

부하 안전성 데이터베이스 1에서의 사망

- 부하 안전성 데이터베이스 1에서, 통합 브롤루시주맙 6mg 군의 3명의 대상자(0.8%)와 통합 애플리버셉트 2mg 군의 2명의 대상자(0.5%)와 연구 B2301의 브롤루시주맙 3mg 군의 1명의 대상자(0.5%)에서 28주를 포함한 28주까지 사망이 일어났다 (Table 2-9).
- 발생한 모든 사망은 조사자에 의해 연구 약물과 관련되지 않은 것으로 의심되었다.

52주 안전성 데이터베이스에서 사망

- 52주 안전성 데이터베이스에서, COVID-19 감염으로 인해 사망한 1명 (Section 5.9 참고)의 대상자를 포함한 통합 브롤루시주맙 6mg 군의 8명의 대상자(2.2%)와 통합 애플리버셉트 2mg 군의 4명의 대상자(1.1%), 그리고 연구 B2301의 브롤루시주맙 3mg 군에 1명의 대상자(0.5%)는 52주를 포함하여 52주 이내에 사망했다 (Table 2-10).
- 모든 사망은 조사자에 의해 연구 약물과 관련된 것으로 의심되지 않았다.

Table 2-9 Deaths by primary system organ class and preferred term (Loading S-db 1)

Primary system organ class Preferred term	CRTH258B2301 28 weeks Bro 3mg N=190 n (%)	Pooled 28 weeks Bro 6mg N=368 n (%)	 28 weeks Afl 2mg N=368 n (%)
Number of deaths	1 (0.5)	3 (0.8)	2 (0.5)
General disorders and administration site conditions	0	1 (0.3)	0
Sudden death	0	1 (0.3)	0
Infections and infestations	1 (0.5)	1 (0.3)	0
Sepsis	0	1 (0.3)	0
Pneumonia fungal	1 (0.5)	0	0
Nervous system disorders	0	0	1 (0.3)
Hypoglycaemic coma	0	0	1 (0.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Pulmonary oedema	0	1 (0.3)	0
Respiratory failure	0	0	1 (0.3)

Table 2-10 Deaths by primary system organ class and preferred term (52 Week S-db)

Primary system organ class Preferred term	CRTH258B2301 Bro 3mg N=190 n (%)	Pooled Bro 6mg N=368 n (%)	 Afl 2mg N=368 n (%)
Number of deaths	1 (0.5)	8 (2.2)	4 (1.1)
Cardiac disorders	0	1 (0.3)	0
Cardiac arrest	0	1 (0.3)	0
General disorders and administration site conditions	0	2 (0.5)	0
Death	0	1 (0.3)	0
Sudden death	0	1 (0.3)	0
Infections and infestations	1 (0.5)	2 (0.5)	0
COVID-19	0	1 (0.3)	0
Sepsis	0	1 (0.3)	0
Pneumonia fungal	1 (0.5)	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps)	0	2 (0.5)	1 (0.3)
Brain neoplasm	0	1 (0.3)	0
Pancreatic carcinoma	0	1 (0.3)	0
Bronchial carcinoma	0	0	1 (0.3)

• 기타 중대한 이상 반응

• 부하 안전성 데이터베이스 1&2에서 발생한 중대한 이상 반응

안구 사건

- 부하 안전성 데이터베이스 1&2에서 28주차에 통합 브롤루시주맙 6mg 군의 4명(1.1%), 통합 애플리버셉트 2mg 군에서 3명(0.8%)와 B2301 연구의 브롤루시주맙 3mg 군에서 5명(2.6%)이 최소 1건의 안구 SAE를 겪었다 (Table 2-11). 치료 군 전반에 걸쳐 가장 흔하게 보고된 SOC는 안구 장애였고, 이는 통합 브롤루시주맙 6mg 군에서 3명(0.8%), 통합 애플리버셉트 2mg 군에서 2명(0.5%)와 B2301 연구의 브롤루시주맙 3mg 군의 4명(2.1%)에서 발생했다.
- 각 SAE는 망막 혈관염과 안내염의 PT SAE를 제외하고 부하 안전성 데이터베이스 1&2 (28주)에서 1번만 보고되었다. 망막 혈관염은 연구 B2301의 브롤루시주맙 3mg 군의 2명(1.1%)에서 보고되었지만 통합 브롤루시주맙 6mg과 통합 애플리버셉트 2mg 군에서는 보고되지 않았다. 안내염은 통합 애플리버셉트 2mg 군의 2명의 대상자(0.5%)에서 보고되었고, 통합 브롤루시주맙 6mg 군에서는 1명(0.3%), 그리고 연구 B2301의 브롤루시주맙 3mg 군에서 1명(0.5%)에서 보고되었다(Table 2-11).

비안구 사건

- 부하 안전성 데이터베이스 1에서 치료 군 간에 유사한 비율의 대상자가 최소 1건의 비안구 SAE를 경험했다; 통합 브롤루시주맙 6mg 군의 10.3%, 통합 애플리버셉트 2mg 군의 12.5%, 연구 B2301의 브롤루시주맙 3mg 군의 8.4%(Table 2-12).
- 통합 브롤루시주맙 6mg 군에서 대표 용어 별 가장 흔하게 보고된 비안구 SAE(3명의 대상자; 0.8%)는 당뇨였다; 통합 애플리버셉트 2mg 군과 연구 B2301의 브롤루시주맙 3mg 군에서는 보고되지 않았다(Table 2-12). 심근 경색은 통합 브롤루시주맙 6mg 군의 2명(0.5%), B2301의 브롤루시주맙 3mg 군의 1명(0.5%)에서 발생했고 애플리버셉트 2mg 군에서 보고되지 않았다. 심부전 울혈은 연구 B2301의 브롤루시주맙 3mg 군의 2명(1.1%), 통합 브롤루시주맙 6mg 군의 1명(0.3%), 애플리버셉트 2mg 군의 0명에서 발생했다.

Table 2-11 Ocular serious adverse events by primary system organ class and preferred term for the study eye (Loading S-db 1 & 2)

	CRTH258B2301	Pooled		
	28 weeks	28 weeks	28 weeks	20 weeks
Primary System Organ Class Preferred Term	Bro 3mg N=190 n (%)	Bro 6mg N=368 n (%)	Afl 2mg N=368 n (%)	Afl 2mg N=368 n (%)
Number of subjects with at least one SAE	5 (2.6)	4 (1.1)	3 (0.8)	2 (0.5)
Eye disorders	4 (2.1)	3 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.3)
Uveitis	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0
Conjunctival cyst	0	1 (0.3)	0	0
Pterygium	0	1 (0.3)	0	0
Retinal artery occlusion	0	1 (0.3)	0	0
Retinal vasculitis	2 (1.1)	0	0	0
Glaucoma	1 (0.5)	0	0	0
Macular fibrosis	1 (0.5)	0	0	0
Macular oedema	1 (0.5)	0	0	0
Optic nerve disorder	1 (0.5)	0	0	0
Cataract	0	0	1 (0.3)	0
Retinal detachment	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Infections and infestations	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.5)
Endophthalmitis	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.5)

Table 2-12 Non-ocular serious adverse events by preferred term occurring in at least 0.5% in any treatment group (Loading S-db 1)

	CRTH258B2301	Pooled	
	28 weeks	28 weeks	28 weeks
Preferred Term	Bro 3mg N=190 n (%)	Bro 6mg N=368 n (%)	Afl 2mg N=368 n (%)
Number of subjects with at least one SAE	16 (8.4)	38 (10.3)	46 (12.5)
Diabetes mellitus	0	3 (0.8)	0
Myocardial infarction	1 (0.5)	2 (0.5)	0
Gangrene	0	2 (0.5)	1 (0.3)
Hypertensive crisis	0	2 (0.5)	1 (0.3)
Orthostatic hypotension	0	2 (0.5)	0
Cardiac failure congestive	2 (1.1)	1 (0.3)	0
Cerebrovascular accident	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
Sepsis	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
Hypertension	1 (0.5)	1 (0.3)	0
Cardiac failure	0	1 (0.3)	4 (1.1)
Pneumonia	0	1 (0.3)	4 (1.1)

• 52주 안전성 데이터베이스에서 발생한 중대한 이상 반응

안구 사건

- 52주 안전성 데이터베이스에서, 중대한 안구 이상 반응의 빈도는 낮았고 치료군 전체에 걸쳐 일관되었다 (Table 2-13). 연구 B2301의 브롤루시주맙 3mg 군에서 높은 비율의 대상자(3.7%)가 통합 브롤루시주맙 6mg 군(1.6%)와 통합 애플리버셉트 2mg 군(1.9%) 대비 연구 대상 눈에서 최소 1건의 SAE를 겪었지만, 이것은 연구 효과일 수 있다. 52주 안전성 데이터베이스에 치료 군에 걸쳐 가장 흔하게 보고된 SOC는 안구 장애(통합 브롤루시주맙 6mg 군에서 4명의 대상자(1.1%), 통합 애플리버셉트 2mg 군에서 6명의 대상자 (1.6%), B2301 연구의 브롤루시주맙 3mg 군에서 6명의 대상자(3.2%)는 최소 1건의 안구 SAE를 겪었다)였다.
- 대표 용어 별 연구 대상 눈에서 가장 흔하게 보고된 SAE는 망막 혈관염과 백내장이었다. 망막 혈관염은 B2301 연구의 브롤루시주맙 3mg 군의 3명의 대상자(1.6%)에서 보고되었고 통합 브롤루시주맙 6mg 군과 애플리버셉트 2mg 군에서는 발생하지 않았다(Table 2-13). 백내장은 통합 애플리버셉트 2mg 군의 3명(0.8%)에서 발생했고 연구 B2301의 브롤루시주맙 3mg 군과 통합 브롤루시주맙 6mg 군에서 보고되지 않았다.

비안구 사건

- 52주 안전성 데이터베이스에서, 치료 군에 걸쳐 대상자의 유사한 비율이 최소 1건의 비안구 SAE를 겪었다 (통합 브롤루시주맙 6mg 군의 17.7%, 통합 애플리버셉트 2mg 군에서 20.1%, B2301의 브롤루시주맙 3mg 군에서 12.1%) (Table 2-14).
- 통합 브롤루시주맙 6mg 군에서 대표 용어 별 가장 흔하게 보고된 비안구 SAE는 심근 경색이었고, 이는 3명의 대상자(0.8%)에서 보고되었으며, 연구 B2301의 브롤루시주맙 3mg 군에서는 1명의 대상자(0.5%), 통합 애플리버셉트 2mg 군의 1명의 대상자(0.3%)에서 보고되었다(Table 2-14). 당뇨는 통합 브롤루시주맙 6mg 군의 3명의 대상자(0.8%)에서 보고되었고, 통합 애플리버셉트 2mg 군과 연구 B2301의 브롤루시주맙 3mg 군에서는 보고되지 않았다. 울혈성 심부전은 연구 B2301의 브롤루시주맙 3mg 군의 1.1% 대상자에서 보고되었고, 통합 브롤루시주맙 6mg 군의 2명(0.5%)과 통합 애플리버셉트 2mg 군의

1명(0.3%)에서 보고되었다.

Table 2-13 Ocular serious adverse events by primary system organ class and preferred term for the study eye (52 Week S-db)

Primary System Organ Class Preferred Term	CRTH258B2301 Bro 3mg N=190 n (%)	Pooled Bro 6mg N=368 n (%)	 Afl 2mg N=368 n (%)
Number of subjects with at least one SAE	7 (3.7)	6 (1.6)	7 (1.9)
Eye disorders	6 (3.2)	4 (1.1)	6 (1.6)
Uveitis	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
Glaucoma	1 (0.5)	1 (0.3)	0
Conjunctival cyst	0	1 (0.3)	0
Diabetic retinal oedema	0	1 (0.3)	0
Pterygium	0	1 (0.3)	0
Retinal artery occlusion	0	1 (0.3)	0
Vitreous floaters	0	1 (0.3)	0
Retinal vasculitis	3 (1.6)	0	0
Retinal detachment	1 (0.5)	0	2 (0.5)
Macular fibrosis	1 (0.5)	0	0
Macular oedema	1 (0.5)	0	0
Optic nerve disorder	1 (0.5)	0	0
Retinal vein thrombosis	1 (0.5)	0	0
Vitritis	1 (0.5)	0	0
Cataract	0	0	3 (0.8)
Retinal tear	0	0	1 (0.3)
Infections and infestations	2 (1.1)	2 (0.5)	2 (0.5)
Endophthalmitis	2 (1.1)	1 (0.3)	2 (0.5)
Ophthalmic herpes zoster	0	1 (0.3)	0

Table 2-14 Non-ocular serious adverse events by preferred term occurring in at least 0.5% in any treatment group (52 Week S-db)

Preferred Term	CRTH258B2301 Bro 3mg N=190 n (%)	Pooled Bro 6mg N=368 n (%)	 Afl 2mg N=368 n (%)
Number of subjects with at least one SAE	23 (12.1)	65 (17.7)	74 (20.1)
Myocardial infarction	1 (0.5)	3 (0.8)	1 (0.3)
Diabetes mellitus	0	3 (0.8)	0
Cardiac failure congestive	2 (1.1)	2 (0.5)	1 (0.3)
Pneumonia	0	2 (0.5)	4 (1.1)
Anaemia	0	2 (0.5)	2 (0.5)
Coronary artery stenosis	0	2 (0.5)	1 (0.3)
Gangrene	0	2 (0.5)	1 (0.3)
Hypertensive crisis	0	2 (0.5)	1 (0.3)
Respiratory failure	0	2 (0.5)	1 (0.3)
Orthostatic hypotension	0	2 (0.5)	0
Pancreatic carcinoma	0	2 (0.5)	0
Subdural haematoma	0	2 (0.5)	0

- **연구 약물의 영구 중단으로 이어진 이상 반응**
- **부하 안전성 데이터베이스 1&2에서 연구 약물의 영구 중단으로 이어진 이상 반응**

연구 대상 눈의 안구 이상 반응

- 부하 안전성 데이터베이스 1&2에서 28주차에 모든 치료군의 총 11명의 대상자가 연구 약물의 영구 중단으로 이어진 연구 대상 눈에서 최소 1건의 이상 반응을 겪었다: 통합 브롤루시주맙 6mg 군의 4명(1.1%), 통합 애플리버셉트 2mg 군에서 3명(0.8%), 연구 B2301의 브롤루시주맙 3mg 군의 4명(2.1%)(Table 2-15).
- 연구 약물의 중단으로 이어진 AE의 PT는 포도막염을 제외하고는 부하 안전성 데이터베이스 1에서 한 번 보고되었다(28주차): 통합 브롤루시주맙 6mg 군 2명(0.5%), 통합 애플리버셉트 2mg 군에서 1명(0.3%)와 연구 B2301의 브롤루시주맙 3mg에서 0명이었다. 더불어, 안내염은 연구 치료의 중단으로 이어진 AE로 통합 애플리버셉트 2mg 군의 2명(0.5%)에서 보고되었고 브롤루시주맙 군에서는 보고되지 않았다(Table 2-15).

비안구 사건

- 부하 안전성 데이터베이스 1에서 모든 치료군의 총 9명의 대상자가 연구 약물의 영구 중단으로 이어진 최소 1건의 AE를 경험했다: 브롤루시주맙 6mg 군의 2명(0.5%), 애플리버셉트 2mg 군의 4명(1.1%), 연구 B2301의 브롤루시주맙 3mg 군에서 3명(1.6%)(Table 2-16). 연구 약물의 영구적인 중단으로 이어진 특정 용어와 함께 각 AE의 단일 발생이 있었다.

Table 2-15 Ocular adverse events leading to permanent discontinuation of study treatment by preferred term for the study eye (Loading S-db 1 & 2)

	CRTH258B2301	Pooled		
	28 weeks	28 weeks	28 weeks	20 weeks
Preferred Term	Bro 3mg N=190 n (%)	Bro 6mg N=368 n (%)	Afl 2mg N=368 n (%)	Afl 2mg N=368 n (%)
Number of subjects with at least one AE	4 (2.1)	4 (1.1)	3 (0.8)	2 (0.5)
Uveitis	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0
Retinal artery occlusion	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0
Diabetic retinal oedema	0	1 (0.3)	0	0
Intraocular pressure increased	1 (0.5)	0	0	0
Iridocyclitis	1 (0.5)	0	0	0
Macular fibrosis	1 (0.5)	0	0	0
Retinal vasculitis	1 (0.5)	0	0	0
Endophthalmitis	0	0	2 (0.5)	2 (0.5)

Table 2-16 Non-ocular adverse events leading to permanent discontinuation of study treatment by preferred term (Loading S-db 1)

	CRTH258B2301	Pooled	
	28 weeks	28 weeks	28 weeks
Preferred Term	Bro 3mg N=190 n (%)	Bro 6mg N=368 n (%)	Afl 2mg N=368 n (%)
Number of subjects with at least one AE	3 (1.6)	2 (0.5)	4 (1.1)
Cardiac failure	0	1 (0.3)	0
Subdural haematoma	0	1 (0.3)	0
Angina pectoris	1 (0.5)	0	0
Cerebral haemorrhage	1 (0.5)	0	0
Diabetic nephropathy	1 (0.5)	0	0
Myocardial infarction	1 (0.5)	0	0
Acute myocardial infarction	0	0	1 (0.3)
Adenocarcinoma	0	0	1 (0.3)
Chronic kidney disease	0	0	1 (0.3)
Renal failure	0	0	1 (0.3)
Waldenstrom's macroglobulinaemia	0	0	1 (0.3)

• **연구중단으로 이어진 안구 이상반응**

연구 대상 눈의 안구 사건

· 52주 안전성 데이터베이스에서 모든 치료 군에 총 17명의 대상자가 연구 약물의 영구 중단으로 이어진 최소 1건의 AE를 경험했다: 브롤루시주맙 6mg 군에서 6명(1.6%), 애플리버셉트 2mg 군의 6명(1.6%), B2301 연구의 브롤루시주맙 3mg 군의 5명(2.6%)(Table 2-17). 포도막염은 연구 약물의 영구 중단으로 이어진 가장 흔한 안구 AE였다 (총 4명의 대상자, 브롤루시주맙 6mg 군 3명(0.8%)와 애플리버셉트 2mg 군의 1명(0.3%)).

비안구 사건

· 52주 안전성 데이터베이스에서, 모든 치료 군에서 전체 20명의 대상자가 연구 약물의 영구 중단으로 이어진 최소 1건의 비안구 AE를 경험했다. 모든 3개의 치료 군에서 최소 1건의 비안구 AE를 겪고 연구를 중단한 비율은 유사했다: 브롤루시주맙 6mg 군의 8명(2.2%), 애플리버셉트 2mg 군의 9명(2.4%), B2301 연구의 브롤루시주맙 3mg 군의 3명(1.6%)(Table 2-18). 대상자가 연구 약물의 영구 중단으로 이어진 특정 대표 용어와 함께 각 AE의 단일 발생이 있었다.

Table 2-17 Ocular adverse events leading to permanent discontinuation of study treatment by preferred term for the study eye (52 Week S-db)

	CRTH258B2301	Pooled	
Preferred Term	Bro 3mg N=190 n (%)	Bro 6mg N=368 n (%)	Afl 2mg N=368 n (%)
Number of subjects with at least one AE	5 (2.6)	6 (1.6)	6 (1.6)
Uveitis	0	3 (0.8)	1 (0.3)
Retinal artery occlusion	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
Diabetic retinal oedema	0	1 (0.3)	0
Eye inflammation	0	1 (0.3)	0
Intraocular pressure increased	1 (0.5)	0	0
Iridocyclitis	1 (0.5)	0	0
Macular fibrosis	1 (0.5)	0	0
Retinal detachment	1 (0.5)	0	0
Retinal vasculitis	1 (0.5)	0	0
Endophthalmitis	0	0	2 (0.5)
Iritis	0	0	1 (0.3)
Retinal aneurysm	0	0	1 (0.3)

Table 2-18 Non-ocular adverse events leading to permanent discontinuation of study treatment by preferred term (52 Week S-db)

	CRTH258B2301	Pooled	
Preferred Term	Bro 3mg N=190 n (%)	Bro 6mg N=368 n (%)	Afl 2mg N=368 n (%)
Number of subjects with at least one AE	3 (1.6)	8 (2.2)	9 (2.4)
Anaphylactic reaction	0	1 (0.3)	0
Bickerstaff's encephalitis	0	1 (0.3)	0
COVID-19	0	1 (0.3)	0
Cardiac failure	0	1 (0.3)	0
Cerebellar stroke	0	1 (0.3)	0
Colon cancer	0	1 (0.3)	0
Diabetes mellitus inadequate control	0	1 (0.3)	0
Pancreatic carcinoma	0	1 (0.3)	0
Subdural haematoma	0	1 (0.3)	0
Angina pectoris	1 (0.5)	0	0
Cerebral haemorrhage	1 (0.5)	0	0
Diabetic nephropathy	1 (0.5)	0	0
Myocardial infarction	1 (0.5)	0	0
Acute myocardial infarction	0	0	1 (0.3)
Adenocarcinoma	0	0	1 (0.3)
Bronchial carcinoma	0	0	1 (0.3)
Cerebellar haemorrhage	0	0	1 (0.3)
Chronic kidney disease	0	0	1 (0.3)
Confusional state	0	0	1 (0.3)
Coronary artery disease	0	0	1 (0.3)
Ischaemic stroke	0	0	1 (0.3)
Renal failure	0	0	1 (0.3)
Waldenstrom's macroglobulinaemia	0	0	1 (0.3)

• 기관계 또는 증후군에 따른 이상 반응의 분석

안구내 염증과 안내염

- 안구내 염증을 암시하는 잠재적 용어가 캡쳐 되었는지 확인하기 위해 안구내 염증 범주 검색 정의를 생성하는데 광범위한 접근 방식이 취해졌다.
- 안내염은 드물지만 심각하게 시력을 위협하는 안구내 염증성 질환으로 대부분의 경우가 무균 주의가 유지되지 않으면 주사 절차와 관련된 감염(박테리아, 진균)에 기인한다. 그러나 무균 예방 조치가 유지되지 않는 모든 상황에서 안내염이 발생하는 것은 아니며, 모든 안내염 사례가 이러한 예방 조치를 유지하지 않기 때문에 발생하는 것은 아니다. 또한, 대상자가 내인성 안구염을 가질 가능성도 드물다.

• 특별 관심 대상의 안구 이상 반응

부하 안전성 데이터베이스 1에서 특별 관심 대상의 안구 이상 반응

- 부하 안전성 데이터베이스 1에서 총 19명의 대상자는 연구 대상 눈에서 최소 1건의 안구 AESI를 겪었다. 안내염으로 분류된 최소 1건의 사건을 겪은 대상자의 비율은 통합 브롤루시주맙 6mg 군(0.3% (95% CI 0.01%-1.50%))과 통합 애플리버셉트 2mg 군(0.5% (95% CI 0.07%-1.95%)) 간에 유사했고, 통합 브롤루시주맙 6mg-통합 애플리버셉트 2mg의 위험 사이는 -0.3% (95% CI -7.62%-7.08%)였다. 연구 B2301의 브롤루시주맙 3mg 군의 1명의(0.5%)의 대상자는 안내염으로 분류된 사건을 겪었다.
- 안구내 염증으로 분류된 최소 1건의 사건을 겪은 대상자의 비율은 통합 브롤루시주맙 6mg 군에서 1.6%(95% CI 0.53%-2.99%)로 통합 애플리버셉트 2mg 군(0.5%(95% CI 0.00-1.66%) 대비 더 높았고, 통합 브롤루시주맙 6mg, 통합 애플리버셉트 2mg의 위험 차이는 1.1%(95% CI-0.54%-2.72%)였다(Table 2-19). 연구 B2301의 브롤루시주맙 3mg 군에서 안구내 염증으로 분류된 사건을 겪은 대상자의 비율은 3.7%였다.
- 통합 브롤루시주맙 6mg 군에서 망막 혈관염의 PT로 분류된 최소 1건의 사건을 겪은 1명의 대상자(0.3%, 95% CI 0.01%-1.50%)가 있었고 통합 애플리버셉트 2mg 군에서는 0명(95% CI 0-1.0%)이었으며, 통합 브롤루시주맙 6mg-통합 애플리버셉트 2mg의 위험 차이는 0.3% (95% CI -7.08%-7.62%)였다. 연

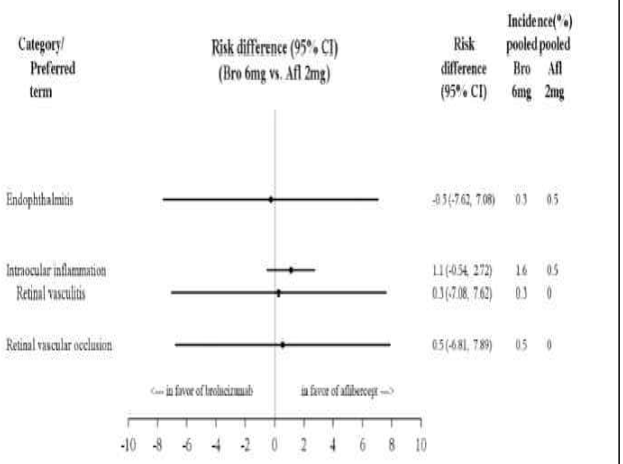
구 B2301의 브롤루시주맙 3mg 군에서 망막 혈관염의 PT를 겪은 2명의 대상자(1.1%)가 있었다.

- 통합 브롤루시주맙 6mg 군에서 망막 혈관 폐쇄의 범주로 분류된 최소 1건의 사건을 겪은 2명의 대상자(0.5% (95% CI 0.07%-1.95%)가 있었고 통합 애플리버셉트 2mg 군에서는 0% (95% CI 0.00-1.00%)였으며, 통합 브롤루시주맙 6mg, 통합 애플리버셉트 2mg의 위험 차이는 0.5% (95% CI -6.81%-7.89%)였다. 연구 B2301의 브롤루시주맙 3mg 군에서 1명의 대상자(0.5%)는 망막 혈관 폐쇄로 분류된 사건을 겪었다.

Table 2-19 Adverse events of special interest by category: Ocular adverse events for the study eye (Loading S-db 1)

		CRTH258B2301	Pooled	
		28 weeks		
Category Preferred term	Measurement	Bro 3mg N=190	Bro 6mg N=368	Afl 2mg N=368
Number of subjects with at least one AE of special interest	n (%) [E]	7 (3.7)[13]	8 (2.2)[12]	4 (1.1)[5]
Endophthalmitis	n (%) (95% CI) [E]	1 (0.5)[1]	1 (0.3) (0.01,1.50)[1]	2 (0.5) (0.07,1.95)[2]
	RD Wk 28 (95% CI)		-0.3 (-7.62, 7.08)	
Intraocular inflammation	n (%) (95% CI) [E]	7 (3.7)[11]	6 (1.6) (0.53,2.99)[9]	2 (0.5) (0.00,1.66)[3]
	RD Wk 28 (95% CI)		1.1 (-0.54,2.72)	
Retinal vasculitis *	n (%) (95% CI) [E]	2 (1.1)[2]	1 (0.3) (0.01,1.50)[1]	0 (0.0) (0.00,1.00)[0]
	RD Wk 28 (95% CI)		0.3 (-7.08, 7.62)	
Retinal vascular occlusion	n (%) (95% CI) [E]	1 (0.5)[1]	2 (0.5) (0.07,1.95)[2]	0 (0.0) (0.00,1.00)[0]
	RD Wk 28 (95% CI)		0.5 (-6.81, 7.89)	

Figure 2-1 Forest plot for adverse events of special interest including incidences and risk differences for pooled brolucizumab 6 mg vs. pooled aflibercept 2 mg, by category: Ocular adverse events for the study eye (Loading S-db 1: Pooled)



52주 안전성 데이터베이스에서 특별 관심대상의 안구 이상 반응

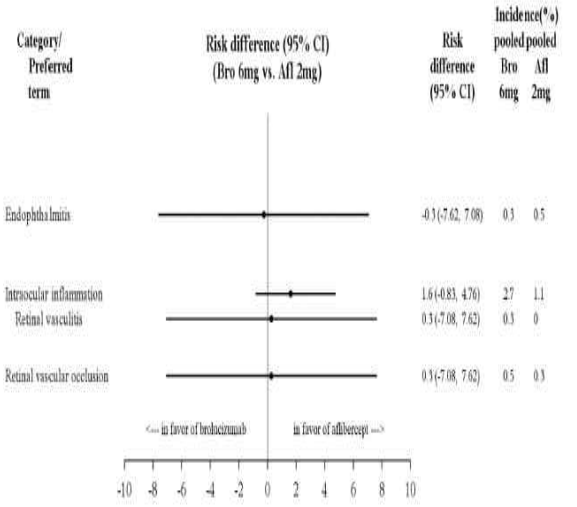
- 통합 브롤루시주맙 6mg 군과 통합 애플리버셉트 2mg 군에서 28주 치료 이후 안내염이 발생한 대상자의 사례는 더 없었다(브롤루시주맙 6mg 군 0.3%(95% CI 0.01%-1.50%) vs. 애플리버셉트 군 0.5%(95% CI 0.07%-1.95%)으로 통합 브롤루시주맙 6mg, 통합 애플리버셉트 2mg의 위험 차이는 -0.3%(95% CI -7.62%-7.08%).
- 52주 안전성 데이터베이스에서 안내염의 범주로 분류된 최소 1건의 사건을 겪은 대상자의 비율은 28주와 같았고 통합 브롤루시주맙 6mg 군(0.3%(95% CI 0.01%-1.50%))와 통합 애플리버셉트 2mg 군 0.5%(95% CI 0.07-1.95%)와 유사했으며, 통합 브롤루시주맙 6mg, 통합 애플리버셉트 2mg의 위험 차이는 -0.3%(95% CI -7.62%-7.08%)이었다. 28주 치료 이후 안내염을 겪은 1명의 추가 대상자가 있었기에 52주 안전성 데이터베이스에서 연구 B2301의 브롤루시주맙 3mg 군에서 총 2명(1.1%)의 대상자가 있었다.
- 52주 안전성 데이터베이스에서 안구내 염증의 범주에 분류된 최소 1건의 사건을 겪은 대상자의 비율은 통합 브롤루시주맙 6mg 군(10명의 대상자에서 13건의 사건; 2.7%(95% CI 0.84%-5.29%) vs. 통합 애플리버셉트 2mg 군에서 1.1%(4명의 대상자에서 5건의 사건; 95% Ci 0.00-2.49%)로 통합 브롤루시주맙 6mg 군에 더 높았으며, 통합 브롤루시주맙 6mg, 통합 애플리버셉트 2mg의 위험 차이는 1.6%(95% CI -0.83%-4.76%)였다. 연구 B2301의 브롤루시주맙 3mg 군의 9명의 대상자(4.7%)가 안구내 염증으로 분류된 17건의 사건을 겪었다.
- 52주 안전성 데이터베이스에서 통합 브롤루시주맙 6mg 군에서 망막 혈관염의 PT 범주로 분류된 최소 1건의 사건을 겪은 1명의 대상자(0.3%) (95% CI 0.01%-1.5%)가 있었고 통합 애플리버셉트 2mg 군에서는 0명(95% CI 0-1.0%)가 있었으며, 통합 브롤루시주맙 6mg-통합 애플리버셉트 2mg의 위험 차이는

0.3%(95% CI-7.08%-7.62%)였다. 연구 B2301의 브롤루시주맙 3mg 군에서 망막 혈관염의 PT 사건을 겪은 1명의 추가 대상자가 있어 52주차에 총 3명의 대상자(1.6%)가 사건을 겪었다(Table 2-20).

Table 2-20 Adverse events of special interest by category: Ocular adverse events for the study eye (52 Week S-db)

Category Preferred term	Measurement	CRTH258B2301 Bro 3mg N=190	Pooled Bro 6mg N=368	Pooled Afl 2mg N=368
Number of subjects with at least one AE of special interest	n (%) [E]	10 (5.3)[21]	12 (3.3)[16]	7 (1.9)[8]
Endophthalmitis	n (%) (95% CI) [E]	2 (1.1)[2]	1 (0.3) (0.01,1.50)[1]	2 (0.5) (0.07,1.95)[2]
	RD Wk 52 (95% CI)		-0.3 (-7.62, 7.08)	
Intraocular inflammation	n (%) (95% CI) [E]	9 (4.7)[17]	10 (2.7) (0.84,5.29)[13]	4 (1.1) (0.00,2.49)[5]
	RD Wk 52 (95% CI)		1.6 (-0.83,4.76)	
Retinal vasculitis *	n (%) (95% CI) [E]	3 (1.6)[3]	1 (0.3) (0.01,1.50)[1]	0 (0.0) (0.00,1.00)[0]
	RD Wk 52 (95% CI)		0.3 (-7.08, 7.62)	
Retinal vascular occlusion	n (%) (95% CI) [E]	2 (1.1)[2]	2 (0.5) (0.07,1.95)[2]	1 (0.3) (0.01,1.50)[1]
	RD Wk 52 (95% CI)		0.3 (-7.08, 7.62)	

Figure 2-2 Forest plot for adverse events of special interest including incidences and risk differences for pooled brolucizumab 6 mg vs. pooled aflibercept 2 mg, by category: Ocular adverse events for the study eye (52 Week S-db: Pooled)



· 안구내 염증은 연구 B2302의 브롤루시주맙 6mg 군(9명; 4.7%) 대비 연구 B2301의 브롤루시주맙 6mg 군(7명; 3.7%)와 3mg (9명; 4.7%)에서 더 보고되었다. 연구 B2302 (브롤루시주맙 6mg 군이나 애플리버셉트 2mg 군)에서 망막 혈관염의 PT로 분류된 AE는 보고되지 않았다. 그러나, 연구 B2301의 브롤루시주맙 군에서, 브롤루시주맙 3mg 치료 군의 3명(1.6%)와 브롤루시주맙 6mg 치료 군의 1명(0.5%) (애플리버셉트 2mg 군에서 0명)의 대상자가 망막 혈관염의 PT로 분류된 AE를 겪었다. 브롤루시주맙 6mg 군에서 망막 혈관 폐쇄로 분류된 AE를 겪은 1명의 대상자 (0.6%)와 연구 B2302에서 애플리버셉트 2mg 치료 군에 망막 혈관 폐쇄로 분류된 AE를 겪은 1명의 대상자(0.6%)가 있었다. 그러나, 연구 B2301의 브롤루시주맙 군에서, 브롤루시주맙 3mg 군의 2명의 대상자(1.1%)와 1명의 대상자(0.5%)는 망막 혈관 폐쇄로 분류된 AE를 겪었다 (애플리버셉트 2mg 군에서 0명) (Table 2-21).

Table 2-21 Ocular adverse events of special interest for the study eye, by category, Study B2301 and Study B2302 (52 week S-db)

	CRTH2582301			CRTH2582302	
	Bro 3mg N=190	Bro 6mg N=189	Afl 2mg N=187	Bro 6mg N=179	Afl 2mg N=181
Category	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of subjects with at least one AE of special interest	10 (5.3)	7 (3.7)	2 (1.1)	5 (2.8)	5 (2.8)
Endophthalmitis	2 (1.1)	0	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.6)
Intraocular inflammation *	9 (4.7)	7 (3.7)	1 (0.5)	3 (1.7)	3 (1.7)
Retinal Vasculitis *	3 (1.6)	1 (0.5)	0	0	0
Retinal vascular occlusion	2 (1.1)	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.6)

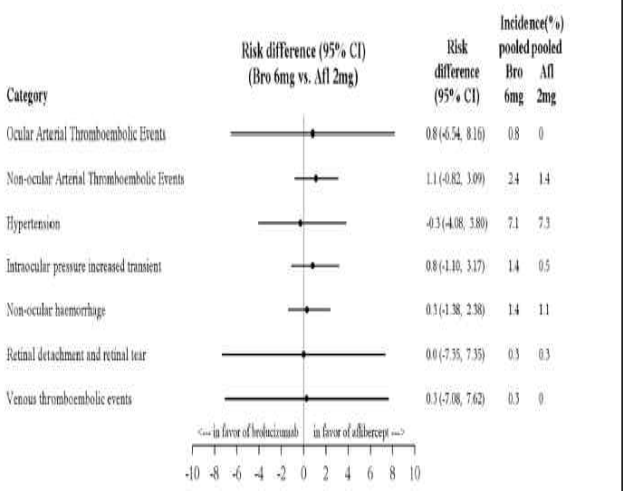
- **특별 관심 대상의 안전성 주제 (안구 및 비안구)**
- **부하 S-db 1에서 관심 대상의 기타 안전성 주제**

- 고혈압, 비안구 출혈, 망막 박리와 망막 파열과 정맥 혈전 색전증과 같은 관심 대상의 기타 안전성 주제로 분류된 최소 1건 이상의 사건을 겪은 대상자의 비율은 28주에 통합 브롤루시주맙 6mg와 통합 애플리버셉트 2mg 군에서 유사했다
- 통합 브롤루시주맙 6mg 군(0.8%, 95% Ci 0.17%-2.36%)에서 안 동맥 혈전 색전증으로 분류된 사건을 겪은 대상자는 통합 애플리버셉트 2mg (0% (95% CI 0-1.00%)) 대비 더 많았다. 비안구 동맥 혈전 색전증으로 분류된 더 많은 사건은 통합 6mg 군의 대상자에서 2.4% (95% CI 1.06-4.23%)로 보고되었고 통합 애플리버셉트 2mg 군에서 1.4% (95% CI 0.27-2.72%)로 보고되었다. 통합 브롤루시주맙 6mg 군에서 일시적인 안압 증가로 분류된 AE가 1.4% (95% Ci 0.27-3.26%)로 통합 애플리버셉트 2mg 군 0.5% (95% CI 0.00-1.66%)대비 더 많았다.

Table 2-22 Other safety topics of interest by category: Ocular adverse events for the study eye and non-ocular adverse events (Loading S-db 1)

		CRTH258B2301	Pooled	
		28 weeks	28 weeks	28 weeks
Category	Measurement	Bro 3mg N=190	Bro 6mg N=368	Afl 2mg N=368
Number of subjects with at least one AE	n (%) [E]	25 (13.2)[29]	47 (12.8)[58]	37 (10.1)[46]
Ocular Arterial Thromboembolic Events	n (%) (95% CI) [E]	1 (0.5)[1]	3 (0.8) (0.17,2.36)[3]	0 (0.0) (0.00,1.00)[0]
	RD Wk 28 (95% CI)		0.8 (-6.54, 8.16)	
Non-ocular Arterial Thromboembolic Events	n (%) (95% CI) [E]	2 (1.1)[2]	9 (2.4) (1.06,4.23)[9]	5 (1.4) (0.27,2.72)[5]
	RD Wk 28 (95% CI)		1.1 (-0.82,3.09)	
Hypertension	n (%) (95% CI) [E]	14 (7.4)[16]	26 (7.1) (4.19,10.85)[29]	27 (7.3) (4.81,10.43)[32]
	RD Wk 28 (95% CI)		-0.3 (-4.08,3.80)	
Intraocular pressure increased transient	n (%) (95% CI) [E]	2 (1.1)[2]	5 (1.4) (0.27,3.26)[8]	2 (0.5) (0.00,1.66)[2]
	RD Wk 28 (95% CI)		0.8 (-1.10,3.17)	
Non-ocular haemorrhage	n (%) (95% CI) [E]	7 (3.7)[8]	5 (1.4) (0.27,3.26)[7]	4 (1.1) (0.27,2.21)[6]
	RD Wk 28 (95% CI)		0.3 (-1.38,2.38)	
Retinal detachment and retinal tear	n (%) (95% CI) [E]	0 (0.0)[0]	1 (0.3) (0.01,1.50)[1]	1 (0.3) (0.01,1.50)[1]
	RD Wk 28 (95% CI)		0.0 (-7.35, 7.35)	
Venous thromboembolic events	n (%) (95% CI) [E]	0 (0.0)[0]	1 (0.3) (0.01,1.50)[1]	0 (0.0) (0.00,1.00)[0]
	RD Wk 28 (95% CI)		0.3 (-7.08, 7.62)	

Figure 2-3 Forest plot for other safety topics of interest including incidences and risk differences for pooled brolucizumab 6 mg vs. pooled aflibercept 2 mg, by category: Ocular adverse events for the study eye and non-ocular adverse events (Loading S-db 1: Pooled)



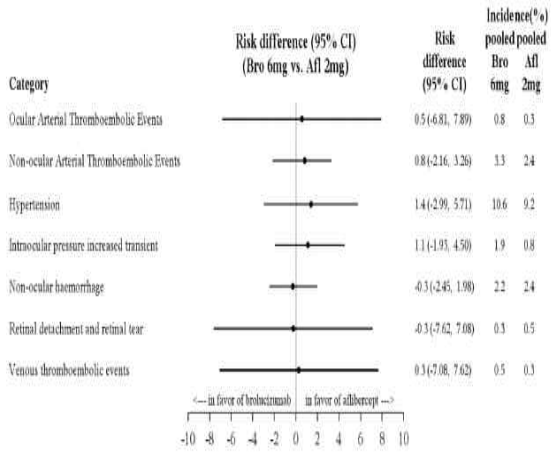
52주 안전성 데이터베이스에 대한 관심 대상의 기타 안전성 주제 (안구 및 비안구)

- 고혈압, 비안구 출혈, 망막 박리와 망막 파열과 정맥 혈전 색전증과 같은 관심 대상의 기타 안전성 주제로 분류된 최소 1건의 사건을 겪은 대상자의 수는 52주 안전성 데이터베이스 내 통합 브롤루시주맙 6mg 군과 통합 애플리버셉트 2mg 군에서 유사했다.
- 안 동맥 혈전 색전증으로 분류된 한 건의 추가 사례는 통합 브롤루시주맙 6mg 군과 통합 애플리버셉트 2mg 치료 군에서 28주 이후 발생했다 (Table 2-22). 52주 안전성 데이터베이스에서 통합 브롤루시주맙 6mg 군에서 안구 정맥 혈전 색전증으로 분류된 사건을 겪은 대상자는 0.8%였고 통합 애플리버셉트 2mg 군에서 0.3%였다. 비안구 정맥 혈전 색전증으로 분류된 사건은 통합 브롤루시주맙 6mg 군에서 3.3%의 대상자 대비 통합 애플리버셉트 2mg 군의 2.4%에서 보고되었다. 일시적 안압 상승으로 분류된 AE는 통합 브롤루시주맙 6mg 군(1.9%)에서 통합 애플리버셉트 2mg 군(0.8%) 대비 더 높았다.

Table 2-23 Other safety topics of interest by category: Ocular adverse events for the study eye and non-ocular adverse events (52 Week S-db)

Category	Measurement	CRTH258B2301	Pooled	
		Bro 3mg N=190	Bro 6mg N=368	Afl 2mg N=368
Number of subjects with at least one AE	n (%) [E]	37 (19.5)[47]	66 (17.9)[83]	52 (14.1)[77]
Ocular Arterial Thromboembolic Events	n (%) (95% CI) [E]	1 (0.5)[1]	3 (0.8) (0.17,2.36)[3]	1 (0.3) (0.01,1.50)[1]
	RD Wk 52 (95% CI)		0.5 (-6.81, 7.89)	
Non-ocular Arterial Thromboembolic Events	n (%) (95% CI) [E]	3 (1.6)[3]	12 (3.3) (1.59,5.16)[13]	9 (2.4) (0.83,4.81)[10]
	RD Wk 52 (95% CI)		0.8 (-2.16,3.26)	
Hypertension	n (%) (95% CI) [E]	19 (10.0)[24]	39 (10.6) (7.26,14.81)[44]	34 (9.2) (6.08,13.32)[47]
	RD Wk 52 (95% CI)		1.4 (-2.99,5.71)	
Intraocular pressure increased transient	n (%) (95% CI) [E]	5 (2.6)[6]	7 (1.9) (0.28,4.50)[10]	3 (0.8) (0.00,2.45)[3]
	RD Wk 52 (95% CI)		1.1 (-1.93,4.50)	
Non-ocular haemorrhage	n (%) (95% CI) [E]	8 (4.2)[10]	8 (2.2) (0.82,4.08)[10]	9 (2.4) (1.07,4.28)[12]
	RD Wk 52 (95% CI)		-0.3 (-2.45,1.98)	
Retinal detachment and retinal tear	n (%) (95% CI) [E]	1 (0.5)[1]	1 (0.3) (0.01,1.50)[1]	2 (0.5) (0.07,1.95)[3]
	RD Wk 52 (95% CI)		-0.3 (-7.62, 7.08)	
Venous thromboembolic events	n (%) (95% CI) [E]	2 (1.1)[2]	2 (0.5) (0.07,1.95)[2]	1 (0.3) (0.01,1.50)[1]
	RD Wk 52 (95% CI)		0.3 (-7.08, 7.62)	

Figure 2-4 Forest plot for other safety topics of interest including incidences and risk differences for pooled brolucizumab 6 mg vs. pooled aflibercept 2 mg, by category: Ocular adverse events for the study eye and non-ocular adverse events (52 Week S-db: Pooled)



ADR 제시

· 52주의 기간 동안이전에 확립된 안전성 프로필을 입증한다. 새로운 ADR은 확인되지 않았다. "망막 혈관 폐쇄"라는 용어는 망막 혈관 폐쇄를 포함한 광범위한 용어이다. 실명에 대한 보존적 검색이 적용되었으며 1명의 흑내장 환자가 검색되었다(브롤루시주맙 6mg 군 0.3%와 애플리버셉트 2mg 0.0%). 이들 사건의 대부분은 중증도가 경증에서 중등증이었으며 연구의 중단으로 이어지지 않았다.

Table 2-24 Summary of Adverse Drug Reactions (ADRs) (52 Week S-db)

Primary system organ class ADR name	Bro 6mg N=368 n (%)	Afl 2mg N=368 n (%)	Frequency range for Bro 6mg
Eye disorders			
Conjunctival Haemorrhage	21 (5.7)	24 (6.5)	Common
Cataract	16 (4.3)	17 (4.6)	Common
Vitreous floaters	12 (3.3)	7 (1.9)	Common
Eye Pain	11 (3.0)	8 (2.2)	Common
Intraocular pressure increased	8 (2.2)	4 (1.1)	Common
Vitreous detachment	8 (2.2)	2 (0.5)	Common
Conjunctivitis	8 (2.2)	1 (0.3)	Common
Visual acuity reduced	5 (1.4)	9 (2.4)	Common
Corneal abrasion	5 (1.4)	8 (2.2)	Common
Uveitis	4 (1.1)	2 (0.5)	Common
Vitreous haemorrhage	3 (0.8)	5 (1.4)	Uncommon
Iritis	3 (0.8)	1 (0.3)	Uncommon
Iridocyclitis	3 (0.8)	0	Uncommon
Punctate keratitis	3 (0.8)	0	Uncommon
Vision blurred	2 (0.5)	4 (1.1)	Uncommon
Retinal artery occlusion/ Retinal vascular occlusion	2 (0.5)	1 (0.3)	Uncommon
Conjunctival Hyperaemia	1 (0.3)	3 (0.8)	Uncommon
Abnormal sensation in eye	1 (0.3)	2 (0.5)	Uncommon
Endophthalmitis	1 (0.3)	2 (0.5)	Uncommon
Lacrimation increased	1 (0.3)	1 (0.3)	Uncommon
Retinal Tear	1 (0.3)	1 (0.3)	Uncommon
Blindness [a]	1 (0.3)	0	Uncommon
Retinal Vasculitis	1 (0.3)	0	Uncommon
Retinal Haemorrhage	0	2 (0.5)	Very rare
Retinal detachment	0	2 (0.5)	Very rare
Anterior chamber flare	0	1 (0.3)	Very rare
Immune system disorders			
Hypersensitivity [b]	4 (1.1)	4 (1.1)	Common

- **실험실적 결과의 분석**
- **임상 화학**

52주 안전성 데이터베이스 1의 HbA1c

· HbA1c에 대해 베이스라인으로부터의 변화에 대해 치료 군 간에 차이는 없었다.

- **활력 징후 데이터 제시와 결과**

52주 안전성 데이터베이스에서 활력 징후

· 52주 안전성 데이터베이스에서의 모든 통합 치료 군에서 수축기 혈압, 이완기 혈압과 맥박의 베이스라인으로부터의 평균 변화에서 관찰되지 않았다.

- **부하 안전성 데이터베이스 1에서 BCVA의 손실**

· 모든 방문에서 BCVA의 15글자 이상과 30글자 이상의 손실에 대해 부하 안전성 데이터베이스 1의 치료 군(통합 브롤루시주맙 6mg 군과 통합 애플리버셉트 2mg 군) 간에 관련 있는 차이는 없었다.

· 모든 방문에서 베이스라인으로부터 최대 손실까지 BCVA의 15글자와 30글자 이상 손실을 겪은 대상자의 비율은 부하 안전성 데이터베이스 1의 치료 군 간에 유사했다(Table 4-1).

Table 4-1 Loss in best corrected visual acuity (letters read): number (%) of subjects who lost BCVA in the study eye from baseline to the maximum loss at any visit (Loading S-db 1)

	CRTH258B2301	Pooled	
	28 weeks	28 weeks	28 weeks
Maximum loss in BCVA at any visit	Bro 3mg N=190 n/M (%)	Bro 6mg N=368 n/M (%)	Afl 2mg N=368 n/M (%)
≥ 15 letter loss	2/189 (1.1)	6/366 (1.6)	5/367 (1.4)
≥ 30 letter loss	1/189 (0.5)	1/366 (0.3)	1/367 (0.3)

52주 안전성 데이터베이스에서 BCVA의 손실

- 모든 방문에서 BCVA의 15글자 이상과 30글자 이상의 손실에 대한 52주 안전성 데이터베이스의 치료 군 간 (통합 브롤루시주맙 6mg 군과 통합 애플리버셉트 2mg 군) 간의 의미 있는 차이는 없었다. 15글자와 30글자 이상의 손실을 겪은 대상자의 수는 매우 낮았고 각 방문에서 52주 안전성 데이터베이스의 치료 군 간에 유사했다.
- 베이스라인으로부터 모든 방문에서 최대 손실까지, BCVA가 15글자와 30글자 이상 손실된 대상자의 비율은 52주 안전성 데이터베이스 1의 치료 군 전반적으로 유사했다 (Table 4-2).

Table 4-2 Loss in best corrected visual acuity (letters read): number (%) of subjects who lost BCVA in the study eye from baseline to the maximum loss at any visit (52 Week S-db)

	CRTH258B2301	Pooled	
Maximum loss in BCVA at any visit	Bro 3mg N=190 n/M (%)	Bro 6mg N=368 n/M (%)	Afl 2mg N=368 n/M (%)
≥ 15 letter loss	6/189 (3.2)	12/366 (3.3)	9/367 (2.5)
≥ 30 letter loss	4/189 (2.1)	1/366 (0.3)	3/367 (0.8)

• **안압 (IOP)**

부하 안전성 데이터베이스 1에서 안압

부하 안전성 데이터베이스 1에서 연속 3회 예정된 방문에서 주사 전 IOP ≥ 21mmHg가 관찰된 대상자의 비율은 두 치료군 (통합 브롤루시주맙 6mg 군에서 10명(2.7%)과 통합 애플리버셉트 2mg 군에서 7명(1.9%))에서 유사했다.

52주 안전성 데이터베이스에서 안압

52주 안전성 데이터베이스에서 연속 3회 예정된 방문에서 주사 전 IOP ≥ 21mmHg로 관찰된 대상자의 비율은 두 치료 군(통합 브롤루시주맙 6mg 군에서 10명(2.7%)과 통합 애플리버셉트 2mg 군에서 10명(2.7%))으로 동일했다.

• **안전성에 대한 면역원성 영향의 요약**

표 4-3 면역원성 매개변수의 정의

매개변수	정의
ADA (항약물항체)	투여된 생물학적 약물과 교차 반응하는 기존 숙주의 항체를 포함한 생물학적 약물 반응성 항체
ADA 음성	대상자들은 다음 중 하나가 충족될 때 ADA 음성인 것으로 정의되었다: 모든 시점에서 ADA가 음성(용량 투여 전 및 후) 용량 투여 전에 ADA 음성이고 다른 모든 시점에서 필요한 최소 희석 이상의 역가 값이 없음 • 필요한 최소 희석에서 용량 투여 전 ADA 역가가 양성이지만 다른 모든 시점에서는 음성
통합 ADA 상태	정의된 시점까지 통합된 ADA의 상태 이 기간 내에 최소 한 번 이상의 치료 유도 또는 치료 강화 ADA 반응이 있었던 대상자는 통합 치료 유도 또는 치료 강화 ADA 상태를 갖는 것으로 간주된다.
통합 nAb 상태	정의된 시점까지 통합된(그리고 포함된) Nab 상태 이 기간 내에 1회 이상 양성 nAb 반응을 보인 대상자는 통합 nAb 양성 상태를 갖는 것으로 간주된다.
중화 ADA (nAb)	시험관내 경쟁적 리간드 결합 분석에 의해 결정된 생물학적 약물 분자의 약리학적 활성을 억제하거나 감소시키는 ADA
기존 ADA	치료 전 대상자에게 존재하는 생물학적 약물에 대한 항체
전체 ADA	중화항체와 비중화 항체를 포함한 모든 항약물항체
역가	샘플에서 ADA 레벨의 준 정량적 표현.
치료 강화 ADA	약물 투여 후 더 높은 수준으로 강화된 기존 ADA. 여기서 더 높은 수준으로 강화된 기존 ADA의 정의는 투여 전 ADA 양성이고 투여 후의 역가 값이 각각의 투여 전 값으로부터 임의의 시점에서 3배(1 희석) 이상 증가하는 것.
치료 유도 ADA	대상자들에게 약물 투여 이후 ADA가 새로 나타남
치료 이후 생겨난 ADA	치료 유도 또는 치료 강화 ADA 반응이 있는 대상자

- 연구 B2301과 연구 B2302에서 브롤루시주맙 치료를 시작한 후, 15.7%(82/522)가 52주차에서 유도 또는 강화 ADA 상태를 보였다(Table 5-3).
- 기존 ADA에 대해 음성 대상자는 기존 ADA에 대해 양성 환자대상자와 비교하여 치료가 강화될 가능성이 조금 높았다. 따라서 양성의 기존 ADA 상태는 양성 치료, 응급 ADA 상태를 가질 가능성을 증가시키지 않았다.

Table 5-3 Frequency distribution of integrated total ADA status at Week 52 in brolucizumab-treated subjects with DME

Integrated ADA Status	CRTH258B2301 Brolucizumab 3 mg N = 190 n/M (%)	CRTH258B2301 Brolucizumab 6 mg N = 189 n/M (%)	CRTH258B2302 Brolucizumab 6 mg N = 179 n/M (%)	Overall N = 558 n/M (%)
ADA negative or ADA positive with no boost	148/178 (83.1)	143/175 (87.1)	149/169 (88.2)	440/522 (84.3)
ADA negative[a]	50/88 (56.8)	56/85 (65.9)	55/82 (67.1)	161/255 (63.1)
ADA positive with no boost	98/117 (83.8)	87/110 (79.1)	94/107 (87.9)	279/334 (83.5)
Induced or Boosted	30/178 (16.9)	32/175 (18.3)	20/169 (11.8)	82/522 (15.7)
Induced (pre-existing ADA negative)	12/62 (19.4)	11/66 (16.7)	10/63 (15.9)	33/191 (17.3)
Boosted (pre-existing ADA positive)	18/117 (15.4)	21/110 (19.1)	10/107 (9.3)	49/334 (14.7)
Missing ADA data[b]	12	14	10	36

- 연구 B2301과 B2302에서 대상자의 63.6%(334/525)가 투여 전 항-브로루시주맙 항체에 대해 양성이었고, 69.2% 피험자의 (412/537)은 52주차에 ADA 양성이었다(Table 5-4).

Table 5-4 **Frequency distribution of ADA positivity (total anti-brolucizumab antibody) status at Week 52 in brolucizumab-treated subjects with DME**

Total ADA positivity Status	RTH258B2301 Brolucizumab 3 mg N = 190 n/M (%)	RTH258B2301 Brolucizumab 6 mg N = 189 n/M (%)	RTH258B2302 Brolucizumab 6 mg N = 179 n/M (%)	Overall N = 558 n/M (%)
ADA negative	40/185 (21.6)	43/181 (23.8)	42/171 (24.6)	125/537 (23.3)
ADA positive	145/185 (78.4)	138/181 (76.2)	129/171 (75.4)	412/537 (69.2)

- 베이스라인에서 브롤루시주맙으로 치료하기 전에 대상의 5.9%(31/525)가 기존의 nAb에 대해 양성이었다. 기존 nAb 양성 상태를 가진 대상자를 제외하고, 52주차에 연구 B2301과 B2302에서 대상자의 24.2%(129/534)가 투여 후 nAb 상태가 양성이었다(Table 5-5).
- 전체적으로, 52주차에 연구 B2301과 B2302에서 대상자의 30.0%(160/534)가 적어도 하나의 양성 nAb 상태였다(Table 5-5).

Table 5-5 **Frequency distribution of integrated anti-brolucizumab nAb status at Week 52 in brolucizumab-treated subjects with DME**

nAb Status	RTH258B2301 Brolucizumab 3 mg N = 190 n/M (%)	RTH258B2301 Brolucizumab 6 mg N = 189 n/M (%)	RTH258B2302 Brolucizumab 6 mg N = 179 n/M (%)	Overall N = 558 n/M (%)
Only negative nAb status	131/184 (71.2)	122/180 (67.8)	121/170 (71.2)	436/534 (70.0)
At least one positive post-dose nAb status*	40/184 (21.7)	46/180 (25.6)	43/170 (25.3)	129/534 (24.2)
Pre-existing nAb positive	13/184 (7.1)	12/180 (6.7)	6/170 (3.5)	31/534 (5.8)

- 시간에 따른 역가분포의 변화에서 ADA 음성 대상자의 백분율은 시간이 지남에 따라 감소하였고, 고역가를 가진 피험자의 백분율에는 현저한 증가는 없었다(Table 5-6).

Table 5-6 **Anti-Drug Antibody (ADA): frequency distribution of ADA titer by visit in the subjects treated with brolucizumab**

Visit	Titer	CRTH258B2301 Brolucizumab 3 mg N = 190 n/M (%)	CRTH258B2301 Brolucizumab 6 mg N = 189 n/M (%)	CRTH258B2302 Brolucizumab 6 mg N = 190 n/M (%)
Baseline (Pre-dose)	Negative	62/179 (34.6)	66/176 (37.5)	63/170 (37.1)
	40	26/179 (14.5)	19/176 (10.8)	19/170 (11.2)
	120	23/179 (12.8)	35/176 (19.9)	26/170 (15.3)
	360	25/179 (13.4)	27/176 (15.3)	33/170 (19.4)
	1080	14/179 (7.8)	15/176 (8.5)	16/170 (9.4)
	3240	24/179 (13.4)	8/176 (4.5)	8/170 (4.7)
	9720	4/179 (2.2)	5/176 (2.8)	4/170 (2.4)
	29200	1/179 (0.6)	0/176	1/170 (0.6)
	87500	0/179	1/176 (0.6)	0/170
Week 4	Negative	56/175 (32.0)	62/164 (37.8)	70/162 (43.2)
	40	28/175 (16.0)	29/164 (17.7)	13/162 (8.0)
	120	29/175 (16.6)	32/164 (19.5)	31/162 (19.1)
	360	22/175 (12.6)	19/164 (11.6)	26/162 (16.0)
	1080	15/175 (8.6)	12/164 (7.3)	13/162 (8.0)
	3240	19/175 (10.9)	6/164 (3.7)	4/162 (2.5)
	9720	4/175 (2.3)	3/164 (1.8)	4/162 (2.5)
	29200	1/175 (0.6)	0/164	1/162 (0.6)
	87500	0/175	1/164 (0.6)	0/162
Week 12	Negative	54/174 (31.0)	60/171 (35.1)	57/165 (34.5)
	40	24/174 (13.8)	25/171 (14.6)	20/165 (12.1)
	120	30/174 (17.2)	32/171 (18.7)	29/165 (17.6)
	360	25/174 (14.4)	24/171 (14.0)	32/165 (19.4)
	1080	19/174 (10.9)	15/171 (8.8)	17/165 (10.3)
	3240	16/174 (9.2)	10/171 (5.8)	5/165 (3.0)
	9720	6/174 (3.4)	4/171 (2.3)	4/165 (2.4)
	29200	0/174	1/171 (0.6)	1/165 (0.6)
Week 24	Negative	51/164 (31.1)	59/169 (34.9)	56/162 (34.6)
	40	21/164 (12.8)	20/169 (11.8)	22/162 (13.6)
	120	24/164 (14.6)	34/169 (20.1)	31/162 (19.1)
	360	27/164 (16.5)	25/169 (14.8)	26/162 (16.0)
	1080	18/164 (11.0)	15/169 (8.9)	14/162 (8.6)
	3240	20/164 (12.2)	14/169 (8.3)	7/162 (4.3)
	9720	3/164 (1.8)	1/169 (0.6)	5/162 (3.1)
	29200	0/164	1/169 (0.6)	0/162
	87500	0/164	0/169	1/162 (0.6)
Week 36	Negative	43/142 (30.3)	52/149 (34.9)	46/153 (30.1)
	40	19/142 (13.4)	21/149 (14.1)	22/153 (14.4)
	120	24/142 (16.9)	24/149 (16.1)	33/153 (21.6)
	360	23/142 (16.2)	21/149 (14.1)	29/153 (19.0)
	1080	17/142 (12.0)	14/149 (9.4)	13/153 (8.5)
	3240	11/142 (7.7)	11/149 (7.4)	5/153 (3.3)
	9720	4/142 (2.8)	5/149 (3.4)	3/153 (2.0)
	29200	1/142 (0.7)	1/149 (0.7)	2/153 (1.3)
Week 52	Negative	42/142 (29.6)	45/140 (32.1)	51/139 (36.7)
	40	21/142 (14.8)	20/140 (14.3)	17/139 (12.2)
	120	25/142 (17.6)	27/140 (19.3)	32/139 (23.0)
	360	17/142 (12.0)	18/140 (12.9)	21/139 (15.1)
	1080	18/142 (12.7)	15/140 (10.7)	12/139 (8.6)
	3240	13/142 (9.2)	9/140 (6.4)	4/139 (2.9)
	9720	6/142 (4.2)	5/140 (3.6)	1/139 (0.7)
	29200	0/142	1/140 (0.7)	1/139 (0.7)

- 연구 B2301과 B2302에서 대상자의 기존 항약물 항체 상태와 기존 nAb 상태는 이후 안구 AESI의 발생률에 영향을 미치지 않았다.
- 연구 B2301과 연구 B2302 모두에서 브롤루시주맙을 사용한 면역원성 평가 결과에 따르면, ADA 상태가 강화되거나 유도된 대상자의 18.3%가 연구 대상 눈에서 최소 1건의 AESI를 보인 반면, ADA 상태가 음성 또는 양성인 대상자의 1.1%는 강화가 없는 경우 AESI가 있었다(Table 4-4). Table 4-4에서 볼 수 있는 것과 같이 연구 B2301의 브롤루시주맙 3mg 및 6mg 투여 군에서 7/30(23.3%)와 6/32(18.8%)의

통합 유도 또는 강화 ADA 상태를 경험한 대상자는 연구 대상 눈에서 최소 1건의 AESI를 겪었다. 이것은 음성 ADA 상태 또는 강화 없는 양성 ADA 상태를 가진 3/148(2.0%)와 1/143(0.7%)의 대상자와 비교된다. 유사하게, 연구 B2302의 통합 유도 또는 강화 ADA 상태를 가진 2/20(10.0%)의 대상자는 연구 대상 눈에서 최소 1건의 AESI를 겪은 반면, 음성 ADA 상태 또는 강화 없는 ADA 상태를 가진 1/149 (0.7%)의 대상자는 연구 대상 눈에서 최소 1건의 AESI를 겪었다. AESI의 발생률이 치료로 인한 ADA를 가진 대상자에서 더 높았지만 이 집단의 대부분의 치료 유도 또는 치료 강화 ADA를 가진 대상자(67/82(81.7%))는 AESI를 경험하지 않았다.

Table 4-4 ADA status up to Week 52 and incidence of AESI in the study eye

Study/Treatment N	ADA status up to Week 52	At least 1 AESI	No AESI	Total
Study B2301				
Brolucizumab 3 mg	ADA-negative or no boost	3 (2.0%)	145 (98.0%)	148 (100%)
(N = 190)	Induced or boosted	7 (23.3%)	23 (76.7%)	30 (100%)
	Total	10 (5.6%)	168 (94.4%)	178 (100%)
Brolucizumab 6 mg	ADA-negative or no boost	1 (0.7%)	142 (99.3%)	143 (100%)
(N = 189)	Induced or boosted	6 (18.8%)	26 (81.3%)	32 (100%)
	Total	7 (4.0%)	168 (96.0%)	175 (100%)
Study B2302				
Brolucizumab 6 mg	ADA-negative or no boost	1 (0.7%)	148 (99.3%)	149 (100%)
(N = 179)	Induced or boosted	2 (10.0%)	18 (90.0%)	20 (100%)
	Total	3 (1.8%)	166 (98.2%)	169 (100%)

- ADA 양성에 대해 유사한 경향이 관찰되었다. 4.4%의 ADA 양성 대상자와 1.6%의 ADA 음성 대상자는 AESI를 겪었다. 연구 B2301에서 브롤루시주맙 3mg와 6mg 군의 9/145(6.2%)와 6/138(4.3%)의 ADA-양성 (투여 전 또는 투여 후) 대상자가 최소 1건의 AESI를 겪었고, 이는 ADA 음성 군의 대상자에서 1/40(2.5%)와 1/43(2.3%)와 비교된다(Table 4-5). 연구 B2302의 브롤루시주맙 6mg 군에서 3/129 (2.3%)의 ADA 양성 대상자는 연구 대상 눈에서 최소 1건의 AESI를 겪은 반면 0/42의 ADA 음성 대상자는 연구 대상 눈에서 AESI를 겪었다. AESI의 발생률은 양성 ADA 상태 대상자에서 더 높았지만 대부분 (394/412(95.6%))의 ADA 양성 대상자는 AESI를 경험하지 않았고, 이는 ADA의 단순한 존재와 그 자체가 AESI를 발생시키기에는 충분치 않음을 시사한다.

Table 4-5 ADA positivity and the incidence of AESI

Study/Treatment N	ADA status	At least 1 AESI	No AESI	Total
Study B2301				
Brolucizumab 3 mg	Only ADA-negative status	1 (2.5%)	39 (97.5%)	40 (100%)
(N = 190)	At least 1 positive ADA status*	9 (6.2%)	136 (93.8%)	145 (100%)
	Total	10 (5.4%)	175 (94.6%)	185 (100%)
Brolucizumab 6 mg	Only ADA-negative status	1 (2.3%)	42 (97.7%)	43 (100%)
(N = 189)	At least 1 positive ADA status*	6 (4.3%)	132 (95.7%)	138 (100%)
	Total	7 (3.9%)	174 (96.1%)	181 (100%)
Study B2302				
Brolucizumab 6 mg	Only ADA-negative status	0 (0%)	42 (100%)	42 (100%)
(N = 179)	At least 1 positive ADA status*	3 (2.3%)	126 (97.7%)	129 (100%)
	Total	3 (1.8%)	168 (98.2%)	171 (100%)

- nAb 상태와 관련하여, 기존 nAb 양성 상태 또는 음성 nAb 상태만이 있는 대상자에서 관찰된 AESI 와의 관련성은 없었지만 치료로 인한 nAb 상태와 AESI의 관찰된 관련성은 Table 4-6에서 볼 수 있다.

- 연구 B2301에서 최소 1번의 양성 투여 후 nAb 상태를 가졌던 8/40(20.0%)의 브롤루시주맙 3mg 군의 대상자와 6/46(13%)의 브롤루시주맙 6mg 군의 대상자는 연구 대상 눈에서 최소 1건의 AESI를 겪었다. 이것은 기존 nAb 양성 상태를 가졌던 브롤루시주맙 3mg 군의 13명의 대상자와 브롤루시주맙 6mg 군의 대상자에서 1/13(7.7%)와 0/12명의 대상자가 연구 대상 눈에서 최소 1건의 안구 AESI를 겪은 것과 비교된다. 유사하게 정의에 따라 nAb 음성으로 간주된 음성 ADA 상태를 가진 것을 포함하는 음성 nAb 상태만을 가진 브롤루시주맙 3mg 군의 1/131(0.8%)의 대상자와 브롤루시주맙 6mg 군의 1/122(0.8%)의 대상자가 연구 대상 눈에서 최소 1건의 AESI를 겪었다(Table 4-6).
- 연구 B2302에서, 양성 nAb 상태 또는 기존 nAb 양성 상태를 가진 3/43(7.0%)의 브롤루시주맙 6mg 군의 대상자는 연구 대상 눈에서 최소 1건의 AESI를 겪은 반면, 기존 nAb 양성 상태인 6명 중 어떤 대상자도 없었고 브롤루시주맙 6mg 군에서 121명의 대상자 중 nAb 상태가 음성인 대상자(정의상 nAb 음성으로 간주되는 ADA가 음성인 대상자 포함)는 연구 대상 눈에서 AESI를 겪지 않았다(Table 4-6).
- 그러나 치료로 인한 ADA와 마찬가지로 두 연구 모두에서 AESI의 발생률은 적어도 1건의 투여 후 nAb 상태가 양성인 대상자에서 더 높았지만, 이 집단에서도 최소 1건의 양성 투여 후 nAb 양성 상태를 가진 대다수의 대상자 112/129(86.8%)가 AESI를 경험하지 않았고, 이는 nAb의 존재만으로는 AESI를 유발하기에 충분하지 않음을 시사한다.

Table 4-6 Integrated nAb status and the incidence of AESI

Study/Treatment (No. of subjects)	nAb status up to Week 52	Incidence of AESI		
		At least 1 AESI	No AESI	Total
Study B2301				
Brolucizumab 3 mg (N=190)	Only negative nAb status*	1 (0.8%)	130 (99.2%)	131 (100%)
	At least one positive post-dose nAb status**	8 (20.0%)	32 (80.0%)	40 (100%)
	Pre-existing nAb positive	1 (7.7%)	12 (92.3%)	13 (100%)
	Total	10 (5.4%)	174 (94.6%)	184 (100%)
Brolucizumab 6 mg (N=189)	Only negative nAb status*	1 (0.8%)	121 (99.2%)	122 (100%)
	At least one positive post-dose nAb status**	6 (13.0%)	40 (87.0%)	46 (100%)
	Pre-existing nAb positive	0 (0%)	12 (100%)	12 (100%)
	Total	7 (3.9%)	173 (96.1%)	180 (100%)
Study B2302				
Brolucizumab 6 mg (N=179)	Only negative nAb status*	0 (0%)	121 (100%)	121 (100%)
	At least one positive post-dose nAb status**	3 (7.0%)	40 (93.0%)	43 (100%)
	Pre-existing nAb positive	0 (0%)	6 (100%)	6 (100%)
	Total	3 (1.8%)	167 (98.2%)	170 (100%)

- 대안적으로 치료로 인한 양성 nAb 상태를 구체적으로 살펴보는 대신, 단순 nAb 양성(통합된 양성 nAb 상태)인 것 만으로도 최소 1건의 양성 투여 후 nAb 상태와 기존 nAb 양성 상태를 가진 대상자와 함께 연관시킬 수 있다. 연구 B2301에서 최소 1건의 양성 투여 후 nAb 상태 또는 기존 nAb 양성 상태를 가진 53명의 브롤루시주맙 3mg 군의 대상자와 브롤루시주맙 6mg 군의 58명의 대상자 중 9/53(17.0%)와 6/58(10.3%)의 대상자는 연구 대상 눈에서 최소 1건의 안구 간 AESI를 경험했다(Table 4-6). 유사하게 연구 B2302에서, 최소 1건의 양성 투여 후 nAb 상태 또는 기존 nAb 양성 상태를 가진 브롤루시주맙 6mg 군의 49명의 대상자 중, 3/49(6.1%)의 대상자는 연구 대상 눈에서 최소 1건의 AESI를 겪었다.

	HAWK & HARRIER (n=1088) 48주(%)	KESTREL & KITE (n=588) 52주(%)

대상질환	nAMD	DME
ADA positive	43.7	69.2
ADA negative	56.3	23.3
nAb positive	24.0	30.0
nAb negative	76.0	70.0
ADA negative or ADA positive with no boost	78.4	84.3
Induced or Boosted	21.6	15.7

약물 상호작용

・브롤루시주맙의 특정 약물 상호작용 연구는 수행되지 않았다.

임신 및 수유부 사용

・임산부에 대한 브롤루시주맙 투여에 대한 적절하고 잘 통제된 연구는 없다. 임신 중 브롤루시주맙 사용의 잠재적 위험은 알려져 있지 않다.

・이 제출에 포함된 모든 임상 연구(연구 B2301, 연구 B2302, 연구 B2304와 연구 B2305)에서 가임기 여성(생리학적으로 임신이 가능한 여성으로 정의됨)은 매우 효과적인 방법의 피임을 사용하는 데 동의하지 않는 한 연구 참여에서 제외되었다.

・52주까지 연구 B2301에서 1건의 임신이 보고되었다(브롤루시주맙 6mg 투여군에서 1명). 대상자는 임신으로 인해 연구 치료를 중단했다. 이 대상자에 대한 후속 정보(52주 데이터 마감일 이후)는 대상자가 긴급 제왕절개 후 출산했다고 보고했다. 영아에서 선천적 결함은 보고되지 않았다.

・임신한 원숭이를 대상으로 한 연구에서는 혈청 Cmax를 기준으로 한 인체 전신 노출의 약 배에서 출생 전 또는 후 발달과 관련하여 유해한 영향을 나타내지 않았다.

동물 데이터

・임신한 원숭이를 대상으로 한 향상된 출생 전 및 산후 발달(ePPND) 연구(TOX-R1670189-PPND)에서 브롤루시주맙은 4주에 한번, 3mg 또는 6mg의 용량으로 한쪽 눈에 유리체내(IVT) 주사를 통해 모든 동물에게 출산까지 투여되었다. 산후 28일에 동물의 하위 집합에 한번의 추가 주사가 투여되었고, 독성동태 평가를 위해 혈액과 모유가 수집되었다. 브롤루시주맙의 IVT 투여가 배태자 발달, 임신 또는 분만, 또는 자손의 생존, 성장 또는 출생 후 발달에 관에 미치는 영향은 없었다. 이는 6mg의 제안된 임상 용량에서 인간 노출(혈청 Cmax 기준)의 약 6배에 달하는 노출을 나타낸다. 그러나 VEGF 억제는 난포 발달, 황체 기능 및 생식력에 영향을 미치는 것으로 나타났다. VEGF 억제제의 작용 기전에 따라 여성 생식 및 배태자 발달에 잠재적 위험이 있다.

수유

・브롤루시주맙 투여 후 브롤루시주맙이 모유로 옮겨지는지는 알려져 있지 않다. 브롤루시주맙이 모유수유 중인 영아 또는 모유 생산에 미치는 영향에 대한 데이터는 없다. ePPND 연구에서 브롤루시주맙은 게잡이 원숭이의 모유 또는 유아 혈청에서 검출되지 않았다. 모유 수유 중인 영아에서 약물 이상반응의 가능성이 있으므로, 이 약 치료 중단 시 마지막 투여 후 최소 1개월 동안은 모유수유가 권장되지 않는다.

과다 복용

・이 신청서를 지원하기 위한 과다 복용에 대한 새로운 정보가 생성되지 않았다.

・현재까지 브롤루시주맙은 자격을 갖춘 안과 의사가 투여해야 하므로, 브롤루시주맙을 사용하는 것과 관련하여 사람에서 ‘과량투여’된 사례는 보고되지 않았다.

약물 남용

・현재 CDS에서 권고하는 바와 같이 IVT 주사에 경험이 있는 자격을 갖춘 안과 의사가 브롤루시주맙을 투여해야 한다는 점을 고려할 때 브롤루시주맙의 남용 가능성은 알려져 있지 않다.

금단 및 반동

・금단 및 반동 효과를 평가하기 위한 연구는 수행되지 않았다.

운전 또는 기계 조작 능력 또는 정신 능력 손상에 대한 영향

・환자는 브롤루시주맙의 유리체내 주사 및 관련 안과 검사 후 일시적인 시각 장애를 경험할 수 있으므로 시각 기능이 충분히 회복될 때까지 운전하거나 기계를 사용하지 않도록 주의해야 한다.

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- **시판 후 노출**

・브롤루시주맙은 2019년 10월 7일 IBD 이후 nAMD 적응증으로 비오뷰로 판매되었다. 제품의 IBD 이후 전 세계적으로 판매된 비오뷰 유닛(바이알/PFS)를 기반으로 한 총 시판 후 환자 노출은 약 31,000 환자 치료 년(PTY)으로 추정된다

- **시판 후 감시**

・nAMD 치료에서 브롤루시주맙에 대한 시판 후 데이터는 PSUR로 정기적으로 제출되고 있다(브롤루시주맙의 IBD인 2019년 10월 7일 이후).

・브롤루시주맙의 유익성-위험성 프로필은 nAMD 환자의 승인된 치료 적응증에서 계속해서 선호되고 있다. 전 세계 누적 환자 노출(2020년 10월 6일 기준)은 브롤루시주맙 출시 이후 약 31,000명의 환자 치료 년을 나타낸다.

- **망막 혈관염 및/또는 망막 혈관 폐쇄의 시판 후 AE**

・노바티스는 브롤루시주맙의 '망막 혈관염 및/또는 망막 혈관 폐쇄'의 시판 후 AE 보고에 따라 PSUR 보고 기간(2019년 10월 7일-2020년 4월 6일)동안 새로운 안전성 문제를 확인했다. 2020년 4월 가장 최근의 PSUR에[PSUR 07-Apr-2020 to 06-Oct-2020] 대한 보고 기간 동안 다음의 조치가 취해졌다.

・안전 라벨 변경 사항이 2020년 4월 30일부터 제출되었으며, 이는 PSUR에 포함 되어있다(PSUR 보고 기간은 2020년 4월 7일-2020년 10월 6일). CDS는 '경고 및 주의사항'과 '약물 이상반응' 섹션에서 새로운 안전성 문제인 '망막 혈관염 및/또는 망막 혈관 폐쇄'로 업데이트 되었다. 또한, 이 새로운 안전성 주제는 PSUR 2020년 4월 7일부터 2020년 10월 6일까지의 보고 기간 동안 RMP(버전 3.1)에 중요하게 확인된 위험으로 포함되었다.

・노바티스는 PSUR(PSUR 2020년 4월 7일-2020년 10월 6일)에서 망막 혈관염 및/또는 망막 혈관 폐쇄의 누적 데이터 평가를 수행했지만 이 확인된 위험의 심각도에 대한 새로운 정보나 변화를 찾지 못했다. 확인된 중요한 위험인 '망막 혈관염 및/또는 망막 혈관 폐쇄'는 후속 PSUR에서 계속 추가 모니터링 및 특성화 될 것이다.

・새로운 안전 주제 외에도 안전 라벨 변경(위에 설명됨)으로 이어진 PSUR 2020년 4월 7일부터 2020년 10월 6일까지의 PSUR 간격 보고 기간 동안 받은 모든 데이터를 검토한 결과, 새로운 안전성이나 변화된 안전성이 확인되지 않았고 이는 브롤루시주맙에 대한 정보이며 현재 라벨링 문서에 있는 정보와 일치한다.

・위의 모든 사항을 고려하여 브롤루시주맙의 유익성-위해성 평가는 승인된 nAMD 적응증에서 여전히 긍정적이다.

- **유익성 및 위해성 결론**

・안전성 자료에 대한 평가로 두통이라는 새로운 약물이상반응이 감지되었다. 이는 CDS의 약물이상반응 항에 포함되었다. 이 새로운 위해성은 처방 정보를 통해 의료 단체 및 환자에게 정보를 제공함으로써 최소화할 수 있다. 전체적으로 에볼로쿠맙의 유익성-위해성 프로파일은 승인된 적응증에서 여전히 긍정적이다.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 52주차에 연구 대상 눈에서 베이스라인으로부터의 BCVA 변화에 대해 4글자의 비열등성 마진을 사용하여 애플리버셉트 2mg 군 대비 브롤루시주맙 6mg의 비열등성의 가설을 확인하였다($p<0.001$).
- 브롤루시주맙 6mg은 부하 단계 동안 q6w 요법으로 투여되고, 그 후 q12w/q8w는 시각적 결과를 개선하고 애플리버셉트 2mg에 유사한 CSFT의 현저한 감소를 가져왔다.
- 유지 기간 동안 애플리버셉트 2mg 대비 브롤루시주맙 6mg에서 망막액(IRF/SRF)이 있는 대상자의 비율이 일관되게 낮았다.
- 유지 기간 동안 브롤루시주맙 6mg q12w를 투여 받은 대상자의 높은 비율은 지속적인 질병 통제를 기반으로 환자 부담을 줄이는 브롤루시주맙의 가능성을 보여주었다.
- 브롤루시주맙 6mg으로 치료받은 환자의 상당한 비율이 연구 대상 눈에서 52주차에 ETDRS DRSS 점수에서 베이스라인보다 개선되었다.
- 브롤루시주맙의 전반적인 안전성은 1년 치료 기간 동안 애플리버셉트 2mg과 유사했다.
- 이 연구의 데이터는 감소된 치료 및 모니터링 부담으로 효과적인 질병 통제에 대해 충족되지 않은 의학적 요구를 해결할 수 있는 DME에 대한 새로운 치료법으로서 브롤루시주맙 6mg 용량의 사용을 뒷받침한다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 당뇨병성 망막부종 환자에서의 총 52주의 기간 동안 브롤루시주맙 6mg 군과 애플리버셉트 2mg 군의 통합 임상 안전성 결과에 따르면 브롤루시주맙의 임상 안전성은 52주 기간 동안 전반적으로 안구 이상반응 및 중대한 이상반응에서 애플리버셉트와 유사하였음.
- 브롤루시주맙 6mg의 안구관련 이상 반응 중 안구내 염증(2.7%)으로 구분되는 염증반응은 망막 혈관염(0.3%), 망막 혈관 폐쇄(0.5%), 안내염(0.3%)으로 확인되었음.
- 기존 항브롤루시주맙 항체는 이상반응의 발생률에 영향을 미치지 않았음. 치료 유도 ADA 또는 ADA 양성의 대상자 대부분이 이상반응을 경험하지 않았으므로, ADA 양성(nAb 양성 포함) 만이 대상자가 반드시 이상반응을 겪는다고 할 수 없다고 판단됨.
- 신생혈관성 연령관련 황반변성 환자 치료에서 관찰된 것과 비교하여 당뇨병성 망막부종 환자의 표적 집단에서 브롤루시주맙 6mg 치료에서 새로운 안전성 신호는 확인되지 않았다.

* 신생혈관성 연령관련 황반변성 임상시험(HAWK & HARRIER, MERLIN) 과 당뇨병성 망막부종 임상시험(KESTREL & KITE)의 안구 이상반응 비교

신생혈관성 연령관련 황반변성		
HAWK & HARRIER	브롤루시주맙 6mg (n=730) %	애플리버셉트 2mg (n=368) %
Ocular AE	41.2	39.6
Ocular SAE	2.7	1.0
Ocular AESI	4.4	0.7
MERLIN	브롤루시주맙 6mg (n=356) %	애플리버셉트 2mg (n=729) %
Ocular AE	45.8	32.4

Ocular SAE	2.5	0.0
Ocular AESI	9.6	4.5
당뇨병성 망막부종		
KESTREL & KITE	브롤루시주맙 6mg (n=368) %	애플리버셉트 2mg (n=729) %
Ocular AE	35.1	34.0
Ocular SAE	1.6	1.9
Ocular AESI	2.3	1.9

- 결론적으로 당뇨병성 망막부종 환자를 대상으로 한 브롤루시주맙 개발 프로그램은 5xq6w 부하 요법에 이어 q12w 또는 q8w 유지 요법을 사용하는 브롤루시주맙 6mg의 긍정적인 안전성 프로필을 보여주었다고 판단됨.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- **유효성**

· 연구는 52주차에 연구 대상 눈에서 BCVA의 베이스라인으로부터의 변화인 1차 평가변수에서 비열등성 마진 4글자를 사용하여 브롤루시주맙 6mg 대 애플리버셉트 2mg의 비열등성을 입증하였음 ($p<0.001$).

· 주요 2차 평가변수로 40주부터 52주차에 연구 대상 눈에서 베이스라인으로부터의 BCVA 변화에서 애플리버셉트 2mg 군 대비 브롤루시주맙 6mg의 비열등성이 입증되었음($p<0.001$).

· 부하 단계 동안 q6w 요법으로 투여된 브롤루시주맙 6mg과 q12w/q8w은 이후 애플리버셉트 2mg 군 대비 중심영역두께(CSFT) 감소, 감소망막액(IRF/SRF)의 현저한 감소 및 ETDRS DRSS 점수가 임상적으로 유의미한 개선을 보이는바 당뇨병성 황반변성 환자의 시력개선를 위한 치료용량으로 브롤루시주맙 6mg 요법은 시력개선에 효과적이라고 판단됨.

- **안전성**

· 당뇨병성 망막부종 환자에서의 총 52주의 기간 동안 브롤루시주맙 6mg 군과 애플리버셉트 2mg 군의 통합 임상 안전성 결과에 따르면 브롤루시주맙의 임상 안전성은 52주 기간 동안 전반적으로 안구 이상반응 및 중대한 이상반응에서 애플리버셉트와 유사하였음.

· 당뇨병성 망막부종 환자에서의 총 52주의 기간 동안 브롤루시주맙 6mg 군과 애플리버셉트 2mg 군의 통합 임상 안전성 결과에 따르면 브롤루시주맙의 임상 안전성은 52주 기간 동안 전반적으로 안구 이상반응 및 중대한 이상반응에서 애플리버셉트와 유사하였음.

· nAMD의 안전성 프로파일에서 애플리버셉트에 비해 블로루시주맙이 약 두 배의 이상반응 및 중대한 약물이상반응을 보였으나 DME에서는 유사한 안전성프로파일 보였음. 이는 주사 투여 횟수의 차이(nAMD: 4주 1회 투여, DME: 6주 1회 투여)로 해석할 수 있다고 사료됨.

· 기존 항브롤루시주맙 항체는 이상반응의 발생률에 영향을 미치지 않았음. 치료 유도 ADA 또는 ADA 양성의 대상자 대부분이 이상반응을 경험하지 않았으므로, ADA 양성(nAb 양성 포함) 만이 대상자가 반드시 이상반응을 겪는다고 할 수 없다고 판단됨.

· nAMD의 안전성 프로파일에서 애플리버셉트에 비해 블로루시주맙이 약 두배의 이상반응 및 중대한

약물이상반응을 보였으나 DME에서는 유사한 안전성프로파일을 보이는바 DME 적응증 추가에 대한 효능효과 및 관련 변경사항 추가는 타당하다고 판단됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽(EMA) : 2020.02.13. 최초허가(당뇨병성 황반부종 추가 2022.03.28. 변경허가)
- 미국(FDA) : 2019.10.07. 최초허가(당뇨병성 황반부종 추가 2022.05.27. 변경허가)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음(기허가시 제출자료로 갈음)