의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2021.09.10.</td><td>접수번호</td><td>20210218205</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">신약(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)한국로슈</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">바비스모주(파리시맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">파리시맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 용액주사제
함량 : 1 바이알(0.24mL) 중 파리시맙 28.80 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료
당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">이 약의 권장 용량인 6 mg(0.05mL)을 첫 4회 투여시 4주마다(매월) 유리체 내 주사로 투여한다.(이하 상세내용 생략)</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2023.01.20.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국(FDA) : 2022.01.28.
유럽(EMA) : 2022.09.15.</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>박지혜 심사원, 남주선 연구관, 김남수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 최경민 주무관, 도희정 연구관, 장정윤(정지원) 과장
(기시) 김효진(권오석) 주무관, 도희정 연구관, 장정윤(정지원) 과장
(RMP) 권도연(이진영) 주무관, 김영림 연구관, 김은주 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP
담당자</td><td>김해인 심사원, 이경욱 사무관, 김은주 과장</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료 당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료

○ 용법·용량

이 약은 유리체내 주사로 투여되어야 한다. 이 약은 유리체 내 주사의 경험이 있는 자격을 갖춘 의사에 의해 투여되어야 한다. 하나의 바이알은 한쪽 눈의 치료에만 사용해야 한다. 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료 이 약의 권장 용량인 6 mg(0.05mL)을 첫 4회 투여시 4주마다(매월) 유리체 내 주사로 투여한다. 이후 치료가 개별화 될 수 있도록 치료 시작 20주 및/또는 24주 후에 해부학적 및/또는 시력 검사 결과에 근거한 질병 활성도 평가가 권장된다. 질병 활성이 없는 환자의 경우 16주(4개월)마다 이 약을 투여한다. 질병 활성이 있는 환자의 경우, 매 8주(2개월) 또는 12주(3개월) 마다 투여한다. 8주 미만의 투여 간격에 대한 안전성 자료는 제한적이다. 투약 방문 사이의 모니터링은 환자의 상태와 의사의 판단에 근거하여 결정되어야 하지만, 투여 사이에 매월 모니터링을 할 필요는 없다. 당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 이 약의 권장 용량인 6 mg(0.05mL)을 첫 4회 투여시 4주마다(매월) 유리체 내 주사로 투여한다. 이후 치료는 치료 및 연장 접근법(treat-and-extend approach)을 사용하여 개별화된다. 환자의 해부학적 및/또는 시력 검사 결과에 대한 의사의 판단에 따라, 투여 간격을 4주 단위로 증가하여 최대 16주(4개월)까지 연장할 수 있다. 해부학적 및/또는 시력 검사 결과가 변경되면 그에 따라 치료 간격을 조정해야 하며, 해부학적 및/또는 시력 검사 결과가 악화되는 경우 간격을 축소해야 한다. 4주 미만의 치료 간격은 연구되지 않았다. 투약 방문 사이의 모니터링은 환자의 상태와 의사의 판단에 근거

하여 결정되어야 하지만, 투여 사이에 매월 모니터링을 할 필요는 없다.

투여방법
유리체 내 주사 직후에 환자의 안압 증가를 모니터링해야 한다. 적절한 모니터링은 시신경 유두의 관류 검사 또는 안압 측정으로 이루어질 수 있다. 필요시 무균 천자술 도구를 사용할 수 있어야 한다.
유리체 내 주사 후 환자에게 안구내염을 암시하는 모든 증상(예: 시력 상실, 눈 통증, 눈 충혈, 광선 공포증, 시야 흐림)이 있을 때 지체없이 보고하도록 안내하여야 한다.

치료기간
이 약은 장기 치료용이다. 해부학적 및/또는 시력 검사 결과에서 환자가 지속적인 치료로 이익을 얻지 못할 경우 이 약 치료를 중단해야 한다.

투약이 지연되거나 놓친 경우
투약이 지연되거나 놓친 경우, 환자는 다음 번의 가능한 일정에 의사를 방문하여 평가를 받아야 하며, 의사의 판단에 따라 투여를 계속해야 한다.

용량조절
이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 안구 또는 안구 주변 감염 환자
2) 활동성 안구 내 염증이 있는 환자
3) 이 약 또는 이 약의 구성 성분에 과민성이 있는 환자. 과민성은 발진, 소양증, 두드러기, 홍반 또는 중증 안구 내 염증으로 나타날 수 있다.

2. 약물이상반응
1) 안전성 프로파일 요약
4건의 3상 임상시험에서 총 3,213명의 환자를 대상으로 안전성 군이 구성되었다(이 중, 1,926명의 환자가 이 약을 치료 받았다; nAMD 664명, DME 1,262명).
가장 중대한 이상반응은 포도막염(0.5%), 안구내염(0.3%), 유리체염(0.3%), 망막 열상(0.2%) 그리고 열공 망막 박리(<0.1%)였다.

이 약으로 치료받은 환자에서 가장 빈번하게 보고되는 이상 반응은 백내장(11%), 결막 출혈(7%), 안압 상승(4%), 유리체 부유물(4%), 눈 통증(3%) 그리고 망막 색소 상피 열상(신생혈관성(습성) 연령관련 황반변성에만 해당)(3%)이었다.

2) 임상시험에서의 약물이상반응에 대한 요약표

임상시험에서 보고된 약물이상반응을 MedDRA 시스템 기관 분류 및 다음의 기준에 따라 빈도를 결정하였다: 매우 흔하게(1/10 이상), 흔하게(1/100~1/10), 흔하지 않게(1/1,000~1/100), 드물게(1/10,000~1/1,000).

표 1. 약물이상반응 빈도

이상반응	빈도분류
눈장애	
백내장	매우 흔하게
결막 출혈	흔하게
안압 증가	흔하게
유리체 부유물	흔하게
망막색소상피 열상 (신생혈관성(습성) 연령관련황반변성에만 해당)	흔하게
눈 통증	흔하게
눈물 분비 증가	흔하게
안 불편감	흔하지 않게
눈 자극	흔하지 않게
눈 소양증	흔하지 않게
각막 찰과상	흔하지 않게
안 충혈	흔하지 않게
시야 흐림	흔하지 않게
포도막염	흔하지 않게
시력 감소	흔하지 않게
홍채 섬모체염	흔하지 않게
홍채염	흔하지않게
이물감	흔하지않게
유리체 출혈	흔하지 않게
안구내염	흔하지않게
유리체염	흔하지 않게
결막 충혈	흔하지 않게
망막 열상	흔하지 않게
열공 망막 박리	드물게
일시적 시력 저하	드물게

3) 임상시험에서의 특정 약물이상반응에 대한 기술

혈관 내피 성장 인자(VEGF) 억제제의 유리체 내 사용 후 뇌졸중 및 심근 경색을 포함한 동맥 혈전 색전증 사례의 이론적 위험이 있다. 신생혈관성(습성) 연령관련 황반변성 및 당뇨병성 황반부종 환자를 대상으로 한 이 약의 임상시험에서 동맥 혈전 색전증 사례의 낮은 발생률이 관찰되었다(3. 일반적 주의 2) 전신 효과 참조). 적응증 전반에 걸쳐 이 약 치료군과 비교군 사이에 눈에 띄는 차이는 관찰되지 않았다.

4) 면역원성
면역원성 분석 결과는 분석 민감도 및 특이도, 분석 방법론, 샘플 처리, 샘플 채취 시기, 병용 약물 및 기저 질환을 포함한 여러 인자에 매우 의존되기 때문에, 이 약에 대한 항체 발생률을 다른 제품에 대한 항체 발생률과 비교하는 것은 오해의 소지가 있을 수 있다.
신생혈관성(습성) 연령관련 황반변성 및 당뇨병성 황반부종 연구에서, 항-파리시맙 항체의 치료 전 발생률은 각각 약 1.8% 및 0.8%이었다. 투여를 시작한 후 항-파리시맙 항체는 시험 및 치료군 전체에 걸쳐 이 약으로 치료를 받은 신생혈관성(습성) 연령관련 황반변성 및 당뇨병성 황반부종 환자에서 각각 약 10.4% 및 9.6% 검출되었다. 모든 치료용 단백질 약물처럼 이 약은 잠재적인 면역원성이 있다.

3. 일반적 주의
1) 유리체 내 투여 관련 반응
이 약을 포함하여 유리체 내 주사는 안구내염, 안구 내 염증, 열공 망막 박리 및 망막 열상과 관련이 있다. 이 약의 투여시에는 항상 적절한 무균 주사 기술을 이용해야 한다. 신속하고 적절한 관리를 위해 환자에게 통증, 시력 상실, 광선 공포증, 시야 흐림, 부유물 또는 발적 증상이 나타나거나, 안구내염을 암시하거나, 또는 위에서 언급한 이상반응이 나타나는 경우 이를 지체없이 보고하도록 안내하여야 한다.
2) 안압 증가
이 약을 포함하여 유리체 내 주사 후 60분 이내에 안압(IOP)의 일시적 증가가 관찰되었다. 조절이 잘 되지 않는 녹내장 환자에게는 특별한 예방 조치가 필요하다(IOP가 30mmHg 이상일 때는 이 약을 주사하지 않는다). 모든 경우에 안압과 시신경 유두 관류 및/또는 시력을 적절하게 모니터링하고 관리하여야 한다.
3) 전신 효과
VEGF 억제제의 유리체 내 투여 후 동맥 혈전 색전증 사례를 포함한 전신 이상 사례가 보고되었으며 이는 VEGF 억제와 관련될 수 있는 이론적 위험이 있다. 신생혈관성(습성) 연령관련 황반변성 및 당뇨병성 황반부종 환자를 대상으로 한 임상 연구에서 동맥 혈전 색전증 사례가 낮은 발생률로 관찰되었다. 고혈압(≥ 140/90 mmHg) 및 혈관 질환이 있는 당뇨병성 황반부종 환자 및 85세 이상의 신생혈관성(습성) 연령관련 황반변성 환자에서 이 약에 대한 안전성 자료는 제한적이다.
4) 면역원성
모든 치료용 단백질과 마찬가지로 이 약에 대한 잠재적인 면역원성이 있다. 이 약에 대한 과민증으로 인한 임상 징후일 수 있는 시력 상실, 눈 통증, 빛에 대한 민감성 증가, 부유물 또는 눈 충혈 악화와 같은 안구 내 염증의 징후 또는 증상이 나타나는 경우, 이를 보고하도록 환자에게 안내하여야 한다.

5) 양안 치료

이 약을 양쪽 눈에 동시 투여하는 경우에 대한 안전성과 유효성은 연구되지 않았다. 양안 치료는 양측 안구 이상 반응을 일으킬 수 있으며 또는 잠재적으로 전신 노출을 증가시켜 전신 이상 반응의 위험을 증가시킬 수 있다. 양안 사용에 대한 자료가 이용 가능할 때까지 양안 치료에 대한 이 약의 이론적 위험이 있다.

6) 다른 항-VEGF의 병용 사용

같은 눈에서의 항-VEGF 제제와 이 약의 병용 사용에 대한 이용 가능한 자료는 없다. 이 약은 다른 항-VEGF 제제(전신 또는 안과용)와 병용하여 투여하여서는 안 된다.

7) 치료의 보류

다음 환자에서 치료는 보류 되어야 한다:

- 열공 망막 박리, 3, 4기의 황반 원공, 망막 열공; 적절하게 복구될 때까지 치료를 재개해서는 안된다.
- 최근 시력 평가와 비교 시 치료와 관련하여 30글자 이상의 최대 교정 시력(BCVA) 감소; 다음 예정된 치료보다 일찍 치료를 재개해서는 안된다.
- 30mmHg 이상의 안압 상승
- 중심와를 포함하는 망막하 출혈, 또는 출혈의 크기가 전체 병변 면적의 50% 이상인 경우
- 이전 또는 이후 28일 내에 안구 내 수술을 수행하였거나 계획한 경우; 다음 예정된 치료보다 일찍 치료를 재개해서는 안된다.

8) 망막 색소 상피 열상

신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 항-VEGF 치료 후 망막 색소 상피 열상의 발생과 관련된 위험인자에는 큰 그리고/또는 높은 색소 상피 박리가 포함된다. 이 약의 치료를 시작할 때, 이러한 망막 색소 상피 열상에 대한 위험 인자가 있는 환자는 주의해야 한다. 망막 색소 상피 열상은 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 환자에서의 색소 상피 박리 합병증이다. 망막 색소 상피 열상은 이 약을 포함한 유리체 내 항-VEGF 제제로 치료받은 색소 상피 박리가 있는 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 환자에서 흔하게 나타난다. 망막 색소 상피 열상의 비율이 애플리버셉트 치료군(1.4%) 대비 이 약 치료군(2.9%)에서 높았다. 대부분의 사례는 초기에 발생했으며, 경증에서 중등증이었고 시력에 영향이 없었다.

9) 한정된 자료의 환자군

HbA1c가 10% 이상인 당뇨병성 황반부종 환자, 고위험 증식성 당뇨성 망막 병증 환자, 고혈압(≥140/90mmHg) 및 혈관 질환, 또는 활동성 전신 감염이 있는 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 및 당뇨병성 황반부종 환자의 치료 경험은 제한적이다. 또한 조절되지 않는 고혈압을 가진 당뇨병 환자에서 이 약의 치료 경험은 없다. 의

사는 이러한 환자를 치료할 때 정보가 부족함을 고려해야 한다.
10) 약물 남용과 의존성
이 약이 약물 남용 및 의존 가능성이 있다는 근거는 없다.
11) 운전 및 기계조작
이 약은 유리체 내 주사 및 관련 눈 검사 후 일시적인 시각 장애로 인해 운전 및 기계 사용 능력에 경미한 영향을 미칠 수 있다. 환자는 시각 기능이 충분히 회복될 때까지 운전하거나 기계를 사용해서는 안 된다.

4. 상호작용
이 약에 대한 약물-약물 상호작용 연구는 수행되지 않았다.

5. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여
1) 수태능
생식 또는 수태능 연구는 수행되지 않았다. 작용기전에 근거하였을 때 이 약은 생식 능력에 잠재적 위험이 있다.
2) 가임여성
임신 가능성이 있는 여성 환자는 이 약의 치료 기간 및 이 약의 마지막 투여 후 최소 3개월까지 효과적인 피임법을 사용해야 한다.
3) 임부
이 약을 임부에게 사용한 자료는 없다. 안구 투여 후 전신 노출은 낮지만, 작용기전(즉, VEGF 억제제)에 근거했을 때 이 약은 최기형성 및 배·태자 독성이 있는 것으로 여겨져야 한다.
잠재적 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험을 초과하지 않는다면 임신 중 이 약을 투여해서는 안된다.
4) 수유부
이 약의 모유 내 존재, 모유수유 아동에 대한 약물의 영향 또는 모유 생성에 대한 약물의 영향과 관련된 정보는 없다. 많은 약물이 모유로 이동하며 모유수유 아동에서 흡수와 이상반응의 잠재성이 있다.
모유수유의 발달 및 건강상의 이점은 모체의 이 약에 대한 임상적 필요성 및 이 약이 모유수유 아동에게 미치는 잠재적인 부작용과 함께 고려되어야 한다.

6. 소아에 대한 투여
이 약의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

4건의 3상 임상시험에서, 이 약으로 치료하도록 무작위 배정된 환자의 약 60%(1,149/1,929)는 65세 이상이었다. 집단 약동학 분석에서 연령에 따라 이 약의 안구 약동학에 영향이 있음이 관찰되었다. 영향은 임상적으로 의미가 없는 것으로 간주되었다. 65세 이상의 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

8. 신장애 환자에 대한 투여

이 약의 신장애 환자에 대한 특정 연구는 수행되지 않았다. 신장애 환자가 64% 포함(경증 38%, 중등도 24% 및 중증 2%)된 4건의 3상 임상시험 내 환자의 약동학적 분석에서 이 약의 유리체 내 투여 후 파리시맙 전신 약동학에 있어서 차이가 없는 것으로 나타났다.

신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

9. 간장애 환자에 대한 투여

이 약의 간장애 환자에 대한 특정 연구는 수행되지 않았다. 그러나 대사는 단백질 가수분해를 통해 일어나고 간 기능에 의존하지 않기 때문에 이 환자군에서 특별한 고려는 필요하지 않다.

간장애 환자에 대한 이 약의 안전성 유효성 연구는 진행되지 않았으며, 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

10. 기타 특수 환자군에 대한 투여

이 약의 전신 약동학은 인종의 영향을 받지 않는다. 성별은 이 약의 전신 약동학에 임상적으로 의미 있는 영향을 나타내지 않았다. 용량 조절은 필요하지 않다.

11. 과량 투여

권장 용량보다 높은 용량에 대해서는 연구되지 않았다. 권장 주입량보다 많은 양을 과량 투여시 안압이 증가할 수 있다.

과량 투여된 경우 안압(IOP)을 모니터링하고, 치료하는 의사가 필요하다고 판단하는 경우 적절한 치료를 시작해야 한다.

12. 적용상의 주의

1) 투여 준비

이 약은 무균이고, 보존제가 없으며, 투명하거나 유백광을 띄는, 무색 내지 황갈색의 용액이다.

흔들지 않는다.

바이알에는 권장 용량인 6mg(0.05mL)보다 많은 양이 들어있다. 바이알의 충전량

(0.24mL) 전체를 사용하지 않는다.
이 약은 냉장고에서 꺼낸 후 투여 전에 육안으로 검사해야 한다. 만약 미립자, 흐림 또는 변색이 보이는 경우 그 바이알을 사용하지 않는다.
바이알의 내용물 및 필터 주사침은 무균 상태이며 일회용이다. 포장, 바이알 및/또는 필터 주사침이 손상되었거나 사용기한이 지난 경우 사용하지 않는다.
유리체 내 주사 준비는 무균 상태에서 실시되어야 한다.
2) 배합적합성
적합성 연구가 없는 경우, 이 약을 다른 의약품과 혼합해서는 안 된다.
3) 주사기는 절대 재사용하면 안된다.
4) 주사 후 사용하지 않은 의약품은 반드시 폐기한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 얼리지 않는다.
2) 차광을 위하여 바이알을 원래의 상자에 보관한다.
3) 사용하기 전에, 이 약의 개봉하지 않은 바이알은 20-25℃의 실온에서, 최대 24시간 동안 보관할 수 있다.
4) 투여 준비 후 즉시 주사해야 한다.
5) 포장에 표시된 사용기한이 지난 경우 사용하지 않는다.

14. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
이 약은 Ang-2 및 혈관내피성장인자A(VEGF-A) 모두를 중화함으로써 두 가지 다른 경로의 억제를 통해 작용하는 인간화 이중 특이성 면역글로불린G1(IgG1) 항체이다.
Ang-2는 내피의 불안정화, 혈관주위세포 소실, 그리고 병리학적 혈관형성을 촉진하여 혈관의 불안정을 일으키고 따라서 혈관의 누출 및 염증을 강화한다. 이는 VEGF-A의 활성에 대해 혈관을 민감하게 하여 추가적인 혈관의 불안정화를 초래하기도 한다. Ang-2 및 VEGF-A는 상승적으로 혈관의 투과도를 높이고 신생 혈관 증식을 자극한다.
Ang-2 및 VEGF-A에 대한 이중 억제로 이 약은 혈관의 투과도 및 염증을 줄이고 병리학적 혈관형성을 억제하며 혈관의 안정성을 복원한다.
약력학:
4건의 3상 임상시험에서 (대부분의 환자에 있어) 7일째부터 안구의 유리형 Ang-2 및 유리형 VEGF-A 농도가 베이스라인 대비 감소한 것으로 관찰되었다.
신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 환자를 대상으로 한 3상 시험(TENAYA, LUCERNE)에서 질환 활성 평가 시점(20주째 및 24주째)에서의 치료 결정을 위해 객

관적이고 미리 명시한 시각적 및 해부학적 기준과 치료하는 의사의 임상적 평가를 사용하였다.
이 약의 베이스라인 대비 48주째에서 평균 중심영역두께(CST)의 감소가 관찰되었으며 이는 애플리버셉트로 관찰된 것과 비슷하였다. 베이스라인부터 1차 평가변수 방문까지의 평균 CST 감소(40~48주째에 평균을 냄)는 각각TENAYA 및 LUCERNE에서 매 16주(Q16W)까지 투여한 이 약의 경우 -137㎛와 -137㎛였고, 애플리버셉트의 경우 -129㎛ 및 -131㎛였다.
망막내액(IRF), 망막하액(SRF), 그리고 색소상피박리(PED)의 감소에 대한 이 약 및 애플리버셉트의 효과는 비슷하였다.
48주째에 치료군 전반에서 베이스라인 대비 총 CNV 병변 영역의 변화와 CNV 누출 영역의 감소는 비슷하였다.
당뇨병성 황반부종 환자를 대상으로 한 3상 시험(YOSEMITE 및 RHINE)에서 황반부종과 관련된 해부학적 매개변수가 치료 결정을 이끄는 질환 활성 평가의 일환이었다.
베이스라인부터 1차 평가변수 방문까지 CST의 평균 감소(48~56주째에 평균을 냄)는 YOSEMITE에서 이 약의 Q8W 및 Q16W까지 조절 가능한 이 약 투여로 치료를 받은 환자에서 -207㎛ 및 -197㎛였던 데 비해 애플리버셉트 Q8W 환자에서는 -170㎛였으며 RHINE에서의 결과는 각각 -196㎛, -188㎛ 및 -170㎛였다. 이러한 평균 CST 감소는 2년간 유지되었다.
시험 2건 모두에서 2년간 애플리버셉트 군과 비교시 두 가지의 이 약 치료군에서 더 큰 환자 비율의 IRF의 부재 및 당뇨병성 황반부종의 부재(325㎛ 미만의 CST에 이르는 것이라고 정의함)를 나타냈다.

2) 약동학적 정보
(1) 흡수
이 약은 눈에서 국소적인 효과를 발휘하기 위해 유리체 내(IVT) 투여한다. 다른 투여 경로로 수행한 임상시험은 없었다.
집단 약동학적 분석(신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 및 당뇨병성 황반부종 포함, 2,246명)을 근거로 최고 유리형(VEGF-A 및 Ang-2에 결합하지 않은) 파리시맙 혈장 농도(Cmax)는 투여한 지 2일가량 후에 나타날 것으로 추정된다. 평균(±표준편차) 혈장 Cmax는 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 및 당뇨병성 황반부종/당뇨병성 망막병증 환자에서 각각0.23(0.07)㎍/mL 및 0.22(0.07)㎍/mL로 추정된다. 반복 투여한 후 평균 혈장 유리형 파리시맙 최저 농도는 8주 간격(Q8W) 투여의 경우에서 0.002~0.003㎍/mL일 것으로 예측된다.
이 약은 0.5mg~6mg의 용량 범위에 걸쳐 용량 비례적인 약동학(Cmax 및AUC에 근거

함)을 보였다. 월 1회 투여한 이후 유리체 또는 혈장에서 이 약의 축적은 명백하지 않았다.
(2) 분포
최고 혈장 유리형 파리시맙 농도는 방수 및 유리체액보다 각각 약 600배 및 6,000배 더 낮을 것으로 예상된다. 따라서 전신적인 약력학적 효과 가능성은 낮으며, 이는 임상시험에서 이 약의 치료로 혈장의 유리형 VEGF 및 Ang-2 농도가 유의하게 달라지지 않는 것에 의해 더 뒷받침된다.
집단 약동학적 분석을 통해 이 약의 안구 또는 전신 약동학 각각에 미치는 나이 및 체중의 영향이 나타난 바 있다. 2가지 영향 모두 임상적으로 의미 있지 않다고 여겨졌으며 용량 조절은 필요하지 않다.
(3) 대사
단클론 항체는 주로 분해 대사에 의해 청소되기 때문에, 이 약의 대사는 직접적으로 연구되지 않았다.
(4) 제거
이 약의 추정된 평균 겉보기 전신 반감기는 유리체 내(IVT) 투여한 후 7.5일이다.

3) 임상시험 정보
신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료
이 약의 안전성 및 유효성은 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 환자를 대상으로 한 무작위배정, 다기관, 이중 눈가림, 활성 대조약 대조 시험 2건 TENAYA 및 LUCERNE에서 평가하였다. 총 1,329명의 환자가 이 시험에 등록되었고, 1,326명의 환자가 적어도 한 번의 투여를 받았다(이 약의 경우 664명). 환자 나이의 범위는 50세부터 99세까지였으며, 평균은 75.9세였다.
시험 2건 모두에서 환자는 다음과 같은 2가지 치료군 중 한 개의 군에 1:1의 비로 무작위 배정되었다:
- 초기 월 1회 투여 4번 후에 16주 간격(Q16W)까지의 이 약 6mg
- 초기 월 1회 투여 3번 후에 8주 간격(Q8W)의 애플리버셉트 2mg

첫 4번의 월 1회 투여(0주째, 4주째, 8주째 및 12주째) 후 이 약 치료군에 무작위 배정된 환자는 객관적이고 미리 명시된 시각적 및 해부학적 기준과 치료하는 의사의 임상적 평가를 이용한 20주째 및 24주째의 질환 활성 평가를 근거로 Q16W, 12주 간격(Q12W) 또는 Q8W의 투여를 받았다. 환자는 보조요법 없이 60주째까지 이러한 고정 투여 간격을 유지했다.
일차 유효성 평가변수는 조기 치료 당뇨병성 망막병증 연구(ETDRS) 글자 점수로 측정되는 40주째, 44주째, 그리고 48주째의 평균에 근거한 베이스라인 대비 최대 교정 시력(BCVA)의 변화였다. 시험 2건 모두에서 이 약으로 Q16W까지의 치료를 받은 환

자는 애플리버셉트 Q8W로 치료를 받은 환자와 비교하여 비열등한 베이스라인 대비 BCVA의 평균 변화를 나타냈다.

TENAYA 및 LUCERNE에서 48주째에 각기 다른 치료 간격의 환자 비율은 다음과 같았다:

- Q16W: 46%, 45%
- Q12W: 34%, 33%
- Q8W: 20%, 22%

표 2. TENAYA 및 LUCERNE에서 일차 평가변수 방문[a]시의 유효성 결과

유효성 결과	TENAYA		LUCERNE	
	이 약 Q16W까지 N=334	애플리버셉트 Q8W N=337	이 약 Q16W까지 N=331	애플리버셉트 Q8W N=327
베이스라인 대비 ETDRS 글자 점수로 측정된 BCVA의 평균 변화(95% CI)	5.8 (4.6, 7.1)	5.1 (3.9, 6.4)	6.6 (5.3, 7.8)	6.6 (5.3, 7.8)
LS 평균의 차이 (95% CI)	0.7 (-1.1, 2.5)		0.0 (-1.7, 1.8)	

[a]40주째, 44주째 및 48주째의 평균

BCVA: Best Corrected Visual Acuity(최대교정시력)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study(조기 치료 당뇨병성 망막병증 연구)

CI: Confidence Interval(신뢰 구간)

LS: Least Square(최소 제곱)

그림 1. TENAYA에서 베이스라인부터 48주째까지 시력의 평균 변화

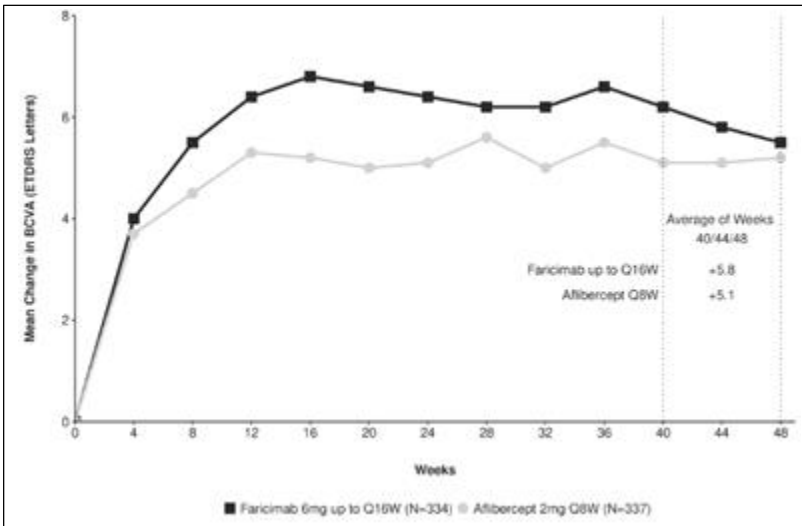
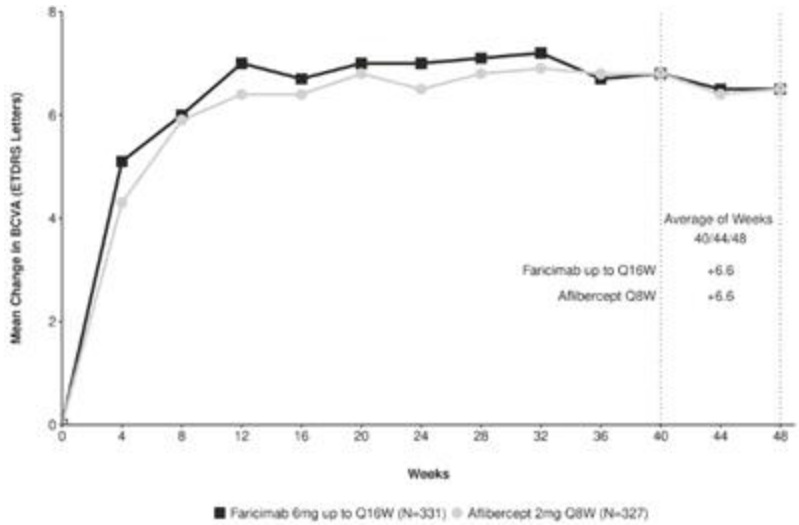


그림 2. LUCERNE에서 베이스라인 시부터 48주째까지 시력의 평균 변화



TENAYA 및 LUCERNE 모두에서 60주째의 베이스라인 BCVA 및 CST 대비 개선은 2가지 치료군 전체에 걸쳐 비슷했으며, 48주째에 보인 것과 일관되었다.
각각의 시험에서 평가 가능한 모든 하위군(예: 나이, 성별, 인종, 베이스라인 시력, 병변 유형, 병변 크기), 그리고 통합 분석에서의 유효성 결과는 전체 집단의 결과와 일관되었다.

당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료
이 약의 안전성 및 유효성은 당뇨병성 황반부종 환자를 대상으로 한 2년간의 무작위배정, 다기관, 이중 눈가림, 활성 대조약 대조 시험 2건(YOSEMITE 및 RHINE)에서 평가하였다. 총 1,891명의 환자가 이 2건의 시험에 등록되었으며 1,622명(86%)의 환자가 100주차까지 연구를 완료했다. 총 1,887명의 환자가 56주째까지 적어도 한번의

투여 치료를 받았다(이 약의 경우 1,262명). 환자 나이는 24세부터 91세까지의 범위에 이르렀으며 평균은 62.2세였다. 전체 집단에는 항-VEGF 치료를 받은 적이 없는 환자(78%)와 시험에 참여하기 전 VEGF 억제제로 이전에 치료를 받았던 적이 있는 환자(22%)가 모두 포함되었다. 시험 2건 모두에서 환자는 다음과 같은 3가지 치료 요법군 중 한 가지 군에 1:1:1의 비로 무작위 배정되었다:

- 첫 6번의 월 1회 투여 후에 Q8W의 이 약 6mg
- 첫 4번의 월 1회 투여 후에 4주, 8주, 12주 또는 16주 간격으로 실시된 Q16W까지 조절 가능한 이 약 6mg
- 첫 5번의 월 1회 투여 후에 Q8W의 애플리버셉트 2mg

Q16W의 조절 가능한 투여군은 표준화된 치료 및 연장 접근법(treat-and-extend approach)에 따라 투여하였다. 투여 간격은 해부학적 및/또는 시력 검사 결과에 따라 4주 단위로 증가하거나 4주 또는 8주 단위로 줄일 수 있었다.

시험 2건 모두에서 ETDRS 글자 점수로 측정된 1년째의 베이스라인 대비 BCVA 변화(48주째, 52주째, 그리고 56주째 방문의 평균)로 정의된 일차 평가변수에 있어 유효성이 입증되었다. 시험 2건 모두에서 1년째에 Q16W까지의 이 약으로 치료를 받은 환자가 애플리버셉트 Q8W로 치료를 받은 환자와 비교하여 비열등한 베이스라인 대비 BCVA의 평균 변화를 나타냈고, 이러한 시력 향상은 2년간 유지되었다.

첫 4 번의 월 1회 투여 후, Q16W까지 조절 가능한 이 약 치료군의 환자는 96주째까지 총 투여를 최소 6회에서 최대 21회까지 받았다. YOSEMITE 및 RHINE에서 52주째에 Q16W까지 조절 가능한 이 약 치료군의 환자 중 각각 74% 및 71%가 Q16W 또는 Q12W 투여 간격을 이루었다(53% 및 51%는Q16W, 21% 및 20%는 Q12W). YOSEMITE 및 RHINE에서 이 환자들 중 75% 및 84%는 96주째까지 Q12W 미만의 간격 감소 없이≥Q12W 투여를 유지했고, 52주째에 Q16W를 투여 받은 환자 중 70% 및 82%가 96주째까지 간격 감소 없이 Q16W 투여를 유지했다. 96주째에서 Q16W까지 조절 가능한 이 약 치료군의 환자 중 78%가 두 연구에서 Q16W 또는 Q12W 투여 간격을 유지했다(Q16W는 60% 및 64%, Q12W는 18% 및 14%). YOSEMITE 및 RHINE에서 환자 중 4% 및 6%는 Q8W로 연장되었고 96주째까지≤Q8W 투여 간격을 유지하였으며, 각각 3% 및 5%만 Q4W 투여를 받았다.

YOSEMITE 및 RHINE 시험에 대한 주요 평가변수 결과는 아래 표 3과 그림 3 및 4에 기재되어 있다.

표 3. YOSEMITE 및 RHINE에서 1년에서의 일차 평가변수 방문[a]시 및 2년[b]에서의 유효성 결과

유효성 결	YOSEMITE	RHINE

과	1년			2년			1년			2년		
	이약 Q8W N=315	Q16W까지 조절가능한 이약 투여 N=313	애플리버셉트 Q8W N=312	이약 Q8W N=262	Q16W까지 조절가능한 이약 투여 N=270	애플리버셉트 Q8W N=259	이약 Q8W N=317	Q16W까지 조절가능한 이약 투여 N=319	애플리버셉트 Q8W N=315	애플리버셉트 Q8W N=259	Q16W까지 조절가능한 이약 투여 N=282	애플리버셉트 Q8W N=254
베이스라인 대비 ETDRS 글자 점수로 측정된 BCVA의 평균 변화(1년 97.5% CI 및 2년 95% CI)	10.7 (9.4, 12.0)	11.6 (10.3, 12.9)	10.9 (9.6, 12.2)	10.7 (9.4, 12.1	10.7 (9.4, 12.1)	11.4 (10.0, 12.7)	11.8 (10.6, 13.0)	10.8 (9.6, 11.9)	10.3 (9.1, 11.4)	10.9 (9.5, 12.3)	10.1 (8.7, 11.5)	9.4 (7.9, 10.8)
LS 평균의 차이(1년 97.5% 및 2년 95% CI)	-0.2 (-2.0, 1.6)	0.7 (-1.1, 2.5)		-0.7 (-2.6, 1.2)	-0.7 (-2.5, 1.2)		1.5 (-0.1, 3.2)	0.5 (-1.1, 2.1)		1.5 (-0.5, 3.6)	0.7 (-1.3, 2.7)	

[a]48주째, 52주째, 56주째의 평균, [b]92주째, 96주째, 100주째의 평균

BCVA: Best Corrected Visual Acuity(최대교정시력)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study(조기 치료 당뇨병성 망막병증 연구)

CI: Confidence Interval(신뢰 구간)

LS: Least Square(최소 제곱)

그림 3. YOSEMITE에서 베이스라인 시부터 2년째(100주째)까지 시력의 평균 변화

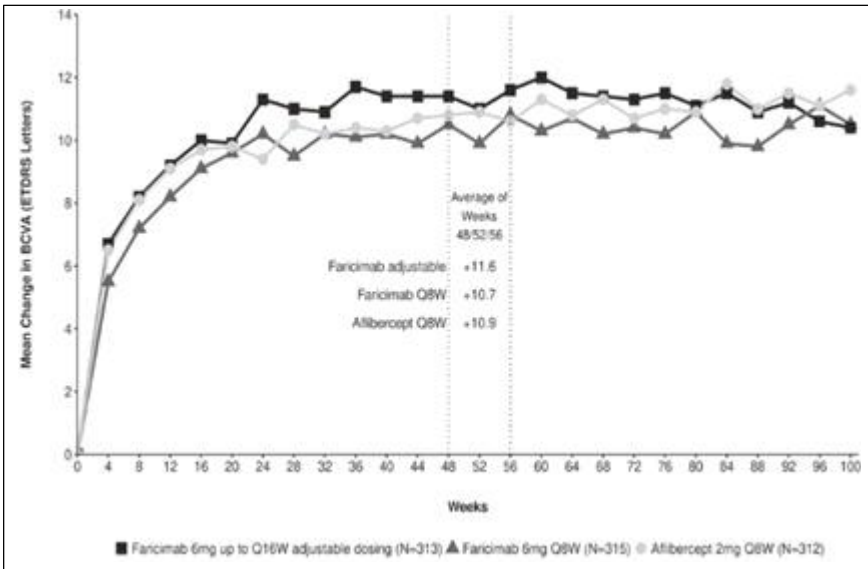
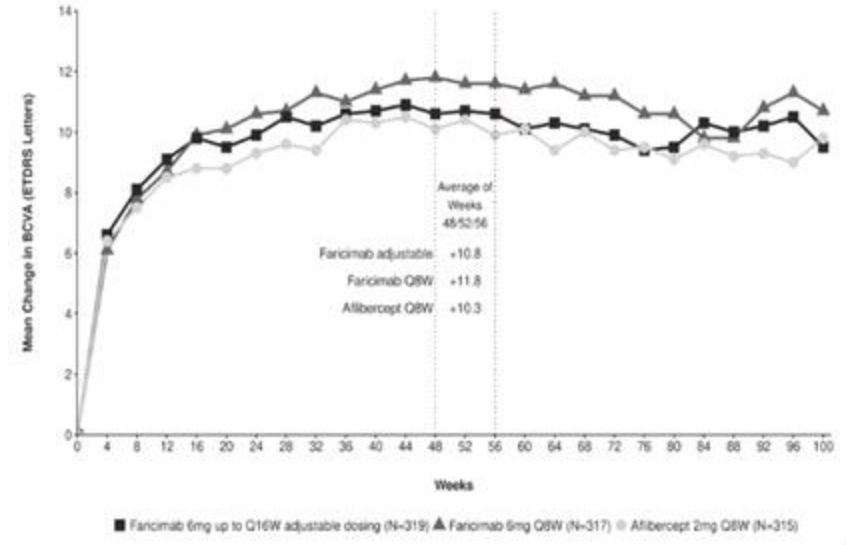


그림 4. RHINE에서 베이스라인 시부터 2년째(100주째)까지 시력의 평균 변화



각각의 시험에서 시험에 참여하기 전 항-VEGF 치료를 받은 적이 없었던 환자 및 나머지 평가 가능한 하위군 모두(예: 나이, 성별, 인종, 베이스라인 HbA1c, 베이스라인 시력)의 유효성 결과는 전체 집단의 결과와 일관되었다.

당뇨병성 황반변성 시험에 있어 부가적인 핵심 유효성 결과는 베이스라인부터 52주째까지 조기 치료 당뇨병성 망막병증 연구 당뇨병성 망막병증 중증도 척도(ETDRS-DRSS)의 변화였다. 시험 YOSEMITE 및 RHINE에 등록된 환자 1,891명 중 당뇨병성 망막병증 평가변수에 대해 환자 708명 및 720명을 평가할 수 있었다.

베이스라인에서의 ETDRS-DRSS 점수는 10점부터 71점까지였다.

환자 중 대부분인 약 60%는 베이스라인에서 중등증 내지 중증의 비증식성 당뇨병성 망막병증(DRSS 43/47/53)을 나타냈다.

52주째 및 96주째에 베이스라인 대비 2단계 이상인 ETDRS-DRSS 개선 분석에서 나온 결과는 아래 표 4에 나타나 있다.

표 4. YOSEMITE 및 RHINE에서 52주째 및 96주째에 베이스라인 대비 ETDRS-DRSS 점수의 2단계 이상 개선을 이루었던 환자의 비율(당뇨병성 망막 병증 평가 가능 집단)

	YOSEMITE						RHINE					
	52주			96주			52주			96주		
	이약 Q8W n=237	Q16W까지 조절 가능한 이약 투여 n=242	애플리버셉트 Q8W n=229	이약 Q8W n=220	Q16W까지 조절 가능한 이약 투여 n=234	Q16W까지 조절 가능한 이약 투여 n=234	이약 Q8W n=231	Q16W까지 조절 가능한 이약 투여 n=251	애플리버셉트 Q8W n=238	이약 Q8W n=214	Q16W까지 조절 가능한 이약 투여 n=228	애플리버셉트 Q8W n=203
베이스라인 대비 ETDRS-DRSS 개선이 2단계 이상인 환자의 비율 (CMH 가중 비율)	46.0%	42.5%	35.8%	51.4%	42.8%	42.2%	44.2%	43.7%	46.8%	53.5%	44.3%	43.8%
가중 차이 (1년 97.5% CI, 2년 95% CI)	10.2% (1.6%, 18.7%)	6.1% (-2.4%, 14.6%)		9.1% (0.0%, 18.2%)	0.0% (-8.9%, 8.9%)		-2.6% (-11.3%, 6.2%)	-3.5% (-12.1%, 5.1%)		9.7% (0.4%, 19.1%)	0.3% (-8.9%, 9.5%)	

ETDRS-DRSS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Diabetic Retinopathy Severity Scale(조기 치료 당뇨병성 망막병증 연구 당뇨병성 망막병증 중증도 척도)
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel method(코크란-맨텔-핸젤 방법), 즉 이원성 결과와의 연관성에 대한 추정치를 생성하며 범주형 변수를 평가하기 위해 사용되는 통계 검정.
CI: Confidence Interval(신뢰 구간)
주: 애플리버셉트 군에 대한 CMH 가중 %는 이 약 Q8W 대 애플리버셉트 비교와 관련하여 제시되어 있지만, 조절 가능한 이 약 대 애플리버셉트 비교와 관련된 해당하는 CMH 가중 %는 위에 나타난 것과 유사하다.

4) 비임상
(1) 발암성
이 약에 대한 발암성시험은 수행되지 않았다.
(2) 유전독성
이 약의 돌연변이 유발 가능성을 확립하기 위한 시험은 수행되지 않았다.
(3) 수태능 장애
이 약을 사용한 6개월의 사이노몰거스 원숭이 대상 시험에서 수태능에 미치는 영향이 관찰되지 않았다.
(4) 생식 독성
임신한 사이노몰거스 원숭이에서 최대 인체 노출의 500배 이상의 혈청 노출(Cmax)를 초래하는 이 약의 정맥주사는 발달 독성 또는 최기 형성을 유발하지 않았으며, 태반의 무게 또는 구조에 영향을 미치지 않았으나, 약리학적 효과에 근거하여 이 약은 잠재적으로 최기 형성 및 배/태자 독성이 있는 것으로 간주된다. 이 약을 눈에 투여한 후의 전신 노출은 매우 낮다.

○ 저장방법 및 사용기간

사용(유효)기간 : 제조일로부터 30개월
저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 냉장(2-8° C) 보관

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사) 6년**

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

○ **(위해성 관리계획)**

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2(위해성 관리 계획의 작성)

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 (통계)
신청일자	2021.09.10.	2021.09.10.	2021.09.10.	2021.09.13.	2021.10.07.	2021.10.07.
보완요청 일자	2022.08.11.	2022.08.10.	2022.08.19.	2021.12.30.	2022.01.13.	2021.12.21.
보완접수 일자	2022.12.12.	2022.12.12.	2022.12.12.	2022.12.12.	2022.12.12.	2022.12.12.
최종처리 일자	2023.01.20.	2022.12.29.	2022.12.12.	2022.12.29.	2022.12.21.	2022.12.16.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물의약품의 품목허가·심사 규정(식약처고시) [별표1]에 따른 구분, 희귀 신약

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																			
	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)														
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	○	X	X	○	○	○	X	○	X	○	○	○	○
면제사유	단회투여독성시험 - ICH M3(R2)에 따라 급성 투여 후 독성에 대한 근거는 반복투여 독성시험의 일부로서 평가됨																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험
2) 가속시험자료
3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료
나. 반복투여독성시험자료
다. 유전독성시험자료
라. 발암성시험자료
마. 생식발생독성시험자료
바. 기타 독성시험자료
1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
2) 의존성
3) 항원성 및 면역독성
4) 작용기전독성
5) 대사물
6) 불순물
7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료
나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료
다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
2) 흡수
3) 분포
4) 대사
5) 배설
라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집
1) 생물약제학 시험보고서
2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
3) 약동학(PK) 시험보고서
4) 약력학(PD) 시험 보고서
5) 유효성과 안전성 시험 보고서
6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
7) 증례기록서와 개별 환자 목록
나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 이 약은 VEGF와 Ang-2에 결합하여 두 가지 다른 경로의 억제를 통해 작용하는 인간화 이중 특이성 면역글로불린 항체임.
- 약물의 작용기전 및 약물 특성을 확인할 수 있는 비임상 시험자료가 제출되었음.
- 미국 허가의 근거 임상시험자료(nAMD; TENAYA 및 LUCERNE, DME;YOSEMITE, RHINE)가 제출되었음.
- 유효성
  - nAMD에 대한 2건의 핵심임상시험(TENAYA 및 LUCERNE)과 DME에 대한 2건의 핵심임상시험(YOSEMITE, RHINE)에서, 베이스라인 대비 BCVA의 평균 변화를 비교한 결과 활성대조약인 애플리버셉트에 대한 비열등성을 입증하였음.
  - 초기 부하 투여 이후 애플리버셉트는 8주 간격으로 투여한 반면 이 약은 nAMD에서 20주 및 24주의 질병 활성도 평가를 근거로 최대 16주 간격으로 투여하였고, DME에서 8주 간격 또는 질병활성도에 근거하여 최대 16주까지 개인화된 치료간격(PTI)으로 투여하였음. 연장된 간격으로 투여한 파리시맙군의 비열등한 BCVA 결과는 치료 부담 감소에 해당하여 임상적으로 유익성을 입증하였음.
- 파리시맙의 안전성 프로파일은 애플리버셉트와 유사하였고 치료중단을 초래한 AE의 발생률은 낮아 내약성이 우수하였으며 발생한 AE는 관리가능하였음. 파리시맙에서 확인된 가장 흔히 발생한 약물이상반응은 백내장, 결막출혈, 안압상승, 유리체 부유물, 안구 통증이었음.

[약어 및 정의]

- ADAs anti-drug antibodies 항-약물항체
- ADR adverse drug reaction 약물이상반응
- AE adverse event 이상반응
- AESI adverse event of special interest 특별 관심 대상 이상 반응
- AH aqueous humor 방수
- AMD age-related macular degeneration 연령-관련 황반 변성
- Ang-2 angiopoietin-2 안지오포이에틴-2
- APTC Anti-Platelet Trialists Collaboration 항혈소판제 시험 참여자 공동연구
- ATE arterial thromboembolic event 동맥 혈전색전성 사건
- BCVA best corrected visual acuity 최대교정시력
- BM Bruch’s membrane 브루크막
- CFP color fundus photography 색체 안저 촬영
- CI confidence interval 신뢰구간
- CL/F apparent plasma clearance 겉보기 혈장 청소율
- CNV choroidal neovascularization 맥락막 혈관신생
- CRC central reading center 중앙 판독 센터
- CST central subfield thickness 중심영역두께
- DA (optic) disc area
- DME diabetic macular edema 당뇨병성 황반 부종
- DR diabetic retinopathy 당뇨병성 망막 병증
- DRSS diabetic retinopathy severity scale 당뇨병성 망막 병증 중증도 척도
- ETDRS Early Treatment Diabetic Retinopathy Study 조기 치료 당뇨병성 망막병증 연구
- FA fluorescein angiography
- FFA fundus fluorescein angiography 형광안저촬영

- ICGA indocyanine green angiography 인도시아닌 그린 혈관조영술
- iDMC independent Data Monitoring Committee
- ILM internal limiting membrane 내경계막
- IMPACT immunological multiparametric chip technique 면역학적 다중 매개변수 칩 기술
- IOI intraocular inflammation 안구내 염증
- IRF intraretinal fluid 망막내액
- ITT intent-to-treat
- IxRS interactive voice or web-based response system 상호 음성 또는 웹-기반 반응 시스템
- nAMD neovascular age-related macular degeneration 신생혈관 (습성) 연령-관련 황반 변성
- NEI VFQ-25 National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire 국립 안연구센터 25-항목 시각기능 설문지
- NPDR non-proliferative diabetic retinopathy 비증식성 당뇨병성 망막 병증
- LLD low luminance deficit 저발광 결손
- LTE long term extension
- OCT optical coherence tomography 빛간섭단층촬영
- OCT-A optical coherence tomography angiography 빛간섭단층촬영 혈관조영술
- PD pharmacodynamics 약력학
- PCV polypoidal choroidal vasculopathy 결절성 맥락막 혈관병증
- PDR proliferative diabetic retinopathy 증식성 당뇨병성 망막 병증
- PED pigment epithelial detachment
- PK pharmacokinetics 약동학
- PP per protocol
- PRN pro re nata (as needed) 필요시
- PRP pan-retinal photocoagulation 범망막광응고술
- PT preferred term 대표 용어
- PTI personalized treatment interval 개인화된 치료 간격
- RPE retinal pigment epithelium 망막색소상피
- SD-OCT spectral domain optical coherence tomography 스펙트럼 영역 광간섭 단층촬영
- SIMOA single molecule array 단일 분자 배열 분석법
- SRF subretinal fluid 망막하액
- SS-OCT swept-source optical coherence tomography
- T&E treat-and-extend 치료 및 연장
- TN treatment-naive
- UWF ultrawide field
- VA visual acuity 시력
- VEGF vascular endothelial growth factor 혈관내피성장인자

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 파리시맙(faricimab; RO6867461)
- 파리시맙은 안지오포이에틴-2 (angiopoietin-2; Ang-2) 및 혈관 내피 성장 인자 A (VEGF-A) 모두에

선택적으로 결합하고 중화하는, 유리체강 내 투여용으로 개발된 인간화 이중특이적 면역글로불린 G1 (IgG1) 항체이다. 결정화 분절 (fragment crystallizable; Fc) 부위는 Fcγ 수용체 및 항체 재사용 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 결합하지 않도록 유전자 조작되었다.

- 작용기전
  - Ang-2 및 VEGF는 nAMD 및 DME의 발병에 있어 핵심적인 매개체이다. Ang-2는 내피 불안정화, 혈관주위세포 손실, 및 병리학적 혈관신생을 촉진시켜 혈관 불안정을 유발하고, 이를 통해 혈관 누출과 염증을 증가시킨다. 이는 또한 혈관이 VEGF-A의 활성에 민감하도록 하여 추가적인 혈관 불안정화를 야기한다. Ang-2 및 VEGF-A는 상승작용으로 혈관 투과성을 증가시키고 신생혈관증식을 자극한다.
  - 파리시맙에서 ANG-2 및 VEGF-A의 이중 억제는 혈관 투과성 및 염증을 감소시키고, 혈관형성을 억제하며, 혈관 안정성을 회복할 것으로 예상된다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 파리시맙은 안지오포이에틴-2(angiopoietin-2, Ang-2) 및 혈관내피성장인자-A(VEGF-A) 모두에 선택적으로 결합하고 이를 중화하는 유리체강 내 용도로 개발한 첫 인간화 이중 특이성 면역글로불린 G1(IgG1) 항체이다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- **nAMD에 대한 질환 배경**
  - 연령 관련 황반변성(AMD)은 황반의 만성, 진행성, 다인성 질환이고 50세를 넘는 사람들 가운데 중심 시력 상실의 주된 원인이다. nAMD(AMD에 속발한 황반 또는 맥락막 혈관신생[CNV]으로도 알려짐)의 경우 빠르고 심각한 시력 상실을 일으키는 진행성 AMD의 형태이다. 이는 망막 내부에서 또는 망막하나 망막색소상피(RPE)하 공간에서 새로운 혈관의 비정상적인 증식이 특징이다. 이러한 신생혈관성 막은 망막 외부로 체액, 지질, 그리고 혈액을 누출하며 치료하지 않은 상태로 방치하면 보통 심각하고 비가역적인 중심 시력의 상실을 일으킨다.
  - nAMD의 발병에는 Bruch의 막 내부에서 동시에 일어나는 단백질의 변성이 관여하며, 이는 결정체(drusen)의 발생 및 보체 경로의 활성화에 기여하는 만성 염증 경과를 자극한다(Miller 2013). 결정체의 축적은 RPE의 병적 변형 및 기능 장애를 일으키며, 이는 결국 Ang-2 및 VEGF-A와 같은 전구 혈관형성 인자의 상향조절을 일으켜 맥락막에서 망막 외부로 신생혈관이 자라는 원인이 된다. 이러한 신생혈관은 대단히 투과성이고 불안정하며 황반 조직으로 혈액 및 체액을 누출한다. 그 결과로 생긴 황반 조직으로의 지질성, 혈액성, 그리고 염증성 세포 유출은 광수용체 및 망막 신경교의 생존을 위협한다.
- **nAMD에 대한 현행 요법 및 미충족 수요**
  - 치료의 주요 목표는 시간의 경과에 따라 nAMD 환자에서 실명을 방지하거나 회복하고 그 후에 시력을 유지하는 것이다. 항-VEGF 요법의 도입은 시력 결과를 현저히 개선한 바 있고 nAMD의 관리를 바꾼 바 있다. 이러한 항-VEGF 요법인 라니비주맙, 애플리버셉트, 그리고 브롤루시주맙은 nAMD의 치료에 대해 허가되어 있으며 이에 사용된다.
  - 실제 진료환경에서 많은 nAMD 환자가 허가사항에 따른 권장 빈도로 치료를 받지 않음이 나타나며, 임상 진료에서의 과소 치료로 인해 임상시험에서 관찰된 것과 비교하여 시력 개선이 줄어들게 된다. 항-VEGF 요법의 치료 부담을 줄이기 위해 고정된 연장 투여, 치료 및 관찰 또는 필요시(PRN; *Pro re nata*) 또는 치료 및 연장(T&E) 요법을 적용하여 치료 간격을 늘리려는 연구가 진행된 바 있다.

- 항-VEGF 요법이 현재 치료의 중심이지만, nAMD는 VEGF가 핵심적인 유발 요인 중 하나일 뿐인 다인성 질환이며 Ang-2와 같은 혈관형성의 부가적인 유발 요인을 겨냥함으로써 더 적은 주사와 함께 시간의 경과에 따라 지속되는 유효성을 달성 가능할 수도 있다. 그러므로 투여가 덜 잦으면서 적어도 더욱 잦은 항-VEGF 단일 치료법으로 이뤄진 것에 못지않은 시력 결과를 제공하기 위해 VEGF로 매개된 것에 부가적인 경로를 겨냥하는 새롭고 더욱 오래가는 치료가 필요하다.

- **당뇨병성 황반부종(DME)에 대한 질환 배경**
  - DME는 당뇨병성 망막병증(DR) 환자에서 가장 일반적인 합병증일 뿐만 아니라 중심 시력 상실의 주된 원인이다. 분자 수준으로 DME 및 DR은 망막에서 저산소증이 매개하는 전구 혈관형성, 과투과성, 그리고 전염증성 매개체의 방출이 특징이며 Ang-2 및 VEGF-A가 핵심적인 역할을 한다. 당뇨병성 안질환이 있는 환자의 유리체에서 과다한 Ang-2 및 VEGF는 질환 중증도와 상관관계가 있다고 나타났으며 혈관 불안정화, 혈관 누출, 염증, 그리고 질환의 이후 병기에서 혈관신생을 매개한다고 생각된다.
- **DME에 대한 현행 요법 및 미충족 수요**
  - DME에 있어 일차 치료 목표는 시력을 개선하거나 유지하고 망막액을 줄이며 기저 당뇨병성 망막병증을 개선하고 황반에 대한 비가역적인 손상을 방지하는 것이다. 유리체강 내 항-VEGF 치료는 DME 및 DR 환자에 있어 기저 DR 중증도의 완건한 개선을 동반하는 시력 결과의 완건한 개선을 가능하게 했다. 라니비주맙은 DME로 인한 시력 장애의 치료와 PDR(증식성 당뇨병성 망막병증) 환자의 치료에 대해 허가되어 있다. 애플리버셉트는 DME로 인한 시력 장애의 치료에 대해 허가되어 있다.
  - 실제 진료환경에서 많은 nAMD 환자가 주사 또는 모니터링을 위한 잦은 HCP 방문의 필요성으로 인해 장기적으로 초기 시력 개선을 유지할 수 없다. 실제 관찰 연구 및 공개 연장 시험을 통해 당뇨병성 안질환이 있는 환자에서 잦은 추적관찰이 없을 경우 더 나쁜 시력 결과가 발생한다고 나타난 바 있으며, 이는 덜 자주 투여할 수 있는 치료의 필요성을 강조한다.
  - DME 및 DR의 다인성 발병을 고려해 볼 때 기저 병리를 포괄적으로 다루고 이들 환자에서 잦은 HCP 방문 및 유리체강 내 주사의 부담을 줄일 수 있을 더욱 오래가는 유효성을 제공하기 위해 VEGF를 넘는 부가적인 경로를 겨냥한 치료가 필요하다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항을 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 신청 적응증과 관련 국내 임상시험 승인 이력

임상시험 제목	국내 승인일자 (승인번호)
[GR40398] 당뇨병성 황반 부종 환자에서 RO6867461의 유효성과 안전성을 평가하는 제 3상, 다기관, 무작위배정, 이중-눈가림, 활성 대조약-대조 임상시험 (RHINE)	2018.10.11
[GR40844] 혈관신생 연령 관련 황반 변성 환자에서 파리시맙의 유효성과 안전성을 평가하는 제3상, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 활성 대조약 대조 임상시험 (LUCERNE)	2019.01.30
[GR41987] 당뇨병성 황반부종 환자를 대상으로 파리시맙(FARICIMAB)의 장기 안전성과 내약성을 평가하기 위한 다기관, 라벨 공개 연장 임상시험 (RHONE-X)	2020.07.13

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 파리시맙(Faricimab)
- 일반명 : 파리시맙

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인
■기타(성상, 삼투압, 미생물한도, 순도, 폴리소르베이트20)
*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- L-히스티딘, 아세트산30%, L-메티오닌, 염화나트륨, 백당, 폴리소르베이트20, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

최종원액 <해당 없음> □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시) *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 ■함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(삼투압, 순도, 폴리소르베이트 20) *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

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

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-40±10 ℃	bag/ 원료의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 36개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	5±3 ℃		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	온도, 빛(ICHQ1B) 등		상업규모를 대표하는 안정성 배치의 가혹시험 자료를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3 ℃	바이알/ 유리, 부틸 고무	상업규모를 대표하는 안정성 배치의 30개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	22~27 ℃/60%RH		상업규모를 대표하는 안정성 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
광안정성	ICH Q1B		상업규모를 대표하는 안정성 배치에서 광안정성 자료 제출를 제출하였음

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 완제의약품 : 밀봉용기, 차광하여 냉장(2-8° C) 보관, 제조일로부터 30개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 보관조건 및 사용(유효) 기간 ‘밀봉용기, 차광하여 냉장(2-8℃) 보관, 제조일로부터 30개월’은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 요약표

구분	종	군당 마릿수	투여경로	투여기간	투여량	GLP	Study#	시험결과
반복	**토끼를 대상으로 한 2주 반복 투여 독성 시험**							
	Dutch-belted 토끼	2M/2F	IVT	2주	1.5, 3, 6 mg/안 2주 간격 2회	×	1053362	·IVT 투여는 모든 용량군에서 첫 투여 후 시험 제12일부터 대다수 동물의 치료 눈에서 중증 안구 염증을 유발했다. 소견에는 적색 결막, 혼탁, 안구 돌출, 각막 부종 및 안압(IOP) 증가가 포함되었다. 염증의 중증도로 인해 1.5 mg/안 용량군에 2마리 외에는 2번째 용량을 투여받지 못하였다. ·모든 동물은 항-약물 항체(ADA) 생성에 대해 양성으로 확인되었다.
			IV	2주	3, 10 mg/kg 2주 간격 2회			

구분	종	군당 마릿수	투여 경로	투여기간	투여량	GLP	Study#	시험결과
								·NOAEL은 확립되지 않았다. ·ADA-관련 중증 면역 매개 이상으로 인해 후속 GLP 독성 시험에서는 토끼를 이차 종으로 사용하지 못하였다.
	사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 2주 반복 투여 독성 시험							
	사이노몰거스 원숭이	2M/2F	IVT	2주	1.5, 3, 6 mg/안 2주 간격 2회	×	1053363	·IVT 투여 결과 우수한 내약성을 보였으며 국소 또는 전신 시험 물질-관련 효과를 나타내지 않았다. ·IV 투여 결과 영향이 관찰되지 않았다. ·20마리 11마리가 ADA에 대한 양성으로 확인되었다. ·NOAEL : 6mg/안(IVT), 10mg/kg(IV)
			IV	2주	3, 10mg/kg 2주 간격 2회			
	사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 2개월 반복 투여 독성 시험							
	사이노몰거스 원숭이	3-5M/3-5F	IVT	2개월	1.5, 3, 6 mg/안 4주 간격 3회	○	1053361	·1.5 mg/안 IVT 투여 시, 시신경 유두의 최소 혈관 주위 혈장 세포/혼합 세포 침윤이 1마리 동물에서 임상 안과적 상관관계 없이 조직 병리학적으로 관찰되었다. 임상적 소견의 부재 및 혈관주위 혈장 세포/혼합 세포 침윤의 최소 특성에 기초하여, NOAEL은 1.5 mg/eye/dose로 결정되었다. ·3 또는 6 mg/안 IVT 투여 후 용량 의존적 조직병리학적 안구 염증이 발생했다. ·안구 소견은 대체로 ADA의 전신 존재 및 노출 감소와 상관관계가 있었다. ·IVT 투여 후 4주 회복 기간 후에는 임상 또는 조직병리학적 안구 소견이 관찰되지 않았다. ·5 mg/kg IV 투여결과 치료 종료 시점에 전신 또는 임상 안과적 영향이 유발되지 않았다. ·4주 회복 기간 종료 시점에, 6 mg/안 IVT 및 5 mg/kg IV 군에서 각각 1마리 수컷의 대동맥 뿌리에 파리시맙-관련 최소 혼합 세포 염증이 존재했다. 이 소견은 후자 동물에서 ADA의 존재와 상관관계가 있었으며, 이는 이 위치에서 난류 혈류로 인한 우선적 위치, 즉 대동맥 뿌리에서의 면역-복합체 침전을 시사한다. IHC는 두 마리 모두 대동맥 뿌리에서 면역-복합체 생성 및 침전을 확증했다. ·NOAEL : 1.5mg/안(IVT)
			IV	2개월 (4주 회복)	5mg/kg 4주 간격 3회			
	사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 6개월 반복 투여 독성 시험							
	사이노몰	3-8M/3-8F	IVT	6개월 (13주	0.5, 1.5, 1.5/3mg/안	○	1057630	·0.5 mg/안 IVT 투여 후 파리시맙-유도 변화는 관찰되지 않았다.

구분	종	군당 마릿수	투여 경로	투여기간	투여량	GLP	Study#	시험결과
	거스 원숭 이			회복)	(1.5/3mg/안 은 첫 번째는 1.5mg/안, 두 번째부터 3mg/안으로 투여) 4주 간격 7회			·1.5 또는 1.5/3 mg/안 IVT 투여 후 용량 의존적 조직병리학적 안구 염증 세포 침윤 및 안구 염증의 임상징후가 발생했다. ·안구 소견은 대체로 ADA의 전신 존재 및 노출 감소와 상관관계가 있었다. ·13주 회복 기간 후 동물에서 임상적 안구 소견이 관찰되지 않았다. ·NOAEL : 0.5mg/안(IVT)
유전	-	-	-	-	-	-	-	·ICH S6 (R1) 지침에 따라, 유전독성 시험은 수행되지 않았다.
발암	-	-	-	-	-	-	-	·파리시맙은 생명공학 유래 의약품이고, ICH S6 (R1) 지침에 따라 발암성 시험은 수행되지 않았다.
생식 발생	Seg I	-	-	-	-	-	-	·성적으로 성숙한 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 6개월 반복투여 IVT 시험에서 파리시맙이 수컷 또는 암컷 생식능에 미치는 영향이 관찰되지 않았다.
	사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 배태자 발생 시험							
	사이 노몰 거스 원숭 이 (Seg II)	18F	IV	4주	1, 3mg/kg GD20일부터 1주 간격 5회 GD100 제왕절개	○	1093222	·태자 소실이 있는 암컷의 발생률은 대조군(1/18; 5.6%) 및 3 mg/kg군(3/18, 16.7%)보다 1 mg/kg 군(5/18, 27.8%)에서 더 컸으나, 시험 기관에서 발표된 과거 기준(control) 범위 내로 유지되었다. ·파리시맙이 유발한 모체독성, 임신 손상, 태자 이상, 최기형성은 없었다. 태아체중, 신체 측정, 장기 무게, 태아 관찰에 대하여 파리시맙의 영향이 없는 것에 근거하여 태아 발달은 영향을 받지 않았다. ·파리시맙 치료군의 대다수 동물에서 ADA가 발생했다. ·NOAEL : 3mg/kg
	Seg III							·전신 독성학 시험에서 관찰된 ADA 생성이 6개월 투여기간 동안 파리시맙에 대한 충분한 전신 노출을 어렵게 할 것이기 때문에 강화된 출생 전 및 출생 후 발달(ePPND) 시험은 불가능했다.
국소 내성	-	-	-	-	-	-	-	·국소내성 시험은 수행되지 않았다. IVT 및 IV 경로로 투여 후 파리시맙 투여에 대한 내약성은 토끼 및 원숭이를 대상으로 한 반복 투여 독성 시험에서 확립되었다.
조직 교차	정상 인간	-	-	-	1, 20 μg/mL		1055832 1056445	·파리시맙-특이적 염색이 정상 인간 조직의 혈관 내피, 망상 세포, 조혈 세포,

구분	종	군 당 마릿수	투여 경로	투여기간	투여량	GLP	Study#	시험결과
반응성	조직의 동결절편							단핵 백혈구, 세포 외 물질 및 혈관 평활근 세포에 존재하였다. 일반적으로 파리시맙에 대해 관찰된 모든 염색은 VEGF 및 ANG-2의 보고된 발현 부위와 일치했다. 예상하지 못한 교차 반응성은 관찰되지 않았다.
인간 전혈에서 사이토카인 방출	인간 혈액	-	-	24시간	0.1, 1, 10, 100 μg/mL		1055400	·파리시맙으로 자극 후, 사이토카인 수치(IL-6, IL-8, TNF-α, 및 IFN-γ)는 음성 대조군(얼비툭스®)에 비해 약간 더 높았으나 양성 대조물질인 Campath®/MabCampath®보다는 더 낮았다. ·형광 활성화 세포 분류(FACS) 분석은 전혈의 면역세포에 대한 파리시맙의 특이적 결합을 나타내지 않았으며, 인간 전혈과 파리시맙의 24시간 배양 후 면역세포의 고갈도 관찰되지 않았다. ·즉 파리시맙을 투여 후 사이토카인 방출 증후군, 말초 면역세포 고갈의 실질적인 위험을 나타내지 않았다.
인간 보체 활성화	인간 혈액	-	-	45분	0.1, 1, 10, 100 μg/mL		1059118	·파리시맙은 vehicle(PBS)와 비교하여 C3a 및 C5a의 유의한 방출이 관찰되지 않았다. 파리시맙이 생체 내(in vivo)에서 보체 연쇄 반응의 직접 활성화에 대한 잠재성을 나타낼 가능성은 거의 없다.

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- **동물 종**: 사이노몰거스 원숭이가 GLP-독성시험 평가 대상 종으로 선정되었다. 사이노몰거스 원숭이와 인간의 VEGF-A 서열은 동일하며, 파리시맙과 cynomolgus 원숭이 Ang-2에 결합력이 인간 Ang-2 결합과 유사함을 확인하였으므로, 사이노몰거스 원숭이를 독성시험의 종으로 선택한 것은 타당하다. 마우스와 랫드의 경우 VEGF-A 결합력에 있어 인간 VEGF-A와 차이가 있었으며, 또한 토끼에 대한 예비 독성시험 및 PK 시험에서 ADA 발생으로 인해 동물시험의 대상으로 타당하지 않음이 확인되었다.
- **반복 독성시험**: 사이노몰거스 원숭이대상 2개월(1.5, 3, 6mg/kg/안구 IVT Q4W 및 5mg/kg IV Q4W) 및 6개월(0.5, 1.5, 1.5/3mg/안구 IVT Q4W) 독성시험에서 NOAEL은 0.5mg/안구 IVT Q4W로 확립되었다. 안구 염증 소견은 용량 의존적이었으며, ADA의 전신 존재 및 노출감소와 상관관계가 있어, 이러한 소견은 면역매개 반응과 일치한다고 간주하였다.
  면역-매개 반응을 제외하였을 때 독성시험에서 검사된 최고 용량 (즉, 3 mg/안구/용량 IVT 및 5 mg/kg/개월 IV)은 nAMD 또는 DME 환자에서 파리시맙 인간 항정-상태 전신 노출 추정치의 8-10배(IVT) 및 80(IV)배를 초과하였다. 배태자발생시험에서 3 mg/kg의 최고 용량에서 혈청 노출 (C_{max})은 nAMD 또는 DME 환자에서 파리시맙 인간 항정-상태 전신 노출 추정치보다 500배 넘게 더 컸다.
- **생식발생 독성시험**: 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 6개월 반복투여 및 배태자발생시험에서 생식 및 발달 독성에 대한 징후는 발견되지 않았다. VEGF를 타겟으로 하는 베바시주맙의 생식독성을 고려하였을 때 생식발생 독성의 위험을 배제할 수 없다.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

시험항목 (Study #)	시험계	동물종, 투여경로	투여 기간	투여량, 농도	시험결과
일차 약력학					
<시험관 내 시험>					
표적 결합 친화력 (1056781)	ITC(microcalorimetry), SPR(Biacore)	· 파리시맙은 VEGF-A121, VEGF-A165 및 ANG-2에 높은 친화력으로 결합하며, ANG-1에 결합하지 않았다. · 파리시맙은 사이노몰거스 원숭이, 마우스, 토끼 Ang2와 교차반응하였다. K_D 값은 종 간, 항원 형태 또는 적용된 기술 간 유의한 차이를 나타내지 않았다. · 파리시맙은 사람의 Ang-1에는 결합하지 않으나, Ang-2에는 결합하였다(SPR). · 사람과 사이노몰거스 원숭이 VEGF-A 서열은 동일한 결합 epitopes를 가지고 있으므로 사람 형태에 대해서만 평가하였다. 파리시맙은 마우스 VEGF-A 120과는 결합하지 않았고, 랫드 VEGF-A 121의 결합력은 사람 VEGF-A 121에 비해 10배 이상 낮았다. · 파리시맙은 사람 Fcγ 수용체 및 사람, 사이노몰거스 원숭이, 마우스의 FcRn과 결합하지 않았다(SPR).			
<생체 내 시험>					
맥락막 혈관신생의 생체 내 레이저-유도 모델에서 파리시맙의 효과 (1056925) (1103767)	사이노몰거스 원숭이 대상 레이저-유도 CNV 모델	사이노몰거스 원숭이, IVT 6마리/군	1회	IgG control (졸레어) 90 μg 항-Ang-2 90 μg 파리시맙 30, 90 μg 라니비주맙 (항-VEGF-A) 30 μg 투여량 : 모든 군에서 50 μL	사이노몰거스 원숭이 대상 레이저-유도 CNV 모델을 사용하였다. 활성 CNV 병변의 발생은 제14일에 형광 안저 혈관조영술 (FFA)을 사용하여 평가하였다. 치료는 제15일에 단회 IVT로 투여되었고, 제28일에 최종 FFA가 눈가림된 관찰자를 통해 수행되었다. 레이저-유도 병변의 중증도는 항-ANG-2 및 항-VEGF-A 치료에 의해 각각 -0.46 및 -0.64까지 감소되었다. 30 μg 및 90 μg의 파리시맙 치료는 중증도 점수를 각각 -0.68 및 -0.99까지 감소시켰다. 등몰의(equimolar number) 항-VEGF-A 결합 부위에서, 90 μg의 파리시맙(MW ~150kDa)은 VEGF-A를 표적으로 하는 시판 단일클론 항체 분절인 30 μg의 라니비주맙(MW ~50kDa)보다 병변 중증도를 더 유의하게 감소시켰다

5.2. 효력시험

- 해당사항 없음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- ICH S6 (R1) 지침에 따라, 안전성 약리학적 평가변수는 2개월 및 6개월 사이노몰거스 원숭이 시험에서 통합되었다. 파리시맙은 치료 6개월까지 어떠한 신경학적 (CNS) 발견사항도 유도하지 않았다. 심박수 그리고 QT 및 QTc를 포함하는 ECG 평가변수는 대조군 및 파리시맙-투여 그룹 간에 유사했다. 또한, 호흡수 또는 체온 측정에 대해 주목할 만한 발견사항은 기록된 바 없다.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

<table>
<tr><th>시험항목
(Study #)</th><th>시험계/종</th><th>군당 마릿수</th><th>투여경로</th><th>투여량</th><th>시험결과</th></tr>
<tr><td>단회 투여 PK
[1048818]</td><td>pigmented HY79b 토끼</td><td>16M</td><td>IVT</td><td>590 μg/안</td><td>·$t_{1/2}$ 유리체 103 h
·C_{max} 유리체 547 μg/mL
·AUC_{0-672h} 유리체 75700 μg·h/mL
·AUC_{0-672h} 혈청 57 μg·h/mL
·Ratio AUC (유리체/혈청) 1328배
·투여 2주 후 모든 동물에서 ADA 발생하였다. 파리시맙의 약동학은 ADA의 존재에 유의하게 영향을 받았다.</td></tr>
<tr><td>단회 투여 PK
[1048699]</td><td>NZW 토끼</td><td>3M</td><td>IV</td><td>0.1, 1.25 mg/kg</td><td><table><tr><th></th><th>0.1mg/kg</th><th>1.25mg/kg</th></tr><tr><td>C_{max} [μg/mL]</td><td>3.39</td><td>41.3</td></tr><tr><td>T_{max} [h]</td><td>1.42</td><td>1</td></tr><tr><td>T_{last} [h]</td><td>168</td><td>72</td></tr><tr><td>$AUC_{0-tlast}$ [μg·h/mL]</td><td>821</td><td>71.2</td></tr></table>·저용량 투여군에서는 ADA가 발생하지 않았으나, 고용량 투여군에서는 ADA가 모든 동물에서 발생하였다. ADA 발생으로 인해 토끼는 안구 PK 시험에 적절하지 않은 종으로 간주되었다.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">단회 투여 PK
[1050473]</td><td rowspan="2">사이노몰거스 원숭이</td><td>2M</td><td>IV</td><td>0.3 mg/kg</td><td rowspan="2"><table><tr><th></th><th colspan="2">1.5mg/안 IVT</th><th>0.3mg/kg IV</th></tr><tr><th></th><th>혈청</th><th>방수</th><th>혈청</th></tr><tr><td>C_{max} [μg/mL]</td><td>3.79</td><td>98.7</td><td>14.3</td></tr><tr><td>T_{max} [h]</td><td>24</td><td>72</td><td>0.0831</td></tr><tr><td>$T_{1/2}$ [h]</td><td>89.3</td><td>68.4</td><td>32</td></tr><tr><td>AUC_{0-inf} [μg·h/mL]</td><td>296</td><td>18200</td><td>470</td></tr><tr><td>CL [mL/(min·kg)]</td><td>-</td><td>-</td><td>0.0107</td></tr><tr><td>Vss [L/kg]</td><td></td><td></td><td>0.025</td></tr></table>·IV 투여에서, 파리시맙(FcRn 및 Fcγ RIIIa 결합 친화력 없음)은 야생형 IgG(intact FcRn 결합)에 비해 더 짧은 전신 반감기(32시간 vs. 108시간)와 관련된 빠른 전신 청소율(0.0107 mL/min/kg vs. 0.006 mL/min/kg)을 나타냈다.
·전신 ADA의 생성은 투여 후 168시간(7일) 이후 혈청 검체에만 영향을 미쳤다. 시험한 2마리 원숭이 중 1마리는 투여 후 336시간(14일) 시점에 ADA에 대한 양성 검사 결과를 나타냈다. 2마리 원숭이 중 2마리 모두 투여 후 672시간(28일) 시점에 ADA에 대한 양성 검사 결과를 나타냈다.</td></tr>
<tr><td>2M</td><td>IVT</td><td>1.5 mg/안</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>시험항목
(Study #)</th><th>시험계/종</th><th>군당
마릿
수</th><th>투
여
경
로</th><th>투여량</th><th>시험결과</th></tr>
<tr><td>단회 투여
PK
[1053033]</td><td>사이노몰
거스 원
숭이</td><td>1M</td><td>IVT</td><td>1.5
mg/안</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>혈청</th><th>방수</th><th>유리체
액</th></tr>
<tr><td>C_{max} [μg/mL]</td><td>2.16</td><td>40.8</td><td>107</td></tr>
<tr><td>T_{max} [h]</td><td>32</td><td>72</td><td>168</td></tr>
<tr><td>$T_{1/2}$ [h]</td><td>68.9</td><td>93.5</td><td>72.5</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-inf}
[μg·h/mL]</td><td>318</td><td>7210</td><td>23700</td></tr>
</table>
·노출은 IVT 투여 후 flip-flop kinetics에 따라 혈청보다 유리체 및 방수에서 훨씬 더 높았다.
·ADA는 혈청에서 마지막 시점에만 검출되었고, 유리체 및 방수에서는 측정되지 않았다.
</td></tr>
<tr><td rowspan="2">DRF
독성시험
[1053362]</td><td rowspan="2">Dutch-be
lted 토끼</td><td>2M/2F</td><td>IV</td><td>3,
10mg/kg
Q2W,
2회</td><td rowspan="2">
<table>
<tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">C_{max}
[μg/mL]</th><th colspan="2">AUC_{0-336h}
[μg·h/mL]</th></tr>
<tr><th>M</th><th>F</th><th>M</th><th>F</th></tr>
<tr><td colspan="5">IVT</td></tr>
<tr><td>1.5mg/안</td><td>2.41</td><td>2.3</td><td>315</td><td>247</td></tr>
<tr><td>3mg/안</td><td>5.26</td><td>4.77</td><td>790</td><td>578</td></tr>
<tr><td>6mg/안</td><td>11.1</td><td>10.4</td><td>1300</td><td>1110</td></tr>
<tr><td colspan="5">IV</td></tr>
<tr><td>3mg/kg</td><td>81.9</td><td>89.5</td><td>2980</td><td>3640</td></tr>
<tr><td>10mg/kg</td><td>265</td><td>252</td><td>11200</td><td>11400</td></tr>
</table>
·혈청 C_{max} 및 AUC_{0-336h} (AUC_{0-14d})는 용량에 비례하여 증가되었다.
·성별 간 주목할 만하거나 일관된 차이는 관찰되지 않았다. 성별비는 AUC_{0-336h}에 대해 0.732에서 1.22였다.
·치료받은 모든 동물은 용량 수준 전반에 걸쳐 투여 후 1회 이상의 시기에 ADA에 대해 양성으로 확인되었다. ADA 존재와 감소된 전신노출 간 관련성은 결정될 수 없었다.
</td></tr>
<tr><td>2M/2F</td><td>IVT</td><td>1.5, 3,
6mg/안
Q2W,
2회</td></tr>
<tr><td>DRF
독성시험
[1053363]</td><td>사이노몰
거스 원
숭이</td><td>2M/2F</td><td>IV</td><td>3 또는
10mg/kg</td><td>
<table>
<tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">C_{max}
[μg/mL]</th><th colspan="2">AUC_{0-336h}
[μg·h/mL]</th></tr>
<tr><th>M</th><th>F</th><th>M</th><th>F</th></tr>
<tr><td colspan="5">IVT</td></tr>
<tr><td>1.5mg/안</td><td>3.98</td><td>2.12</td><td>514</td><td>213</td></tr>
<tr><td>3mg/안</td><td>7.01</td><td>3.39</td><td>943</td><td>574</td></tr>
<tr><td>6mg/안</td><td>6.58</td><td>6.77</td><td>1190</td><td>1200</td></tr>
<tr><td colspan="5">IV</td></tr>
<tr><td>3mg/kg</td><td>115</td><td>93.4</td><td>4690</td><td>3820</td></tr>
<tr><td>10mg/kg</td><td>469</td><td>287</td><td>18900</td><td>14000</td></tr>
</table>
·혈청 AUC_{0-336} 평균값이 대체로 용량에 비례하여 증가하였다.
·IVT 투여에서, C_{max} 및 AUC_{0-336h} 측면에서 노출은 1.5 - 6 mg/안 사이에 수컷의 경우 용량에
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>시험항목
(Study #)</th><th>시험계/종</th><th>군당
마릿
수</th><th>투
여
경
로</th><th>투여량</th><th>시험결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>2M/2F</td><td>IVT</td><td>1.5, 3,
6mg/안</td><td>비례하는 것보다 적게, 암컷의 경우 용량에 비례하는 것보다 많게 증가되었다.
·암수 모두 노출이 유사했던 6 mg/안 IVT 투여를 제외하고, 두 투여 방식 모두에 대해 암컷 대비 수컷에서 더 높은 전신 노출(C_{max} 및 AUC_{0-336h})이 관찰되었다. 성별 비(암컷/수컷)는 AUC_{0-336h}에 대해 0.413-1.01이었다.
<table>
<tr><td>IVT 용량</td><td>1.5mg/안</td><td>3mg/안</td><td>6mg/안</td></tr>
<tr><td>유리체 파리시맙 농도 [μg/mL]</td><td>482</td><td>1050</td><td>2020</td></tr>
</table>
·치료받은 안구에서 파리시맙의 유리체 농도는 용량에 비례하여 증가되었다.

·IVT 투여군에서, 12마리 중 7마리, IV 투여군에서, 8마리 중 4마리가 모든 용량 수준에서 투여 후 1회 이상의 전신 ADA에 대해 양성으로 확인되었다. ADA-양성 검체는 투여 후 제15일 및 제17일에 관찰되었고, 파리시맙의 감소된 전신 노출과 명확한 상관관계는 없었다.</td></tr>
<tr><td>2개월
반복독성시험
[1053361]</td><td>사이노몰거스 원숭이</td><td>5M/5F</td><td>IV</td><td>5 mg/kg
Q4W,
3회</td><td rowspan="2">
<table>
<tr><td></td><td colspan="2">C_{max} [μg/mL]</td><td colspan="2">AUC_{0-336h} [μg·h/mL]</td></tr>
<tr><td></td><td>M</td><td>F</td><td>M</td><td>F</td></tr>
<tr><td>IVT</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>1일</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>1.5mg/안</td><td>2.57</td><td>2.29</td><td>427</td><td>384</td></tr>
<tr><td>3mg/안</td><td>5.86</td><td>5.41</td><td>878</td><td>841</td></tr>
<tr><td>6mg/안</td><td>11.0</td><td>12.4</td><td>1690</td><td>1670</td></tr>
<tr><td>57일</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>1.5mg/안</td><td>0.966</td><td>1.865</td><td>145</td><td>344</td></tr>
<tr><td>3mg/안</td><td>3.07</td><td>3.55</td><td>411</td><td>476</td></tr>
<tr><td>6mg/안</td><td>10.1</td><td>7.06</td><td>1720</td><td>914</td></tr>
<tr><td>IV</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>1일
5mg/kg</td><td>142</td><td>155</td><td>6140</td><td>5780</td></tr>
<tr><td>57일
5mg/kg</td><td>163</td><td>159</td><td>6370</td><td>5580</td></tr>
</table>
·IVT 투여 시 투여기간 동안 혈청 C_{max} 및 AUC_{0-336h} 평균 수치가 용량에 비례하여 증가되었다. 57일에 파리시맙의 노출은 감소하였고 축적은 발생하지 않았다. AUC_{0-336h}에 대한 평균 축적비(57일/1일)는 0.337 - 0.976으로, 이는 잠재적으로 ADA의 존재 및 이 후 강화된 전신 청소율로 인한 것이다.
·IV 투여 시, 제57일에 파리시맙 노출은 변화되지 않았다. AUC_{0-336h}에 대한 평균 축적비는 암컷 및 수컷에서 각각 0.950 및 1.04였다.
·두 투여 경로 모두에서 AUC_{0-336h}에 대한 성별 간</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>3-5M/
3-5F</td><td>IVT</td><td>1.5, 3,
6mg/안
Q4W,
3회</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>시험항목
(Study #)</th><th>시험계/종</th><th>군당
마릿
수</th><th>투
여
경
로</th><th>투여량</th><th>시험결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>차이는 관찰되지 않았다.
<table><tr><td rowspan="2">유리체
파리시맙 농도
[μg/mL]</td><td colspan="2">Dosing phase</td><td colspan="2">Recovery phase</td></tr><tr><td>M</td><td>F</td><td>M</td><td>F</td></tr><tr><td>1.5mg/안</td><td>16.1</td><td>30.4</td><td>NA</td><td>NA</td></tr><tr><td>3mg/안</td><td>42.9</td><td>43</td><td>NA</td><td>NA</td></tr><tr><td>6mg/안</td><td>NR</td><td>164</td><td>0.0451</td><td>0.062</td></tr></table>·전반적으로, 파리시맙의 유리체 농도는 용량에 비례하여 증가되었다. 6mg을 투여한 수컷군에서 파리시맙의 수준이 낮았는데, 이는 세 번째 용량이 세 마리 수컷에 투여되지 않았기 때문이다.
·전반적으로, ADA 형성은 용량-의존적이었다. ADA의 생성과 전신 노출 사에 상관관계가 관찰되었다.
·대조군에서 20마리 중 1마리의 양성 ADA는 제57일에 부형제 대신 파리시맙을 잘못 투여받은 것으로 보인다.</td></tr>
<tr><td>6개월
반복독성시험
[1057630]</td><td>사이노몰거스 원숭이</td><td>3-8M/F</td><td>IVT</td><td>0.5, 1.5
1.5/3
mg/안
Q4W,
7회
(1, 29,
58, 85,
113,
141,
169일)</td><td><table><tr><td rowspan="2"></td><td colspan="2">C_{max}
[μg/mL]</td><td colspan="2">AUC_{0-72h}
[μg·h/mL]</td></tr><tr><td>M</td><td>F</td><td>M</td><td>F</td></tr><tr><td colspan="5">1일</td></tr><tr><td>0.5mg/안</td><td>0.374</td><td>0.668</td><td>20.0</td><td>39.5</td></tr><tr><td>1.5mg/안</td><td>1.36</td><td>2.37</td><td>76.4</td><td>138</td></tr><tr><td>1.5/3mg/안</td><td>1.36</td><td>2.37</td><td>76.4</td><td>138</td></tr><tr><td colspan="5">141일</td></tr><tr><td>0.5mg/안</td><td>0.204</td><td>0.236</td><td>17.3</td><td>26.0</td></tr><tr><td>1.5mg/안</td><td>1.46</td><td>1.68</td><td>83.6</td><td>95.3</td></tr><tr><td>1.5/3mg/안</td><td>1.83</td><td>2.47</td><td>116</td><td>163</td></tr></table>·IVT 투여 시 처음 및 6번째 투여 후 혈청 C_{max} 및 AUC_{0-72h} 평균 수치가 대체로 용량에 비례하여 증가되었다.
·암컷의 혈청 노출은 대개 수컷보다 더 높았다.
·AUC_{0-72h}에 대한 평균 축적비는 0.00634 (ADA가 제141 의 노출에 영향을 미친 경우)에서 1.30에 이르는 범위였다.
·종료 시점의 유리체 농도는 용량에 비례하여 증가했다. 평균 유리체 농도는 0.5, 1.5 및 1.5/3.0 mg/안을 투여한 후 투여 기간 종료 시점에 각각 4/5.7, 10.3/8.6, 및 44.9/4.1 μg/mL(수컷/암컷)였다
·약 50%의 동물에서 IVT 투여 이후 29일에 이미 ADA가 발생했다.</td></tr>
</table>

5.4.1. 분석방법과 밸리데이션 보고서 (CTD 4.2.2.1)

• ELISA법을 사용하여 혈청, 방수 및 유리체액 검체의 파리시맙 농도를 분석하였다.

표. 다양한 기질 및 종에 대한 분석방법의 정량 범위

	토끼 (non-GLP)	사이노몰거스 원숭이 (non-GLP)	사이노몰거스 원숭이 (GLP)
혈청	1.00-50.0 ng/mL	1.00-50.0 ng/mL	2.00-64.0 ng/mL
유리체액	5.00-250 ng/mL	1.00-50.0 ng/mL	7.81-500 ng/mL
방수	-	1.00-50.0 ng/mL	-

• 혈청 내 항-파리시맙 항체(ADA) 측정

- ADA가 1단계 가교 ELISA 형식을 사용하여 분석되었다. 단회 투여 PK 및 용량 범위 탐색(DRF) 시험에서[1050473, 1053033, 1053363], 스크리닝 분석 차단점(cut-point)은 플레이트에 있는 음성 대조군의 평균 반응의 2배와 동일했다. 낮은 양성 대조군은 1.70ng/mL 또는 3 ng/mL이었고, 높은 양성 대조군은 128 ng/mL이었다[1056821]. 원숭이를 대상으로 한 GLP 시험의 경우[1053361], ADA 분석은 스크리닝 차단점 계수(screening cut-point factor) 2, 및 확증 차단점(confirmatory cut-point) 18.8%(% inhibition)를 사용하여 검증되었다. 낮은 양성 대조군은 1.70 ng/mL이었고, 높은 양성 대조군은 128 ng/mL였다[1053361].

• 분석방법 밸리데이션 보고서

Study #	보고서 제목
1056820	Validation Report for the Determination of RO6867461 in Cynomolgus Monkey Serum by ELISA (정량범위 2-64 ng/mL)
1056821	Immunoassay Validation Report of a Bioanalytical Method for the Detection of Anti-RO6867461 Antibodies in Cynomolgus Monkey Serum by ELISA (정량범위 1.7 또는 3 - 128 ng/mL)
1056822	Qualification Report for the Determination of RO6867461 in Cynomolgus Monkey Vitreous Humor by ELISA (정량범위 2-64ng/mL)

5.4.2. 흡수 (CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

• 파리시맙은 방수에 분포된 다음 맥락막 혈관계통 및/또는 포도막 혈류를 통해 전신 순환으로 들어간 이후 빠른 전신 제거를 위해, Fc 영역과 FcRn의 결합 상호작용을 제거하도록 조작되었다. 사이노몰거스 원숭이에서 파리시맙 1.5 mg/안의 단회 IVT 투여 이후, 플립-플랍 (flip-flop) 약동학을 초래하는 흡수-속도 제한 제거 (전신 순환에서의 제거에 대한 속도 제한 인자로 안구에서 전신 순환까지 느린 제거 [IV 주사 이후 0.0107 mL/min/kg의 청소율])는 유리체액, 방수 및 전신 순환에서의 노출 사이에 강력한 상관관계를 보이며 관찰되었다. 단회 IV 투여 이후, 파리시맙은 빠른 전신 제거를 나타냈는데, 이는 FcRn에 대한 친화력의 조작된 감소에 부합되게, 야생형 IgG와 비교하였을 때 짧은 제거 반감기 ($t_{1/2}$)와 관련되어 있었다.

• 사이노몰거스 원숭이 대한 독성시험에서, 파리시맙의 IVT 및 IV 투여 이후 관찰된 최대 혈청 농도 (C_{max}) 및 농도-시간 곡선 하 면적 (AUC)의 평균 수치에서 용량-비례적인 증가가 있었다. ADA 발생과 감소된 전신 노출 사이의 상관관계가 2개월 및 6개월 GLP 독성시험 모두에서 관찰되었다; 그러나, ADA-양성 동물에서 여전히 충분한 노출이 있었기 때문에, 이는 시험의 전반적 판독을 손상 시키지 않았다.

5.4.3. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

• 파리시맙의 분포를 규명하기 위한 특이적 시험은 수행되지 않았다.

• 사이노몰거스 원숭이에서 IVT 투여 이후, 파리시맙은 방수 (유리체액 $AUC_{0-\infty}$의 약 30 %)와 전신 순

환 (유리체액 $AUC_{0-\infty}$의 약 1.3 %)으로 분포되었다[1053033]. 파리시맙은 어느 측정시점에서도 치료받지 않은 눈에서 검출되지 않았다 (투여 후 72, 168, 336, 및 504 시간 [각각 3, 7, 14, 및 21일]).

- 사이노몰거스 원숭이에서 IV 투여한 후, 파리시맙은 주로 혈청에 분포되었으며, 항정상태 조건 하에 평균 분포 용적 수치는 0.025 L/kg이다 (%CV 7.5) [1050473]. 이 분포 패턴은 내인성 IgG의 경우와 유사하다.

5.4.4. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 파리시맙의 대사를 규명하기 위한 특이적 시험은 수행되지 않았다.
- 파리시맙은 파리시맙 Fc 영역의 FcRn 결합 도메인에 도입된 돌연변이에 기인해 빠른 소실을 나타낸다. IgG는 보통 세포 표면 수용체에 대한 결합 이후 또는 액상 세포 내 이입 (endocytosis)/음세포 섭취 (pinocytic uptake)를 통해 내재화된다. FcRn에 결합된 세포 내 내인성 IgG는 소실로부터 보호되고 순환으로 재활용되기 때문에, $t_{1/2}$을 연장한다. FcRn에 결합하지 않은 IgG는 리소좀 (lysosome)으로 향하고 작은 펩티드와 아미노산으로 이화된다.

5.4.5. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 파리시맙의 배설을 규명하기 위한 특이적 시험은 수행되지 않았다. 파리시맙의 제거는 내인성 IgG의 제거와 유사한 방식으로, 신장으로 배설될 수 있는 작은 펩티드와 아미노산으로의 분할을 통해 이루어질 것으로 예상된다.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력시험
  - 파리시맙은 등온 미세역랑측정법에서 인간 VEGF-A와 Ang-2에 높은 친화력으로 결합함을 보여주었다. 또한 Ang-1, Fcγ 수용체 및 FcRn과 결합하지 않음을 SPR로 확인하였다.
  - 레이저-유도 CNV 모델에서 파리시맙은 라니비주맙보다 병변 중증도를 더 유의하게 감소시켰다.
- 일반약리시험 또는 안전성약리시험
  - 별도의 안전성 약리시험이 실시되지 않았다. 사이노몰거스 원숭이에서의 2개월 및 6개월 반복투여 독성시험에서 중추신경계, 심혈관계, 호흡기 변수에서 파리시맙 관련 영향은 관찰되지 않았다.
- ADME
  - 사이노몰거스 원숭이에서 파리시맙의 단회 IVT 투여 후 flip-flop 약동학이 유리체액, 방수 및 전신 순환에서의 노출 사이에 강력한 상관관계를 보이며 관찰되었다. 사이노몰거스 원숭이에서 단회 IV 투여 후 파리시맙은 빠른 전신 소실을 나타내었으며 이는 FcRn에 대한 결합이 제거된 것과 일치한다.
  - 사이노몰거스 원숭이 대상 독성동태시험에서, 파리시맙의 IVT 및 IV 투여 이후 관찰된 최대 혈청 농도 (C_{max}) 및 농도-시간 곡선 하 면적 (AUC)의 평균 수치에서 용량-비례적인 증가가 있었다. ADA 발생과 감소된 전신 노출 사이의 상관관계가 2개월 및 6개월 GLP 독성시험 모두에서 관찰되었다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 유럽 EMA 허가 후 공증된 TOC 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 9건
- nAMD 1상 1건, 2상 2건, 3상 2건
  - 1상 : BP28936
  - 2상 : CR39521(STAIRWAY), BR29647(AVENUE)
  - 3상 : GR40306(TENAYA), GR40844(LUCERNE)
- DME 2상 1건, 3상 2건
  - 1상 : JP39844
  - 2상 : BP30099 (BOULEVARD)
  - 3상 : GR40349(YOSEMITE), GR40398(RHINE)
- nAMD 및 DME 1상 1건
  - 1상 : JP39844

6.3. 생물약제학시험

[생체시료 분석법]

- 파리시맙, Ang-2, 그리고 VEGF-A 농도는 방수 및 혈장에서 측정했고, 파리시맙에 대한 항약물 항체(ADA)는 혈장 검체에서 측정하였다. 가용한 제3상 검체와 파리시맙 및 ADA의 제2상 및 제1상 검체 전부는 완전히 밸리데이션된 측정법으로 분석하였다.

대상	기질	요약	보고서 번호	임상시험
파리시맙	방수	ELISA MRD 1:100 LLOQ 7.81 ng/mL, ULOQ 500 ng/mL	1062732	BP28936, JP39844, AVENUE, STAIRWAY, BOULEVARD
			1106459	TENAYA, LUCERNE, YOEMITE, RHINE
	혈장	ELISA MRD 1:10 LLOQ 0.800 ng/mL, ULOQ 50.0 ng/mL	1061938	모든 임상
ADA	혈장	반정량 ELISA (3단계 : 스크리닝, 확증, 적정) MRD 1:10 민감도 1.04 ng/mL screening assay cut point factor 2.00 confirmatory assay cut point · 임상 2상 37.2%, 임상 3상 24.4% 약물 내성 · 약물 내성은 0.01, 0.1, 1.00, 10.0, 100 μg/mL 농도의 파리시맙이 항 파리시맙 양성 대조물질(3.13, 6.25, 12.5, 50.0, 200, 400 ng/mL)의 검출에 미치는 영향을 측정함으로써 평가하였다. 분석법은 3.13, 6.25, 12.5	1061515	모든 임상

		ng/mL의 양성 대조 농도에서 최대 1 μg/mL의 파리시맙에 내성이 있다.		
Ang-2	방수 (유리 Ang-2)	면역학적 다중 매개변수 칩 기술(IMPACT) 분석 LLOQ 2.24 pg/mL, ULOQ 25.91 ng/mL	1106421	BP28936, AVENUE, STAIRWAY, BOULEVARD
		단일분자배열(Single Molecule Array, SIMOA) 면역분석 플랫폼의 비즈기반 면역분석 MRD 1:8.75 LLOQ 4.04 pg/mL, ULOQ 1750 pg/mL	1105680	TENAYA, LUCERNE, YOEMITE, RHINE
	혈장 (총 Ang-2 및 유리 Ang-2)	ELISA 업계 표준에 따라 밸리데이션 되지 않음	1066773	BP28936
			1106188	AVENUE, STAIRWAY, BOULEVARD
		Elecys (Impact-like assay, ELISA-like assay) 업계 표준에 따라 밸리데이션 되지 않음	1106189	JP39844, AVENUE, STAIRWAY, BOULEVARD
		Elecys ECL LLOQ 0.300 ng/mL, ULOQ 9.20 ng/mL	1102300	TENAYA, LUCERNE, YOEMITE, RHINE
		혈장 내 유리 Ang2 분석을 위한 파리시맙과 복합체 형성한 Ang2 고갈에 이용된 방법 Elecys (Impact-like assay) LLOQ 0.046 ng/mL	1069012	BP28936, AVENUE, STAIRWAY, BOULEVARD
			1105351	TENAYA, LUCERNE, YOEMITE, RHINE
free VEGF-A	방수	SIMOA 플랫폼의 비즈기반 샌드위치 ELISA MRD 1:12, LLOQ 1.46 pg/mL, ULOQ 4800 pg/mL	1085875	AVENUE, STAIRWAT, BOULEVARD, TENAYA, LUCERNE, YOEMITE, RHINE
	혈장	ELISA BP28936(EDTA 혈장) LLOQ 31.3 pg/mL JP39844, BOULEVARD, AVENUE (CTAD 혈장) LLOQ 15.6 pg/mL ULOQ 1000 pg/mL	1065323	BP28936, JP39844, BOULEVARD, AVENUE
		SIMOA MRD 1:7.5 LLOQ 3.66 pg/mL, ULOQ 7500 pg/mL	1105710	TENAYA, LUCERNE, YOEMITE, RHINE

6.4. 임상약리시험

- 파리시맙의 임상적 약동학은 제1상 시험에 대한 비구획 분석, 제2상 및 제3상 임상시험에서 수집한 파리시맙 농도의 기술적 분석, 그리고 통합된 제1상, 제2상 및 제3상 PK 자료에 대한 popPK 분석으로 분석하였다.

단계	임상시험 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량/투여기간	결과
nAMD					
1상	BP28936	다기관, 단일군, 단회	이전에 치료받은 적이 있는 nAMD	유리체내 주사 Part A 단일용량	· 방수에서 파리시맙의 겉보기 $t_{1/2}$ 범위는 6-13일이었으며, 이는 혈장 내

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량/투여기간	결과
		및 반복 증량 투여, 비무작위배정, 공개	24명 (이전에 항 VEGF 치료 경험이 있음)	0.5mg, 1.5mg, 3mg, 6mg (각 3명) Part B 반복 투여 Q4W 3회 3mg, 6mg (각 6명)	평균 겉보기 $t_{1/2}$(6-15일)의 범위와 비슷하고 flip-flop 동태에 부합한다. · 혈장 내 파리시맙 농도는 방수 내 농도보다 >100배 낮았다. · 파리시맙 3 mg까지, 파리시맙의 혈장 노출은 대략 용량에 비례하여 증가하였다. · 파리시맙 Q4W 투여 후에 혈장 축적은 관찰되지 않았다.
nAMD, DME					
1상	JP39844	비무작위배정, 공개, 반복증량 투여	nAMD 또는 DME 환자 12명 DME 8명	유리체내 주사 1.5mg, 6mg (각 6명) 파리시맙 Q4W 3회	· 혈장 파리시맙 $t_{1/2}$은 2가지 용량 단계 모두에서 비슷했고 값의 범위는 6-10일이었다. · 파리시맙의 Q4W 투여 후에 혈장 축적은 관찰되지 않았다. · 일본인 환자에서의 파리시맙 전신 노출은 대체로 비 일본인 환자의 자료 범위 내에 속했다.

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

[제1상 시험 BP28936, nAMD로 인한 이차성 맥락막 신생혈관(CNV) 환자를 대상으로 파리시맙의 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 평가하기 위한 다기관, 비무작위배정, 공개, 단회 증량 투여(SAD) 및 반복 증량 투여(MAD) 평행 시험]

- 시험기간 : 2013.12.02 ~ 2015.02.26
- 시험목적
  - (일차목적) nAMD 환자에서 파리시맙의 단회 및 반복 유리체강 내 투여에 대해 안전성 및 내약성을 평가한다.
  - (이차목적) 파리시맙 단회 및 반복 투여의 전신 PK를 조사한다.
  - (탐색적 목적)
    · BCVA 및 해부학적 결과와 관련하여 파리시맙의 단회 및 반복 유리체강 내 투여의 효과를 조사한다.
    · 방수 검체에서 파리시맙의 농도를 조사하고, 검체의 양으로 볼 때 가능하다면 염증 및 혈관신생 촉진 인자를 조사한다.
    · 혈장의 항 파리시맙 항체 형성을 조사한다.
- 대상질환 : 이전에 항 VEGF 약물(마지막 주사 ≥4주) 치료를 받은 ≥ 50세 nAMD 환자
- 시험내용
  - 단회 및 반복 용량 증량 시험에 대해 적응적 순차 평행 설계가 계획되었다.
    · 파트 A : 단일증량용량(SAD), 용량단계(0.5mg, 1.5mg, 3mg, 6mg) 당 3명 배정, 최대 6명 가능
    · 파트 B : 반복증량용량(MAD), 용량당(3mg, 6mg) 6명, Q4W, 3회 투여
- 결과
  - 방수에서의 약동학

· 각 환자에서 방수 농도 시간 프로파일은 혈장에서의 프로파일과 평행으로 감소하였으며, 가장 느린 속도, 즉, 유리체로부터의 소실이 신체로부터의 전체 파리시맙 소실을 주관하는 flip flop 동태에 부합한다.

· 방수 농도는 0.5 mg을 투여 받은 환자 1명과 비교하여 6 mg을 투여 받은 환자 3명에서 더 높았다. 방수에서의 개인별 $t_{1/2}$ 범위는 6-13일이었다.

표. BP28936 시험: 이용 가능한 방수 검체가 있는 환자에서 파리시맙의 개인별 혈장 및 방수 겉보기 말단 $t_{1/2}$

Part, Dose	$t_{1/2}$ (days) in Plasma	$t_{1/2}$ (days) in Aqueous Humor
SAD, 0.5 mg	15.4	13.4
SAD, 6.0 mg	7.71	7.61
MAD, 6.0 mg	6.61	6.08
MAD, 6.0 mg	9.29	8.38

- 혈장에서의 약동학

· MAD 파트에서 관찰된 혈장 농도는 SAD 파트의 파리시맙 3 mg 및 6 mg 용량군에 대해 예상된 범위 이내였다. 단회 투여 시에 관찰된 최대 농도(C_{max}) 및 농도-시간 곡선하면적(AUC)에 근거할 때, 최대 3 mg의 파리시맙 혈장 노출 시에 대략 용량에 비례하는 증가가 있었다. 3 mg 용량군과 비교하여 6 mg 용량군에서 전신 노출의 명백한 증가는 없었다. C_{max}에 근거할 때, 파리시맙 혈장 농도는 방수 농도보다 >100배 낮았다.

· 추정된 겉보기 혈장 $t_{1/2}$ 범위는 SAD 및 MAD 전반에서 5-15일이었다. T_{max}는 용량과 상관없이 SAD 파트에서 제3일 또는 제7일이었다. MAD 파트에서의 첫 번째 및 두 번째 투여 후에는 투여 후 1주 방문만 예정되었으며, 이 경우에는 예상대로 제1주 투여 후에 T_{max}에 도달하였다. 세 번째 투여 후에는 제63일 방문, 즉, 최종 투여 후 1주에 T_{max}에 도달하였다.

표. BP28936 시험: 파리시맙의 주요 혈장 약동학 매개변수에 대한 요약

Dose/schedule	N	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg • h/mL)	$t_{1/2}$ (days)
0.5 mg SAD	3	0.0162 [0.00746-0.0409]	8.79,10.5 [a]	7.29, 15.4 [a]
1.5 mg SAD	3	0.0600 [0.0316-0.0701]	17.9 [16.4-22.3]	6.02 [5.06-12.6]
3.0 mg SAD	3	0.160 [0.0725-0.171]	51.1 [42.7-65.0]	7.41 [6.16-11.8]
3.0 mg MAD	6	0.152 (34) [0.0725-0.210]	36.5 (23) [24.8-46.3]	5.91 (51) [3.14-10.6]
6.0 mg SAD	2	0.126[b], 0.248 [a]	54.2 [43.6-64.7]	7.24 [6.76-7.71]
6.0 mg MAD	6	0.116 (37) [0.0734-0.176]	35.2 (31) [23.5-50.4]	7.34 (14) [6.50-9.29]

AUC = area under the concentration–time curve; AUC_{inf} = area under the concentration–time curve from Time 0 to infinity; AUC_{tau} = area under the concentration–time curve during one dosing interval (Day 0 to Day 28; C_{max} = maximum concentration observed; MAD = multiple ascending dose; SAD = single ascending dose; $t_{1/2}$ = half-life.

Notes: AUC_{inf} calculated for SAD; AUC_{tau} (0 to Day 28) calculated for MAD.

Median [range] reported for SAD if N > 2, Mean (CV%) [range] of third interval.

[a] individual values for 2 patients.

[b] Patient missed the Day 2 sample.

one patient in the SAD 6 mg was excluded because of undetectable plasma drug levels

· AUC_{tau} 및 C_{max}로 평가했을 때, 파리시맙의 반복 투여 후에 혈장 내에서 명백한 파리시맙 축적은 없었다.

- 면역원성

· 베이스라인 시점에 ADA 양성인 환자는 없었고 파리시맙 투여 후에 ADA 양성인 환자도 없었다.

- 주요 안전성 결과

· 전체적으로, 치료는 내약성이 우수하였으며, 모든 안구 또는 안구-외 안전성 매개변수에 대해 유의하거나 일관된 용량-관련 변화는 관찰되지 않았다. 파리시맙의 단회 및 반복 유리체강 내 주사는 nAMD 환자에서 6 mg 단회 투여 및 1개월마다 6 mg 3회 투여의 최고 시험 용량까지 내약성이 우수하였고 DLE 또는 안구 SAE는 없었다.

· SAD 그룹에서, 시험 대상 눈의 안구 AE는 모두 경증으로, 안검염, 홍채섬모체염, 결막 출혈, 안구 부기, 시야 흐림, 및 안구 통증이었다. 3 mg MAD 그룹에서, 시험 대상 눈의 안구 AE는 모두 경증 또는 중등증으로, 결막염, 각막 찰과상, 시야 흐림, 안구 충혈, 눈부심(photophobia), 및 안구 통증이었다. 6 mg MAD 그룹에서, 시험 대상 눈에 안압 증가의 경증 안구 AE가 1건 보고되었다.

[제1상 시험 JP39844, 일본인 nAMD 또는 DME 환자에서 파리시맙의 유리체강 내 반복 투여에 대해 안전성, 내약성, PK, PD를 평가하는 공개 시험]

- 시험기간 : 2017.08.10 ~ 2018.06.27
- 시험목적
  - (일차목적) 일본인 nAMD 또는 DME 환자에서 파리시맙의 반복 유리체강 내 주사에 대해 안전성 및 내약성을 평가한다.
  - (이차목적) 일본인 nAMD 또는 DME 환자에서 파리시맙의 유리체강 내 투여에 대해 반복 투여 혈장 약동학을 조사한다.
  - (탐색적목적) 일본인 nAMD 또는 DME 환자에서 파리시맙의 반복 유리체강 내 주사 후 다음과 같은 평가변수를 조사한다:
    · BCVA 및 해부학적 결과에 대한 효과
    · 혈장 PD 생체표지자 및 탐색적 생체표지자
    · 선택적 검체에서의 파리시맙 농도 및 약력학 생체표지자
    · 혈장의 항 파리시맙 항체 형성
    · 전신 약동학
- 대상환자 : 이전에 항-VEGF로 치료받은 일본인 nAMD 및 DME 환자
- 시험내용
  - 파리시맙은 시험 대상 눈에 유리체강 내 주사로 투여한다. 1단계에서 모든 환자의 안전성 자료가 평가된 후 다른 환자들이 2단계에 등록되어야 한다.
    · 1단계 : 1.5mg, Q4W, 3회 투여
    · 2단계 : 6mg, Q4W, 3회 투여
- 결과
  - 혈장 약동학
    · AUC_{tau}에 근거한 파리시맙의 혈장 노출은 1.5 mg과 비교하여 파리시맙 6 mg 투여 후에 1.6-3배 더 높았다. 파리시맙의 평균 혈장 농도 고점(peak)은 투여 후 2일에 나타났고 단상성(monophasic) 소실이 나타났으며 평균 항정상태 $t_{1/2}$는 2가지 용량 단계 모두에서 약 10일이었다. 관찰된 $t_{1/2}$와 일관되게 축적 지수는 약 1이었다.

표. JP39844 시험: 파리시맙 약동학 매개변수의 평균(SD)

Dose	C_{max} (μg/mL)	T_{max} [a] (day)	AUC [b] (day•μg/mL)	$t_{1/2}$ (day)
Single Dose				
1.5 mg	n = 6 0.196 (0.138)	n = 6 0.90 [1.82–7.89]	n = 5 2.23 (0.883)	n = 5 6.40 (2.48)
6 mg	n = 6 0.225 (0.0745)	n = 6 1.97 [1.88–8.11]	n = 4 3.53 (0.944)	n = 4 8.03 (3.75)
Multiple Dose				
1.5 mg	n = 6 0.0830 (0.0341)	n = 6 6.87 [4.87–7.85]	n = 6 1.03 (0.341)	n = 3 9.92 (2.42)
6 mg	n = 6 0.195 (0.0462)	n = 6 7.05 [1.90–8.89]	n = 6 3.15 (0.936)	n = 4 9.96 (3.25)

AUC = area under the concentration–time curve; $AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration–time curve from time 0 to infinity; AUC_{tau} = = AUC from time 0 to the end of the dosing period; C_{max} = maximum concentration observed; $t_{1/2}$ = half-life; T_{max} = time to maximum concentration.

[a] T_{max} values given as median [min–max]

[b] $AUC_{0-\infty}$ for single dose, AUC_{tau} for multiple dose

- 면역원성

· 베이스라인 시점에 ADA 양성인 환자는 없었고 파리시맙 투여 후에 ADA 양성인 환자도 없었다.

- 주요 안전성 결과

· nAMD 또는 DME를 가진 일본인 환자에서 총 3회 투여를 위한 1.5 mg 또는 6 mg 파리시맙 Q4W의 유리체강 내 주사는 대체로 안전하였으며 총 3회 투여를 위한 최대 6 mg Q4W 용량은 내약성이 우수하였다.

· 안구 AE는 반대쪽 눈의 결막 출혈이었다(6.0 mg 파리시맙군의 환자 1명). 3명(25.0%)의 환자는 안구-외 AE를 경험하였으나 치료와 관련이 있는 것으로 간주된 AE는 없었다.

· 사망, SAE, 중대한 약물이상반응, AESI, 또는 DLE는 없었다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 체중

- 혈장 용적 및 청소율은 체중이 높을수록 증가하였다. 파리시맙은 광범위한 혈장 노출 범위 전반에서 내약성이 우수하였고 전신, 안구 외 AE의 발생률이 낮았으므로, 체중에 따른 혈장 노출 차이는 임상적으로 의미 있는 것으로 간주되지 않으며 체중 기반 투여는 필요하지 않다.

- 연령

- 연령은 파리시맙의 유리체 배치에 영향을 주는 공변량으로, 연령이 높은 환자일수록 유리체 $t_{1/2}$이 더 길다. 연령에 따른 이러한 $t_{1/2}$ 증가는 고령 환자에서 유리체 액화 증가를 초래하는 유리체에서의 연령 관련 변화(피브린 및 히알루론산 조성의 변화)에 부합한다. DME 환자의 평균 연령(평균 연령이 nAME 환자에서 76세인 것에 비해 62세임)이 낮았으며, 이로 인해 nAMD 환자와 비교하여 DME 환자에서 유리체 소실 $t_{1/2}$이 약 10% 짧게 나타난다. 안구 노출의 연령 기반 차이는 편평한(flat) 노출과 BCVA의 상관관계 측면에서 임상적으로 의미가 없는 것으로 간주된다.

- 성별

- 파리시맙의 혈장 청소율은 다른 IgG에서 보고된 것처럼 여성에서 13.7% 더 느렸다. 영향의 크기가 작고 전신, 안구 외 AE의 발생률이 낮다는 점에서, 이러한 변화는 임상적으로 유의할 것으로 예상되지 않는다.

- 인종

- 집단 PK 분석에서, 인종은 안구 또는 혈장 배치에 영향을 주는 임상적으로 유의한 공변량으로 확인되지 않았다. JP39844 시험의 일본인 환자에 대한 혈장 PK 자료 또한 백인 환자를 등록한

BP28936 시험의 자료와 일관성이 있었다.

- 간장애 및 신장애
  - 파리시맙은 단백 가수분해 이화작용을 통해 소실되며, 따라서 신장애 및 간장애의 잠재적 영향은 집단 PK 분석을 통해서만 평가하였다. 신장애 또는 간장애는 파리시맙의 PK에 영향을 주지 않았다.
- 면역원성
  - 집단 PK 분석의 결과에 따르면, 혈장 ADA가 있는 환자에서 파리시맙의 유리체 소실 속도 상수가 30.4% 더 빨랐기 때문에 유리체 $t_{1/2}$이 더 짧았던 반면 혈장 청소율의 변화는 관찰되지 않은 것으로 나타났다. 유리체로부터의 소실이 더 빠르다는 점이 임상적으로 의미있는 것으로 간주되지는 않는다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 제제(formulation)
  - 집단 PK 공변량 분석의 결과는 어떠한 유리체 노출에 대한 제제의 영향은 나타나지 않았으며, 따라서 유리체 유효성 및 안전성에 대한 영향은 예상되지 않는다.
  - 파리시맙의 전신 청소율은 F06(모든 제3상 시험에 이용)과 비교하여 F03/F04(제1/2상 시험에 이용) 제제의 경우에 18% 더 느렸고 방수로부터의 소실은 F06 제제와 비교하여 F03/F04 제제의 경우에 28% 더 느렸다. 제제의 영향으로 인해 제1상 및 제2상 시험과 비교하여 제3상 시험에서 전체 혈장 노출이 23% 더 낮았으나, 파리시맙의 안전성 프로필은 제1, 2, 3상 시험 간에 일관성이 있었다. 2가지 제제를 동일한 시험에서 평가하지 않았기 때문에, 관찰된 제제의 영향에 있어서 시험의 영향으로 인한 교란이 발생했을 수 있다. 전반적으로, 제2상 시험과 제3상 시험 간에 관찰된 혈장 노출의 차이는 임상적으로 의미 없는 것으로 간주된다.
- 약물간 상호작용
  - 파리시맙은 단클론항체이므로 사이토크롬 P450, 기타 대사 효소 또는 수송체를 통한 약물간 상호작용은 예상되지 않으며, 따라서 공식적인 약물간 상호작용 시험은 수행되지 않았다. 안압 강하제는 파리시맙의 안구 PK에 어떤 영향도 주지 않았다.

6.4.4. 집단 약동학시험

- 파리시맙의 집단 PK 분석은 nAMD 및 DME 환자를 대상으로 한 임상시험 9건 모두의 파리시맙 방수 및 혈장 자료에 대해 수행되었다. 정량 가능한 파리시맙 농도 값이 1건 이상인 모든 환자가 포함되었다. 분석 자료세트에는 환자 284명의 파리시맙 방수 농도 1095건과 환자 2246명의 파리시맙 혈장 농도 8372건이 포함되었다.
- nAMD 및 DME 환자에게 유리체강 내 반복 투여 후 파리시맙의 PK는 순차적인 유리체액, 방수(AH), 그리고 혈장 구획을 적용한 선형 3구획 PK 모델로 가장 잘 설명되었다. 참조 환자, 즉, ADA 음성이고 제3상 제제를 투여받은 80 kg의 65세 남성에서 유리체 소실 속도 상수(k_{VH})는 0.0929 day^{-1}이었고 유리체 $t_{1/2}$ 7.5일에 해당했으며 방수 속도 상수(k_{AH})는 유리체 속도 상수보다 빠른 15.6 day^{-1}이었고 $t_{1/2}$ 0.04일에 해당하였다. 전신 청소율(CL/F) 값은 2.33 L/day로 신속했으며, 혈장 $t_{1/2}$ 0.44일에 해당하였다.
- 안구 및 혈장 배치에 영향을 주는 공변량이 확인되었다.
  - 안구배치
    - 파리시맙의 유리체 $t_{1/2}$는 연령에 따라 증가했다.
    - 환자의 ~10%에서 검출된 혈장 ADA의 존재는 더 짧은 유리체 $t_{1/2}$를 초래했으며, 이로 인해 유리체 노출이 다소 감소하였다(23%). 공변량 효과의 크기가 작기 때문에(즉, ~20%), 공변량의 영향은 임상적으로 유의한 것으로 간주되지 않았다.

· 방수 속도 상수는 제3상에 이용된 제제(formulation)의 투여 시에 28% 더 작았으나, 이로 인해 유리체 노출의 차이가 초래되지는 않았으며 따라서 작용부위인 망막에 인접한 유리체에서 노출에 영향을 주지 않으므로 임상적으로 유의한 것으로 간주되지 않았다.

- 혈장 분포에 영향을 미친 공변량은 다음과 같았다:

· 체중: 겉보기 혈장 청소율(CL/F) 및 겉보기 분포용적(Vc/F) 모두 체중이 높을수록 증가하였다.

· 성별: CL/F는 여성 환자에서 더 느렸다.

· 제제: 제3상 제제는 제1/2상 제제와 비교하여 더 높은 혈장 청소율 및 ~23% 낮은 혈장 노출을 초래하였다.

- 기타 공변량(민족 및 인종, 베이스라인 시점의 환자 질병 특성, 질병(즉, nAMD vs DME)의 영향, 이전 약물 또는 치료, 반대편 눈의 치료, 안압 강하제의 병용, 간기능 또는 신기능 포함)은 파리시맙의 PK 매개변수에 영향을 주지 않았다.

- 초기의 월 1회 투여 후, 파리시맙의 후속 투여 빈도는 질병 활성도에 근거하여 결정되었고 Q4W-Q16W의 범위일 수 있었다. 상이한 투여 빈도를 비교했을 때, 최대 농도는 비슷하지만 유리체 저점 농도는 투여 간격이 길수록 더 낮았다. 모든 투여 빈도에 대해, 유리체, 방수, 혈장 구획에서의 파리시맙 축적은 관찰되지 않았다.

- 6 mg Q8W 투여에 대해, 제3상 시험에 등록된 환자의 개인별 매개변수를 이용한 안구 및 혈장 구획에서의 노출 매개변수는 아래 표와 같다. 파리시맙 6 mg을 Q4W으로 투여한 후 Q8W으로 투여한 이후에, 두 집단 모두에서 투여 즉시 최대 유리체 농도에 도달하고 C_{max} 중앙값 추정치는 1340 μg/mL이다. 파리시맙은 방수를 통해 유리체로부터 소실된 후 혈장을 통해 소실된다. 혈장의 경우, ~2-3일 후에 nAMD 집단에서 C_{max} 중앙값 0.22 μg/mL에 도달하고 DME 집단에서 0.21 μg/mL에 도달한다. 유리 파리시맙의 최대 혈장 농도는 방수와 유리체보다 각각 대략 600배 및 6000배 낮을 것으로 예측된다.

Table 13 Faricimab Steady-State Exposure Estimates Following 6 mg Q8W Dosing (Patients from Phase III Studies)

Disease	Compartment	N	AUC_{Q8W} (μg/mL*day)	C_{max} (μg/mL)	C_{Q8W} (μg/mL)	T_{max} (day)
			Median (95% Prediction Interval)			
nAMD	VH	660	15000 (8130-26300)	1340 (1330-1420)	9.15 (0.137-82.9)	0
	AH		1540 (1150-2230)	136 (89.7-219)	0.941 (0.023-6.21)	0.333 (0.248-0.475)
	Plasma		3.08 (2-4.51)	0.223 (0.125-0.407)	0.00208 ($7.34 \cdot 10^{-5}$-0.0121)	2.2 (1.44-6.8)
DME	VH	1221	13300 (7480-23600)	1340 (1330-1390)	4.82 (0.0618-58.8)	0
	AH		1520 (1120-2130)	149 (97.1-239)	0.563 (0.00903-4.78)	0.327 (0.236-0.454)
	Plasma		2.59 (1.72-4.06)	0.212 (0.116-0.385)	0.00102 ($1.97 \cdot 10^{-5}$-0.00818)	2.01 (1.4-4.81)

- 안구 노출 및 투여 요법

- 낮은 빈도로 투여를 받은 환자일수록 유리체 소실 속도 상수가 낮고 따라서 유리체 $t_{1/2}$이 더 긴 경향이 나타난다.

- nAMD 집단에서 Q8W 요법의 확률 및 Q8W 또는 Q12W 요법의 확률과 유리체 $t_{1/2}$ 사이의 관련성을 평가하기 위해 로지스틱 회귀 분석을 실시한 결과 nAMD 환자에서 유리체 $t_{1/2}$이 길수록 Q8W 투여가 요구되는 확률이 감소하였다. 파리시맙을 Q8W 또는 Q12W으로 투여 받을 확률에서, 동일한 경향이 관찰되었다.

- DME 환자에서, 제52주의 Q4W 요법 투여 확률은 유리체 $t_{1/2}$이 증가할수록 감소하였다. Q4W 또는

Q8W 요법과 Q4W 또는 Q8W 또는 Q12W 요법의 확률에서 비슷한 경향이 관찰되었다.

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 안구 Ang-2 및 유리 VEGF-A와 노출의 관련성
  - 제3상 nAMD 환자에서 유리체 $t_{1/2}$이 길수록 Ang-2 및 VEGF-A 억제가 길고 정량한계미만으로 관찰 비율이 높아졌다.
  - DME환자에서 파리시맙 PTI군의 결과는 유리체 $t_{1/2}$가 길수록 Ang-2 및 VEGF-A 억제가 길고 정량한계미만의 관찰 비율이 높아졌다. 파리시맙 Q8W군에서 유리 Ang-2 및 VEGF-A 억제 프로파일이 비슷하였고, Q8W 요법이 투여 간격 동안 모든 환자에서 최대한의 표적 억제를 보여주었으 노출-반응은 명백하지 않았다.
- CST와 노출의 관련성
  - nAMD 환자에서 선형 회귀 분석은 CST 변화와 파리시맙 노출 또는 $t_{1/2}$ 사이에 flat relationships이 있음을 보여준다.
    · nAMD 환자에서 상이한 노출 범주 또는 유리체 $t_{1/2}$ 집단 간에 시간에 따른 CST 변화의 현저한 차이는 관찰되지 않았다.
  - DME 환자에서, 선형 회귀 분석은 CST 반응과 파리시맙 투여 및 노출 또는 유리체 $t_{1/2}$ 간에 flat relationships이 있음을 시사한다.
    · DME 환자에서, 유리체 노출 집단별로 CST 변화에 대한 탐색적 도표 분석은 파리시맙 6mg Q8W 투여군에서 노출이 높은 환자일수록 베이스라인 대비 CST 변화가 시간이 지나면서 더 크게 감소하였다. 유리체 반감기 집단별로 CST 변화는 파리시맙 PTI 투여군에서 반감기가 긴 두 집단이 베이스라인 대비 CST 변화가 더 크게 감소함을 보여준다.
- nAMD 및 DME에서의 노출-유효성 분석
  - 노출-유효성 분석은 BCVA, BCVA의 베이스라인 대비 변화, BCVA의 베이스라인 대비 변화율을 이용하여 수행하였다. nAMD 및 DME 환자에서 선형 회귀 분석은 평가한 파리시맙의 유리체 노출 범위 및 투여 요법 전반에서 BCVA의 개선이 비슷함을 보여준다.

그림. nAMD 시험인 TENAYA 및 LUCERNE에서 유리체 소실 $t_{1/2}$에 따른 제40주, 44주, 48주의 BCVA 변화

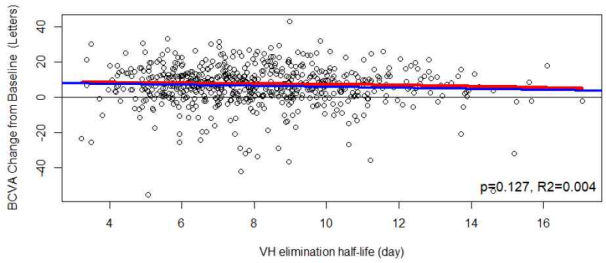


그림. DME 시험인 YOSEMITE 및 RHINE에서 제48주, 52주, 56주의 BCVA 변화 vs 유리체 노출(A군)

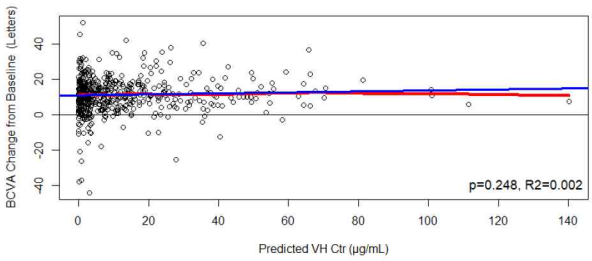
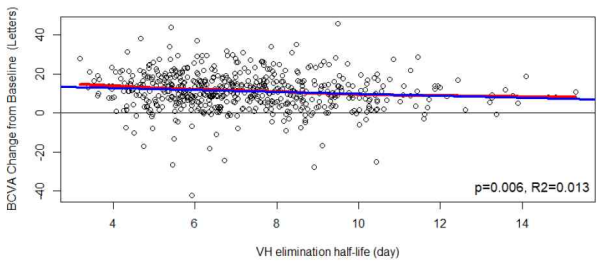


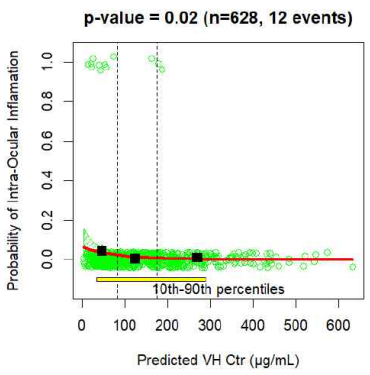
그림. DME 시험인 YOSEMITE 및 RHINE에서 제48주, 52주, 56주의 BCVA 변화 vs 유리체 소실 $t_{1/2}$(B군)



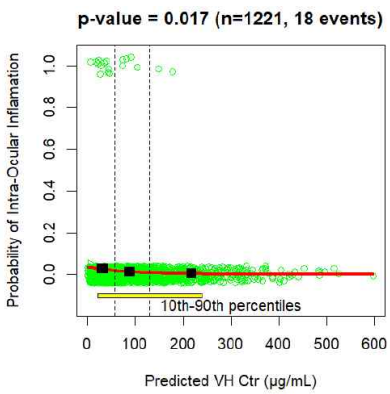
- 노출-안전성 분석
  - 안구 내 염증과 파리시맙의 유리체 노출 사이의 관련성에 대한 로지스틱 회귀를 나타낸 것이다. 두 집단 모두에서, 안구 내 염증의 총 건수는 적었고(각 적응증에서 ≤2%), 안구 내 염증의 확률은 파리시맙의 유리체 노출에 따라 증가하지 않았다.

그림. 파리시맙 투여 환자에서 안구 내 염증 확률에 대한 로지스틱 회귀

nAMD



DME



[면역원성]

- 제1상 및 2상에 근거할 때에 투여 후 발생한 ADA의 전체 발생률은 낮았고(0-11% 범위) 제3상 시험 결과에 근거할 때에 낮게 유지되었다(9-10%).
  - nAMD 및 DME 환자를 대상으로 한 파리시맙의 제1상 및 제2상 시험에서, 투여 후 평가 가능 환자의 ≤11%는 투여에 의해 유도되었거나 투여에 의해 증가한 ADA 반응을 나타내었다. 통합 제3상 시험에서 nAMD 환자 68/663명(10.4%)과 DME 환자 120/1252명(9.6%)은 투여에 의해 유도되었거나 투여에 의해 증가한 ADA 반응을 나타내었고, 이러한 반응은 72-87%의 환자에서 지속(16주의 간격

을 두고 2회 이상의 시점에 ADA 양성 결과가 검출된 경우)되었다. ADA 반응이 발생하기까지 걸린 시간의 중앙값은 20-28주였다. 역가의 범위는 nAMD에서 10-20480이고 DME에서 10-81920이었다.

- 집단 PK 공변량 분석은 혈장 ADA가 유리체 소실 $t_{1/2}$에 영향을 미쳤음을 보여주었다. ADA가 검출된 환자들은 안구에서의 소실률이 30.4% 더 높았다. 따라서 ADA 양성 환자는 ADA 음성 환자와 비교하여 항정상태에서의 안구 노출이 23.4% 더 낮았다. 혈장 ADA의 존재는 혈장 노출에 영향을 주지 않았다. ADA의 발생률이 낮았고 안구 노출의 영향이 적었고 노출-반응 분석은 제3상에서의 유리체 노출 범위 전반에 대해 비슷한 반응을 나타내었으므로, ADA 양성 환자에서 유리체 노출의 변화가 유효성 변화와 관련될 가능성은 낮다.
- nAMD 환자에서 제40주, 제44주, 제48주에 BCVA의 베이스라인 대비 변화, DME 환자에서 제48주, 제52주, 제56주에 BCVA의 베이스라인 대비 변화, 베이스라인으로부터 제52주까지 당뇨망막병증 중증도 척도(Diabetic Retinopathy Severity Scale; DRSS)의 ≥2단계 개선을 경험한 환자의 비율에 있어서 ADA 양성 환자와 ADA 음성 환자 사이의 명백한 차이는 없었다.
- 제92주, 제96주 및 제100주 시점에 베이스라인 대비 BCVA 변화 또는 DME 환자에서 제96주까지 베이스라인 대비 DRSS ≥2단계 개선된 환자 비율에서 ADA 양성과 ADA 음성인 DME 환자 간에 눈에 띄는 차이는 없었다.
- 제3상 시험 통합에서 전체적으로 약 90%의 환자가 ADA 음성이었으나, 안구 내 염증의 발생률은 ADA 양성 환자에서 더 높았다.
  - nAMD 시험의 파리시맙군에서 안구 내 염증 사건을 경험한 환자 13명 중 12명에서 ADA 결과를 이용할 수 있었다. ADA 양성 환자에서 안구 내 염증의 발생률은 5/75명(6.7%)이었고, ADA 음성 환자에서 안구 내 염증의 발생률은 7/582명(1.2%)이었다.
  - DME 시험의 파리시맙군에서 안구 내 염증 사건을 경험한 환자 20명 중 20명 전원에 대해 ADA 결과를 이용할 수 있었다. ADA 양성 환자에서 안구 내 염증의 발생률은 15/128명(11.7%)이었고, ADA 음성 환자에서 안구 내 염증의 발생률은 5/1124명(0.4%)이었다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 결과의 재현성을 입증하기 위해 nAMD와 DME 각각에 대하여 동일하게 설계된 다기관, 이중 눈가림, 무작위배정, 대조약 대조 제3상 시험을 2건씩 실시하였다.

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량/투여기간	평가항목	결과
nAMD						
3상	TENAYA (GR40306) LUCERNE (GR4084	다기관, 이중 눈가림, 무작위 배정, 활성대조군 비교, 112주 연구	치료경험이 없는 nAMD ITT TENAYA 671명 파리시맙 334명 애플리버셉트 337명	유리체내 주사 Q16W까지의 파리시맙 6mg · ~ 12주 : Q4W · ~ 60주 : Q16W/Q12W/Q8W 투여 (평가 : 20주, 24주)	일차 · 제40/44/48주에 베이스라인 시 대비 BCVA의 평균 변	제40/44/48주에 베이스라인 시 대비 BCVA의 평균 변화 TENAYA : · 파리시맙 vs 애플리버셉트 : 0.7글자(95.03% CI: -1.1, 2.5) LUCERNE : · 파리시맙 vs 애플리버셉트

<table>
<tr><th>단계</th><th>임상시험
(번호/
저널명)</th><th>디자인</th><th>대상환자</th><th>투여용량/투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td>4)
→ 국내 실시 임상시험</td><td></td><td><u>LUCERNE</u>
<u>658명</u>
파리시맙 331명
애플리버셉트 327명

<u>Pooled ITT</u>
<u>1329명</u>
파리시맙 665명
애플리버셉트 664명</td><td>· ~ 108주 : PTI

<u>애플리버셉트 Q8W</u>
<u>2mg</u>
· ~8주 : Q4W
· ~108주 : Q8W</td><td>화

<u>이차</u>
· BCVA
· 시험약 투여빈도
· SD-OTC 사용한 해부학적 측정 결과</td><td>: 0.0글자(95.03% CI: -1.7, 1.8)
⇒ 애플리버셉트군와 비교하여 파리시맙군의 비열등성 입증

시험약 투여 빈도
<table><tr><th>48주</th><th>TENAYA</th><th>LUCERNE</th></tr><tr><td>Q8W</td><td>20.3%</td><td>22.2%</td></tr><tr><td>Q12W</td><td>34.0%</td><td>32.9%</td></tr><tr><td>Q16W</td><td>45.7%</td><td>44.9%</td></tr></table><table><tr><th>60주</th><th>TENAYA</th><th>LUCERNE</th></tr><tr><td>Q8W</td><td>20.2%</td><td>21.6%</td></tr><tr><td>Q12W</td><td>33.4%</td><td>32.8%</td></tr><tr><td>Q16W</td><td>46.4%</td><td>45.6%</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>2상</td><td>STAIRWAY (CR39521)</td><td>다기관, 무작위배정, 활성대조군 비교, 시험대상자 및 평가자 맹검, 3 평행군, 52주 연구</td><td>치료경험이 없는 nAMD

무작위배정 76명
파리시맙 Q12W 29명
파리시맙 Q16W 31명
라니비주맙 Q4W 16명</td><td>유리체내 주사
<u>파리시맙 Q12W 6mg</u>
· ~12주 : Q4W
· ~48주 : Q12W

<u>파리시맙 Q16W 6mg</u>
· ~12주 : Q4W
· ~48주 : Q16W
Q16W군에서 24주에 활성질병으로 평가된 환자는 Q12W로 투여

<u>라니비주맙 Q4W 0.5mg</u>
· ~48주 : Q4W</td><td><u>일차</u>
40주에 베이스라인 대비 BCVA 변화

<u>이차</u>
· BCVA
· SD-OTC 사용한 해부학적 측정 결과</td><td>40주에 베이스라인 대비 BCVA의 평균 변화
· 파리시맙 Q12W vs 라니비주맙 Q4W : -2.1 (80% CI: -6.8, 2.6)
· 파리시맙 Q16W vs 라니비주맙 Q4W : 1.1 (80% CI: -3.4, 5.5)

52주에 베이스라인 대비 BCVA의 평균 변화
· 파리시맙 Q12W vs 라니비주맙 Q4W : 0.5 (80% CI: -4.3, 5.3)
· 파리시맙 Q16W vs 라니비주맙 Q4W : 1.8 (80% CI: -2.7, 6.4)

⇒ Q12W 또는 Q16W으로 투여된 파리시맙 6mg 용량은 라니비주맙 0.5mg Q4W와 비슷한 유효성 입증</td></tr>
<tr><td>2상</td><td>AVENU</td><td>다기관, 반복</td><td>치료경험이</td><td>유리체내 주사</td><td><u>일차</u></td><td>36주에 베이스라인 대비</td></tr>
</table>

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량/투여기간	평가항목	결과
	E (BP29647)	투여요법, 무작위배정, 활성대조군 비교, 이중맹검, 5 평행군, 36주 연구	없는 nAMD 무작위배정 273명 · 라니비주맙 0.5mg Q4W 68명 · 1.5mg 파리시맙 Q4W 47명 · 6mg 파리시맙 Q4W 42명 · 6mg 파리시맙 Q8W 47명 · 0.5mg 라니비주맙 Q4W + 6mg 파리시맙 Q4W 69명	0.5mg 라니비주맙 Q4W 32주 Q4W 1.5mg 파리시맙 Q4W 32주 Q4W 6mg 파리시맙 Q4W 32주 Q4W 6mg 파리시맙 Q8W · ~12주 Q4W · 그 이후 Q8W (20주, 28주) 0.5mg 라니비주맙 Q4W + 6mg 파리시맙 Q4W · ~8주 0.5mg 라니비주맙 Q4W · ~32주 6mg 파리시맙 Q4W	36주에 베이스라인 대비 BCVA 변화 이차 · BCVA · SD-OCT 사용한 해부학적 측정 결과	BCVA의 평균 변화 치료경험이 없는 집단 · 1.5mg 파리시맙 Q4W vs 0.5mg 라니비주맙 Q4W : 1.6 (80% CI: -1.6, 4.7) · 6mg 파리시맙 Q4W vs 0.5mg 라니비주맙 Q4W : -1.6 (80% CI: -4.9, 1.7) · 6mg 파리시맙 Q8W vs 0.5mg 라니비주맙 Q4W : -1.5 (80% CI: -4.6, 1.6) 항-VEGF-불완전-반응자 집단 · 0.5mg 라니비주맙 Q4W + 6mg 파리시맙 Q4W vs 0.5mg 라니비주맙 Q4W : -1.7 (80% CI: -3.8, 0.4) ⇒ 파리시맙은 라니비주맙 Q4W 대비 우월성을 입증하지 못했으나, 모든 투여군에서 비슷한 유효성 확인
DME						
3상	YOSEMITE (GR40349) RHINE (GR40398) → 국내 실시 임상시험	다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 활성대조약대조, 3 평행군, 100주	DME 무작위배정 1891명 · 치료경험이 없는 환자 1482명 · 이전에 항 VEGF 치료경험이 있는 환자 409명 ITT YOSEMITE 940명 파리시맙 Q8W	유리체내 주사 파리시맙 Q8W 6mg · ~20주 Q4W · ~96주 Q8W 파리시맙 PTI 6mg · ~12주 : Q4W · ~96주 : PTI 애플리버셉트 Q8W 2mg · ~16주 : Q4W · ~96주 : Q8W	일차 · 제48/52/56주에 베이스라인 시 대비 BCVA의 평균 변화 주요 이차 · 제52주에 ETDRS의 DRSS로 2단계 이	제48/52/56주에 베이스라인 시 대비 BCVA의 평균 변화 YOSEMITE : · 파리시맙 Q8W vs 애플리버셉트 Q8W : -0.2글자(97.5% CI: -2.0, 1.6) · 파리시맙 PTI vs 애플리버셉트 Q8W : 0.7글자(97.5% CI: -1.1, 2.5) RHINE : · 파리시맙 Q8W vs 애플리버셉트 Q8W : 1.5글자(97.5% CI: -0.1, 3.2) · 파리시맙 PTI vs 애플리버셉트 Q8W : 0.5글자(97.5% CI: -1.1, 2.1)

<table>
<tr><th>단계</th><th>임상시험 (번호/ 저널명)</th><th>디자인</th><th>대상환자</th><th>투여용량/투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>315명
파리시맙 PTI 313명
애플리버셉트 312명

<u>RHINE 951명</u>
파리시맙 Q8W 317명
파리시납 PTI 319명
애플리버셉트 315명

<u>Pooled ITT 1891명</u>
파리시맙 Q8W 632명
파리시맙 PTI 632명
애플리버셉트 627명</td><td></td><td>상의 DRS 개선을 이룬 환자의 비율

<u>이차</u>
· BCVA
· DR
· PTI 치료간격
· SD-OTC 사용한 해부학적 측정 결과</td><td>⇒ 애플리버셉트 Q8W와 비교하여 파리시맙 Q8W 및 Q16W까지 조절 가능한 투여(PTI) 치료법의 비열등성 입증

<u>제52주에 2단계 이상의 DRS 개선을 이룬 환자의 비율</u>
YOSEMITE
· 파리시맙 Q8W vs 애플리버셉트 Q8W : 10.2%(97.5% CI: 0.3, 20.0)
· 파리시맙 PTI vs 애플리버셉트 Q8W : 6.1%(97.5% CI: -3.6, 15.8)
⇒ 애플리버셉트 Q8W와 비교하여 파리시맙 Q8W 및 PTI 군의 ≥2단계 DRS 개선에 대한 비열등성 (-10%)입증
RHINE
· 파리시맙 Q8W vs 애플리버셉트 Q8W : -2.6%(97.5% CI: -12.6, 7.4)
· 파리시맙 PTI vs 애플리버셉트 Q8W : -3.5%(97.5% CI: -13.4, 6.3)
⇒ 애플리버셉트 Q8W와 비교하여 파리시맙 Q8W 및 PTI 군의 ≥2단계 DRS 개선에 대한 비열등성(-10%) 입증하지 하지 못함

<u>제52주에 PTI군 치료간격</u>
<table>
<tr><th></th><th>YOSEMITE</th><th>RHINE</th><th>Pooled</th></tr>
<tr><td>Q4W</td><td>10.8%</td><td>13.3%</td><td>12.1%</td></tr>
<tr><td>Q8W</td><td>15.4%</td><td>15.6%</td><td>15.5%</td></tr>
<tr><td>Q12</td><td>21.0%</td><td>20.1%</td><td>20.5%</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>임상시험 (번호/ 저널명)</th><th>디자인</th><th>대상환자</th><th>투여용량/투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td>W</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Q16 W</td><td>52.8%</td><td>51.0%</td><td>51.9%</td></tr>
</table>

제96주에 PTI군 치료간격
<table>
<tr><td></td><td>YOSEMITE</td><td>RHINE</td><td>Pooled</td></tr>
<tr><td>Q4W</td><td>7.0%</td><td>10.1%</td><td>8.6%</td></tr>
<tr><td>Q8W</td><td>14.8%</td><td>11.8%</td><td>13.3%</td></tr>
<tr><td>Q12 W</td><td>18.1%</td><td>13.6%</td><td>15.8%</td></tr>
<tr><td>Q16 W</td><td>60.0%</td><td>64.5%</td><td>62.3%</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>2상</td><td>BOULEVARD (BP30099)</td><td>다기관, 반복투여, 무작위배정, 활성대조약 대조, 이중 눈가림, 3 평행군, 36주 연구</td><td>DME

무작위배정 229명
· 치료경험이 없는 환자 168명
· 이전에 항 VEGF 치료경험이 있는 환자 61명</td><td>유리체내 주사
1.5mg 파리시맙 Q4W
~20주 : Q4W

6mg 파리시맙 Q4W
~20주 : Q4W

0.3mg 라니비주맙 Q4W
~20주 : Q4W</td><td>일차 유효성
치료경험이 없는 환자(TN)에서 제24주 BCVA의 베이스라인 대비 평균 변화</td><td>TN에서 제24주 BCVA(ETDRS 글자)의 베이스라인 대비 평균 변화
· 파리시맙 6mg vs 라니비주맙 0.3mg : 3.6 (80% CI: 1.5, 5.6)
⇒ 파리시맙 6 mg 투여는 라니비주맙 0.3 mg에 비해 통계적으로 유의한 개선을 입증</td></tr>
</table>

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[nAMD 핵심 제3상 시험: TENAYA 및 LUCERNE]

시험 TENAYA 및 LUCERNE는 동일하게 설계된 진행중인 제3상 시험이다. 각 시험은 치료 경험이 없는 nAMD 환자에 대해 최대 16주 간격으로 투여되는 파리시맙의 유효성, 안전성, 내구성, 및 약동학을 조사하는 글로벌, 다기관, 무작위배정, 활성 대조약-대조, 이중 눈가림, 평행군, 112-주 시험이다.

- 시험명 **[GR40306(TENAYA)] [GR40844(LUCERNE)]** 신생혈관성 연령 관련 황반변성(nAMD)이 있는 환자에서 파리시맙의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 3상, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 활성 대조약-대조 시험
- 시험기간

	GR40306(TENAYA)	GR40844(LUCERNE)
시험기간	2019.02.019. ~ 2019.11.19.	2019.03.11 ~ 2019.11.01
임상 마감일(week 40/44/48)	2020.10.26	2020.10.05
임상 마감일(week 60)	2021.01.19	2020.12.28

- 시험목적

일차 목적	평가변수
최대교정시력(BCVA) 결과에 대한 파리시맙 6 mg 용량의 유리체내 내 주사에 대한 유효성 평가	· 제40, 44, 및 48주 평균 BCVA(시작 거리 4 미터에서 ETDRS 시력표로 측정)의 베이스라인 대비 변화
이차 유효성 목적	평가항목
추가적인 BCVA 결과에 대한 파리시맙의 유효성 평가	· 시간 경과에 따라 BCVA 베이스라인 대비 변화 · 제40, 44, 48주 평균 및 시간 경과에 따라 BCVA에서 베이스라인 대비 ≥15, ≥10, ≥5, 또는 ≥0 글자가 추가된 환자 비율 · 제40, 44, 48주 평균 및 시간 경과에 따라 BCVA에서 베이스라인 대비 ≥15, ≥10, 또는 ≥5 글자 감소를 방지한 환자 비율 · 제40, 44, 48주 평균 및 시간경과에 따라 BCVA에서 베이스라인 대비 ≥15 글자가 추가되거나 ≥84글자인 환자 비율 · 제40, 44, 48주 평균 및 시간경과에 따라 BCVA Snellen 20/40와 동등하거나(BCVA- ETDRS ≥69 글자) 더 나은 환자 비율 · 제40, 44, 48주 평균 및 시간경과에 따라 BCVA Snellen 20/40와 동등하거나(BCVA- ETDRS ≤38 글자) 더 나쁜 환자 비율
시험약 투여 빈도 평가	· 제48, 60, 및 112주에 매8주, 매12주 및 매16주 치료 간격에 대한 파리시맙 군의 환자 비율 · 제48, 60, 및 112주에 시험 약물 주사 횟수
스펙트럼 영역 광간섭 단층촬영(SD-OTC)을 이용하여 해부학적 결과 측정에 대한 파리시맙의 유효성 평가	· 제40, 44, 48주 평균 및 시간경과에 따른 중심황반두께(CST)(내경계막[ILM]-망막색소상피[RPE])의 베이스라인 대비 변화 * CST는 ILM과 RPE 간의 거리로 정의되며(CST[ILM-RPE], 이후 'CST'로 지칭), 중앙 판독 센터 평가에 따라 μm로 측정됨 · 시간 경과에 따라 망막내액이 없는 환자 비율 · 시간 경과에 따라 망막하액이 없는 환자 비율 · 시간 경과에 따라 망막내액 및 망막하액이 없는 환자 비율 · 시간 경과에 따라 색소상피박리가 없는 환자 비율
형광안저 혈관조영술(FFA)을 이용하여 해부학적 결과 측정에 대한 파리시맙의 유효성을 평가	· 제48주 및 112주에서 CNV 병변의 전체 영역의 베이스라인 대비 변화 · 제48주 및 112주에서 누출 전체 영역의 베이스라인 대비 변화
안전성 목적	
파리시맙의 안구 및 전신 안전성 및 내약성 평가	· 안구 이상반응(AE)의 발생률 및 중증도 · 비안구 이상반응의 발생률 및 중증도

- 대상질환 및 피험자수
  - 일반적인 주요 선정기준
    · 50세 이상
  - 시험안 주요 선정기준
    · 치료 경험이 없는, AMD에 이차적으로 발생한 CNV(nAMD)
    · FFA 또는 OCT 로 확인된 CNV 활성과 관련된 중심와하 요소(subfoveal component)가 있는 중심와하 CNV 또는 중심와 주변(juxtafoveal)/중심와 밖(extrafoveal) CNV (CNV 활성은 망막하액, 망막하

과반사성 물질 또는 누출 증거로 정의됨)

· 다음과 같은 특징을 모두 보이는 모든 유형의 CNV 병변(즉, 대부분 전형적, 최소 전형적 또는 잠재적[폴립 모양 맥락막 혈관병 및 망막 혈관종성 증식]):

- 전체 병변 크기(혈액, 위축, 섬유증 및 혈관신생 포함)가 FFA 상 ≤ 9 disc area
- CNV 요소 면적이 FFA 상 총 병변 크기의 ≥ 50%
- 활성 CNV 가 FFA로 확인됨(누출 증거)
- CNV 삼출이 OCT로 확인됨(유체 존재)

· 제1일에 초기 검사 거리 4미터에서 ETDRS 프로토콜을 사용하여 평가 시 BCVA가 78 ~ 24 글자(경계 포함)(20/32 ~ 20/320 근사 Snellen 동등)

- 일반적인 주요 제외기준

· 중대한 전신 상태(예, 암, 감염)

· 조절되지 않는 혈압(수축기 >180 mmHg 및/또는 확장기 >100 mmHg 로 정의)

· 6개월 이내에 뇌졸중(뇌혈관사고) 또는 심근경색

· 임신 또는 수유, 또는 임상시험 중 임신을 계획 중인 경우

- 시험안 주요 제외기준

· 눈 히스토플라즈마증, 외상, 병리적 근시, 혈관양선조, 맥락막 파열 또는 포도막염 등 AMD 외 다른 사유로 인한 CNV

· 시력에 영향을 미치거나 망막내액 또는 망막하액의 존재에 기여하는 AMD와 관련되지 않은 황반 병리 병력

· 스크리닝 시 중심성 장액성 맥락망막병증의 존재

· 황반을 포함한 망막색소상피 파열

· FFA/CFP 상:

- 전체 병변 면적의 > 50% 및/또는 중심와를 포함하는 망막하 출혈
- 전체 병변 면적의 > 50% 및/또는 중심와를 포함하는 섬유증 또는 위축

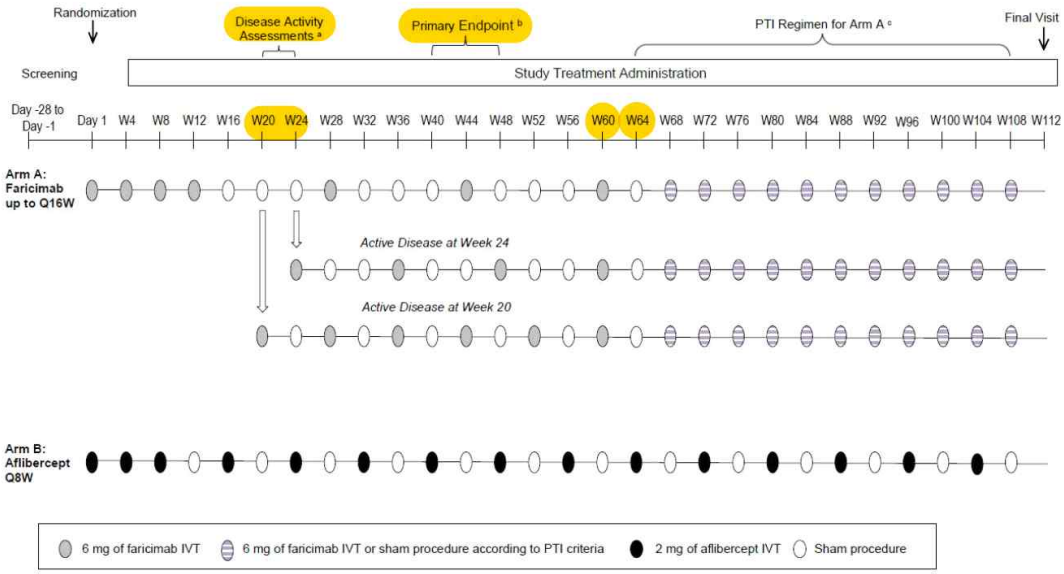
· 시험자의 판단상 시력 개선 가능성을 낮추거나 임상시험 중 의학적 또는 수술적 중재를 요할 수 있는 병발성 안내 질환(예: 약시, 무수정체, 망막 박리, 백내장, 당뇨병성 망막병증 또는 황반병증 또는 견인성 망막전막)

· IVT 투여, 눈주위 약물적 중재, 아르곤 레이저 광응고법, 베르테포르핀 광역학 요법, 다이오드 레이저, 동공 통과 열치료 또는 눈 수술적 중재를 포함하여 이에 국한되지 않는 CNV 또는 유리체황반 인터페이스 이상에 대한 이전 또는 병용 치료

- 약 640명의 환자를 등록하여 2가지 치료군 중 하나에 1:1 비율로 무작위 배정할 것으로 계획하였다.

	GR40844(LUCERNE)	GR40306(TENAYA)	계
무작위 배정	658명	671명	1329명
파리시맙군	331명	334명	665명
애플리버셉트 Q8W군	327명	337명	664명

- 시험약물
  - 대상약물 : 파리시맙(Faricimab)
  - 대조약물 : 애플리버셉트(Aflibercept)
- 시험내용 (투여군, 투여방법(투여경로), 투여기간, 기타)



- 투여군

· A군(최대 Q16W의 파리시맙) :

- 제12주까지 유리체 내 파리시맙 6 mg을 Q4W로 투여한다(4회 주사).
- 제20주에 임상시험계획서에 정의된 질병 활성 평가 후, 활성 질병이 있는 환자들은 해당 방문에 파리시맙을 투여받았고 Q8W 고정 투여 요법을 지속했다(즉 20, 28, 36, 44, 52, 60주에 주사).
  제24주에 임상시험계획서에 정의된 두 번째 질병 활성 평가 후, 활성 질병이 있는 환자들(제20주에 활성 질병이 있었던 환자 제외)은 해당 방문에 파리시맙을 투여받았고, Q12W 고정 투여 요법을 지속했다(즉 24, 36, 48, 60주에 주사).
  임상시험계획서에 정의된 기준에 따라 제20주 및 제24주에 활성 질병이 없었던 환자들은 Q16W 고정 투여 요법으로 파리시맙을 투여받았다(즉 28, 44, 60주에 주사).
  이러한 고정된 파리시맙 투여 요법을 제60주까지 지속했으며, 보충 요법은 허용되지 않았다.
- 제60주(이 치료군의 모든 환자들이 파리시맙을 투여받는 것으로 예정된 때) 이후부터, 모든 환자들은 제108주까지 맞춤 치료 간격(PTI) 투여 요법(Q8W, Q12W 또는 Q16W)에 따라 투여된다. 투여 간격은 OCT, BCVA 및 임상 평가에 기초하여 유지되거나 조정될 수 있다(즉, 4주 증가 또는 4주 또는 8주 감소)

· B군(애플리버셉트 Q8W) : 제8주까지 유리체 내 애플리버셉트 2 mg Q4W(3회 주사)로 투여하고, 이후 제108주까지 유리체 내 애플리버셉트 2 mg Q8W(12회 주사)로 투여한다.

- 치료군 간 눈가림을 유지하기 위해 시험 치료 투여가 없는 시험 방문에 두 치료군 환자 모두 모의(sham) 시술을 받았다.

- 제20주 및 24주 질병 활성 기준

· 제20주 및 24주 활성 질병 결정은 다음과 같은 기준에 부합하는지 여부로 결정한다.

- 이전 두 번의 예정된 방문 시(제20주 평가의 경우 제12주 및 16주, 제24주 평가의 경우 제16주 및 20주) 평균 CST 값과 비교한 CST 증가 > 50 μm **또는**
- 이전 두 번의 예정된 방문 중 기록된 최저 CST 값과 비교한 CST 증가 ≥ 75 μm **또는**
- 이전 두 번의 예정된 방문의 평균 BCVA 값과 비교하여 nAMD 질병 활성에 기인한(시험자가 판단) BCVA 감소 ≥ 5 글자 **또는**
- 이전 두 번의 예정된 방문 중 기록된 최고 BCVA 값과 비교하여 nAMD 질병 활성에 기인한(시험

자가 판단) BCVA 감소 ≥ 10 글자 **또는**

- nAMD 활성에 기인한 새로운 황반 출혈의 존재(시험자가 판단)

· 제24주 추가 고려사항: 제24주에 상기 기준에 부합하지는 않지만 시험자의 판단상 치료가 필요한 유의한 nAMD 질병 활성이 있는 경우, IxRS 를 통한 의뢰자 통지 후 A 군에 무작위배정된 시험대상자는 제24주에 파리시맙 6mg을 투여받고 반복되는 12주 간격 투여를 계속 받았다. 제20주에 질병 활성 기준에 부합하는 A 군에 무작위배정된 시험대상자는 계속 Q8W 투여 일정을 유지하며 제24주에는 투여를 받지 않는다. B 군에 무작위배정된 시험대상자는 Q8W 투여 일정을 유지하며 제24주에 애플리버셉트를 투여받는다.

- 맞춤 투여 간격 질병 활성 기준

· A군의 모든 시험대상자가 파리시맙을 투여받도록 예정된 제60주부터, A군 시험대상자의 시험약 투여 간격은 시험약 투여 방문에 실시한 평가에 기초하여 연장, 감소 또는 유지된다. A군에 대한 PTI 요법 단계 중 시험약 투여 간격에 대한 결정은 아래 표에 설명된 알고리즘에 기초하여 IxRS에 의해 자동으로 계산된다. 이 결정은 시험대상자가 시험약을 투여받는 방문에서 얻은 자료에 기초해 이루어진다. 시험대상자는 파리시맙 투여를 받지 않는 시험 방문에서 가짜 절차를 받는다.

표. 맞춤 투여 간격 알고리즘

투여 간격	기준
간격 4주 증가(최대 Q16W까지)	· 직전 두 번의 시험약 투여 방문의 평균값 대비 CST가 안정적이고[a] CST가 ≥50 μm 증가하지 않음 (시험약 투여 방문의 최저 측정값 대비) **그리고** · 직전 두 번의 시험약 투여 방문의 평균값 대비 BCVA 감소 ≥5글자[b], 그리고 시험약 투여 방문의 최고 측정값 대비 BCVA가 ≥10글자 감소하지 않음[b] **그리고** · 새로운 황반 출혈 없음[c]
간격 감소(최소 Q8W까지) 기준 중 하나에 부합하는 경우, 간격을 4주 줄인다. 두 개 이상의 기준에 부합하거나 한 기준이 새로운 황반 출혈을 포함하는 경우, 간격을 8주 간격으로 줄인다.[d]	· 직전 두 번의 시험약 투여 방문의 평균값 대비 ≥50 μm 또는 시험약 투여 방문의 최저 측정값 대비 ≥75 μm CST 증가 **또는** · 직전 두 번의 시험약 투여 방문의 평균값 대비 BCVA 감소 ≥5글자[b], 또는 시험약 투여 방문의 최고 측정값 대비 BCVA 감소 ≥10글자[b] **또는** · 새로운 황반 출혈[c]
간격 유지	증가 또는 감소 기준에 부합하지 않는 경우

[a] 안정성은 30 μm 미만의 CST 변화로 정의된다.

[b] BCVA 변화는 nAMD 질병 활성에 기인해야 한다(시험자가 판단).

[c] nAMD 활성에 기인한 황반 출혈을 말한다(시험자가 판단).

[d] 투여 간격이 Q16W 에서 Q8W로 8주 감소된 시험대상자는 이 임상시험 중 Q16W 간격으로 돌아갈 수 없다.

- 무작위배정은 다음과 같은 베이스라인 요인으로 층화된다:

· 베이스라인 BCVA 조기 당뇨망막병증 치료 연구팀(ETDRS) 글자 점수(≥74 글자, 73-55 글자, 및 ≤54 글자)

· 저발광 결손(LLD)(<33 글자, 및 ≥33 글자)(Frenkel et al. 2016 수정본)

· 지역(미국과 캐나다, 아시아, 및 기타 국가)

• 통계분석

- 가설

· 일차 유효성 평가항목은 제 40, 44 및 48주의 평균 BCVA 의 베이스라인 대비 변화이다. 일차 비교는 치료 의향(ITT) 모집단에서 애플리버셉트에 대한 파리시맙의 비열등성을 검정하는 것이다. 비열등성 검정은 비열등성 한계 4글자로 0.02485 단측 유의 수준에서 실시한다.

- 귀무가설, H_0: $\mu^{파리시맙} - \mu^{애플리버셉트} \leq -4$글자
- 대립가설, H_a: $\mu^{파리시맙} - \mu^{애플리버셉트} > -4$글자

$\mu^{파리시맙}$ 및 $\mu^{애플리버셉트}$는 각각 파리시맙 최대 Q16W군 및 활성 대조약(애플리버셉트 Q8W)에 대한 제 0, 44 및 48주의 평균 BCVA 의 베이스라인 대비 예상되는 변화이다.

· 비열등성 한계

- 일차 유효성 평가항목인 제40, 44 및 48주의 평균 BCVA 의 베이스라인 대비 변화에 대한 비열등성 가설 검정은 4글자 비열등성 한계를 이용하여 수행된다. 이 비열등성 한계는 MARINA 라니비주맙의 중추적 nAMD 임상시험에서 얻은 자료에 기초하며, ANCHOR 라니비주맙 중추적 nAMD 임상시험과 VIEW1 및 VIEW2 애플리버셉트 중추적 nAMD 임상시험에서 얻은 자료로도 뒷받침된다.
- MARINA 임상시험은 시험대상자 716명을 대상으로 가짜(위약) 대조와 라니비주맙을 비교하였다. 제1년에 MARINA에서, 0.5 mg 라니비주맙 매달 투여 시험대상자는 베이스라인 대비 6.3 글자를 회복한 데 비해 대조군 시험대상자는 11.0 글자 소실을 보였다. 4 글자 비열등성 한계는 MARINA 임상시험에서 가짜 대조에 비해 라니비주맙의 최소 예측 유익성의 약 70%를 보존한다.
- 또한, ANCHOR 임상시험에서는 시험대상자 423명을 대상으로 라니비주맙과 베르테포르핀 광역학 요법 대조를 비교하였다. 제1년에 ANCHOR에서, 0.5 mg 라니비주맙 매달 투여 시험대상자는 베이스라인 대비 11.0 글자를 회복한 데 비해 대조군 시험대상자는 8.5 글자 소실을 보였다.
- VIEW1 및 VIEW2 임상시험에서는 시험대상자 2412 명을 대상으로 여러 용량과 요법의 애플리버셉트와 0.5 mg 라니비주맙 활성 대조를 비교하였다. VIEW1 은 미국 및 캐나다에서 수행되었고, VIEW2 는 유럽, 남미, 중동 및 아시아 태평양 지역에서수행되었다. 제1년에서 VIEW1 및 VIEW2 에서 0.5 mg 라니비주맙 매달 투여를 받은 시험대상자는 각각 베이스라인 대비 8.1 및 9.4 글자 회복을 보였고, 2mg 애플리버셉트 Q8W를 투여받은 시험대상자는 베이스라인 대비 7.9 및 9.4 글자를 회복하여 이런 요법의 임상적 동등성을 입증하였다.
- 비열등성 한계는 임상적 판단 및 통계학적 추론을 근거로 새로운 요법이 활성 대조약보다 수용 불가능할 정도로 열등하지 않다는 결론을 허용하기에 충분히 작아야 한다. 임상적인 측면에서, 투여 간 5글자(ETDRS 1 줄) 감소가 임상적으로 관련있는 것으로 간주되는 점을 고려할 때, 비열등성 한계는 5 글자 미만이어야 한다.

- 시험대상자 수 결정

· 시험대상자 수 결정은 전 세계 등록 단계에 등록된 시험대상자를 근거로 한다. 전 세계 등록 단계에서는 약 640 명의 시험대상자를 등록한다. 시험대상자는 1:1 비율로 무작위배정되어 파리시맙(A군) 또는 애플리버셉트(B군)를 투여받게 된다. 일차 비교는 활성 대조약(애플리버셉트 Q8W)과 파리시맙 최대 Q16W 군 간에 이루어진다.

· 투여군별 약 320명의 시험대상자 수는 다음의 가정하에 치료 의향(ITT) 모집단에서 비열등성 한계 4 글자를 이용하여 제40, 44 및 48 주의 평균 BCVA 의 변화에서 애플리버셉트에 대한 파리시맙의 비열등성을 입증하는 데 >90% 검정력을 제공한다.

- 두 투여군 간 베이스라인 대비 BCVA 평균 변화에 차이가 없음
- 제40, 44 및 48 주의 평균 BCVA의 베이스라인 대비 변화에 대한 표준 편차(SD) 14글자
- Two-sample t-test

- 2.5% 단측 type I 오류율
- 10% 중도탈락율

· 보건 당국의 피드백에 따라 일차 분석에 앞서 수행한 각각의 눈가림되지 않은 독립적인 자료 모니터링 위원회(iDMC) 안전성 검토(총 3번)와 관련하여 0.0001의 명목 제I종 오류 벌점을 취해 0.0497의 집단별 유의 수준으로 유효성 분석이 수행되도록 하였다.

• 결과 : TENAYA(GR40306) 및 LUCERNE(GR40844) 통합 분석

시험집단

- 통합된 ITT 집단에는 시험 TENAYA(n=671) 및 LUCERNE(n=658)에서 글로벌 등록 단계 동안 무작위배정된 환자 총 1329명 및 시험 치료를 1회 이상 투여받은 환자 1326명(664명은 파리시맙을 투여받음)이 포함되었다; 각 시험의 각 군 환자의 >99%가 투여받았다. TENAYA(95.7%) 및 LUCERNE(95.7%;)에서 대다수의 환자들이 제48주에 시험에 남아있었다.
- 제48주 전 시험 눈의 치료 중단 원인은 치료군 간에 그리고 시험 간에 비슷했다. 통합된 ITT 집단에서, 조기 시험 치료 중단의 주요 원인은 환자 중단(2.0%), 사망(0.9%) 및 추적관찰 실패(0.5%)였다.

인구 통계학적 특성 및 베이스라인 눈 특성

- 베이스라인 시 인구 통계 및 안구 특성은 각 시험 내의 치료군 전반에 걸쳐, 그리고 시험 간에 대체로 동등하였다.
- 무작위배정 시의 평균 연령은 치료군 및 시험 전반에서 76세가량이었고 환자는 시험 2건 모두에서 대부분 여성(60%가량) 및 백인(80%를 넘음)이었으며, 이는 nAMD에 대한 역학 자료와 일관되었다.
- 통합된 ITT 집단에서, 파리시맙 및 애플리버셉트 군 각각 베이스라인에 평균 BCVA 값은 60.0 및 60.2 글자였고 베이스라인에 평균 LLD 값은 25.1 및 25.9 글자였다. CST 베이스라인 평균은 파리시맙 군에서 356.8 μm였고 애플리버셉트 군에서 357.5 μm였다.

유효성 결과

<일차분석>

- 일차 유효성 평가변수: 제40/44/48주에 베이스라인 시 대비 BCVA의 변화

· TENAYA 및 LUCERNE는 모두 일차 평가변수의 비열등성을 충족했다. 파리시맙 투여 환자들은 파리시맙과 애플리버셉트 군 간 보정된 평균 차이에 대한 95.03% 신뢰 구간의 하한이 -4 글자보다 컸기 때문에, 애플리버셉트 투여 환자에 비해 제40/44/48주 BCVA의 베이스라인 대비 평균 변화가 열등하지 않았다. 일차 유효성 결과는 두 시험에서 일치했다.

- **TENAYA ITT** 집단 : 베이스라인 시 대비 BCVA의 보정된 평균 변화는 제40/44/48주에 파리시맙군의 경우 5.8글자였고 애플리버셉트군의 경우 5.1글자였으며, 애플리버셉트군과 비교했을 때 파리시맙군 간의 차이는 0.7글자(95.03% 신뢰 구간[CI]: -1.1, 2.5)였다.
- **LUCERNE ITT** 집단 : 베이스라인 시 대비 BCVA의 보정된 평균 변화는 제40/44/48주에 파리시맙군 및 애플리버셉트군 모두 6.6글자였으며, 애플리버셉트군과 비교했을 때 파리시맙군 간의 차이는 0.0글자(95.03% CI: -1.7, 1.8)였다.
- 통합된 ITT 집단 : 제40/44/48주 BCVA의 베이스라인 대비 보정된 평균 변화는 파리시맙 및 애플리버셉트 군에서 각각 6.2 및 5.9 글자였다; 애플리버셉트 군과 비교했을 때 파리시맙 군과의 차이는 0.4 글자였다(95% CI: -0.9, 1.6).

Table 10 Change from Baseline in BCVA in the Study Eye from the Individual and Pooled Phase III nAMD Studies at Week 40/44/48: MMRM Method (Primary Estimand) (ITT Population)

Visit Statistics	GR40306 (TENAYA) (N=671) Faricimab 6 mg (N=334)	 Aflibercept 2 mg (N=337)	GR40844 (LUCERNE) (N=658) Faricimab 6 mg (N=331)	 Aflibercept 2 mg (N=327)	Pooled (TENAYA and LUCERNE) (N=1329) Faricimab 6 mg (N=665)	 Aflibercept 2 mg Q8W (N=664)
Average of Weeks 40, 44 and 48						
n	292	300	302	291	594	591
Adjusted Mean (SE)	5.8 (0.64)	5.1 (0.64)	6.6 (0.64)	6.6 (0.64)	6.2 (0.45)	5.9 (0.45)
95% CI for Adjusted Mean	(4.6, 7.1)	(3.9, 6.4)	(5.3, 7.8)	(5.3, 7.8)	(5.3, 7.1)	(5.0, 6.7)
Difference in Adjusted Means (SE)	0.7 (0.91)		0.0 (0.91)		0.4 (0.64)	
95% CI for Difference in Adjusted Means	(-1.1, 2.5)		(-1.7, 1.8)		(-0.9, 1.6)	

· 보충분석

- TENAYA 및 LUCERNE 모두에서 베이스라인 시 대비 BCVA의 평균 변화는 ITT 집단과 PP 집단 간에 일관되었으며 결측 자료와 COVID-19 팬데믹이 해당 시험에 미칠 수 있는 영향을 다루기 위해, 그리고 병발 사건 및 결측 자료와 관련한 서로 다른 처리 전략에 따른 주된 분석 결과의 완건성을 평가하기 위해 시행한 복수의 보충 및 민감도 분석으로 뒷받침되었다. 모든 부가적인 분석에 대한 결과는 서로 다른 병발 사건 및 결측 자료 처리 전략 전반에서 일관되었으며 일차 분석을 뒷받침하였다.

TENAYA

Table 8 Change from Baseline in BCVA in the Study Eye Averaged over Week 40/44/48

	Faricimab 6 mg (N=334) Adjusted Mean (95% CI)	Afilbercept 2 mg (N=337) Adjusted Mean (95% CI)	Difference in Adjusted Means (95% CI)
Primary Analysis – MMRM Method			
ITT population	5.8 (4.6, 7.1)	5.1 (3.9, 6.4)	0.7 (−1.1, 2.5)[a]
Sensitivity Analysis – LOCF: MMRM Method			
ITT population	5.9 (4.6, 7.1)	5.1 (3.9, 6.3)	0.7 (−1.0, 2.5)
Supplementary Analyses			
PP analysis – MMRM method PP population	5.9 (4.5, 7.2)	5.6 (4.2, 6.9)	0.3 (−1.6, 2.2)
Analysis of Treatment Policy Strategy for All Intercurrent Events – MMRM method ITT population	5.7 (4.4, 6.9)	5.0 (3.8, 6.3)	0.6 (−1.2, 2.4)
Analysis of Hypothetical Strategy for All Intercurrent Events – MMRM method ITT population	5.8 (4.6, 7.1)	5.1 (3.9, 6.4)	0.7 −1.1, 2.5)
Trimmed Mean Analysis – ANCOVA method ITT population	7.9	7.5	0.4 (−1.2, 1.9)
ANCOVA Analysis – ITT population	4.6 (2.8, 6.4)	4.3 (2.5, 6.1)	0.3 −1.5, 2.2)
Multiple Imputation Analysis – ANCOVA method ITT population	4.9 (3.2, 6.6)	3.9 (2.2, 5.6)	1.0 (−0.8, 2.8)

LUCERNE

Table 8 Change from Baseline in BCVA in the Study Eye Averaged Over Week 40/44/48

	Faricimab 6 mg (N=331) Adjusted Mean (95% CI)	Afilbercept 2 mg (N=327) Adjusted Mean (95% CI)	Difference in Adjusted Means (95% CI)
Primary Analysis – MMRM method			
ITT population	6.6 (5.3, 7.8)	6.6 (5.3, 7.8)	0.0 (−1.7, 1.8)[a]
Sensitivity Analysis – LOCF: MMRM method			
ITT population	6.8 (5.5, 8.0)	6.6 (5.4, 7.9)	0.1 (−1.6, 1.9)
Supplementary Analyses			
PP Analysis – MMRM method PP population	6.6 (5.2, 7.9)	6.7 (5.3, 8.0)	−0.1 (−2.0, 1.8)
Analysis of Treatment Policy Strategy for All Intercurrent Events – MMRM method ITT population	6.4 (5.2, 7.7)	6.6 (5.3, 7.8)	−0.1 (−1.9, 1.6)
Analysis of Hypothetical Strategy for All Intercurrent Events – MMRM method ITT population	6.7 (5.4, 7.9)	6.5 (5.3, 7.7)	0.2 (−1.6, 1.9)
Trimmed Mean Analysis – ANCOVA method ITT population	9.2	9.4	−0.16 (−1.7, 1.4)
ANCOVA Analysis – ITT population ITT population	6.3 (4.6, 8.0)	6.5 (4.8, 8.3)	−0.2 −2.1, 1.6)
Multiple Imputation Analysis – ANCOVA method ITT population	6.2 (4.6, 7.9)	6.5 (4.8, 8.2)	−0.2 (−2.0, 1.5)

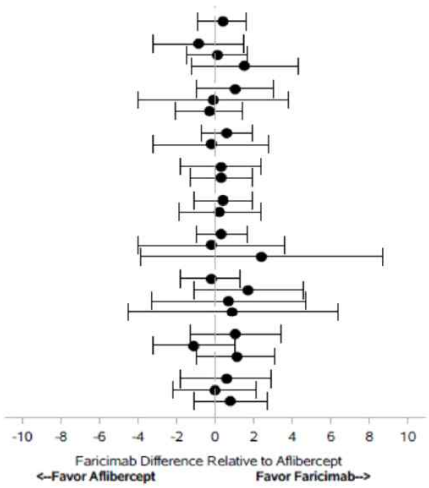
· BCVA 하위군 분석

- 통합된 ITT 집단에서, 두 치료 그룹 간 제40/44/48주 BCVA의 보정된 평균 변화 차이는 모든 하위군 간에 일치했으며 전체 집단과 일치했다. 개별 시험에 대해 하위군 분석에서 같은 소견이 관찰되었다.

Figure 16 Pooled Phase III nAMD Studies: Forest Plot of Change from Baseline in BCVA in the Study Eye at Week 40/44/48: MMRM Method (Primary Estimand) (ITT Population)

Subgroup Forest Plot of Change from Baseline in BCVA in the Study Eye average over Week 40,44 and 48: MMRM Method (Primary Estimand), Intent-to-Treat Population
Protocol: GR40306 & GR40844
Clinical Cutoff Date: TENAYA 26OCT2020 and LUCERNE 05OCT2020

	Faricimab 6 mg N	Faricimab 6 mg Adjusted Mean	Aflibercept 2 mg N	Aflibercept 2 mg Adjusted Mean	Difference Adjusted Mean 95% CI
All Patients	594	6.2	591	5.9	0.4 (-0.9, 1.6)
Baseline BCVA					
>=74 letters	87	1.9	85	2.8	-0.9 (-3.2, 1.5)
73-55 letters	341	5.5	334	5.5	0.1 (-1.5, 1.7)
<=54 letters	166	9.7	172	8.2	1.5 (-1.2, 4.3)
Region					
US & Canada	285	6.5	290	5.5	1.0 (-1.0, 3.0)
Asia	57	7.1	56	7.2	-0.1 (-4.0, 3.8)
Rest of the World	252	5.8	245	6.1	-0.3 (-2.1, 1.4)
Low-Luminance Deficit					
<33 letters	423	7.4	422	6.8	0.6 (-0.7, 1.9)
>=33 letters	165	3.4	165	3.5	-0.2 (-3.2, 2.8)
Age					
<75 years	267	7.3	232	7.0	0.3 (-1.8, 2.4)
>=75 years	327	5.4	359	5.1	0.3 (-1.3, 1.9)
Gender					
Female	353	6.1	346	5.7	0.4 (-1.1, 1.9)
Male	241	6.4	245	6.2	0.2 (-1.9, 2.4)
Race					
White	515	6.0	507	5.7	0.3 (-1.0, 1.7)
Asian	60	6.8	59	7.0	-0.2 (-4.0, 3.6)
Other	19	9.7	25	7.3	2.4 (-3.9, 8.7)
CNV lesion subtype					
Occult	312	4.8	280	5.1	-0.2 (-1.8, 1.3)
Classic	161	9.1	162	7.4	1.7 (-1.1, 4.6)
Minimally Classic	54	6.0	53	5.3	0.7 (-3.3, 4.7)
RAP	27	3.8	35	2.9	0.9 (-4.5, 6.4)
CNV lesion size					
<1 mm2	138	8.3	130	7.3	1.0 (-1.3, 3.4)
1-3 mm2	197	6.5	203	7.6	-1.1 (-3.2, 1.0)
>3 mm2	253	4.8	248	3.7	1.1 (-1.0, 3.1)
Total CNV lesion area					
<1 mm2	110	8.1	107	7.6	0.6 (-1.8, 2.9)
1-3 mm2	180	6.9	185	6.9	-0.0 (-2.2, 2.1)
>3 mm2	297	5.2	288	4.5	0.8 (-1.1, 2.7)

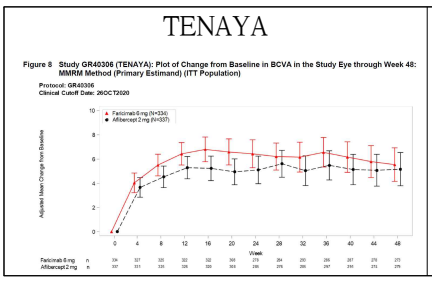
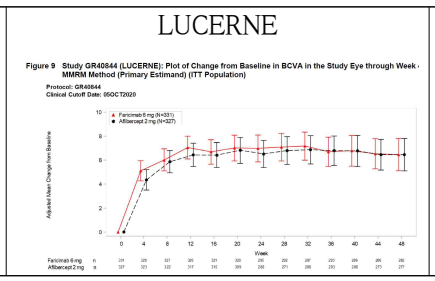
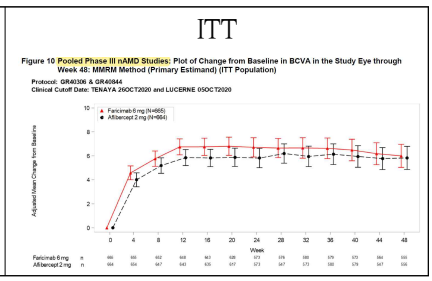


(이차 평가변수)

- 시간의 경과에 따른 BCVA의 베이스라인 대비 변화

· 시간 경과에 따른 BCVA의 베이스라인 대비 보정된 평균 변화는 TENAYA 및 LUCERNE 둘 모두에서 파리시맙과 애플리버셉트 군 간에 비슷했다. 결과들은 시험에서 일치했다.

· 통합된 ITT 집단에서, 시간 경과에 따른 BCVA의 베이스라인 대비 보정된 평균 변화는 치료군 간에 비슷했다.

TENAYA	LUCERNE	ITT
		

- 제40/44/48주 BCVA에서 베이스라인 대비 ≥15 또는 ≥10 글자가 추가된 환자 비율

· TENAYA 및 LUCERNE 둘 모두, 파리시맙 투여 환자의 보정된 비율은 제40/44/48주에 베이스라인 대비 ≥15 글자가 추가된 애플리버셉트 투여 환자와 비슷했다. 결과는 시험 간에 일치했다.

· 통합된 ITT 집단에서, 파리시맙 및 애플리버셉트 군 각각 환자의 20.1% 및 19.0%가 제40/44/48주 BCVA 점수에서 베이스라인 대비 ≥15 글자가 추가되었다; 군들 간의 차이는 1.1%(95% CI: -3.2%, 5.4%)였다.

· 비슷하게, 제40/44/48주 BCVA 점수에서 베이스라인 대비 ≥10 글자가 추가된 환자의 보정된 비율은 TENAYA 및 LUCERNE 치료군에서 비슷했으며, 시험 간에 일치했다.

TENAYA

Table 10 Proportion of Patients Gaining Letters by Category in BCVA from Baseline in the Study Eye Averaged over Week 40/44/48: CMH Method (ITT Population)

		Faricimab 6 mg (N=334)	Aflibercept 2 mg (N=337)	Difference in CMH Weighted % Faricimab vs. Aflibercept
Gaining Letters by Category				
Gaining ≥ 15 Letters in BCVA from Baseline	CMH weighted estimate (95% CI)	20.0% (15.6%, 24.4%)	15.7% (11.9%, 19.6%)	4.3% (−1.6%, 10.1%)
Gaining ≥ 10 Letters in BCVA from Baseline	CMH weighted estimate (95% CI)	37.1% (31.7%, 42.4%)	31.7% (26.7%, 36.8%)	5.4% (−2.0%, 12.7%)
Gaining ≥ 5 Letters in BCVA from Baseline	CMH weighted estimate (95% CI)	59.2% (53.7%, 64.7%)	58.0% (52.6%, 63.5%)	1.2% (−6.6%, 8.9%)
Gaining ≥ 0 Letters in BCVA from Baseline	CMH weighted estimate (95% CI)	75.6% (70.8%, 80.3%)	76.8% (72.1%, 81.4%)	−1.2% (−7.9%, 5.4%)

LUCERNE

Table 10 Proportion of Patients Gaining Letters by Category in BCVA from Baseline the Study Eye Averaged Over Week 40/44/48: CMH Method (ITT Population)

		Faricimab 6 mg (N=331)	Aflibercept 2 mg (N=327)	Difference in CMH Weighted % Faricimab vs. Aflibercept
Gaining Letters by Category				
Gaining ≥ 15 Letters in BCVA from Baseline	CMH weighted estimate (95% CI)	20.2% (15.9%, 24.6%)	22.2% (17.7%, 26.8%)	−2.0% (−8.3%, 4.3%)
Gaining ≥ 10 Letters in BCVA from Baseline	CMH weighted estimate (95% CI)	39.2% (34.1%, 44.4%)	35.8% (30.6%, 40.9%)	3.4% (−3.9%, 10.7%)
Gaining ≥ 5 Letters in BCVA from Baseline	CMH weighted estimate (95% CI)	60.5% (55.2%, 65.7%)	59.4% (53.9%, 64.9%)	1.0% (−6.6%, 8.6%)
Gaining ≥ 0 Letters in BCVA from Baseline	CMH weighted estimate (95% CI)	82.2% (77.9%, 86.4%)	79.1% (74.5%, 83.6%)	3.1% (−3.1%, 9.3%)

- 제40/44/48주에 BCVA에서 베이스라인 대비 ≥15 글자 감소를 방지한 환자 비율

· TENAYA 및 LUCERNE 둘 모두, 파리시맙 투여 환자의 보정된 비율은 제40/44/48주에 BCVA 점수에서 베이스라인 대비 ≥15 글자 감소를 방지한 애플리버셉트 투여 환자와 비슷했다. 결과는 시험 간에 일치했다.

· 통합된 ITT 집단에서, 파리시맙 및 애플리버셉트 군 각각 환자의 95.6% 및 95.7%가 제40/44/48주에 BCVA 점수에서 베이스라인 대비 ≥15 글자 감소를 방지했다; 치료군 간의 차이는 -0.1%(95% CI: -2.4%, 2.1%)였다.

TENAYA

Table 11 Proportion of Patients Avoiding Loss of Letters by Category in the Study Eye BCVA Averaged over Week 40/44/48: CMH Method (ITT Population)

		Faricimab 6 mg (N=334)	Aflibercept 2 mg (N=337)	Difference in CMH Weighted % Faricimab vs. Aflibercept
Avoiding Loss of Letters by Category				
Avoiding a Loss of ≥ 15 Letters in BCVA from Baseline	CMH weighted estimate (95% CI)	95.4% (93.0%, 97.7%)	94.1% (91.5%, 96.7 %)	1.3% (−2.2%, 4.8%)
Avoiding a Loss of ≥ 10 Letters in BCVA from Baseline	CMH weighted estimate (95% CI)	91.6% (88.6%, 94.7%)	92.0% (89.1%, 95.0%)	−0.4% (−4.6%, 3.9%)
Avoiding a Loss of ≥ 5 Letters in BCVA from Baseline	CMH weighted estimate (95% CI)	88.0% (84.3%, 91.6%)	86.8% (83.0%, 90.5%)	1.2% (−4.0%, 6.4%)

LUCERNE

Table 11 Proportion of Patients Avoiding Loss of Letters by Category in the Study Eye BCVA Averaged Over Week 40/44/48: CMH Method (ITT Population)

		Faricimab 6 mg (N=331)	Aflibercept 2 mg (N=327)	Difference in CMH Weighted % Faricimab vs. Aflibercept
Avoiding Loss of Letters by Category				
Avoiding a Loss of ≥ 15 Letters in BCVA from Baseline	CMH weighted estimate (95% CI)	95.8% (93.6%, 98.0%)	97.3% (95.5%, 99.1%)	−1.5% (−4.4%, 1.3%)
Avoiding a Loss of ≥ 10 Letters in BCVA from Baseline	CMH weighted estimate (95% CI)	93.8% (91.1%, 96.4%)	94.6% (92.2%, 97.1%)	−0.9% (−4.5%, 2.8%)
Avoiding a Loss of ≥ 5 Letters in BCVA from Baseline	CMH weighted estimate (95% CI)	91.2% (88.0%, 94.3%)	88.5% (85.0%, 92.0%)	2.6% (−2.1%, 7.3%)

- 시간 경과에 따라 BCVA에서 베이스라인 대비 ≥15 글자 추가 또는 ≥15 글자 감소를 방지한 환자 비율

· TENAYA 및 LUCERNE 둘 모두, 제48주까지 시간 경과에 따라 BCVA에서 베이스라인 대비 ≥15 글자 추가 또는 ≥15 글자 감소를 방지한 파리시맙 투여 환자 및 애플리버셉트 투여 환자의 보정된 비율은 비슷했다. 결과는 시험 간에 일치했다. 통합된 ITT 집단에서의 결과도 비슷했다.

Figure 11 Pooled Phase III nAMD Studies: Proportion of Patients Gaining ≥15 Letters in BCVA from Baseline in the Study Eye over Time through Week 48: CMH Method (Primary Estimand) (ITT Population)

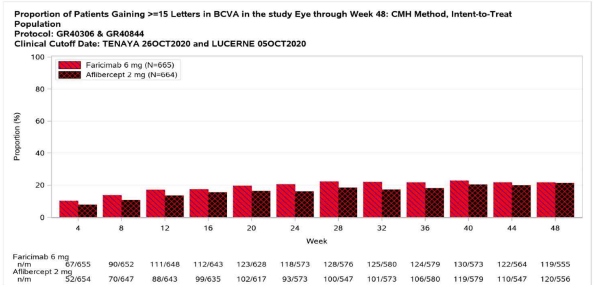
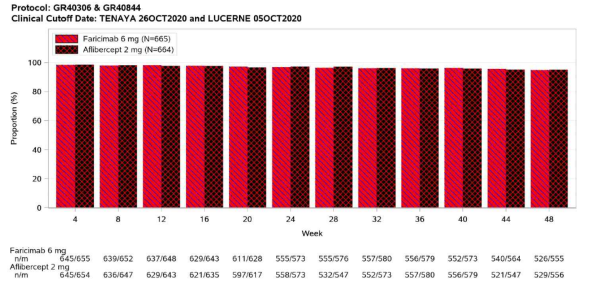


Figure 12 Pooled Phase III nAMD Studies: Proportion of Patients Avoiding a Loss of ≥15 Letters in BCVA from Baseline in the Study Eye over Time through Week 48: CMH Method (Primary Estimand) (ITT Population)



- 제48주에 Q8W, Q12W, 또는 Q16W 치료 간격에 대한 파리시맙 군의 환자 비율

· 제48주에 TENAYA 및 LUCERNE에서 각각 환자의 79.7% 및 77.8%가, 파리시맙 투여 군에서 Q12W 또는 Q16W 고정 투여 요법을 받았다. 48주에 통합된 ITT 집단에서, 파리시맙 투여 군 환자의 78.8%가 Q12W 또는 Q16W 고정 투여 요법을 받았다. 백분율은 파리시맙 군에 무작위 배정되어 제48주에 시험을 중단하지 않은 환자 수에 기반하였다.

- TENAYA 제48주 : Q8W - 20.3%, Q12W - 34.0%, **Q16W - 45.7%**
- LUCERNE 제48주 : Q8W - 22.2%, Q12W - 32.9%, **Q16W - 44.9%**
- 통합된 ITT 집단, 제48주 : Q8W- 21.2%, Q12W - 33.4%, Q16W - 45.3%

Table 15 Proportion of Patients in the Faricimab Arm from the Individual and Pooled Phase III nAMD Studies on a Q8W, Q12W, and Q16W Treatment Interval Among Those Completing Week 20/24 and Week 48

Protocol: GR40306 & GR40844
Clinical Cutoff Date: TENAYA 26OCT2020 and LUCERNE 05OCT2020

	GR40306(TENAYA)		GR40844(LUCERNE)		Pooled(TENAYA and LUCERNE)	
	Faricimab 6 mg (N=334)		Faricimab 6 mg (N=331)		Faricimab 6 mg (N=665)	
Visit	Proportion n(%)	%95 CI of Proportion	Proportion n(%)	%95 CI of Proportion	Proportion n(%)	%95 CI of Proportion
Weeks 20 and 24*						
N	325		326		651	
Q8W	68 (20.9%)	16.5%, 25.4%	75 (23.0%)	18.4%, 27.6%	143 (22.0%)	18.8%, 25.1%
Q12W	109 (33.5%)	28.4%, 38.7%	110 (33.7%)	28.6%, 38.9%	219 (33.6%)	30.0%, 37.3%
Q16W	148 (45.5%)	40.1%, 51.0%	141 (43.3%)	37.9%, 48.6%	289 (44.4%)	40.6%, 48.2%
Week 48						
N	315		316		631	
Q8W	64 (20.3%)	15.9%, 24.8%	70 (22.2%)	17.6%, 26.7%	134 (21.2%)	18.0%, 24.4%
Q12W	107 (34.0%)	28.7%, 39.2%	104 (32.9%)	27.7%, 38.1%	211 (33.4%)	29.8%, 37.1%
Q16W	144 (45.7%)	40.2%, 51.2%	142 (44.9%)	39.4%, 50.4%	286 (45.3%)	41.4%, 49.2%

- 제40/44/48주에 CST의 베이스라인 대비 변화

· TENAYA 및 LUCERNE 둘 모두, 파리시맙 및 애플리버셉트 군 환자는 제40/44/48주에 CST의 베이스라인 대비 감소가 비슷했다. 결과는 시험 간에 일치했다.

· 통합된 ITT 집단에서, 제40/44/48주에 CST의 베이스라인 대비 보정된 평균 변화는 파리시맙 및 애플리버셉트 군에서 각각 -137.0 및 -130.1 μm였다; 치료군 간의 차이는 -7.0 μm(95% CI: -12.8, -1.1)였다.

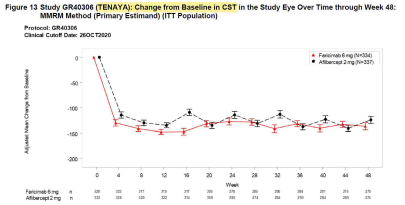
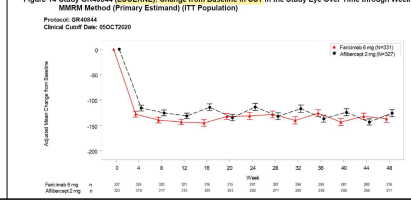
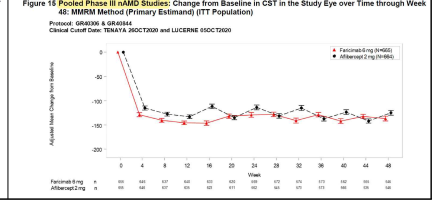
Table 16 Change from Baseline in CST in the Study Eye at Week 40/44/48 in Individual and Pooled Phase III nAMD Studies: MMRM Method (Primary Estimand) (ITT Population)

Protocol: GR40306 & GR40844
Clinical Cutoff Date: TENAYA 26OCT2020 and LUCERNE 05OCT2020

	GR40306(TENAYA)		GR40844(LUCERNE)		Pooled(TENAYA and LUCERNE)	
Visit Statistics	Faricimab 6 mg (N=334)	Aflibercept 2 mg (N=337)	Faricimab 6 mg (N=331)	Aflibercept 2 mg (N=327)	Faricimab 6 mg (N=665)	Aflibercept 2 mg (N=664)
Average of Weeks 40, 44 and 48						
n	291	297	299	287	590	584
Adjusted Mean (SE)	-136.8 (2.97)	-129.4 (2.96)	-137.1 (3.02)	-130.8 (3.05)	-137.0 (2.11)	-130.1 (2.12)
95% CI for Adjusted Mean	(-142.6, -131.0)	(-135.2, -123.5)	(-143.1, -131.2)	(-136.8, -124.8)	(-141.2, -132.9)	(-134.2, -125.9)
Difference in Adjusted Means (SE)	-7.4 (4.19)		-6.4 (4.30)		-7.0 (2.99)	
95% CI for Difference in Adjusted Means	(-15.7, 0.8)		(-14.8, 2.1)		(-12.8, -1.1)	

- 시간 경과에 따른 CST(ILM-RPE)의 베이스라인 대비 변화

· TENAYA 및 LUCERNE 모두, 파리시맙 및 애플리버셉트 군 환자는 시간 경과에 따른 CST의 베이스라인 대비 감소가 비슷했다. 결과는 시험 간에 일치했다.

TENAYA	LUCERNE	Pooled nAMD
		

(탐색적 평가변수)

- **NEI VFQ-25를 이용한 환자 보고 시력 관련 기능 및 QoL**

· TENAYA 및 LUCERNE 둘 모두, 파리시맙 투여 환자는 애플리버셉트 투여 환자와 제24주 및 제48주에 NEI VFQ-25 종합 점수의 베이스라인 대비 보정된 평균 변화가 비슷했다. 결과는 시험 간에 일치했다.

· 통합된 ITT 집단에서, 재48주에 NEI VFQ-25 종합 점수의 베이스라인 대비 보정된 평균(SE) 변화는 파리시맙 및 애플리버셉트 군에서 각각 4.4(0.41) 및 4.1(0.41) 점이었다; 파리시맙과 애플리버셉트 군 간의 차이는 0.3(95% CI: -0.9, 1.4)점이었다. TENAYA의 애플리버셉트 군을 제외한 전체에서, 임상적으로 의미있는 4점 변화에 대한 역치(Suner et al. 2009)를 초과했다. 이러한 역치의 경우 15글자의 BCVA 개선에 상응하는 임상적으로 유의미한 정도의 NEI VFQ-25 복합 점수 개선에 해당한다.

Table 17 Change from Baseline in NEI VFQ-25 Composite Score Over Time in Individual and Pooled Phase III nAMD Studies: MMRM Method (Primary Estimand) (ITT Population)

Protocol: GR40306 & GR40844
Clinical Cutoff Date: TENAYA 26OCT2020 and LUCERNE 05OCT2020

	GR40306 (TENAYA)		GR40844 (LUCERNE)		Pooled (TENAYA and LUCERNE)	
Visit Statistics	Faricimab 6 mg (N=334)	Aflibercept 2 mg (N=337)	Faricimab 6 mg (N=331)	Aflibercept 2 mg (N=327)	Faricimab 6 mg (N=665)	Aflibercept 2 mg (N=664)
Baseline						
n	334	336	330	324	664	660
Mean (SE)	78.5 (0.84)	80.3 (0.81)	76.7 (0.89)	77.7 (0.86)	77.6 (0.61)	79.0 (0.59)
Week 24						
n	286	295	301	283	587	578
Adjusted Mean (SE)	4.0 (0.52)	3.2 (0.51)	3.8 (0.55)	3.8 (0.56)	3.9 (0.38)	3.5 (0.38)
95% CI for Adjusted Mean	(3.0, 5.0)	(2.2, 4.2)	(2.7, 4.8)	(2.7, 4.9)	(3.1, 4.6)	(2.8, 4.3)
Difference in Adjusted Means (SE)	0.8 (0.73)		-0.1 (0.79)		0.3 (0.54)	
95% CI for Difference in Adjusted Means	(-0.6, 2.2)		(-1.6, 1.5)		(-0.7, 1.4)	
Week 48						
n	272	277	276	273	548	550
Adjusted Mean (SE)	4.5 (0.58)	2.8 (0.58)	4.2 (0.57)	5.4 (0.58)	4.4 (0.41)	4.1 (0.41)
95% CI for Adjusted Mean	(3.4, 5.7)	(1.7, 3.9)	(3.1, 5.3)	(4.3, 6.6)	(3.6, 5.2)	(3.3, 4.9)
Difference in Adjusted Means (SE)	1.7 (0.82)		-1.2 (0.81)		0.3 (0.58)	
95% CI for Difference in Adjusted Means	(0.1, 3.3)		(-2.8, 0.4)		(-0.9, 1.4)	

<제60주 분석>

nAMD를 대상으로 연장된 파리시맙의 고정 투여 간격을 뒷받침하기 위해 TENEYA 및 LUCERNE에서 제60주 임상시험용 방문까지의 자료를 평가하였다. 제60주 방문에, 유효성 평가는 투여 전에 수행되었으며, 이로써 전체 3주기의 Q16W 및 전체 4주기의 Q12W 파리시맙 치료 결과 평가할 수 있었다. 전반적으로 제60주까지 모든 환자에 대해 완료된 자료를 근거로 한 핵심적인 유효성 분석에서 나온 결과는 일차 분석(제48주)의 결과 및 결론과 일관되었고 이를 뒷받침한다.

- 환자 분포 및 중단 이유

· 통합된 ITT 집단에서, TENAYA 및 LUCERNE의 글로벌 등록 단계 중 무작위 배정된 1329명의 환자들 중, 파리시맙 군(93.5%) 및 애플리버셉트 군(94.1%) 환자 대다수가 제60주에 시험에 남아있었다.

· 제60주 전 시험 눈의 시험 치료 중단 원인은 치료군 간에 비슷했으며, 통합된 ITT 집단에서 주요 원인

은 시험대상자 중단(3.0%), 이상반응(1.6%), 및 사망(1.4%)이었다.

- 일차 평가변수 : 제52/56/60주에 BCVA의 베이스라인 대비 변화

· TENAYA 및 LUCERNE 둘 모두, 파리시맙 군에서 제52, 56, 및 60주 평균(이후 제52/56/60주로 지칭) BCVA의 베이스라인 대비 보정된 평균 변화는 애플리버셉트 군과 비슷했다. 결과는 제40/44/48주에 관찰된 결과와 일치했으며 이를 뒷받침하며, 시험에서 재현이 가능했다.

· 제52/56/60주에, 파리시맙과 애플리버셉트 군 간 BCVA의 베이스라인 대비 보정된 평균 변화 차이는 TENAYA에서 0.7(95% CI: -1.2, 2.7)였고 LUCERNE에서 -0.6(95% CI: -2.4, 1.3)이었다. 통합된 ITT 집단에서, 제52/56/60주에 치료군 간의 차이는 0.1(95% CI: -1.2, 1.4)이었다.

· 보충 분석 : TENAYA 및 LUCERNE 둘 모두, 제52/56/60주에 BCVA의 베이스라인 대비 변화는 ITT와 PP 집단 간에 일치했으며 여러 보충 분석으로 뒷받침되었다.

Table 19 Change from Baseline in BCVA in the Study Eye from the Individual and Pooled Phase III nAMD Studies at Week 40/44/48 and at Week 52/56/60: MMRM Method (Primary Estimand) (ITT Population)

	GR40306 (TENAYA) (N = 671)		GR40844 (LUCERNE) (N = 658)		Pooled (TENAYA and LUCERNE) (N = 1329)	
Visit Statistics	Faricimab 6 mg (N=334)	Aflibercept 2 mg (N=337)	Faricimab 6 mg (N=331)	Aflibercept 2 mg (N=327)	Faricimab 6 mg (N=665)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=664)
Average of Weeks 40, 44 and 48						
n [a]	292	300	302	291	594	591
Adjusted Mean (SE)	5.8 (0.64)	5.1 (0.64)	6.6 (0.64)	6.6 (0.64)	6.2 (0.45)	5.9 (0.45)
95% CI for Adjusted Mean	(4.6, 7.1)	(3.9, 6.4)	(5.3, 7.8)	(5.3, 7.8)	(5.3, 7.1)	(5.0, 6.7)
Difference in Adjusted Means (SE)	0.7 (0.91)		0.0 (0.91)		0.4 (0.64)	
95% CI for Difference in Adjusted Means	(-1.1, 2.5)		(-1.7, 1.8)		(-0.9, 1.6)	
Average of Weeks 52, 56 and 60						
n [a]	277	283	289	276	566	559
Adjusted Mean (SE)	5.4 (0.70)	4.6 (0.70)	6.6 (0.65)	7.1 (0.66)	6.0 (0.48)	5.9 (0.48)
95% CI for Adjusted Mean	(4.0, 6.8)	(3.3, 6.0)	(5.3, 7.9)	(5.8, 8.4)	(5.0, 6.9)	(4.9, 6.8)
Difference in Adjusted Means (SE)	0.7 (0.99)		-0.6 (0.93)		0.1 (0.68)	
95% CI for Difference in Adjusted Means	(-1.2, 2.7)		(-2.4, 1.3)		(-1.2, 1.4)	

Table 20 Summary of Change from Baseline in BCVA in the Study Eye from the Individual and Pooled Phase III nAMD Studies at Week 52/56/60: ITT Population and Select Supplementary Analyses

	GR40306 (TENAYA) (N = 671)			GR40844 (LUCERNE) (N = 658)			POOLED (TENAYA and LUCERNE) (N = 1329)		
	Faricimab 6 mg Adjusted Mean (SE) (95% CI)	Aflibercept 2 mg Adjusted Mean (SE) (95% CI)	Difference in Adjusted Means (SE) (95% CI)	Faricimab 6 mg Adjusted Mean (SE) (95% CI)	Aflibercept 2 mg Adjusted Mean (SE) (95% CI)	Difference in Adjusted Means (SE) (95% CI)	Faricimab 6 mg Adjusted Mean (SE) (95% CI)	Aflibercept 2 mg Adjusted Mean (SE) (95% CI)	Difference in Adjusted Means (SE) (95% CI)
Main Analysis – MMRM Method									
ITT Population	5.4 (0.70) (4.0, 6.8)	4.6 (0.70) (3.3 6.0)	0.7 (0.99) (–1.2, 2.7)	6.6 (0.65) (5.3, 7.9)	7.1 (0.66) (5.8, 8.4)	–0.6 (0.93) (–2.4, 1.3)	6.0 (0.48) (5.0, 6.9)	5.9 (0.48) (4.9, 6.8)	0.1 (0.68) (–1.2, 1.4)
Supplementary Analyses									
Per Protocol Analysis – MMRM Method									
PP Population	5.3 (0.75) (3.8, 6.8)	5.3 (0.75) (3.8, 6.7)	0.0 (1.06) (–2.0, 2.1)	7.0 (0.68) (5.7, 8.4)	7.4 (0.68) (6.0, 8.7)	–0.4 (0.97) (–2.3, 1.5)	6.2 (0.51) (5.2, 7.2)	6.3 (0.51) (5.3, 7.3)	–0.1 (0.72) (–1.6, 1.3)
Analysis using Treatment Policy Strategy for All Intercurrent Events – MMRM Method									
ITT Population	5.1 (0.70) (3.7, 6.4)	4.4 (0.70) (3.1, 5.8)	0.6 (0.99) (–1.3, 2.6)	6.4 (0.65) (5.1, 7.7)	7.0 (0.66) (5.7, 8.3)	–0.6 (0.93) (–2.4, 1.2)	5.7 (0.48) (4.8, 6.7)	5.7 (0.48) (4.8, 6.6)	0.0 (0.68) (–1.3, 1.4)
Analysis using Hypothetical Strategy for All Intercurrent Events – MMRM Method									
ITT Population	5.4 (0.71) (4.0, 6.8)	4.6 (0.70) (3.2, 6.0)	0.7 (0.99) (–1.2, 2.7)	6.7 (0.64) (5.5, 8.0)	7.1 (0.65) (5.8, 8.4)	–0.4 (0.91) (–2.2, 1.4)	6.1 (0.48) (5.1, 7.0)	5.9 (0.48) (4.9, 6.8)	0.2 (0.67) (–1.1, 1.5)
Multiple Imputation Analysis – ANCOVA Method									
ITT Population	4.2 (0.94) (2.3, 6.0)	3.3 (0.94) (1.4, 5.1)	0.9 (0.97) (–1.0, 2.8)	6.5 (0.86) (4.8, 8.1)	7.3 (0.89) (5.6, 9.1)	–0.9 (0.93) (–2.7, 1.0)	5.2 (0.64) (3.9, 6.4)	5.2 (0.64) (3.9, 6.4)	0.0 (0.69) (1.4, 1.3)

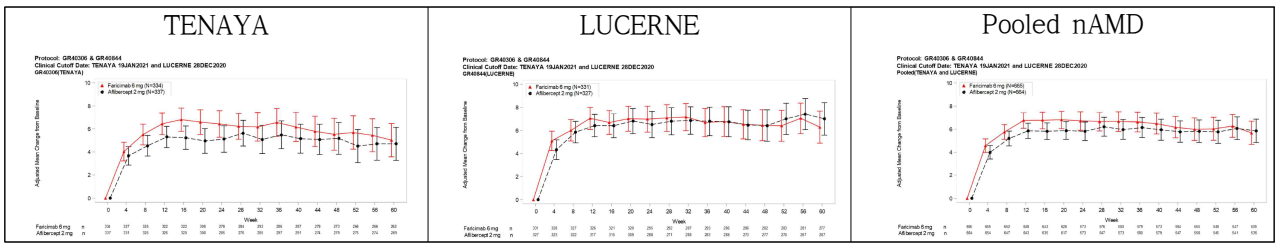
Units: letters. ANCOVA = analysis of covariance; BCVA = Best-corrected Visual Acuity; ITT = Intent-to-Treat; LLD = Low-luminance Deficit; MMRM = Mixed-Model Repeated-Measures; PP = Per Protocol.

(이차 평가변수)

- 시간 경과에 따른 BCVA의 베이스라인 대비 변화

· 제60주까지 시간 경과에 따른 BCVA의 베이스라인 대비 보정된 평균 변화는 파리시맙과 애플리버셉트 군 간에 비슷했으며, TENAYA 및 LUCERNE 둘 모두에서 제48주부터 제60주까지 BCVA 반응의 일관성

을 입증했다.



- 제52/56/60주에 BCVA에서 베이스라인 대비 ≥15 글자가 추가된 환자 비율

· TENAYA 및 LUCERNE 둘 모두, 제52/56/60주에 베이스라인 대비 ≥15 글자가 추가된 환자 비율은 치료군 간에 비슷했으며, 제40/44/48주에 관찰된 비율과 일치했다.

· 통합된 ITT 집단에서, 파리시맙 및 애플리버셉트 군 각각 환자의 20.9% 및 20.2%가 제52/56/60주 BCVA 점수에서 베이스라인 대비 ≥15 글자가 추가되었다; 치료군 간의 차이는 0.7%(95% CI: -3.6%, 5.1%)였다.

Table 22 Proportion of Patients Gaining ≥15 Letters in the Study Eye BCVA in the Individual and Pooled Phase III nAMD Studies at Week 40/44/48 and at Week 52/56/60: CMH Method (Primary Estimand) (ITT Population)

	GR40306 (TENAYA) (N = 671)		GR40844 (LUCERNE) (N = 658)		Pooled (TENAYA and LUCERNE) (N = 1329)	
Gaining >= 15 Letters in BCVA from Baseline	Faricimab 6 mg (N=334)	Aflibercept 2 mg (N=337)	Faricimab 6 mg (N=331)	Aflibercept 2 mg (N=327)	Faricimab 6 mg (N=665)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=664)
Average over Weeks 40, 44 and 48						
N [a]	292	300	302	291	594	591
CMH Weighted Estimate						
%	20.0%	15.7%	20.2%	22.2%	20.1%	19.0%
95% CI	(15.6%, 24.4%)	(11.9%, 19.6%)	(15.9%, 24.6%)	(17.7%, 26.8%)	(17.0%, 23.2%)	(16.0%, 22.0%)
Difference						
Difference in CMH Weighted %	4.3%		-2.0%		1.1%	
95% CI for Difference in CMH Weighted %	(-1.6%, 10.1%)		(-8.3%, 4.3%)		(-3.2%, 5.4%)	
Average over Weeks 52, 56 and 60						
N [a]	277	283	289	276	566	559
CMH Weighted Estimate						
%	19.2%	16.6%	22.6%	23.7%	20.9%	20.2%
95% CI	(15.0%, 23.5%)	(12.5%, 20.6%)	(18.1%, 27.1%)	(19.1%, 28.4%)	(17.8%, 24.0%)	(17.1%, 23.3%)
Difference						
Difference in CMH Weighted %	2.7%		-1.2%		0.7%	
95% CI for Difference in CMH Weighted %	(-3.2%, 8.5%)		(-7.7%, 5.3%)		(-3.6%, 5.1%)	

- 제52/56/60주에 BCVA에서 베이스라인 대비 ≥15 글자 감소를 방지한 환자 비율

· TENAYA 및 LUCERNE 둘 모두, 제52/56/60주 BCVA 점수에서 ≥15 글자 감소를 방지한 환자 비율은 치료군 간에 비슷했으며, 제40/44/48주에 관찰된 비율과 일치했다.

· 통합된 ITT 집단에서, 파리시맙 및 애플리버셉트 군 각각 환자의 95.2% 및 95.1%가 제52/56/60주 BCVA 점수에서 베이스라인 대비 ≥15 글자 감소를 방지했다; 치료군 간의 차이는 0.1%(95% CI: -2.3%, 2.5%)였다.

Table 23 Proportion of Patients Avoiding a Loss of ≥15 Letters in the Study Eye BCVA in the Individual and Pooled Phase III nAMD Studies at Week 40/44/48 and at Week 52/56/60: CMH Method (Primary Estimand) (ITT Population)

	GR40306 (TENAYA) (N = 671)		GR40844 (LUCERNE) (N = 658)		Pooled (TENAYA and LUCERNE) (N = 1329)	
Avoiding Loss of >= 15 Letters in BCVA from Baseline	Faricimab 6 mg (N=334)	Aflibercept 2 mg (N=337)	Faricimab 6 mg (N=331)	Aflibercept 2 mg (N=327)	Faricimab 6 mg (N=665)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=664)
Average over Weeks 40, 44 and 48						
N [a]	292	300	302	291	594	591
CMH Weighted Estimate						
%	95.4%	94.1%	95.8%	97.3%	95.6%	95.7%
95% CI	(93.0%, 97.7%)	(91.5%, 96.7%)	(93.6%, 98.0%)	(95.5%, 99.1%)	(94.0%, 97.2%)	(94.1%, 97.3%)
Difference						
Difference in CMH Weighted %	1.3%		-1.5%		-0.1%	
95% CI for Difference in CMH Weighted %	(-2.2%, 4.8%)		(-4.4%, 1.3%)		(-2.4%, 2.1%)	
Average over Weeks 52, 56 and 60						
N [a]	277	283	289	276	566	559
CMH Weighted Estimate						
%	93.9%	94.1%	96.5%	96.1%	95.2%	95.1%
95% CI	(91.3%, 96.5%)	(91.4%, 96.8%)	(94.4%, 98.6%)	(94.0%, 98.3%)	(93.6%, 96.9%)	(93.4%, 96.8%)
Difference						
Difference in CMH Weighted %	-0.2%		0.4%		0.1%	
95% CI for Difference in CMH Weighted %	(-3.9%, 3.6%)		(-2.6%, 3.3%)		(-2.3%, 2.5%)	

- 제60주에 Q8W, Q12W, 또는 Q16W 치료 간격에 대한 파리시맙 군의 환자 비율

· TENAYA 및 LUCERNE 둘 모두, 제60주에 Q12W 또는 Q16W 고정 투여 요법으로 투여 중인 파리시맙 투여 환자 비율은 제48주에 관찰된 비율과 일관되었다. 제60주에 TENAYA 및 LUCERNE에서, 파리시맙 투여 군 환자의 각각 79.8% 및 78.4%가 Q12W 또는 Q16W 고정 투여 요법으로 투여 받았다. 제60주에 통합된 ITT 집단에서, 파리시맙 투여 군 환자의 79.1%가 Q12W 또는 Q16W 고정 투여 요법을 받고 있었다. 백분율은 파리시맙 군에 무작위 배정되어 제60주에 시험을 중단하지 않은 환자 수에 기반하였다.

Table 24 Proportion of Patients in the Faricimab Arm from the Individual and Pooled Phase III nAMD Studies on a Q8W, Q12W, and Q16W Treatment Interval Among Those Completing Weeks 48 and 60

Protocol: GR40306 & GR40844
Clinical Cutoff Date: TENAYA 19JAN2021 and LUCERNE 28DEC2020

	GR40306 (TENAYA) (N=334)			GR40844 (LUCERNE) (N=331)			Pooled (TENAYA and LUCERNE) (N=665)		
	Faricimab 6 mg (N=334)			Faricimab 6 mg (N=331)			Faricimab 6 mg (N=665)		
Visit	Proportion n(%)	%95 CI of Proportion		Proportion n(%)	%95 CI of Proportion		Proportion n(%)	%95 CI of Proportion	
Week 48									
N	315			316			631		
Q8W	64 (20.3%)	15.9%,	24.8%	70 (22.2%)	17.6%,	26.7%	134 (21.2%)	18.0%,	24.4%
Q12W	107 (34.0%)	28.7%,	39.2%	104 (32.9%)	27.7%,	38.1%	211 (33.4%)	29.8%,	37.1%
Q16W	144 (45.7%)	40.2%,	51.2%	142 (44.9%)	39.4%,	50.4%	286 (45.3%)	41.4%,	49.2%
Week 60									
N	302			305			607		
Q8W	61 (20.2%)	15.7%,	24.7%	66 (21.6%)	17.0%,	26.3%	127 (20.9%)	17.7%,	24.2%
Q12W	101 (33.4%)	28.1%,	38.8%	100 (32.8%)	27.5%,	38.1%	201 (33.1%)	29.4%,	36.9%
Q16W	140 (46.4%)	40.7%,	52.0%	139 (45.6%)	40.0%,	51.2%	279 (46.0%)	42.0%,	49.9%

Percentages are based on number of patients randomized to the faricimab arm who have not discontinued the study at specified visit.
Treatment interval at a given visit is defined as the treatment interval decision followed at that visit.
* Patients randomized to Faricimab receive 6 mg of intravitreal (IVT) faricimab Q4W up to Week 12 (4 injections) and undergo protocol-defined disease activity assessments at weeks 20 and 24. Patients with no evidence of active disease at weeks 20 and 24 received Q16W dosing through week 60; those with active disease at week 20 received Q8W dosing; patients with active disease only at week 24 received Q12W dosing.
95% CI is reported for pooled. 95.03% CI is reported for the individual studies.

- 제52/56/60주에 CST의 베이스라인 대비 변화

· TENAYA 및 LUCERNE 둘 모두, 파리시맙 및 애플리버셉트 군 환자는 제52/56/60주에 CST의 베이스라인 대비 감소가 비슷했으며, 제40/44/48주에 도달한 평균 CST 감소와 비슷한 결과를 보였다.

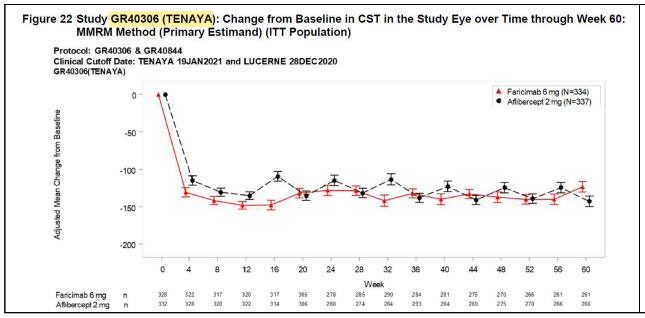
· 통합된 ITT 집단에서, 제52/56/60주에 CST의 베이스라인 대비 보정된 평균 변화는 파리시맙 및 애플리버셉트 군에서 각각 -135.1 및 -136.1 μm였다; 치료군 간의 차이는 1.0 μm(95% CI: -4.7, 6.8)였다.

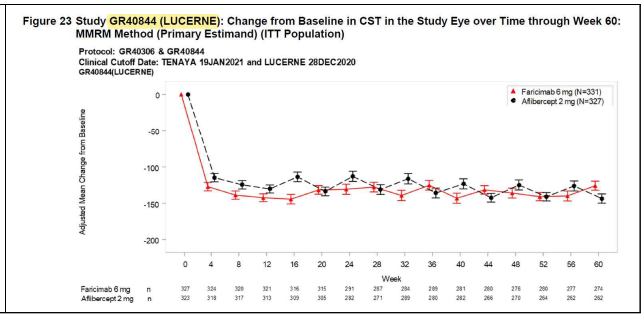
Table 25 Change from Baseline in CST in the Study Eye at Week 40/44/48 and at Week 52/56/60 in Individual and Pooled Phase III nAMD Studies: MMRM Method (Primary Estimand) (ITT Population)

	GR40306 (TENAYA) (N = 671)		GR40844 (LUCERNE) (N = 658)		Pooled (TENAYA and LUCERNE) (N = 1329)	
Visit Statistics	Faricimab 6 mg (N=334)	Aflibercept 2 mg (N=337)	Faricimab 6 mg (N=331)	Aflibercept 2 mg (N=327)	Faricimab 6 mg (N=665)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=664)
Average of Weeks 40, 44 and 48						
n a	291	297	299	287	590	584
Adjusted Mean (SE)	-136.8 (2.97)	-129.4 (2.96)	-137.1 (3.02)	-130.8 (3.05)	-137.0 (2.11)	-130.1 (2.12)
95% CI for Adjusted Mean	(-142.6, -131.0)	(-135.2, -123.5)	(-143.1, -131.2)	(-136.8, -124.8)	(-141.2, -132.9)	(-134.2, -125.9)
Difference in Adjusted Means (SE)	-7.4 (4.19)		-6.4 (4.30)		-7.0 (2.99)	
95% CI for Difference in Adjusted Means	(-15.7, 0.8)		(-14.8, 2.1)		(-12.8, -1.1)	
Average of Weeks 52, 56 and 60						
n a	277	280	287	273	564	553
Adjusted Mean (SE)	-134.5 (3.02)	-135.5 (3.01)	-135.7 (2.84)	-137.0 (2.88)	-135.1 (2.07)	-136.1 (2.08)
95% CI for Adjusted Mean	(-140.5, -128.6)	(-141.5, -129.6)	(-141.2, -130.1)	(-142.7, -131.3)	(-139.2, -131.1)	(-140.2, -132.1)
Difference in Adjusted Means (SE)	1.0 (4.26)		1.4 (4.05)		1.0 (2.94)	
95% CI for Difference in Adjusted Means	(-7.4, 9.4)		(-6.6, 9.3)		(-4.7, 6.8)	

- 제60주까지 시간 경과에 따른 CST의 베이스라인 대비 변화

· TENAYA 및 LUCERNE 둘 모두, 파리시맙 및 애플리버셉트 군 환자는 제60주까지 시간 경과에 따른 CST의 베이스라인 대비 감소가 비슷했다.





안전성 결과

<일차분석>

- 노출

· 전체적으로, 모든 치료군에서 치료 노출은 개별 제3상 시험 간에 균형을 이루었다.

· 제48주까지 노출의 중앙값 지속 기간은 통합된 자료 및 개개 시험의 2가지 치료군 모두에서 동일하였다(48.1주). 제48주까지 임상시험용 의약품 투여의 평균 횟수는 파리시맙군에서 애플리버셉트군 대비 더 적었다(파리시맙군에 있어 6.4회 및 애플리버셉트군에 있어 7.4회).

- 이상반응(AE)

· 전체적으로, TENAYA 시험과 LUCERNE 시험에서 1326명의 환자의 통합 안전성 자료에 기반하여, 안전성 자료는 파리시맙이 애플리버셉트와 유사한 안전성 프로파일을 가지며, 파리시맙이 치료 중단을 초래한 AE의 발생률이 낮은 점을 통해 입증된 바와 같이 대체로 내약성이 우수하고, AE는 일반적으로 관리 가능함을 보여준다. 새로운 또는 예상하지 못한 안전성 실마리 정보는 확인되지 않았다.

- <u>시험 대상 눈의 안구 AE</u>

· 제48주까지, 시험 대상 눈의 안구 AE의 발생률은 안구 건조, 유리체 부유물, 및 망막색소상피 파열을 제외하고, 치료군 간에 유사하였다(파리시맙군에서 38.3% 및 애플리버셉트군에서 37.2%).

· PT별로 시험 대상 눈의 가장 흔한 안구 AE(어느 치료군이든 ≥ 2% 발생률: 파리시맙군 vs. 애플리버셉트군)는 결막 출혈(6.8% vs. 7.7%), 신생혈관성 연령-관련 황반 변성(원래 보고된 용어, nAMD의 악화) (5.7% vs. 5.7%), 유리체 박리(3.3% vs. 3.0%), 안구 통증(2.6% vs. 3.0%), 안구 건조(2.0% vs. 3.3%), 백내장(3.0% vs. 2.1%), 안압 증가(2.6% vs. 2.3%), 유리체 부유물(3.0% vs. 1.7%), 망막색소상피 파열(2.9% vs. 1.4%), 안구 이물감(1.5% vs. 2.0%), 및 점상 각막염(1.4% vs. 2.0%)이었다.

· 두 군간 차이가 1% 이상인 안구 AE(파리시맙군 vs. 애플리버셉트군)는 안구 건조(13명[2.0%] vs. 22명[3.3%]), 유리체 부유물(20명[3.0%] vs. 11명[1.7%]), 및 망막색소상피 파열(19명[2.9%] vs. 9명[1.4%])이었다. 이러한 AE의 빈도 차이(95% CI)는 안구 건조에 대해 -1.37 (-3.31, 0.51), 유리체 부유물에 대해 1.35 (-0.43, 3.21), 망막색소상피 파열에 대해 1.50 (-0.19, 3.30)이었다; 차이는 임상적으로 유의하지 않은 것으로 간주되었다.

- 유리체 부유물은 모두 중대하지 않으며 경증으로 보고되었다.

- 망막색소상피 파열 사건은 대부분 경증 또는 중등증으로 보고되었다. 파리시맙군에서 5명의 환자와 애플리버셉트군에서 1명의 환자는 ≥15 글자의 시력 손실과 연관된 시험 대상 눈의 망막색소상피 파열이 있었다(≥15 글자의 시력 손실이 있는 파리시맙군 환자 4명과 애플리버셉트군 환자 1명; ≥30 글자의 시력 손실이 있는 파리시맙군 환자 1명).

Table 15 Ocular Adverse Events in the Study Eye Occurring in ≥ 1% in Any Treatment Arm through Week 48 from Individual and Pooled Phase III nAMD Studies (Pooled Safety-Evaluable Population)

MedDRA Preferred Term	GR40306(TENAYA) (N=669)		GR40844(LUCERNE) (N=657)		Pooled(TENAYA and LUCERNE) (N=1326)	
	Faricimab 6 mg (N=333)	Aflibercept 2 mg (N=336)	Faricimab 6 mg (N=331)	Aflibercept 2 mg (N=326)	Faricimab 6 mg (N=664)	Aflibercept 2 mg (N=662)
Total number of patients with at least one adverse event	121 (36.3%)	128 (38.1%)	133 (40.2%)	118 (36.2%)	254 (38.3%)	246 (37.2%)
Total number of events	291	254	228	235	519	489
Conjunctival haemorrhage	19 (5.7%)	22 (6.5%)	26 (7.9%)	29 (8.9%)	45 (6.8%)	51 (7.7%)
Neovascular age-related macular degeneration	14 (4.2%)	18 (5.4%)	24 (7.3%)	20 (6.1%)	38 (5.7%)	38 (5.7%)
Vitreous detachment	11 (3.3%)	10 (3.0%)	11 (3.3%)	10 (3.1%)	22 (3.3%)	20 (3.0%)
Eye pain	7 (2.1%)	11 (3.3%)	10 (3.0%)	9 (2.8%)	17 (2.6%)	20 (3.0%)
Dry eye	7 (2.1%)	14 (4.2%)	6 (1.8%)	8 (2.5%)	13 (2.0%)	22 (3.3%)
Cataract	10 (3.0%)	7 (2.1%)	10 (3.0%)	7 (2.1%)	20 (3.0%)	14 (2.1%)
Intraocular pressure increased	8 (2.4%)	8 (2.4%)	9 (2.7%)	7 (2.1%)	17 (2.6%)	15 (2.3%)
Vitreous floaters	13 (3.9%)	7 (2.1%)	7 (2.1%)	4 (1.2%)	20 (3.0%)	11 (1.7%)
Retinal pigment epithelial tear	9 (2.7%)	6 (1.8%)	10 (3.0%)	3 (0.9%)	19 (2.9%)	9 (1.4%)
Foreign body sensation in eyes	5 (1.5%)	6 (1.8%)	5 (1.5%)	7 (2.1%)	10 (1.5%)	13 (2.0%)
Punctate keratitis	5 (1.5%)	5 (1.5%)	4 (1.2%)	8 (2.5%)	9 (1.4%)	13 (2.0%)
Blepharitis	4 (1.2%)	4 (1.2%)	5 (1.5%)	4 (1.2%)	9 (1.4%)	8 (1.2%)
Posterior capsule opacification	4 (1.2%)	2 (0.6%)	6 (1.8%)	5 (1.5%)	10 (1.5%)	7 (1.1%)
Dry age-related macular degeneration	5 (1.5%)	7 (2.1%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	8 (1.2%)	8 (1.2%)
Lacrimation increased	2 (0.6%)	6 (1.8%)	4 (1.2%)	3 (0.9%)	6 (0.9%)	9 (1.4%)
Photopsia	3 (0.9%)	4 (1.2%)	3 (0.9%)	4 (1.2%)	6 (0.9%)	8 (1.2%)
Eye irritation	5 (1.5%)	2 (0.6%)	4 (1.2%)	2 (0.6%)	9 (1.4%)	4 (0.6%)
Corneal abrasion	4 (1.2%)	6 (1.8%)	0	2 (0.6%)	4 (0.6%)	8 (1.2%)
Ocular discomfort	4 (1.2%)	3 (0.9%)	4 (1.2%)	1 (0.3%)	8 (1.2%)	4 (0.6%)

AE = Adverse Event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 23.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Includes AEs with onset up to Day 349 (last day of Week 48 analysis visit window).
AE reported as neovascular age-related macular degeneration in the study eye indicates an accelerated worsening of the condition, as judged by the investigator.

- 제48주까지 치료 관련성에 따른 안구 AE

· 시험자에 의해 치료와 관련이 있는 것으로 간주된 AE의 발생률은 낮았다(파리시맙군 2.9%, 애플리버셉트군 2.6%).

· 시험 대상 눈의 가장 흔한 치료-관련 안구 AE(≥0.5%)

- 파리시맙 : 망막색소상피 파열(8명[1.2%]), 유리체염(3명[0.5%])
- 애플리버셉트 : 안압 증가(3명[0.5%])

- 중증도별 시험 대상 눈의 안구 AE

· 제48주까지 시험 대상 눈의 안구 AE의 대다수는 파리시맙 치료군과 애플리버셉트 치료군에서 경증 또는 중등증이었다.

· 제48주까지, 파리시맙군에서 13명의 환자(2.0%)와 애플리버셉트군에서 11명의 환자(1.7%)는 시험 대상 눈의 중증 안구 AE를 적어도 하나 경험하였다.

· PT별로 가장 흔한 시험 대상 눈의 중증 안구 AE

- 파리시맙군 : 망막색소상피 파열, 포도막염, 안압 증가(각각 2명[0.3%]), 신생혈관성 연령-관련 황반 변성(원래 보고된 용어, nAMD의 악화), 안구 통증, 백내장, 점상 각막염, 망막하 섬유증, 핵 백내장, 성상 유리체증, 시술 관련 통증, 바이러스성 포도막염, 맥락망막염(바이러스성)(각각 1명[0.2%])
- 애플리버셉트군 : 신생혈관성 연령-관련 황반 변성(원래 보고된 용어, nAMD의 악화) (3명[0.5%]), 안구 통증, 망막하 섬유증, 유리체황반 견인 증후군, 포도막염, 피질 백내장, 복시, 안압 증가, 및 안검 유두종(각각 1명[0.2%])

· PT별로 시험자에 의해 시험 치료와 관련이 있는 것으로 간주된 시험 대상 눈의 중증 안구 AE

- 파리시맙군 : 포도막염(2명), 성상 유리체증, 망막색소상피 파열(각각 1명)
- 애플리버셉트군 : 포도막염(1명)

- 사망

· 제48주까지, 총 17명의 환자에서 사망이 보고되었다(파리시맙군에서 9명[1.4%], 애플리버셉트군에서 8명[1.2%]). 가장 흔한 주요 사망 원인(어느 치료군이든 ≥2명의 환자)은 심부전이었다(2명의 환자[25.0%], 모두 애플리버셉트군). 시험자에 의해 시험 치료와 관련이 있는 것으로 간주된 사망 사례는 없었다.

- 시험 대상 눈의 중대한 안구 AE

· 제48주까지 시험 대상 눈에 발생하는 중대한 안구 AE의 발생률은 낮았으며 치료군 간 유사했지만(파리시맙군 1.7% 및 애플리버셉트군 2.0%) 망막색소상피 파열(파리시맙군의 환자 4명[0.6%] 및 애플리버셉트군의 환자 없음)은 예외였다.

· PT별로 시험 대상 눈의 가장 흔한 중대한 안구 AE(어느 치료군이든 ≥2명의 환자)

- 파리시맙군 : 망막색소상피 파열(4명[0.6%]), 신생혈관성 연령-관련 황반 변성(원래 보고된 용어, nAMD의 악화), 포도막염, 바이러스성 포도막염, 유리체염(각각 2명[0.3%])
- 애플리버셉트군 : 신생혈관성 연령-관련 황반 변성(원래 보고된 용어, nAMD의 악화; 3명[0.5%])이었다.

· 4명의 환자는 시험 대상 눈의 중대한 망막색소상피 파열 사건을 경험하였으며; 환자는 모두 파리시맙군에 속하였다. 3건의 중대한 사건은 ≥15 글자의 시력 손실과 연관이 있었다(≥15 글자의 시력 손실이 있는 환자 2명 및 ≥30 글자의 시력 손실이 있는 환자 1명). 제48주까지 해결되지 않은 중대한 망막색소상피 파열 사건은 없었다.

· 시험 대상 눈의 중대한 안구 AE의 대다수는 제48주까지 해결되거나, 후유증을 남기고 해결되거나, 해결 중이었다. 제48주까지 해결되지 않은, 시험 대상 눈의 중대한 안구 AE는 망막색소상피 파열(4건), 망막하 섬유증, 백내장, 및 포도막염(각각 1건)이었다.

Table 18 Serious Ocular Adverse Events in the Study Eye through Week 48 from Individual and Pooled Phase III nAMD Studies (Pooled Safety-Evaluable Population)

	GR40306 (TENAYA) (N=669)		GR40844 (LUCERNE) (N=657)		Pooled (TENAYA and LUCERNE) (N=1326)	
MedDRA Preferred Term	Faricimab 6 mg (N=333)	Aflibercept 2 mg (N=336)	Faricimab 6 mg (N=331)	Aflibercept 2 mg (N=326)	Faricimab 6 mg (N=664)	Aflibercept 2 mg (N=662)
Total number of patients with at least one adverse event	4 (1.2%)	6 (1.8%)	7 (2.1%)	7 (2.1%)	11 (1.7%)	13 (2.0%)
Total number of events	5	6	10	7	15	13
Neovascular age-related macular degeneration	1 (0.3%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0	2 (0.3%)	3 (0.5%)
Retinal pigment epithelial tear	2 (0.6%)	0	2 (0.6%)	0	4 (0.6%)	0
Uveitis	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)
Viral uveitis	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
Vitritis	0	0	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)	0
Age-related macular degeneration	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)
Cataract	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
Cataract cortical	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Chorioretinitis	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
Corneal abrasion	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)
Corneal oedema	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Endophthalmitis	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Eye allergy	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Facial bones fracture	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Intraocular pressure increased	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
Subretinal fibrosis	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)
Vitreous haemorrhage	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)

· 제48주까지, 파리시맙군에서 8명의 환자(1.2%)와 애플리버셉트군에서 1명의 환자(0.2%)는 시험자에 의해 시험 치료와 관련이 있는 것으로 간주된 중대한 안구 AE를 적어도 하나 경험하였다.

· **PT별로 시험 치료와 관련된 중대한 안구 AE**

- 파리시맙군 : 망막색소상피 파열(4명[0.6%]), 포도막염, 유리체염(각각 2명[0.3%])
- 애플리버셉트군 : 포도막염(1명[0.2%])

· 시험자에 의해 시험 치료와 관련이 있는 것으로 간주된 중대한 안구 AE 5건은 제48주까지 해결되지 않았다(망막색소상피 파열[4건]과 포도막염[1건]).

- <u>시험 치료 중단 또는 시험 중단을 초래한 AE</u>

· 제48주까지 시험 치료 중단을 초래한 안구 AE의 발생률은 두 치료군에서 낮았다(파리시맙군에서 6명[0.9%], 애플리버셉트군에서 1명[0.2%]). 시험 치료 중단을 초래한 안구 AE에서 시기 및 요법별로 어떠한 양상도 관찰되지 않았다.

· PT별로 시험 치료 중단을 초래한 안구 AE

- 파리시맙군 : 포도막염, 홍채섬모체염, 신생혈관성 연령-관련 황반 변성(원래 보고된 용어, nAMD의

악화), 망막색소상피 파열, 유리체 박리, 유리체염(각각 1명[0.2%])
- 애플리버셉트군 : 포도막염(1명[0.2%])
- 시험 치료 중단을 초래한 5건의 안구 AE는 시험자에 의해 시험 치료와 관련이 있는 것으로 간주되었다(포도막염[2건], 홍채섬모체염, 유리체염, 망막색소상피 파열). 이 AE 중 두 가지(포도막염과 망막색소상피 파열, 모두 파리시맙군)는 CCOD까지 해결되지 않았다.
- 제48주까지, 시험 중단을 초래한 안구 AE는 없었다.

- 투여 일시 중지를 초래한 AE

· 제48주까지, 투여 일시 중지를 초래한 안구 AE의 발생률은 낮았으며 치료군 간에 유사하였다(파리시맙군에서 12명[1.8%], 애플리버셉트군에서 8명[1.2%]).

· PT별로 투여 일시 중지를 초래한 가장 흔한 안구 AE(≥2명의 환자)
- 파리시맙군 : 홍채섬모체염, 안압 증가(각각 3명[0.5%]), 바이러스성 포도막염(2명[0.3%])
- 애플리버셉트군 : 홍채섬모체염, 안검염(각각 2명[0.3%])

· 투여 일시 중지를 초래한 7건의 안구 AE는 시험자에 의해 시험 치료와 관련이 있는 것으로 간주되었다(포도막염[2건], 홍채섬모체염[2건], 유리체염[2건], 및 홍채염); 이러한 AE는 모두 CCOD까지 해결되거나 해결 중이었다.

- 특별 관심 대상 안구 이상반응(AESI)

· **<u>시험 대상 눈의 시력을 위협하는 이상반응</u>**
- 제48주까지, 시험 대상 눈의 AESI의 발생률은 낮았으며 치료군 간에 유사하였다(파리시맙군에서 8명[1.2%], 애플리버셉트군에서 12명[1.8%].
- 1시간 이상 지속된 ≥30 글자의 VA 점수 감소 초래한 가장 흔한 AE(≥2명의 환자)
  › 파리시맙군 : nAMD의 악화, 망막색소상피 파열(각 2명[0.3%])
  › 애플리버셉트군 : nAMD의 악화(2명[0.3%])
- 중증 안내 염증과 연관된 AE
  › 파리시맙군 : 맥락망막염(바이러스성; 1명[0.2%])
  › 애플리버셉트군 : 각막 찰과상, 안구내염(각각 1명[0.2%])
- 영구적인 시력 손실을 방지하기 위해 외과적 또는 내과적 중재가 필요한 AE는 애플리버셉트군에서 신생혈관성 연령-관련 황반 변성의 악화(1명[0.2%])이었다. 환자는 조직 플라스미노겐 활성제를 이용한 유리체절제술을 받았다. 파리시맙군에서 이러한 사건은 없었다.

- 선택된 안구 이상반응

· **<u>안구내 염증 사건</u>**
- 제48주까지, 시험 대상 눈의 안내 염증(IOI) 사건의 발생률은 낮았으며 치료군 간에 유사하였다(파리시맙군에서 13명[2.0%], 애플리버셉트군에서 8명[1.2%]). 보고된 대표 용어에 기반하여 어느 치료군에서도 망막 혈관염 또는 폐쇄성 질환과 연관된 IOI 사건은 없었다.
- ≥15 글자의 시력 손실과 연관된, 시험 대상 눈의 IOI 사건이 있는 환자가 2명 있었다(≥15 글자의 시력 손실이 있는 환자 1명 및 ≥30 글자의 시력 손실이 있는 환자 1명); 두 환자 모두 파리시맙군에 속하였다. ≥15 글자의 시력 손실이 있는 환자와 연관된 시험 대상 눈의 IOI 사건은 맥락망막염(바이러스성)이었다; 이 사건은 중대한 것으로 간주되었고, 시험자에 의해 시험 치료와 관련이 없는 것으로 간주되었으며(대상 포진 감염과 관련됨), 제48주까지 해결 중이었다. ≥30 글자의 시력 손실이 있는 환자와 연관된 시험 대상 눈의 IOI 사건은 포도막염이었다; 이 사건은 시험 치료와 관련이 있는 것으로 간주되었고, 중대하였으며, 제48주까지 해결 중이었다.
- PT별로 시험 대상 눈의 가장 흔한 IOI 사건(어느 치료군이든 ≥2명의 환자: 파리시맙군 vs. 애플리버셉트군)은 홍채섬모체염(3명[0.5%] vs. 2명[0.3%]), 홍채염(3명[0.5%] vs. 2명[0.3%]), 포도막염(각 군에서 2명[0.3%]), 및 유리체염(3명[0.5%] vs. 1명[0.2%])이었다.

- 시험 대상 눈의 IOI 사건의 대다수는 파리시맙군과 애플리버셉트군에서 경증 또는 중등증이었다. 제48주까지, 파리시맙군에서 3명의 환자(0.5%)와 애플리버셉트군에서 1명의 환자(0.2%)는 시험 대상 눈의 중증 IOI 사건을 적어도 하나 경험하였다. PT별로 시험 대상 눈의 중증 IOI 사건(치료군: 파리시맙군 vs. 애플리버셉트군)은 포도막염(2명[0.3%] vs. 1명[0.2%])과 맥락망막염(바이러스성;1명[0.2%] vs. 0명)이었다.
- 파리시맙군에서 5명의 환자와 애플리버셉트군에서 1명의 환자는 시험 대상 눈의 중대한 IOI 사건을 경험하였다. PT별로 중대한 IOI 사건은 파리시맙군에서 포도막염(2건), 유리체염(2건), 맥락망막염(바이러스성); 및 애플리버셉트군에서 포도막염이었다.
- 시험 치료 주사일과 IOI 사건의 시기 간에 명확한 관련성은 없었다. 대다수의 IOI 사건은 초기 부하 용량인 파리시맙의 4~5회 주사(범위: 1-8) 후 및 애플리버셉트의 4 또는 6회 주사(범위: 3-8) 후 발생하였다.

· **망막 혈관 폐쇄성 질환**

- 제48주까지, 파리시맙군의 환자 1명[0.2%]은 임상 검사 중 시험 대상 눈에 망막 동맥 색전증 AE(Hollenhorst 플라크)가 있는 것으로 확인되었다. 이 소견은 망막 혈관 폐쇄와 연관이 없었으며, 임상 검사 중 발견되었고 안저 형광조영술을 통해 확인되었다. AE 발현일부터 추적관찰까지 어느 방문에서도 전반부 또는 후반부 염증은 관찰되지 않았다. 망막 동맥 색전증 AE(Hollenhorst 플라크)는 시력에 영향을 주지 않았다(사건 직전 BCVA: 70 글자; 발현일: 70 글자; AE 발현부터 CCOD까지, 범위 63-70 글자). 심장 전문의의 추적관찰에서 어떤 이상도 발견되지 않은 것으로 보고되었다. 망막 동맥 색전증 AE(Hollenhorst 플라크)는 중대하지 않은 것으로 간주되었고, 시험자에 의해 시험 치료와 관련이 없는 것으로 간주되었으며, CCOD까지 해결되지 않았다.

- 안구 외 AE

· 제48주까지, 치료군 가운데 유사했지만(파리시맙군 52.1% 및 애플리버셉트군 54.8%), 고혈압(3.6% vs. 2.4%), 관절통(3.0% vs. 1.7%), 낙상(1.8% vs. 2.9%), 기관지염(2.6% vs. 1.4%), 혈압 증가(0.2% vs. 1.2%), 그리고 호흡 곤란(0.2% vs. 1.2%)은 예외(어떤 치료군에서든 1% 이상의 차이: 파리시맙군 vs. 애플리버셉트군)였다.

· PT별로 가장 흔한 안구-외 AE(어느 치료군이든 ≥5% 발생률)는 비인두염(파리시맙군에서 6.3%, 애플리버셉트군에서 6.6%)이었다.

· 제48주까지, 중대한 안구-외 AE의 발생률은 치료군 간에 유사하였다(파리시맙군에서 환자의 10.2%, 애플리버셉트군에서 환자의 12.4%)

- 특별 관심 대상 안구 외 이상반응(안구-외 AESI)

· 제48주까지 해당 시험에서 임상시험용 의약품에 의한 약물 유발성 간 손상의 증례는 보고되지 않았다. 애플리버셉트군의 환자 1명(0.2%)은 1시간 이상 지속된 30글자 이상의 시력 점수 감소를 일으켰던 비안구 사건인 부비동염을 겪었다. 해당 환자는 부비동염으로 인한 난치성 두통이 있었고, 그 결과 시력이 저하되었다. 이러한 부비동염 AE는 임상시험용 치료와 관련이 있지 않다고 추측되었으며 중대했고 CCOD까지 해소되었다.

· **판정된 APTC에서 정의한 ATE**

- 제48주까지, 외부에서 판정된 APTC-정의 ATE(미국 클리블랜드 클리닉[Cleveland Clinic]의 독립적인 임상 코딩 위원회에서 판정)의 발생률은 낮았으며 치료군 간에 유사하였다(파리시맙군에서 7명[1.1%], 애플리버셉트군에서 6명[0.9%])
- 사망 또는 비치명적 심근경색으로 판정된 APTC ATE 중 어떤 것도 임상시험용 치료와 관련이 있다고 추측되지 않았다.
- 비치명적인 뇌졸중의 판정된 APTC ATE는 파리시맙군에서 2명의 환자(0.3%)와 애플리버셉트군에서 1명의 환자(0.2%)에게서 보고되었다. 비치명적인 뇌졸중의 판정된 APTC ATE 중 2건(파리시맙군에서

혈전성 뇌경색과 애플리버셉트군에서 뇌혈관 사고)는 시험자에 의해 시험 치료와 관련이 있는 것으로 간주되었다.

<제60주 분석>

제60주까지 파리시맙의 안전성 프로파일은 제48주까지 안전성 프로파일과 일치하며 제60주 CCOD까지 시험에서 새로운 또는 예상하지 못한 안전성 실마리 정보는 확인되지 않았다.

- 시험 대상 눈의 흔한 안구 이상반응

· 제60주까지, 시험 대상 눈의 안구 AE의 발생률은 치료군 간에 유사하였으며 노출 기간의 증가를 고려할 때 제48주 데이터세트와 대체로 일치하였다(파리시맙: 41.9% [제60주] 및 38.3% [제48주] vs. 애플리버셉트: 40.2% [제60주] 및 37.2% [제48주]).

· 제60주까지, 파리시맙군과 애플리버셉트군에서 가장 흔한 안구 AE(어느 치료군이든 ≥2%)는 제48주까지와 동일하였다.

Ocular Adverse Events in the Study Eye through Week 60, Safety-Evaluable Population
Protocol: GR40306 & GR40844
Clinical Cutoff Date: TENAYA 19JAN2021 and LUCERNE 28DEC2020

MedDRA Preferred Term	GR40306(TENAYA) (N=669)		GR40844(LUCERNE) (N=657)		Pooled(TENAYA and LUCERNE) (N=1326)	
	Faricimab 6 mg (N=333)	Aflibercept 2 mg (N=336)	Faricimab 6 mg (N=331)	Aflibercept 2 mg (N=326)	Faricimab 6 mg (N=664)	Aflibercept 2 mg (N=662)
Total number of patients with at least one adverse event	133 (39.9%)	139 (41.4%)	145 (43.8%)	127 (39.0%)	278 (41.9%)	266 (40.2%)
Total number of events	348	283	269	264	617	547
Conjunctival haemorrhage	23 (6.9%)	22 (6.5%)	27 (8.2%)	30 (9.2%)	50 (7.5%)	52 (7.9%)
Neovascular age-related macular degeneration	18 (5.4%)	20 (6.0%)	29 (8.8%)	21 (6.4%)	47 (7.1%)	41 (6.2%)
Cataract	14 (4.2%)	9 (2.7%)	16 (4.8%)	8 (2.5%)	30 (4.5%)	17 (2.6%)
Vitreous detachment	13 (3.9%)	11 (3.3%)	11 (3.3%)	10 (3.1%)	24 (3.6%)	21 (3.2%)
Dry eye	9 (2.7%)	15 (4.5%)	8 (2.4%)	9 (2.8%)	17 (2.6%)	24 (3.6%)
Eye pain	8 (2.4%)	11 (3.3%)	10 (3.0%)	10 (3.1%)	18 (2.7%)	21 (3.2%)
Intraocular pressure increased	11 (3.3%)	10 (3.0%)	10 (3.0%)	8 (2.5%)	21 (3.2%)	18 (2.7%)
Vitreous floaters	14 (4.2%)	7 (2.1%)	7 (2.1%)	5 (1.5%)	21 (3.2%)	12 (1.8%)
Retinal pigment epithelial tear	9 (2.7%)	7 (2.1%)	10 (3.0%)	3 (0.9%)	19 (2.9%)	10 (1.5%)
Foreign body sensation in eyes	5 (1.5%)	6 (1.8%)	5 (1.5%)	8 (2.5%)	10 (1.5%)	14 (2.1%)
Blepharitis	5 (1.5%)	5 (1.5%)	7 (2.1%)	6 (1.8%)	12 (1.8%)	11 (1.7%)
Punctate keratitis	5 (1.5%)	5 (1.5%)	4 (1.2%)	8 (2.5%)	9 (1.4%)	13 (2.0%)
Posterior capsule opacification	4 (1.2%)	2 (0.6%)	8 (2.4%)	6 (1.8%)	12 (1.8%)	8 (1.2%)
Dry age-related macular degeneration	6 (1.8%)	8 (2.4%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	9 (1.4%)	10 (1.5%)
Corneal abrasion	6 (1.8%)	7 (2.1%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	8 (1.2%)	9 (1.4%)
Lacrimation increased	2 (0.6%)	6 (1.8%)	4 (1.2%)	3 (0.9%)	6 (0.9%)	9 (1.4%)
Photopsia	3 (0.9%)	4 (1.2%)	3 (0.9%)	5 (1.5%)	6 (0.9%)	9 (1.4%)
Eye irritation	5 (1.5%)	2 (0.6%)	4 (1.2%)	2 (0.6%)	9 (1.4%)	4 (0.6%)
Ocular discomfort	4 (1.2%)	3 (0.9%)	4 (1.2%)	1 (0.3%)	8 (1.2%)	4 (0.6%)

AE = Adverse Event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

· 제60주까지, 파리시맙군과 애플리버셉트군에서 가장 흔한 치료-관련 안구 AE(어느 치료군이든 ≥0.5%)는 제48주까지와 동일하였으며(망막색소상피 파열, 유리체염, 안압증가) 포도막염(파리시맙군에서 3명[0.5%] 및 애플리버셉트군에서 2명[0.3%])이 추가되었다.

· ≥15 글자의 시력 손실과 연관이 있고 제48주까지 해결되지 않았던 시험 대상 눈의 망막색소상피 파열 사건 5건은 제60주까지 여전히 해결되지 않았다. 제48주와 제60주 사이에, 애플리버셉트군에서 시험 대상 눈에 망막색소상피 파열 사건이 발생한 환자가 1명 더 있었으며 이 사건은 ≥15 글자의 지속적인 시력 손실과 연관이 없었다. 파리시맙군에서 시험 대상 눈의 망막색소상피 파열 사건이 발생한 환자는 추가적으로 없었다.

· 제60주까지, 시험 대상 눈의 경증 또는 중등증 안구 AE의 발생률은 노출 기간의 증가를 고려할 때 제48주 데이터세트와 대체로 일치하였다(파리시맙: 38.9% [제60주] 및 35.7% [제48주] vs. 애플리버셉트: 37.4% [제60주] 및 34.9% [제48주]. 제48주와 제60주 사이에, 시험자에 의해 시험 치료와 관련이 있는 것으로 간주된 중증 안구 AE는 없었다.

- 사망

· 제60주까지, 사망 발생률은 제48주 데이터세트와 일치하였다(파리시맙: 1.8% [제60주] 및 1.4% [제48주] vs. 애플리버셉트: 1.2% [제60주] 및 1.2% [제48주]). 시험자에 의해 시험 치료와 관련이 있는 것으로 간주된 사망 사례는 없었다.

- 시험 대상 눈의 중대한 안구 이상반응

· 제60주까지, 시험 대상 눈의 중대한 안구 AE의 발생률은 여전히 낮았으며 치료군 간에 유사하였다(파리시맙: 2.1% [제60주] 및 1.7% [제48주] vs. 애플리버셉트: 2.6% [제60주] 및 2.0% [제48주]).

Serious Ocular Adverse Events in the Study Eye through Week 60, Safety-Evaluable Population
Protocol: GR40306 & GR40844
Clinical Cutoff Date: TENAYA 19JAN2021 and LUCERNE 28DEC2020

	GR40306 (TENAYA) (N=669)		GR40844 (LUCERNE) (N=657)		Pooled (TENAYA and LUCERNE) (N=1326)	
MedDRA Preferred Term	Faricimab 6 mg (N=333)	Aflibercept 2 mg (N=336)	Faricimab 6 mg (N=331)	Aflibercept 2 mg (N=326)	Faricimab 6 mg (N=664)	Aflibercept 2 mg (N=662)
Total number of patients with at least one adverse event	6 (1.8%)	7 (2.1%)	8 (2.4%)	10 (3.1%)	14 (2.1%)	17 (2.6%)
Total number of events	7	8	11	11	18	19
Neovascular age-related macular degeneration	1 (0.3%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	0	3 (0.5%)	3 (0.5%)
Retinal pigment epithelial tear	2 (0.6%)	0	2 (0.6%)	0	4 (0.6%)	0
Uveitis	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)
Cataract	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Viral uveitis	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
Visual acuity reduced	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Vitritis	0	0	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)	0

· 제48주까지 진행 중/해결되지 않았고 제60주까지 여전히 진행 중/해결되지 않은, 시험 대상 눈의 대다수의 중대한 안구 AE는 파리시맙군에서 망막색소상피 파열(3건)과 포도막염(1건) 및 애플리버셉트군에서 망막하 섬유증(1건)이었다.

- 특별 관심 대상 안구 이상반응

· 제60주까지, 시험 대상 눈의 AESI의 발생률은 여전히 낮았으며 치료군 간에 유사하였다(파리시맙: 1.7% [제60주] 및 1.2% [제48주] vs. 애플리버셉트: 2.4% [제60주] 및 1.8% [제48주]).

· 제48주와 제60주 사이에, PT별로 1시간 이상 지속된 ≥30 글자의 VA 점수 감소를 초래한, 시험 대상 눈의 시력을 위협하는 AE는 파리시맙군에서 시력 저하(1명[0.2%]); 및 애플리버셉트군에서 시력 저하, 외상성 백내장, 망막 변성(각각 1명[0.2%])이었다.

· 제48주와 제60주 사이에, PT별로 영구적인 시력 손실을 방지하기 위해 외과적 또는 내과적 중재가 필요한, 시험 대상 눈의 시력을 위협하는 AE는 파리시맙군에서 신생혈관성 연령-관련 황반 변성(축어적 용어, nAMD의 악화)과 열공 망막 막리(각각 1명[0.2%]); 및 애플리버셉트군에서 백내장 수술 합병증(1명[0.2%])이었다.

· 제48주와 제60주 사이에, 시험약에 의한 감염원 전파가 의심되는, 시험 대상 눈의 시력을 위협하는 AE는 애플리버셉트군에서 비감염성 안구내염 사건(1명[0.2%])이었다.

- 선택된 안구 이상반응

· 안내 염증 사건

- 제60주까지, 시험 대상 눈의 IOI 사건의 발생률은 여전히 낮았으며 치료군 간에 유사하였다(파리시맙: 2.3% [제60주] 및 2.0% [제48주] vs. 애플리버셉트: 1.5% [제60주] 및 1.2% [제48주]). 보고된 대표 용어에 기반하여, 제48주와 제60주 사이에 어느 치료군에서도 망막 혈관염 또는 폐쇄성 질환과 연관된 새로운 IOI 사건은 없었다.
- 제48주와 제60주 사이에, 파리시맙군에서 ≥15 글자의 시력 손실과 연관된 시험 대상 눈의 IOI 사건(포도막염)이 있는 환자가 1명 더 있었다; 이 사건은 시험자에 의해 시험 치료와 관련이 있는 것으로 간주되었고, 중대하지 않았으며, 제60주 임상시험마감일까지 해결되었다.
- 제48주와 제60주 사이에, PT별로 시험 대상 눈의 IOI 사건은 파리시맙군에서 홍채염, 포도막염, 유리체염(각각 1명[0.2%]); 및 애플리버셉트군에서 시술 후 염증(2명[0.3%])과 비감염성 안구내염(1명[0.2%])이었다. 제48주와 제60주 사이에 시험 대상 눈의 IOI 사건은 모두 경증 또는 중등증이었다.

· 망막 혈관 폐쇄 질환

- 제48주와 제60주 사이에, 시험 대상 눈의 망막 혈관 폐쇄 AE 범주에서 추가적인 사건은 보고되지 않

았다.

- 특별 관심 대상 안구-외 이상반응

· 판정된 APTC-정의 ATE

- 제60주까지, 외부에서 판정된 APTC-정의 ATE 발생률은 여전히 낮았으며 치료군 간에 유사하였다(파리시맙: 2.0% [제60주] 및 1.1% [제48주] vs. 애플리버셉트: 1.5% [제60주] 및 0.9% [제48주]).
- 사망 또는 비치명적 뇌졸중으로 판정된 APTC ATE 중 어떤 것도 시험 치료와 관련이 있는 것으로 간주된 것은 없었다. 제48주와 제60주 사이에, 두 치료군에서 비치명적인 MI의 판정된 APTC-정의 ATE는 없었다.

약동학 및 약력학 결과

[TENAYA]

- 파리시맙, 유리 VEGF-A, 유리 Ang-2의 방수 및 혈장 농도에서 높은 환자 간 변동성이 관찰되었다.
- 관찰된 파리시맙의 혈장 및 방수 노출은 이전에 제2상 시험에서 관찰된 노출에 근거하여 예상된 대로였다.
- 파리시맙의 방수 대 혈장 비는 대략 TENAYA에서 450, LUCERNE에서 560이었다.

· 첫 투여 후 제1주 파리시맙 농도

	방수	혈장	방수 대 혈장 비
TENAYA	92.5(37.0) μg/mL	0.207(0.091) μg/mL	446
LUCERNE	101.2(52.0) μg/mL	0.180(0.087) μg/mL	562

- 투여 후 7일부터 시작하여 방수에서 VEGF-A의 신속한 억제가 나타났고 최소한 제20주까지 억제 상태가 유지되었으며, 이후에 환자들은 질병 활성도에 근거하여 상이한 투여 요법에 배정되었다. VEGF-A 수치는 가장 최근 투여 후 경과 시간이 길수록 증가하였고 투여 후 16주에는 베이스라인 수치에 근접하였다.
- 투여 후 7일부터 시작하여 방수에서 Ang-2의 신속한 억제가 나타났고 최소한 제20주까지 유지되었으며, 이후에 환자들은 질병 활성도에 근거하여 상이한 투여 요법에 배정되었다. 가장 최근 투여 후 경과 시간이 증가할수록, 정량한계 미만으로 측정된 Ang-2 수치의 비율이 감소하였다. 하지만 투여 후 16주에는 베이스라인과 비교하여 더 높은 비율의 검체에서 Ang-2 농도가 계속 정량한계 미만으로 측정되었다.
- 투여 후에, 혈장에서 유리 VEGF-A 또는 유리 Ang-2의 변화는 관찰되지 않았다.

[DME 핵심 제3상 시험: YOSEMITE 및 RHINE]

시험 YOSEMITE 및 RHINE는 진행중인 동일하게 설계된 핵심(pivotal) 제3상 시험이다. 각 시험은 DME 환자에서 파리시맙의 유효성, 안전성, 약동학, 및 최적의 치료 빈도를 평가하는 글로벌, 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 활성 대조약-대조, 평행군, 100주 시험이다.

- 시험명 : **[GR40398(RHINE)] [GR40349(YOSEMITE)]** 당뇨병성 황반 부종이 있는 환자에서 파리시맙(RO6867461)의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 3상, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 활성 대조약-대조 시험
- 시험기간

	GR40398(RHINE)	GR40349(YOSEMITE)
시험기간	2018.10.09 ~ 2019.09.20	2018.09.05. ~ 2019.09.19.
임상 마감일(일차분석)	2020.10.19	2020.10.20
100주 분석(2년차 CSR)	2021.08.27	2021.09.03

- 시험목적 및 평가변수

일차 목적	평가변수
최대교정시력(BCVA) 결과에 대한 파리시맙 6 mg 용량의 유리체내 내 주사에 대한 유효성 평가	· 1년(48주, 52주, 56주에 걸친 평균)에서 BCVA(시작거리 4 미터에서 ETDRS 차트에 기반하여 측정)의 베이스라인 대비 변화
주요 이차 유효성 목적	평가변수
당뇨병성 망막병증(DR) 중증도 결과에 대한 파리시맙의 유효성을 평가	· 제52주 ETDRS 당뇨병성 망막병증 중증도 척도(DRSS)에 대해 베이스라인 대비 2단계 이상 당뇨병성 망막병증 중등도(DRS) 개선을 보인 환자 비율
기타 이차 유효성 목적	평가항목
추가적인 BCVA 결과에 대한 파리시맙의 유효성 평가	· 시간 경과에 따라 BCVA 베이스라인 대비 변화(시작 거리 4 미터에서 ETDRS 시력표 상에서 측정) · 시간 경과 및 제1년에 베이스라인 대비 BCVA의 ≥15, ≥10, ≥5, 또는 ≥ 0글자 회복을 보인 시험대상자의 비율 · 시간 경과 및 제1년에 베이스라인 대비 BCVA의 ≥ 15, ≥ 10, ≥ 5, 또는 > 0글자 감소를 피한 시험대상자의 비율 · 시간 경과 및 제1년에 ≥15글자 회복 또는 BCVA ≥ 84글자에 도달한 시험대상자의 비율 · 시간 경과 및 제1년에 BCVA Snellen equivalent가 20/40 이상(BCVA-ETDRS ≥69글자)인 시험대상자의 비율 · 시간 경과 및 제1년에 BCVA Snellen equivalent가 20/200 이하(BCVA-ETDRS ≤38글자)인 시험대상자의 비율
추가적인 DR 결과에 대한 파리시맙의 유효성 평가	· 시간 경과에 따라 ETDRS DRSS에 대해 베이스라인 대비 ≥ 2단계 이상 DRS 개선을 보인 시험대상자의 비율 · 시간 경과 및 제52주에 ETDRS DRSS에 대해 베이스라인 대비 ≥ 3단계 이상 DRS 개선을 보인 시험대상자의 비율 · 시간 경과에 따라 ETDRS DRSS에 대해 베이스라인 대비 ≥ 4단계 이상 DRS 개선을 보인 시험대상자의 비율 · 시간 경과에 따라 새로운 PDR이 발생한 시험대상자의 비율

	· 제52주에 새로운 PDR이 발생한 시험대상자의 비율 · 시간 경과에 따라 고위험 PDR로 진행한 시험대상자의 비율 · 제52주에 고위험 PDR로 진행한 시험대상자의 비율
개인화된 치료 간격(PTI) 군에서 파리시맙 치료 간격 평가	· PTI 군에서 제52주, 제96주 및 시간에 따라 Q4W, Q8W, Q12W 또는 Q16W 투약 간격으로 투여한 시험대상자의 비율 · PTI 군에서 제52주에 Q12W 미만의 투약 간격 없이 Q12W 또는 Q16W 투약 간격을 달성한 시험대상자의 비율
스펙트럼 영역 광간섭 단층촬영(SD-OTC)을 사용한 해부학적 결과 측정에 대한 파리시맙의 유효성 평가	· 제1년에 베이스라인 대비 CST 변화 * CST는 내경계막(ILM)과 부르크막(BM)간의 거리(CST[ILM-BM], 이후 'CST'로 지칭)로 정의되며, 중앙 판독 센터의 평가에 따라 μm로 측정 · 시간 경과에 따라 베이스라인 대비 CST 변화 · 시간 경과 및 제1년에 DME가 없는 시험대상자(CST가 Spectralis SD-OCT에서 <325 μm, 또는 Cirrus SD-OCT 또는 Topcon SD-OCT에서 <315 μm)의 비율 · 시간 경과 및 제52주에 망막내액이 없는 시험대상자의 비율 · 시간 경과 및 제52주에 망막하액이 없는 시험대상자의 비율 · 시간 경과 및 제52주에 망막내액 및 망막하액 부재를 보인 시험대상자의 비율 · 시간에 따라 '망막 건조'를 보인 시험대상자의 비율 - 망막 건조는 OCT에서 qualitative fluid compartment outputs의 부재가 추정될 때 CST에 따라 정의(<280 μm의 CST 달성)
미국 국립안연구센터 시각기능 설문지-25(NEI VFQ-25)를 이용하여 환자가 보고한 시력 관련 기능 및 삶의 질에 대한 파리시맙의 유효성 평가	시간 경과에 따라 NEI VFQ-25 복합 점수의 베이스라인 대비 변화
안전성 목적	
파리시맙의 안구 및 전신 안전성 및 내약성 평가	· 안구 이상반응(AE)의 발생률 및 중증도 · 비안구 이상반응의 발생률 및 중증도

● 대상질환 및 피험자수

- 일반적인 주요 선정기준

· 18세 이상

· 당뇨병 (Type 1 또는 Type 2) 진단이 기록된 환자

· HbA_{1c} ≤ 10%

- 시험안 주요 선정기준

· 중심와(center of the fovea)에 이환된 황반 비후화 : CST ≥ 325 μm (Spectralis SD-OCT에 의해 평가 시), 또는 ≥315 μm (Cirrus SD-OCT 또는 Topcon SD-OCT에 의해 평가 시)

· BCVA 가 73 ~ 25 글자(경계 포함) (20/40 ~ 20/320 근사 Snellen 동등)

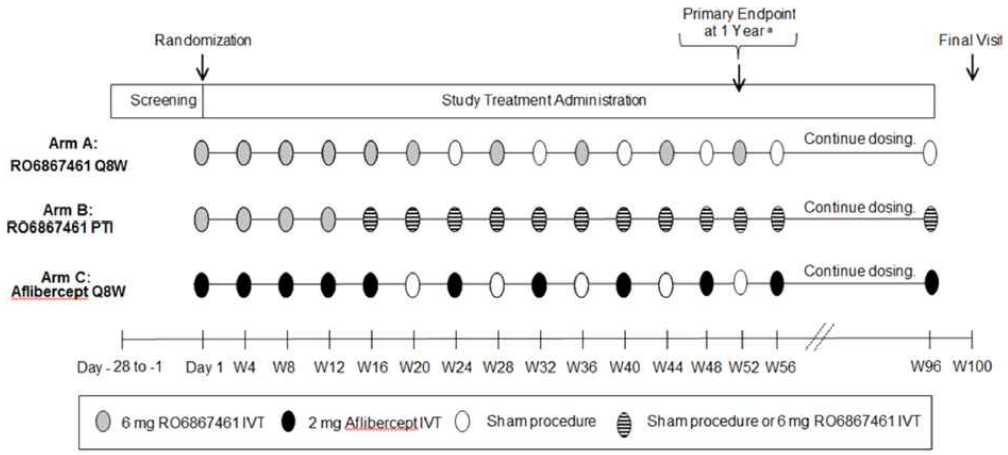
- 일반적인 주요 제외기준

· 3개월 이내 VEGF-기반 치료
· 현재 약물을 투여받지 않는 당뇨병 환자, 중증의 전신 상태(예, 암, 감염)
· 조절되지 않는 혈압(수축기 >180 mmHg 및/또는 확장기 >100 mmHg 로 정의)
· 6개월 이내에 뇌졸중(뇌혈관사고) 또는 심근경색
- 시험안 주요 제외기준
· 고위험 증식성 당뇨병성 망막병증(PDR)
* 고위험 PDR 기준
- 모든 유리체 또는 망막 전 출혈
- 임상 검사상 또는 CFPs 상 mydriatic ETDRS 7 fields와 동등한 영역 내 ≥1/2 disc area에서 혈관신생
- 임상 검사상 disc ≥1/3 disc area에서 혈관신생
· 3개월 이내에 범망막 광응고술 (PRP) 또는 황반 레이저 실시
· 6개월 이내에 안구내 약물 임플란트 (Ozurdex® 포함) 사용
· 이전에 언제라도 Iluvien® 임플란트 사용
· 시험안에서 중심와에 이환된 또는 황반 구조를 혼란시키는 견인성 망막 박리, 망막전 섬유증, 유리체 황반 견인, 또는 망막전막
- 시험 눈에 항-VEGF 요법을 받은 적이 없는 환자와 시험 눈에 항-VEGF 요법을 이전에 투여받았던 환자(마지막 치료가 제1일 방문(첫 번째 시험 치료) 최소 3개월 전이었던 경우)를 모두 모집했다. 이전에 항-VEGF를 투여받은 환자의 시험 참여는 등록의 최소 10%, 최대 25%로 제한되었다.
- 약 900명의 환자를 등록하여 3가지 치료군 중 하나에 1:1:1 비율로 무작위 배정할 것으로 계획하였다.

	GR40398(RHINE)	GR40349(YOSEMITE)	계
무작위 배정	951명	940명	1891명
파리시맙 Q8W군	317명	315명	632명
파리시맙 PTI군	319명	313명	632명
애플리버셉트 Q8W군	315명	312명	627명

● 시험약물
- 대상약물 : 파리시맙 6mg
- 대조약물 : 애플리버셉트 2mg
- 모의(sharm) 시술 : 세가지 모든 투여군 (파리시맙 Q8W, 파리시맙 PTI, 및 애플리버셉트 Q8W)은 100 주 시험 기간 동안 Q4W 임상시험 방문을 유지한다. 무작위배정된 투여군 눈가림을 보존하기 위해, 시험대상자는 투여군 스케쥴에 따라 파리시맙 또는 애플리버셉트를 투여받지 않는 임상시험 약물 투약 방문시 모의 시술을 진행하게 된다. 모의 시술은 임상시험 눈가림을 유지하기 위해 IVT 주사를 흉내내는 절차이며 이는 마취한 눈에 빈 시린지(주사바늘이 없는)의 뭉툭한 끝을 누르는 것이다.

● 시험내용 (투여군, 투여방법(투여경로), 투여기간, 기타)



- 투여군

· 파리시맙 Q8W : 제20주까지 파리시맙 6 mg 주사 Q4W, 이후 제96주까지 파리시맙 6 mg Q8W 주사, 이후 제100주에 최종 시험 방문

· 파리시맙 PTI : 최소 제12주까지 파리시맙 6 mg Q4W 주사, 이후 제96주까지 파리시맙 6 mg 주사 PTI 투여, 이후 제100주에 최종 시험 방문

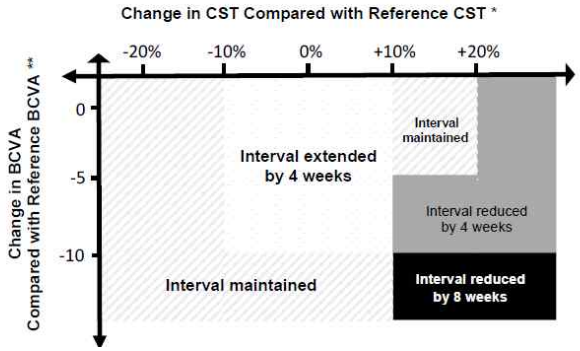
· 애플리버셉트 Q8W(대조약 군) : 제16주까지 2 mg Q4W 유리체강 내 애플리버셉트 주사, 이후 제96주까지 2 mg Q8W 유리체강 내 애플리버셉트 주사, 이후 제100주에 최종 시험 방문

- PTI 투여 일정

· PTI 군(B 군)에 무작위배정된 시험대상자는 적어도 시험대상자의 제12주 방문 또는 이후 방문할 때, CST가 사전에 정의한 기준 CST 역치 (Spectralis SD-OCT에 대해 CST <325 μm, 또는 Cirrus SD-OCT 또는 Topcon SD-OCT에 대해 CST <315 μm)에 부합되는)까지 4주 간격으로 파리시맙을 투여받게 된다.

· 시험대상자의 초기 기준 CST가 확립된 후, 그 시험약 투약 간격은 IxRS에 의해 초기 Q8W 투약 간격으로 4주 증가된다. 이 시점부터, 시험약 투약 간격은 시험약 투약 방문시 이루어진 평가를 근거로 연장, 감소 또는 유지된다. 이는 기준 CST 및 기준 BCVA에 비해 CST 및 BCVA의 상대 변화를 근거로 한다.

그림. IxRS가 결정하는 시험약 맞춤 투약 간격 결정 알고리즘



* 기준 중심 영역 두께 (CST): 초기 CST 역치 기준에 부합될 때 CST 수치. 연속 2회 시험약 투약 방문 시 CST가 이전의 기준 CST 로부터 >10% 감소되고 얻어진 수치가 30 μm 이내인 경우 기준 CST는 조정된다. 더 나중 방문시 얻어진 CST 수치가 해당 방문 직후 새로운 기준 CST가 된다.

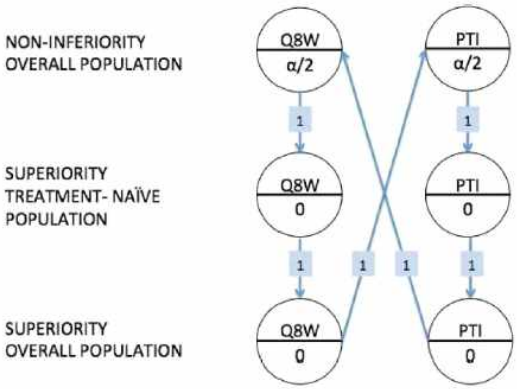
** 기준 최대 교정 시력 (BCVA): 이전의 어느 시험약 투약 방문시 확보된 3개의 최고 BCVA 점수의 평균.

4주 연장:
· CST 수치가 ≤10% 증가 또는 감소하고 관련 ≥10-글자 BCVA 감소 없음
간격 유지:
· CST가 > 10% 감소하거나 또는
· CST 수치가 ≤ 10% 증가 또는 감소하고 관련 ≥10-글자 BCVA 감소 있음 또는
· CST 수치가 > 10% 및 ≤ 20% 증가하고 관련 ≥5-글자 BCVA 감소 없음
4주 감소:
· CST 수치가 > 10% 및 ≤ 20% 증가하고 관련 ≥5- to <10-글자 BCVA 감소 있음 또는
· CST 수치가 > 20% 증가하고 관련 ≥10-글자 BCVA 감소 없음
8주 감소:
· CST 수치가 > 10% 증가하고 관련 ≥10-글자 BCVA 감소 있음

- 무작위배정은 다음과 같은 베이스라인 요인으로 층화되었다:
· 베이스라인 BCVA ETDRS 글자 점수(≥64 글자 vs. <64 글자)
· 이전 유리체강 내 항-VEGF 치료(있음 vs. 없음)
· 지역(미국과 캐나다, 아시아, 및 기타 국가)

• 통계분석
- 일차 평가변수 가설
· 일차 유효성 평가변수는 베이스라인으로부터 제 48, 52, 56주의 BCVA 의 평균 변화이다.
· 두 가지 파리시맙 군(Q8W 및 PTI)에 대해, 전체 type I 오류율에 대해 통제하기 위해 그래프-기반 검정 절차를 사용하여 전체 유의수준 α = 0.0496에서 각 투여군에 대해 각각 다음의 3 가지 가설을 검정한다:
 - ITT 모집단에서 애플리버셉트 Q8W에 비해 파리시맙의 비열등성 (비열등성 마진 4글자)
 - 약물을 투여받은 적이 없는 모집단(TN; Treatment naive)에서 애플리버셉트 Q8W에 비해 파리시맙의 우월성
 - ITT 모집단에서 애플리버셉트 Q8W에 비해 파리시맙의 우월성
· 일차 평가변수에 대한 가설 검정을 수행하는 순서는 아래 그림에 제시된다 (화살표는 α- 전파(propagation)의 방향을 나타냄). 한가지 투약 순서에 대한 검정이 모두 positive인 경우, α/2(=0.0248)는 다른 투약 순서의 시작으로 전파된다, 이는 유의 수준 α = 0.0496에서 검정된다. 비열등성은 그림에 제시된 지정된 유의수준의 절반에서 단측으로 검정된다.

Figure 3 Graph-Based Testing Procedure for the Primary Endpoint



PTI = personalized treatment interval; Q8W = every 8 weeks.
Note: α = 0.0496.

· BCVA 비열등성 한계

- H0: $\mu^{\text{faricimab}} - \mu^{\text{aflibercept}} \leq -4$글자
- Ha: $\mu^{\text{faricimab}} - \mu^{\text{aflibercept}} > -4$글자

* $\mu^{\text{faricimab}}$ 과 $\mu^{\text{aflibercept}}$ 는 각 투여군에서 제48, 52, 56주에 BCVA의 베이스라인 대비 변화 평균

- 베이스라인으로부터 제 48, 52, 56 주의 BCVA의 예상되는 평균 변화에 대한 일차 평가항목에 대한 비열등성 가설 검정은 VISTA 및 VIVID 애플리버셉트 pivotal DME 임상시험을 근거로 한 4-글자 비열등성 한계를 이용하여 수행된다. 이들 임상시험에서는 애플리버셉트를 레이저 대조군과 비교했다. 4-글자 비열등성 한계는 또한 VISTA 및 VIVID 임상시험에서 개별적으로 대조군에 비해 애플리버셉트의 최소 추정 유익성의 약 50%를 보존한다.
- VISTA 임상시험에서는 미국에서 466명의 시험대상자를 무작위배정했고 VIVID 임상시험에서는 유럽, 일본 및 호주에서 406명의 시험대상자를 무작위배정했다. 제52주에, VISTA에서, 2mg 애플리버셉트 Q8W 투여 시험대상자는 베이스라인으로부터 10.7 글자를 회복한데 비해 대조군 시험대상자에서는 0.2 글자를 회복했다. VIVID 임상시험에서의 해당 결과는 애플리버셉트에서 10.7글자 회복 vs 대조군에서 1.2글자 회복이었다.
- 비열등성 한계는 임상적 판단 및 통계학적 추론을 근거로 새로운 약물이 활성 대조약보다 수용불가능한 정도로 열등하지 않다는 결론을 허용하기에 충분히 작아야 한다. 임상적인 측면에서, 투약 간 5 글자 (ETDRS 1줄) 감소가 임상적으로 관련있다고 생각된다는 사실을 고려시 비열등성 한계는 5 글자 미만이어야 한다.

- 주요 이차 평가변수 가설 및 Type I 오류 제어

· 주요 이차 평가변수는 제52주에 베이스라인으로부터 ETDRS DRSS 상에서 DR 중증도의 ≥2-step 개선을 보이는 시험대상자의 비율이다.

· 핵심 이차 평가변수 검정은 애플리버셉트 Q8W 대비 해당하는 치료군에서 일차 평가변수의 비열등성이 이뤄지는 경우에만 수행한다.

· 고정 순서 검정 절차가 다음의 순서로 0.0248 양측 유의수준에서 검정되었다.

- ITT 모집단에서 애플리버셉트 Q8W에 비해 파리시맙의 비열등성 (비열등성 마진 10%)
- 약물을 투여받은 적이 없는 모집단(TN)에서 애플리버셉트 Q8W에 비해 파리시맙의 우월성
- ITT 모집단에서 애플리버셉트 Q8W에 비해 파리시맙의 우월성

· 비열등성 한계

- 라니비주맙을 위장(sharm) 대조와 비교하는 RIDE(FVF4168g) 및 RISE(FVF4170g) 시험에서 나온 통합 자료에 근거하여 월 1회 주사하는 0.3mg 라니비주맙군과 위장 주사(대조)군 가운데 베이스라인 시 대

비 제52주까지 ETDRS의 DRSS로 2단계 이상의 DRS 개선을 나타낸 환자의 비율 차이에 대한 95% CI는 (25.3%, 38.1%)였다. 따라서 10%의 비열등성 한계는 RIDE 및 RISE 시험에서 추정된 대조 대비 최소 추정 유익성 중 적어도 60%를 보존한다.

- 시험대상자 수 결정

· 시험대상자 수 결정은 전세계 등록 단계에 등록된 시험대상자를 근거로 한다. 전세계 등록 단계에서는 약 900명의 시험대상자를 등록한다. 시험대상자는 1:1:1 비율로 무작위배정되어 파리시맙 Q8W (A군), 파리시맙 PTI (B군), 또는 애플리버셉트 Q8W (C군)를 투여받게 된다. 일차적인 비교는 활성 대조약 (애플리버셉트 Q8W)과 각 파리시맙 군 (Q8W 및 PTI) 간의 쌍 비교이다.

· 각 투여군에 약 300 명의 시험대상자 수는 다음의 가정 하에 ITT 모집단에서 비열등성 한계 4 글자를 이용시 애플리버셉트에 대한 파리시맙의 비열등성을 입증하는데(활성 대조약과 각 파리시맙 군 간의 쌍비교) >90% 검정력을 제공한다:

  - 제48, 제52 및 제56주에 베이스라인으로부터 BCVA 변화 평균에 대한 표준편차 11글자
  - Two-sample t-test
  - 1.25% 단측 type I 오류율
  - 10% 중도탈락율

· 모집된 시험대상자의 75%-90%가 약물을 투여받은 적이 없는 시험대상자로 가정시, 투여군 당 약 225-270명의 약물을 투여받은 적이 없는 시험대상자가 등록될 것이다. 투여군 당 시험대상자 수 225-270명은 위와 동일한 SD, test, 및 중도탈락 가정에서 양측 type I 오류율 2.5%에서 약물을 투여받은 적이 없는 모집단에서 애플리버셉트에 대한 파리시맙의 3.5-글자 우월성을 입증하는데(활성 대조약과 각 파리시맙 군 간의 쌍비교) >80% 검정력을 제공한다.

· 또한, 투여군 당 약 300 명의 시험대상자 수는 위와 동일한 SD, test, 및 중도탈락 가정에서 양측 type I 오류율 2.5%에서 ITT 모집단에서 애플리버셉트에 대한 파리시맙의 3글자 우월성을 입증하는데(활성 대조약과 각 파리시맙군 간의 쌍비교) >80% 검정력을 제공한다.

· 보건 당국 조언에 따라 일차 분석 전에 각 눈가림이 해제된 iDMC 안전성 검토(총4회)에 대해 0.0001의 명목 type I 오류율 패널티가 취해져서, 유효성 분석이 0.0496의 family wise 유의성 수준에서 수행되었다. 이 type I 오류 조정은 표본크기 또는 검정력에 영향을 줄 것으로 예상되지 않았다.

- 결과 : YOSEMITE(GR40349) 및 RHINE(GR40398) 통합 분석

시험집단

- 통합된 ITT 집단은 시험 YOSEMITE(n=940) 및 RHINE(n=951)에서 무작위 배정된 환자 총 1891명 및 1회 이상 시험 치료를 투여받은 환자 1887명(파리시맙 Q8W 환자 630명 및 파리시맙 PTI 환자 632명)을 포함했다; 각 시험의 각 군 환자의 >99%가 투여받았다.
- YOSEMITE(92.8%) 및 RHINE(95.5%)에서 대다수의 환자들이 제56주에 시험에 남아있었다. 제56주 전 시험 눈의 치료 중단 원인은 시험 간에 비슷했다. 통합된 ITT 집단에서, 조기 시험 치료 중단의 주요 원인은 환자 중단(2.0%), 사망(1.6%), 추적관찰 실패(1.6%) 및 AE(1.4%)였다.
- YOSEMITE(84.3%) 및 RHINE(87.3%)에서 대다수의 환자들이 제100주에 시험에 남아있었다. 전체 시험 기간 동안 시험 눈의 치료 중단 원인은 시험 간에 비슷했다. 통합된 ITT 집단에서, 조기 시험 치료 중단의 주요 원인은 환자 사망(4.1%), 시험대상자에 의한 중단(3.7%) 및 추적관찰 실패(2.8%)였다.

인구 통계학적 특성 및 베이스라인 눈 특성

- 해당 시험안의 환자 인구 통계적 특성 및 베이스라인 시 안구 특성은 각 시험 내의 치료군 전반에서, 그리고 시험 가운데 균형이 잡혔고 대체로 동등하였다.

- 무작위배정 시의 평균 연령은 치료군과 시험 전반에서 62세 가량이었다. 환자 중 대부분은 남성(60% 가량)이었고 백인(75%를 넘음)이었다.
- 두 시험 모두 대다수의 환자들(약 78%)이 시험 눈에 항-VEGF 치료 경험이 없었으며, 치료군 간에 그리고 시험 간에 치료 경험이 없는 환자 비율은 비슷했다.
- 통합된 ITT 집단에서, 파리시맙 Q8W, 파리시맙 PTI 및 애플리버셉트 군 각각 평균 BCVA 값은 61.9, 62.2, 및 62.1 글자였다.
- CST 베이스라인 평균은 각 시험 내에서 치료군 간에 비슷했으며, YOSEMITE(487.5 μm)가 RHINE(471.6 μm)에 비해 약간 더 컸다. 통합된 ITT 집단에서, 파리시맙 Q8W, 파리시맙 PTI및 애플리버셉트 Q8W 군의 CST 베이스라인 평균은 각각 479.2, 478.5, 및 480.9 μm였다.
- YOSEMITE 및 RHINE의 모든 환자는 DME 및 기저 DR을 나타냈으며 DRSS 수준은 10부터 71까지의 범위에 이르렀다. 환자 중 대부분(60%가량)은 중등증 내지 중증(DRSS 43/47/53) NPDR을 나타냈으며 경증(43 미만의 DRSS) NPDR(30%가량), 그리고 PDR(53을 넘는 DRSS)(8%가량)이 뒤따랐다. 베이스라인 시 DRSS 수준에 따른 환자의 비율은 시험 2건 모두의 군 가운데 균형을 이루었다.
- 치료 경험이 없는 환자(TN)의 인구 통계 및 베이스라인 시 안구 특성은 ITT 집단과 유사하였다.

유효성 결과

- 일차 평가변수: 제48주, 제52주, 및 제56주 평균 베이스라인 시 대비 BCVA의 변화

· ITT 집단

- YOSEMITE 및 RHINE는 모두 일차 평가변수의 비열등성을 충족했다. 파리시맙 Q8W 또는 PTI 투여 환자들은 파리시맙과 애플리버셉트 군 간 보정된 평균 차이에 대한 97.5% 신뢰 구간의 하한이 비열등성 한계인 4 글자보다 컸기 때문에, 애플리버셉트 Q8W 투여 환자에 비해 제48/52/56주 BCVA의 베이스라인 대비 평균 변화가 열등하지 않았다. 일차 유효성 결과는 두 시험에서 일치했다.
- YOSEMITE ITT : 제48/52/56주에 애플리버셉트 Q8W군과 비교했을 때 파리시맙 Q8W군 및 PTI군의 베이스라인 시 대비 BCVA의 보정된 평균 변화 차이는 각각 -0.2글자(97.5% CI: -2.0, 1.6) 및 0.7글자(97.5% CI: -1.1, 2.5)였다.
- RHINE ITT : 제48/52/56주에 애플리버셉트 Q8W군과 비교했을 때 파리시맙 Q8W군 및 PTI군 가운데 베이스라인 시 대비 BCVA의 보정된 평균 변화 차이는 각각 1.5글자(97.5% CI: -0.1, 3.2) 및 0.5글자(97.5% CI: -1.1, 2.1)였다.
- 통합된 ITT : 제48/52/56주 BCVA의 베이스라인 대비 보정된 평균 변화는 파리시맙 Q8W, PTI, 및 애플리버셉트 Q8W 군에서 각각 11.2, 11.2 및 10.5 글자였다; 애플리버셉트 Q8W 군과 비교했을 때 파리시맙 Q8W와 PTI 투여 군 간의 차이는 각각 0.7 글자(95% CI: -0.4, 1.7) 및 0.6 글자(95% CI: -0.4, 1.7)였다.

Table 34 Change from Baseline in BCVA in the Study Eye from the Individual and Pooled Phase III DME Studies at Week 48/52/56: MMRM Method (Primary Estimand) (ITT Population)

	GR40349 (YOSEMITE) (N=940)			GR40398 (RHINE) (N=951)			Pooled (YOSEMITE and RHINE) (N = 1891)		
Visit Statistics	Faricimab 6 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg PTI (N=313)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=312)	Faricimab 6 mg Q8W (N=317)	Faricimab 6 mg PTI (N=319)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg Q8W (N=632)	Faricimab 6 mg PTI (N=632)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=627)
Average of Week 48, 52 and 56									
n	271	276	276	268	293	279	539	569	555
Adjusted Mean (SE)	10.7 (0.56)	11.6 (0.56)	10.9 (0.56)	11.8 (0.52)	10.8 (0.51)	10.3 (0.52)	11.2 (0.38)	11.2 (0.38)	10.5 (0.38)
97.5% CI for Adjusted Mean	(9.4, 12.0)	(10.3, 12.9)	(9.6, 12.2)	(10.6, 13.0)	(9.6, 11.9)	(9.1, 11.4)	(10.5, 12.0)	(10.4, 11.9)	(9.8, 11.3)
Difference (vs. Aflibercept) in Adjusted Means (SE)	-0.2 (0.79)	0.7 (0.79)		1.5 (0.73)	0.5 (0.73)		0.7 (0.54)	0.6 (0.54)	
97.5% CI for Difference in Adjusted Means [a]	(-2.0, 1.6)	(-1.1, 2.5)		(-0.1, 3.2)	(-1.1, 2.1)		(-0.4, 1.7)	(-0.4, 1.7)[b]	

Units: letters. BCVA=Best Corrected Visual Acuity; IVT = Intravitreal; MMRM = Mixed-Model Repeated-Measures; PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W). VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor. For the MMRM analysis, the model adjusted for treatment group, visit, visit-by-treatment group interaction, baseline BCVA (continuous), baseline BCVA (< 64 letters vs. >= 64 letters), prior IVT anti-VEGF therapy (yes vs. no), and region (U.S. and Canada, Asia, and the rest of the world) and study (GR40349 vs GR40398). An unstructured covariance structure is used. The estimate of the difference between the two groups uses a composite contrast over Weeks 48, 52 and 56. Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing data were implicitly imputed by MMRM. Invalid BCVA values are excluded from analysis.

[a] 97.5% CI is a rounding of 97.52%.

[b] 95% CI is reported for pooled.

· TN 집단

- YOSEMITE 및 RHINE 둘 모두, 파리시맙 Q8W 또는 PTI 투여 환자들은 애플리버셉트 Q8W 투여 환자에 비해 제48/52/56주 BCVA의 베이스라인 대비 평균 변화가 우월하지 않았다. 해당 결과는 두 시험에서 일치했다.

- 제92/96/100주에 시험 눈 BCVA의 베이스라인 대비 변화

- 통합된 ITT 집단에서, 제92/96/100주에 BCVA의 베이스라인 대비 보정 평균 변화는 파리시맙 Q8W, PTI 및 애플리버셉트 Q8W 군에서 각각 10.8, 10.4, 및 10.3글자였다. 애플리버셉트 Q8W 군과 비교했을 때 파리시맙 Q8W와 PTI 투여군 간의 차이는 각각 0.5글자(95% CI: -0.9, 1.8) 및 0.1글자(95% CI: -1.3, 1.5)였다.

Table 6 Change from Baseline in BCVA in the Study Eye from the Individual and Pooled Phase III DME Studies at Week 92/96/100: MMRM Method (Primary Estimand), ITT Population

	GR40349 (YOSEMITE) (N=940)			GR40398 (RHINE) (N=951)			Pooled (YOSEMITE and RHINE) (N = 1891)		
Visit Statistics	Faricimab 6 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg PTI (N=313)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=312)	Faricimab 6 mg Q8W (N=317)	Faricimab 6 mg PTI (N=319)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg Q8W (N=632)	Faricimab 6 mg PTI (N=632)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=627)
Average of Week 92, 96 and 100									
n	262	270	259	259	282	254	521	552	513
Adjusted Mean (SE)	10.7 (0.68)	10.7 (0.68)	11.4 (0.68)	10.9 (0.73)	10.1 (0.71)	9.4 (0.73)	10.8 (0.50)	10.4 (0.49)	10.3 (0.50)
95% CI for Adjusted Mean	(9.4, 12.1)	(9.4, 12.1)	(10.0, 12.7)	(9.5, 12.3)	(8.7, 11.5)	(7.9, 10.8)	(9.8, 11.8)	(9.4, 11.4)	(9.3, 11.3)
Difference (vs. Aflibercept) in Adjusted Means (SE)	-0.7 (0.96)	-0.7 (0.96)		1.5 (1.03)	0.7 (1.02)		0.5 (0.71)	0.1 (0.70)	
95% CI for Difference in Adjusted Means	(-2.6, 1.2)	(-2.5, 1.2)		(-0.5, 3.6)	(-1.3, 2.7)		(-0.9, 1.8)	(-1.3, 1.5)	

· 보충분석

- YOSEMITE 및 RHINE 모두에서 2가지의 파리시맙 치료법 모두에 대한 일차 평가변수 분석은 ITT 집단과 PP 집단 가운데 일관되었으며 복수의 민감도 및 보충 분석으로 뒷받침되었다. 결측된 방문이나 결측된 투여 수에도 불구하고, 결측 자료 및/또는 COVID-19 병발 사건에 대해 다른 처리 규칙을 이용한 지지 분석은 모두 일차 분석과 일치하는 결과를 산출했다.

YOSEMITE

Table 8 Summary of Change from Baseline in BCVA in the Study Eye at Week 48/52/56

	Faricimab 6 mg Q8W Adjusted Mean (97.5% CI)	Faricimab 6 mg PTI Adjusted Mean(97.5% CI)	Aflibercept 2 mg Q8W Adjusted Mean (97.5% CI)	Difference in Adjusted Means (97.5% CI) (Faricimab Q8W vs. Aflibercept)	Difference in Adjusted Means (97.5% CI) (Faricimab PTI vs. Aflibercept)
Primary Analysis – MMRM method					
ITT Population	10.7 (9.4, 12.0)	11.6 (10.3, 12.9)	10.9 (9.6, 12.2)	-0.2 (-2.0, 1.6)	0.7 (-1.1, 2.5)
TN Population	10.6 (9.1, 12.1)	11.4 (9.9, 12.8)	11.3 (9.8, 12.8)	-0.7 (-2.8, 1.4)	0.0 (-2.1, 2.2)
Sensitivity Analysis – LOCF: MMRM method					
ITT Population	10.6 (9.4, 11.8)	11.3 (10.1, 12.6)	10.7 (9.5, 12.0)	-0.1 (-1.9, 1.6)	0.6 (-1.1, 2.4)
Supplementary Analyses					
Per Protocol Analysis – MMRM method					
PP Population	10.8 (9.4, 12.1)	11.8 (10.5, 13.2)	11.2 (9.9, 12.5)	-0.4 (-2.3, 1.5)	0.7 (-1.2, 2.5)
Analysis using Treatment Policy Strategy for All Intercurrent Events – MMMRM method					
ITT Population	10.6 (9.3, 11.8)	11.5 (10.2, 12.7)	10.8 (9.6, 12.1)	-0.3 (-2.0, 1.5)	0.6 (-1.1, 2.4)
Analysis using Hypothetical Strategy for All Intercurrent Events – MMRM method					
ITT Population	10.8 (9.5, 12.0)	11.6 (10.4, 12.9)	10.9 (9.7, 12.2)	-0.1 (-1.9, 1.6)	0.7 (-1.1, 2.5)
Trimmed Mean Analysis – ANCOVA method					
ITT Population	11.1	11.9	11.4	-0.3 (-1.8, 1.2)	0.5 (-1.0, 2.0)
Multiple Imputation Analysis – ANCOVA method					
ITT Population	9.8 (8.5, 11.2)	10.8 (9.4, 12.1)	10.1 (8.8, 11.5)	-0.3 (-1.9, 1.2)	0.6 (-0.9, 2.2)
ANCOVA Analysis – ANCOVA method					
ITT Population	9.7 (8.1, 11.3)	10.8 (9.3, 12.4)	10.2 (8.6, 11.7)	-0.5 (-2.3, 1.4)	0.7 (-1.2, 2.5)

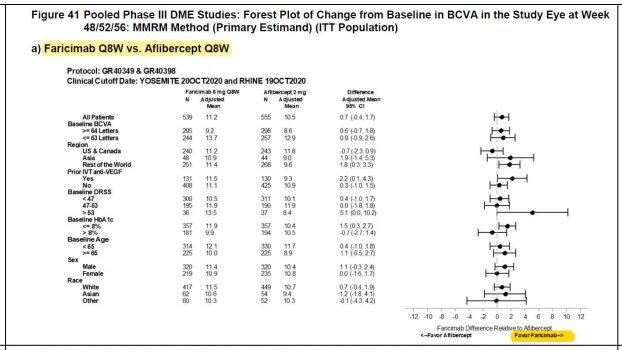
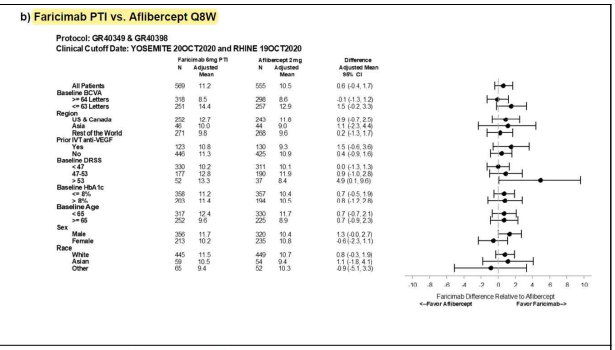
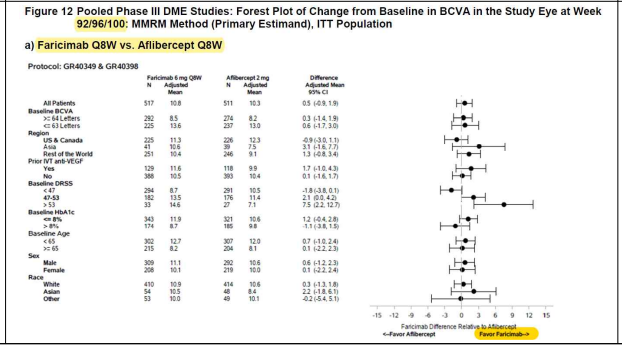
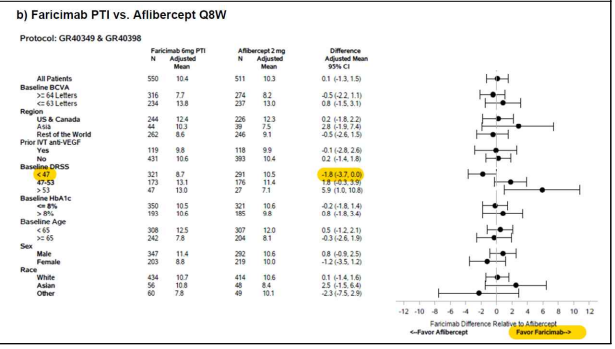
RHINE

Table 8 Summary of Change from Baseline in BCVA in the Study Eye at Week 48/52/56

	Faricimab 6 mg Q8W Adjusted Mean (97.5% CI)	Faricimab 6 mg PTI Adjusted Mean(97.5% CI)	Aflibercept 2 mg Q8W Adjusted Mean (97.5% CI)	Difference in Adjusted Means (97.5% CI) (Faricimab Q8W vs. Aflibercept)	Difference in Adjusted Means (97.5% CI) (Faricimab PTI vs. Aflibercept)
Primary Analysis – MMRM method					
ITT Population	11.8 (10.6, 13.0)	10.8 (9.6, 11.9)	10.3 (9.1, 11.4)	1.5 (-0.1, 3.2)	0.5 (-1.1, 2.1)
TN Population	11.7 (10.4, 13.0)	11.2 (9.9, 12.4)	10.5 (9.2, 11.9)	1.1 (-0.7, 3.0)	0.6 (-1.2, 2.4)
Sensitivity Analysis – LOCF:MMRM method					
ITT Population	11.7 (10.6, 12.9)	10.7 (9.6, 11.9)	10.1 (9.0, 11.2)	1.6 (0.0, 3.2)	0.6 (-1.0, 2.2)
Supplementary Analyses					
Per Protocol Analysis – MMRM method					
PP Population	11.9 (10.6, 13.2)	10.7 (9.5, 12.0)	10.4 (9.1, 11.6)	1.5 (-0.3, 3.3)	0.3 (-1.4, 2.1)
Analysis using Treatment Policy Strategy for All Intercurrent Events – MMMRM method					
ITT Population	11.7 (10.5, 12.9)	10.7 (9.5, 11.8)	10.2 (9.1, 11.4)	1.5 (-0.2, 3.1)	0.5 (-1.2, 2.1)
Analysis using Hypothetical Strategy for All Intercurrent Events – MMRM method					
ITT Population	11.9 (10.7, 13.0)	10.8 (9.6, 11.9)	10.3 (9.1, 11.4)	1.6 (-0.0, 3.2)	0.5 (-1.1, 2.1)
Trimmed Mean Analysis – ANCOVA method					
ITT Population	12.6	11.7	11.6	1.0 (-0.5, 2.5)	0.1 (-1.4, 1.6)
Multiple Imputation Analysis – ANCOVA method					
ITT Population	11.0 (9.8, 12.2)	10.1 (8.9, 11.2)	9.5 (8.3, 10.7)	1.5 (0.1, 3.0)	0.6 (-0.8, 2.0)
ANCOVA Analysis – ANCOVA method					
ITT Population	11.1 (9.7, 12.4)	10.1 (8.8, 11.5)	10.0 (8.6, 11.3)	1.1 (-0.6, 2.8)	0.2 (-1.5, 1.8)

· BCVA 하위군 분석

- 통합된 ITT 집단에서, 치료 그룹간 제48/52/56주 및 제92/96/100주 BCVA의 보정된 평균 변화 차이는 모든 평가 가능한 하위군에서 일치했으며(예, 나이, 성별, 인종, 베이스라인 HbA1c, 베이스라인 시력, 이전 유리체강 내 항-VEGF 요법에 따라) 전체 집단과 일치했다. 개별 시험에 대한 하위군 분석에서 동일한 소견이 관찰되었다.

52 주	Figure 41 Pooled Phase III DME Studies: Forest Plot of Change from Baseline in BCVA in the Study Eye at Week 48/52/56: MMRM Method (Primary Estimand) (ITT Population) a) Faricimab Q8W vs. Aflibercept Q8W 	b) Faricimab PTI vs. Aflibercept Q8W 
100 주	Figure 12 Pooled Phase III DME Studies: Forest Plot of Change from Baseline in BCVA in the Study Eye at Week 92/96/100: MMRM Method (Primary Estimand), ITT Population a) Faricimab Q8W vs. Aflibercept Q8W 	b) Faricimab PTI vs. Aflibercept Q8W 

- 주요 이차 평가변수: 제52주에 ≥ 2-단계 DRS 개선

· ITT 집단

- 베이스라인 대비 ≥2-단계 DRS 개선을 보인 환자의 보정된 비율은 두 시험의 모든 4가지 파리시맙 군에서 42.5%~46.0%였고, YOSEMITE 및 RHINE의 애플리버셉트 군에서 각각 35.8% 및 46.8%였다.
- YOSEMITE에서, 파리시맙과 애플리버셉트 군 간 보정된 비율 차이에 대한 97.5% CI의 하한이 제52주에 파리시맙 Q8W 및 PTI 군에 모두에서 -10%보다 컸기 때문에 사전에 명시된 DRSS 비열등성 한계 10%를 충족했다: 각각 10.2%(97.5% CI: 0.3%, 20.0%) 및 6.1%(97.5% CI: -3.6%, 15.8%)
- RHINE에서는, 파리시맙과 애플리버셉트 군 간 보정된 비율 차이에 대한 97.5% CI의 하한이 제52주 파리시맙 Q8W 및 PTI 군에 대해 -10%보다 작았기 때문에 비열등성이 충족되지 않았다: 각각 -2.6%(97.5% CI: -12.6%, 7.4%) 및 -3.5%(97.5% CI: -13.4%, 6.3%)
- 제3상 시험은 일차 평가변수인 베이스라인 시 대비 BCVA의 변화와 관련하여 주로 검정력이 있었기 때문에 2단계 이상의 DRS 개선 평가변수와 관련해서는 검정력이 부족하였다. 각 시험의 목표 시험대상자수는 DRS 평가변수와 관련된 2단계 이상의 개선에 있어 애플리버셉트 대비 파리시맙의 비열등성을 검출하기 위한 60%가량의 검정력이 있었다. YOSEMITE 및 RHINE에서 나온 DRS 결과에 대한 통합 분석은 정밀성이 더 좋은 치료 효과의 추정치를 제공하며 애플리버셉트 대비 2가지의 파리시맙 치료군 모두에 걸친 임상적으로 의미 있는 2단계 이상의 DRS 개선 결과를 뒷받침한다. 2건의 제3상 시험은 동일하게 설계되어 평행하게 시행되었고, 두 시험 간에 베이스라인 특성(DME 진단 후 시간 제외)의 불균형은 관찰되지 않았기 때문에, 통합된 분석 접근은 유효하다.
- 통합된 ITT 집단에서, 제52주에 베이스라인 대비 ≥2-단계 DRS 개선이 있었던 환자의 보정된 비율은 파리시맙 Q8W, 파리시맙 PTI 및 애플리버셉트 Q8W 군에서 비슷했다(각각 45.1%, 43.1%, 및 41.3%). 애플리버셉트 Q8W 군과 비교했을 때 파리시맙 Q8W와 PTI 군 간의 보정된 비율 차이는 제52주에 3.8%(97.5% CI: -3.2%, 10.8%) 및 1.2%(97.5% CI: -5.7%, 8.1%)였다.

Table 37 Proportion of Patients with ≥2-Step DRS Improvement in the Study Eye from Baseline on the ETDRS DRSS in the Individual and Pooled Phase III DME Studies at Week 52: CMH Method (Primary Estimand) (ITT Population)

	GR40349 (YOSEMITE) (N=940)			GR40398 (RHINE) (N=951)			Pooled (YOSEMITE and RHINE) (N = 1891)		
>=2 Steps DRS Improvement from Baseline	Faricimab 6 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg PTI (N=313)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=312)	Faricimab 6 mg Q8W (N=317)	Faricimab 6 mg PTI (N=319)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg Q8W (N=632)	Faricimab 6 mg PTI (N=632)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=627)
Week 52									
N	237	242	229	231	251	238	468	493	467
CMH Weighted Estimate									
%	46.0%	42.5%	35.8%	44.2%	43.7%	46.8%	45.1%	43.1%	41.3%
97.5% CI	(38.8%, 53.1%)	(35.5%, 49.5%)	(29.1%, 42.5%)	(37.1%, 51.4%)	(36.8%, 50.7%)	(39.8%, 53.8%)	(40.1%, 50.1%)	(38.2%, 48.0%)	(36.5%, 46.2%)
Difference									
Difference in CMH Weighted % (vs. Aflibercept)	10.2%	6.1%		-2.6%	-3.5%		3.8%	1.2%	
97.5% CI for Difference in CMH Weighted %	(0.3%, 20.0%)	(-3.6%, 15.8%)		(-12.6%, 7.4%)	(-13.4%, 6.3%)		(-3.2%, 10.8%)	(-5.7%, 8.1%)	

BCVA = Best-corrected Visual Acuity; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; DRS = Diabetic Retinopathy Severity; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W). The weighted estimate is based on CMH test stratified by baseline BCVA score (< 64 letters vs. >=64 letters), prior IVT anti-VEGF therapy (yes vs. no), and region (U.S. and Canada, and the rest of the world) and study (GR40349 vs GR40398). Asia and rest of the world regions are combined due to a small number of enrolled patients. Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing assessments were not imputed. 97.52% CI is reported for pooled. 97.52% CI is reported for the individual studies. Estimates below 0% or above 100% are imputed as 0% or 100%, respectively. Baseline is defined as the last available measurement obtained on or prior to randomization.

- 통합된 PP 집단을 포함한 보충 분석은, 주요 이차 DR 평가변수 분석과 일치했으며, 주요 이차 DR 평가변수 결과의 강건성을 뒷받침한다.

· TN 집단

- 통합된 TN 집단의 주요 이차 평가변수 분석 결과는 통합된 ITT 집단의 결과와 일치했다.

YOSEMITE

Table 10 Proportion of Patients with ≥2-Step DRS Improvement in the Study Eye from Baseline on the ETDRS DRSS at Week 52

	Faricimab 6 mg Q8W CMH Weighted %	Faricimab 6 mg PTI CMH Weighted %	Aflibercept 2 mg Q8W CMH Weighted %	Difference in CMH Weighted % (97.5% CI) (Faricimab Q8W vs. Aflibercept)	Difference in CMH Weighted % (97.5% CI) (Faricimab PTI vs. Aflibercept)
Key Secondary Endpoint					
ITT Population	46.0% (38.8%, 53.1%)	42.5% (35.5%, 49.5%)	35.8% (29.1%, 42.5%)	10.2% (0.3%, 20.0%)	6.1% (-3.6%, 15.8%)
TN Population	49.7% (41.2%, 58.2%)	47.6% (39.5%, 55.8%)	42.5% (34.4%, 50.6%)	7.2% (-4.6%, 18.9%)	4.8% (-6.7%, 16.3%)
Supplementary Analyses					
Per Protocol Analysis					
PP Population	46.4% (38.9%, 53.9%)	43.1% (35.9%, 50.4%)	37.3% (30.3%, 44.3%)	9.1% (-1.2%, 19.3%)	4.9% (-5.2%, 15.0%)
Analysis using a Composite Strategy for Non-COVID-19 Related Intercurrent Events					
ITT Population	45.0% (37.9%, 52.1%)	41.2% (34.3%, 48.1%)	35.0% (28.4%, 41.7%)	9.9% (0.3%, 19.6%)	5.6% (-4.0%, 15.2%)
Analysis using Treatment Policy Strategy for All Intercurrent Events					
ITT Population	46.2% (39.2%, 53.1%)	42.3% (35.5%, 49.2%)	35.4% (28.8%, 42.0%)	10.7% (1.1%, 20.4%)	6.1% (-3.4%, 15.7%)
Analysis using Hypothetical Strategy for All Intercurrent Events					
ITT Population	46.4% (39.2%, 53.6%)	42.5% (35.4%, 49.5%)	35.8% (29.1%, 42.5%)	10.6% (0.8%, 20.4%)	6.1% (-3.6%, 15.9%)

RHINE

Table 10 Proportion of Patients with ≥2-Step DRS Improvement in the Study Eye from Baseline on the ETDRS DRSS at Week 52

	Faricimab 6 mg Q8W CMH Weighted %	Faricimab 6 mg PTI CMH Weighted %	Aflibercept 2 mg Q8W CMH Weighted %	Difference in CMH Weighted % (97.5% CI) (Faricimab Q8W vs. Aflibercept)	Difference in CMH Weighted % (97.5% CI) (Faricimab PTI vs. Aflibercept)
Key Secondary Endpoint					
ITT Population	44.2% (37.1%, 51.4%)	43.7% (36.8%, 50.7%)	46.8% (39.8%, 53.8%)	-2.6% (-12.6%, 7.4%)	-3.5% (-13.4%, 6.3%)
TN Population	46.9% (38.7%, 55.1%)	45.7% (37.8%, 53.7%)	52.3% (44.2%, 60.4%)	-5.4% (-16.9%, 6.1%)	-6.9% (-18.3%, 4.4%)
Supplementary Analyses					
Per Protocol Analysis					
PP Population	45.8% (38.4%, 53.2%)	45.6% (38.4%, 52.7%)	46.8% (39.5%, 54.1%)	-1.0% (-11.4%, 9.4%)	-1.6% (-11.8%, 8.6%)
Analysis using a Composite Strategy for Non-COVID-19 Related Intercurrent Events					
ITT Population	43.3% (36.2%, 50.3%)	42.9% (36.0%, 49.8%)	46.0% (39.0%, 52.9%)	-2.7% (-12.5%, 7.2%)	-3.4% (-13.2%, 6.3%)
Analysis using Treatment Policy Strategy for All Intercurrent Events					
ITT Population	43.4% (36.5%, 50.2%)	44.1% (37.3%, 50.9%)	46.2% (39.3%, 53.1%)	-2.8% (-12.6%, 6.9%)	-2.4% (-12.1%, 7.2%)
Analysis using Hypothetical Strategy for All Intercurrent Events					
ITT Population	44.2% (37.1%, 51.4%)	43.7% (36.7%, 50.6%)	46.8% (39.8%, 53.8%)	-2.6% (-12.6%, 7.4%)	-3.6% (-13.5%, 6.3%)

통합된 PP 분석

Proportion of Patients with >=2 Step DRS Improvement from Baseline on the ETDRS DRSS in the Study Eye over Time: CMH Method (Primary Estimand), Per-Protocol Population
Protocol: GR40349 & GR40398
Clinical Cutoff Date: YOSEMITE 200CT2020 and RHINE 190CT2020

	Pooled(YOSEMITE and RHINE)		
>=2 Steps DRS Improvement from Baseline	Faricimab 6 mg Q8W (N=509)	Faricimab 6 mg PTI (N=546)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=547)
Week 52			
N	430	459	435
Proportion: n (%)	197 (45.8%)	203 (44.2%)	187 (43.0%)
95% CI for Proportion	(41.1%, 50.5%)	(39.7%, 48.8%)	(38.3%, 47.6%)
CMH Weighted Estimate			
Faricimab Q8W vs Aflibercept			
%	46.1%		42.1%
95% CI	(41.5%, 50.7%)		(37.7%, 46.5%)
Faricimab PTI vs Aflibercept			
%		44.4%	42.8%
95% CI		(39.9%, 48.8%)	(38.4%, 47.3%)
Difference			
Difference in Proportion (vs. Aflibercept)	2.8%	1.2%	
95% CI for Difference	(-3.8%, 9.4%)	(-5.3%, 7.7%)	
Difference in CMH Weighted % (vs. Aflibercept)	3.9%	1.6%	
95% CI for Difference in CMH Weighted %	(-2.4%, 10.3%)	(-4.7%, 7.8%)	
P-value (CMH test for Superiority)	0.2386	0.6338	

통합된 TN 분석

Proportion of Patients with >=2 Step DRS Improvement from Baseline on the ETDRS DRSS in the Study Eye over Time: CMH Method (Primary Estimand), Treatment-Naive Population
Protocol: GR40349 & GR40398
Clinical Cutoff Date: YOSEMITE 200CT2020 and RHINE 190CT2020

	Pooled(YOSEMITE and RHINE)		
>=2 Steps DRS Improvement from Baseline	Faricimab 6 mg Q8W (N=492)	Faricimab 6 mg PTI (N=500)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=490)
Week 52			
N	352	385	363
Proportion: n (%)	170 (48.3%)	179 (46.5%)	174 (47.9%)
95% CI for Proportion	(43.1%, 53.5%)	(41.5%, 51.5%)	(42.8%, 53.1%)
CMH Weighted Estimate			
Faricimab Q8W vs Aflibercept			
%	48.3%		47.5%
95% CI	(43.1%, 53.4%)		(42.5%, 52.5%)
Faricimab PTI vs Aflibercept			
%		46.7%	47.9%
95% CI		(41.7%, 51.6%)	(42.9%, 52.8%)
Difference			
Difference in Proportion (vs. Aflibercept)	0.4%	-1.4%	
95% CI for Difference	(-7.0%, 7.7%)	(-8.6%, 5.7%)	
Difference in CMH Weighted % (vs. Aflibercept)	0.8%	-1.2%	
95% CI for Difference in CMH Weighted %	(-6.4%, 7.9%)	(-8.2%, 5.9%)	
P-value (CMH test for Superiority)	0.8362	0.7446	

- 제96주에 ≥2-단계 DRS 개선

- 제96주에 베이스라인 대비 ≥2-단계 DRS 개선을 보인 환자의 보정 비율은 두 시험 모두의 전체 4가

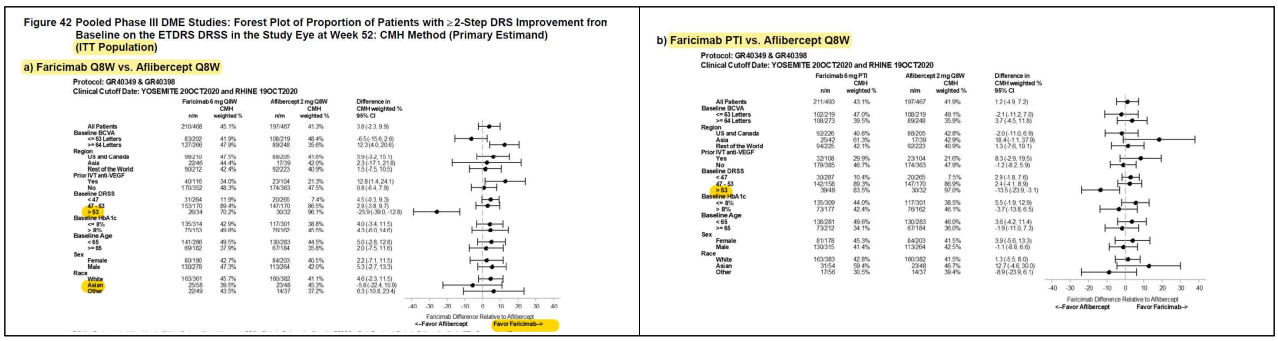
지 파리시맙 군에서 42.8%-53.5%였으며, YOSEMITE 및 RHINE의 애플리버셉트 군에서는 각각 42.2% 및 43.8%였다. YOSEMITE 및 RHINE 시험 모두에서, 파리시맙 군 및 애플리버셉트 군에서 임상적으로 의미 있는 비율의 환자가 제96주 ETDRS DRSS에서 측정된 대로 베이스라인 대비 ≥2-단계 DRS 개선에 도달하였다.

Table 9 Proportion of Patients with ≥2-Step DRS Improvement in the Study Eye from Baseline on the ETDRS DRSS in the Individual and Pooled Phase III DME Studies at Week 96: CMH Method (Primary Estimand), ITT Population

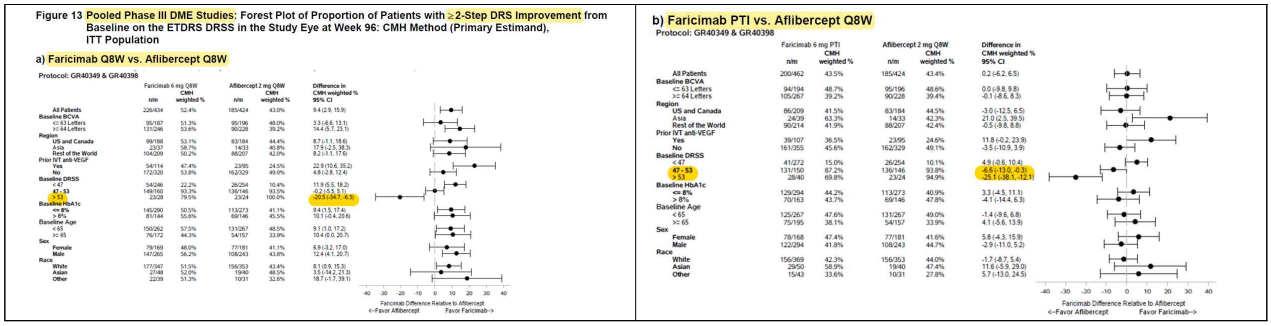
	GR40349 (YOSEMITE) (N=940)			GR40398 (RHINE) (N=951)			Pooled (YOSEMITE and RHINE) (N = 1891)		
>=2 Steps DRS Improvement from Baseline	Faricimab 6 mg QSW (N=315)	Faricimab 6 mg PTI (N=313)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=312)	Faricimab 6 mg QSW (N=317)	Faricimab 6 mg PTI (N=319)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg QSW (N=632)	Faricimab 6 mg PTI (N=632)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=627)
Week 96									
N	220	234	221	214	228	203	434	462	424
CMH Weighted Estimate									
%	51.4%	42.8%	42.2%	53.5%	44.3%	43.8%	52.4%	43.5%	43.0%
95% CI	(44.8%, 57.9%)	(36.6%, 49.0%)	(35.9%, 48.5%)	(46.9%, 60.1%)	(37.9%, 50.7%)	(37.2%, 50.4%)	(47.8%, 57.0%)	(39.1%, 48.0%)	(38.4%, 47.5%)
Difference									
Difference in CMH Weighted % (vs. Aflibercept)	9.1%	0.6%		9.7%	0.8%		9.4%	0.2%	
95% CI for Difference in CMH Weighted %	(0.0%, 18.2%)	(-8.9%, 8.9%)		(0.4%, 19.1%)	(-8.9%, 9.5%)		(2.9%, 15.9%)	(-6.2%, 6.5%)	

· DRS 하위군 분석

- 제52주에 통합된 ITT 집단에서, 평가 가능한 하위군(예, 나이, 성별, 인종, 베이스라인 HbA1c, 베이스라인 시력, 이전 유리체강 내 항-VEGF 요법에 따른)의 결과는 베이스라인 DR 중증도 하위군(<47, 47-53 및 >53 ETDRS DRSS)을 제외하고, 전반적으로 전체 집단과 일치했다.
- 베이스라인 시 DR 중증도에 따른 하위 집합(47 미만, 47~53 및 53 초과인 ETDRS의 DRSS)을 대상으로 DRSS 결과를 분석했더니 전체 통합 ITT 집단과 상이한 결과가 나왔다. 이전의 DME 시험(Wykoff et al. 2017, Dhoot et al. 2018, Singh et al. 2019, Singer et al. 2020)과 유사하게, 베이스라인 시 DRSS가 47 미만인 환자는 극히 적은 2단계 이상의 DRS 개선을 나타냈던 반면 베이스라인 시 DRSS가 47~53(86.5%~89.4%)이거나 베이스라인 시 DRSS가 53 초과(70.2%~97.0%)인 환자 중 높은 비율이 제52주에 2단계 이상의 DRS 개선을 이루었다. 베이스라인 시 DRSS가 47~53인 환자에 있어 현저한 2단계 이상의 DRS 개선율은 DR의 증식성 단계로 진행되기 전인 조기 중재를 뒷받침한다. 베이스라인 시 DRSS가 53 초과인 하위 집합(PDR 환자)에 있어 결과의 더 큰 변동성은 적은 목표 시험대상자 수(각각 통합된 파리시맙 Q8W군, PTI군, 그리고 애플리버셉트군의 환자 34명, 48명, 그리고 32명)와 아울러 이러한 하위 집합 가운데 약물학적 치료에 대한 내성이 더 큰 진행성 병기 때문일 가능성이 있다.



- 제96주에 통합된 ITT 집단에서, 평가 가능한 하위군의 결과는 베이스라인 DR 중증도 하위군(<47, 47-53 및 >53 ETDRS DRSS)을 제외하고, 전반적으로 전체 집단과 일치했다. 모든 치료군에서, 베이스라인에 DRSS <47인 환자들은 최소 ≥2-단계 DRS 개선을 보였으며, 반면 제96주에 베이스라인 DRSS 47-53(87.2%-93.8%) 또는 베이스라인 DRSS >53(69.8%-100.0%)인 높은 비율의 환자가 베이스라인 대비 ≥2-단계 개선을 달성했지만, 이러한 마지막 하위군(베이스라인 DRSS >53)에 대한 표본 수는 적었다(파리시맙 Q8W, 파리시맙 PTI 및 애플리버셉트군에서 각각 28, 40 및 24명).



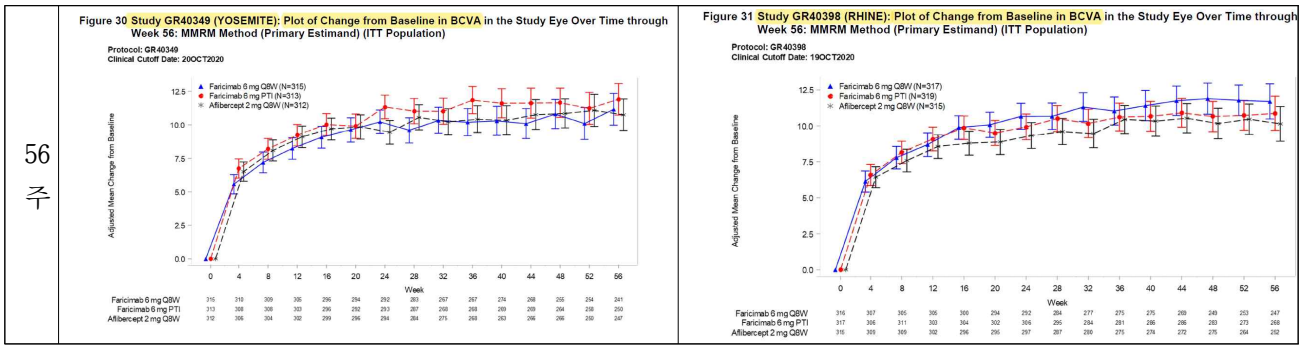
- 개별 시험에서 YOSEMITE 및 RHINE 둘 모두, 3가지 치료군 모두에서 일관되게, 베이스라인에 DRSS <47인 환자들은 최소 ≥2-단계 DRS 개선을 보였고 베이스라인에 DRSS 47-53인 환자들은 가장 강력한 ≥2-단계 DRS 개선을 입증했다. PDR(베이스라인에 DRSS >53)이 있는 환자들 또한 잘 반응하였지만, 베이스라인 DRSS 47-53인 환자들보다 백분율이 더 낮았다.

(추가적인 BCVA 결과)

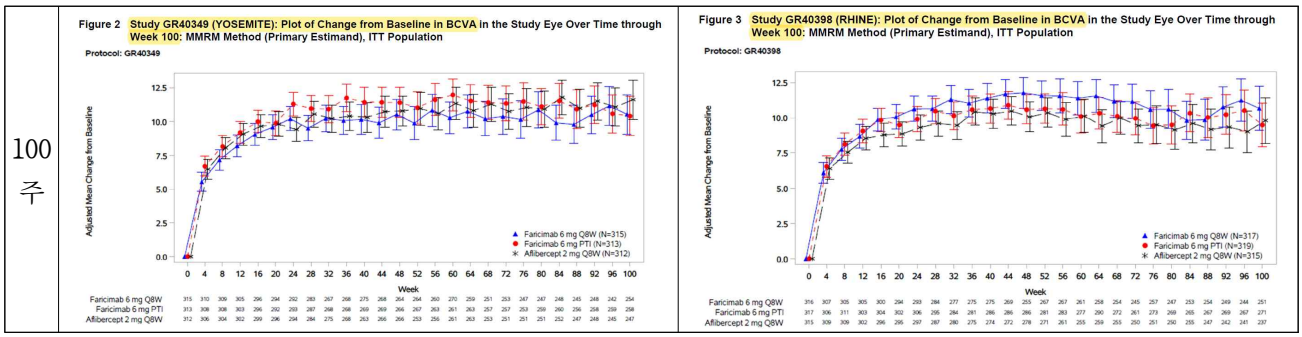
- <u>시간의 경과에 따른 베이스라인 시 대비 BCVA의 변화</u>

· 시간 경과에 따른 BCVA의 베이스라인 대비 보정된 평균 변화는 YOSEMITE 및 RHINE 둘 모두 파리시맙과 애플리버셉트 군 간에 비슷했다. 결과는 시험 간에 일치했다.

56주



100주

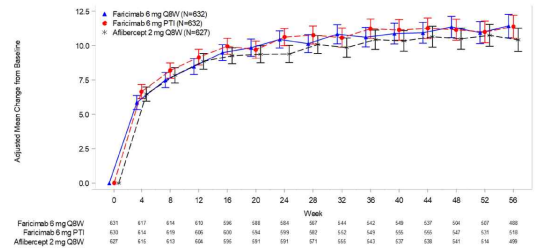


· 통합된 ITT 집단에서, 시간 경과에 따른 BCVA의 베이스라인 대비 보정된 평균 변화는 치료군 간에 비슷했다. 통합된 TN 집단의 경우 통합된 ITT 집단과 비슷한 결과가 관찰되었다.

통합된 ITT 집단

Figure 32 Pooled Phase III DME Studies: Plot of Change from Baseline in BCVA in the Study Eye through Week 56: MMRM Method (Primary Estimand) (ITT Population)

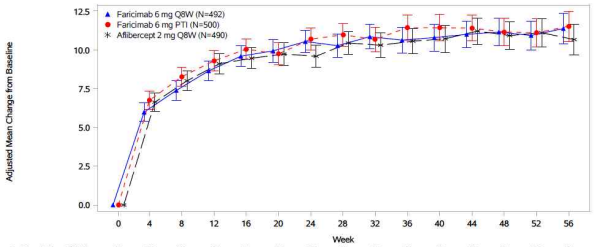
Protocol: GR40349 & GR40398
Clinical Cutoff Date: YOSEMITE 20OCT2020 and RHINE 19OCT2020



	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56
Faricimab 6 mg Q8W	631	617	614	610	596	588	584	567	544	542	549	537	504	507	488
Faricimab 6 mg PTI	630	614	610	606	600	594	599	582	552	549	555	545	527	535	516
Aflibercept 2 mg Q8W	627	615	613	604	595	591	591	571	555	543	537	538	541	514	499

통합된 TN 집단

Change from Baseline in BCVA in the Study Eye through Week 56: MMRM Method (Primary Estimand), Treatment-Naive Population
Protocol: GR40349 & GR40398
Clinical Cutoff Date: YOSEMITE 20OCT2020 and RHINE 19OCT2020



	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56
Faricimab 6 mg Q8W	491	479	476	472	463	456	449	435	411	405	414	407	381	386	373
Faricimab 6 mg PTI	486	485	487	477	471	467	471	457	426	426	427	433	430	418	410
Aflibercept 2 mg Q8W	490	478	476	471	462	459	460	439	425	414	411	413	412	393	382

- 제48/52/56주에 BCVA에서 베이스라인 대비 ≥15 글자가 추가된 환자 비율

· YOSEMITE 및 RHINE 둘 모두, 제48/52/56주에 베이스라인 대비 ≥15 글자가 추가된 파리시맙 Q8W 또는 PTI 투여 환자의 보정된 비율은 애플리버셉트 Q8W 투여 환자와 비슷했다. 시험 간에 모든 4가지 파리시맙 군과 애플리버셉트 Q8W 군의 결과는 일치했다.

Table 38 Proportion of Patients Gaining ≥15 Letters in the Study Eye BCVA in the Individual and Pooled Phase III DME Studies at Week 48/52/56: CMH Method (Primary Estimand) (ITT Population)

	GR40349 (YOSEMITE) (N=940)			GR40398 (RHINE) (N=951)			Pooled (YOSEMITE and RHINE) (N = 1891)		
Gaining >= 15 Letters in BCVA from Baseline	Faricimab 6 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg PTI (N=313)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=312)	Faricimab 6 mg Q8W (N=317)	Faricimab 6 mg PTI (N=319)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg Q8W (N=632)	Faricimab 6 mg PTI (N=632)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=627)
Average over Weeks 48, 52 and 56 N	271	276	276	268	293	279	539	569	555
CMH Weighted Estimate % 95% CI	29.2% (23.9%, 34.5%)	35.5% (30.1%, 40.9%)	31.8% (26.6%, 37.0%)	33.8% (28.4%, 39.2%)	28.5% (23.6%, 33.3%)	30.3% (25.0%, 35.5%)	31.5% (27.7%, 35.3%)	31.9% (28.3%, 35.6%)	31.0% (27.3%, 34.7%)
Difference in CMH Weighted % (vs. Aflibercept)	-2.6%	3.5%		3.5%	-2.0%		0.5%	0.7%	
95% CI for Difference in CMH Weighted %	(-10.0%, 4.9%)	(-4.0%, 11.1%)		(-4.0%, 11.1%)	(-9.1%, 5.2%)		(-4.8%, 5.8%)	(-4.4%, 5.9%)	

- 제92/96/100주에 BCVA에서 베이스라인 대비 ≥15글자가 추가된 환자 비율

- 제92/96/100주에 베이스라인 대비 ≥15 글자가 추가된 파리시맙 Q8W 또는 PTI 투여 환자 비율은 애플리버셉트 Q8W 투여 환자와 비슷했다. 이러한 결과는 제48/52/56주 결과와 일치했다.

Table 10 Proportion of Patients Gaining ≥15 Letters in the Study Eye BCVA in the Individual and Pooled Phase III DME Studies at Week 92/96/100: CMH Method (Primary Estimand), ITT Population

	GR40349 (YOSEMITE) (N=940)			GR40398 (RHINE) (N=951)			Pooled (YOSEMITE and RHINE) (N = 1891)		
Gaining >= 15 Letters in BCVA from Baseline	Faricimab 6 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg PTI (N=313)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=312)	Faricimab 6 mg Q8W (N=317)	Faricimab 6 mg PTI (N=319)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg Q8W (N=632)	Faricimab 6 mg PTI (N=632)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=627)
Average of Weeks 92, 96, and 100 N	262	270	259	259	282	254	521	552	513
CMH Weighted Estimate % 95% CI	37.2% (31.4%, 42.9%)	38.2% (32.8%, 43.7%)	37.4% (31.7%, 43.0%)	39.8% (34.0%, 45.6%)	31.1% (26.1%, 36.1%)	39.0% (33.2%, 44.8%)	38.5% (34.4%, 42.6%)	34.6% (30.9%, 38.3%)	38.2% (34.1%, 42.2%)
Difference Difference in CMH Weighted % (vs. Aflibercept)	-0.2%	0.2%		0.8%	-8.0%		0.3%	-3.9%	
95% CI for Difference in CMH Weighted %	(-8.2%, 7.8%)	(-7.6%, 8.1%)		(-7.4%, 9.0%)	(-15.7%, -0.3%)		(-5.4%, 6.0%)	(-9.4%, 1.5%)	

- 시간 경과에 따라 BCVA에서 베이스라인 대비 ≥15 글자가 추가된 환자 비율

· YOSEMITE 및 RHINE 둘 모두, 제56주까지 시간 경과에 따라 베이스라인 대비 ≥15 글자가 추가된 파리시맙 Q8W 또는 PTI 투여 환자 및 애플리버셉트 Q8W 투여 환자의 보정된 비율은 비슷했다. 결과는 시험 간에 일치했다.

· 통합된 ITT 집단에서 시간 경과에 따라 베이스라인 대비 ≥15 글자가 추가된 환자 비율은 치료군간에 비슷했다.

56주

Figure 33 Pooled Phase III DME Studies: Proportion of Patients Gaining ≥15 Letters in BCVA from Baseline in the Study Eye over Time through Week 56: CMH Method (Primary Estimand) (ITT Population)

a) Faricimab Q8W vs. Aflibercept Q8W

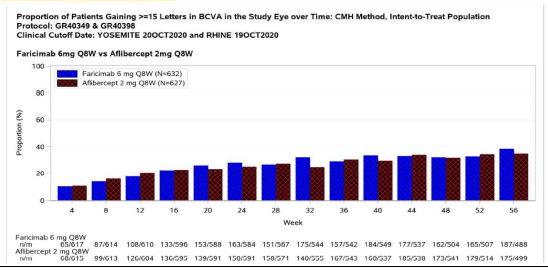
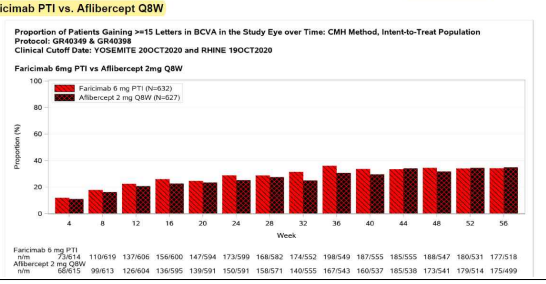


Figure 33 Pooled Phase III DME Studies: Proportion of Patients Gaining ≥ 15 Letters in BCVA from Baseline in the Study Eye over Time through Week 56: CMH Method (Primary Estimand) (ITT Population) (cont.)

b) Faricimab PTI vs. Aflibercept Q8W



100주

Figure 5 Pooled Phase III DME Studies: Proportion of Patients Gaining ≥15 Letters in BCVA from Baseline in the Study Eye over Time through Week 100: CMH Method (Primary Estimand), ITT Population

a) Faricimab Q8W vs. Aflibercept Q8W

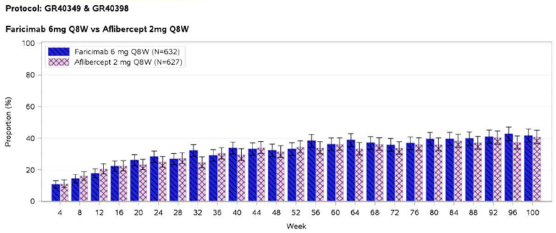
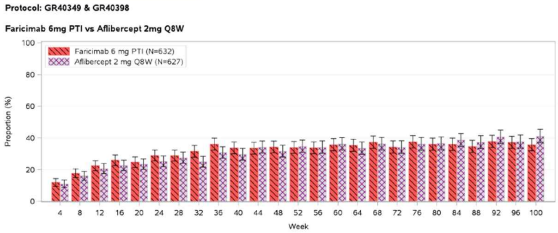


Figure 5 Pooled Phase III DME Studies: Proportion of Patients Gaining ≥ 15 Letters in BCVA from Baseline in the Study Eye over Time through Week 100: CMH Method (Primary Estimand) (ITT Population) (cont.)

b) Faricimab PTI vs. Aflibercept Q8W



- 제48/52/56주에 BCVA에서 베이스라인 대비 ≥15 글자 감소를 방지한 환자 비율

· YOSEMITE 및 RHINE 둘 모두, 제48/52/56주에 BCVA 점수에서 베이스라인 대비 ≥15 글자 감소를 방지한 파리시맙 Q8W 또는 PTI 투여 환자의 보정된 비율은 애플리버셉트 Q8W 투여 환자와 비슷했다. 결과는 시험 간에 일치했다.

Table 39 Proportion of Patients Avoiding a Loss of ≥15 Letters in the Study Eye BCVA in the Individual and Pooled Phase III DME Studies at Week 48/52/56: CMH Method (Primary Estimand) (ITT Population)

	GR40349 (YOSEMITE) (N=940)			GR40398 (RHINE) (N=951)			Pooled (YOSEMITE and RHINE) (N = 1891)		
Avoiding a Loss of >= 15 Letters in BCVA from Baseline	Faricimab 6 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg PTI (N=313)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=312)	Faricimab 6 mg Q8W (N=317)	Faricimab 6 mg PTI (N=319)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg Q8W (N=632)	Faricimab 6 mg PTI (N=632)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=627)
Average over Weeks 48, 52 and 56 N	271	276	276	268	293	279	539	569	555
CMH Weighted Estimate %	98.1%	98.6%	98.9%	98.9%	98.7%	98.6%	98.5%	98.6%	98.7%
95% CI	(96.5%, 99.7%)	(97.2%, 100.0%)	(97.6%, 100.0%)	(97.6%, 100.0%)	(97.4%, 100.0%)	(97.2%, 99.9%)	(97.5%, 99.5%)	(97.7%, 99.6%)	(97.8%, 99.6%)
Difference in CMH Weighted % (vs. Aflibercept)	-0.8%	-0.3%		0.3%	0.0%		-0.3%	-0.1%	
95% CI for Difference in CMH Weighted %	(-2.8%, 1.3%)	(-2.2%, 1.5%)		(-1.6%, 2.1%)	(-1.8%, 1.9%)		(-1.6%, 1.1%)	(-1.5%, 1.2%)	

- 제92/96/100주에 BCVA에서 베이스라인 대비 ≥15 글자 감소를 방지한 환자 비율

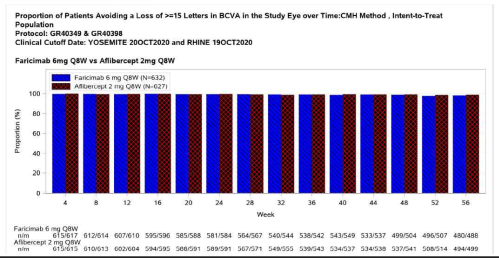
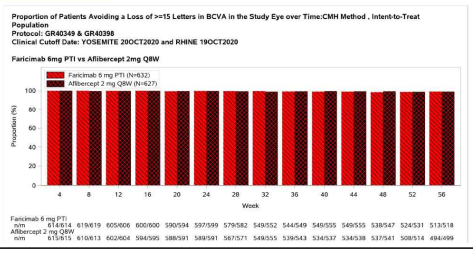
· 제92/96/100주에 베이스라인 대비 ≥15 글자 감소를 방지한 파리시맙 Q8W 또는 PTI 투여 환자 비율은 애플리버셉트 Q8W 투여 환자와 비슷했다. 이러한 결과는 제48/52/56주 결과와 일치했다.

Table 11 Proportion of Patients Avoiding a Loss of ≥15 Letters in the Study Eye BCVA in the Individual and Pooled Phase III DME Studies at Week 92/96/100: CMH Method (Primary Estimand), ITT Population

	GR40349 (YOSEMITE) (N=940)			GR40398 (RHINE) (N=951)			Pooled (YOSEMITE and RHINE) (N = 1891)		
Avoiding a Loss of >= 15 Letters in BCVA from Baseline	Faricimab 6 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg PTI (N=313)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=312)	Faricimab 6 mg Q8W (N=317)	Faricimab 6 mg PTI (N=319)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg Q8W (N=632)	Faricimab 6 mg PTI (N=632)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=627)
Average of Weeks 92, 96, and 100 N	262	270	259	259	282	254	521	552	513
CMH Weighted Estimate %	97.6%	97.8%	98.0%	96.6%	96.8&	97.6%	97.1%	97.3%	97.8%
95% CI	(95.7%, 99.5%)	(96.1%, 99.5%)	(96.2%, 99.7%)	(94.4%, 98.8%)	(94.8%, 98.9%)	(95.7%, 99.5%)	(95.7%, 98.5%)	(96.0%, 98.6%)	(96.5%, 99.1%)
Difference Difference in CMH Weighted % (vs. Aflibercept)	-0.4%	-0.2%		-1.0%	-0.7%		-0.7%	-0.5%	
95% CI for Difference in CMH Weighted %	(-2.9%, 2.2%)	(-2.6%, 2.2%)		(-3.9%, 1.9%)	(-3.5%, 2.0%)		(-2.6%, 1.2%)	(-2.3%, 1.4%)	

- 시간 경과에 따라 BCVA에서 베이스라인 대비 ≥15 글자 감소를 방지한 환자 비율

· YOSEMITE 및 RHINE 둘 모두, 제56주까지 시간 경과에 따라 베이스라인 대비 ≥15 글자 감소를 방지한 파리시맙 Q8W 또는 PTI 투여 환자의 보정된 비율은 애플리버셉트 Q8W 투여 환자와 비슷했다. 결과는 시험 간에 일치했다.
· 통합된 ITT 집단에서 시간 경과에 따라 베이스라인 대비 ≥15 글자 감소를 방지한 환자 비율은 치료군 간 비슷하였다.

56주	Figure 34 Pooled Phase III DME Studies: Proportion of Patients Avoiding a Loss of ≥15 Letters in BCVA from Baseline in the Study Eye over Time through Week 56: CMH Method (Primary Estimand) (ITT Population) a) Faricimab Q8W vs. Aflibercept Q8W 	Figure 34 Pooled Phase III DME Studies: Proportion of Patients Avoiding a Loss of ≥ 15 Letters in BCVA from Baseline in the Study Eye over Time through Week 56: CMH Method (Primary Estimand) (ITT Population) (cont.) b) Faricimab PTI vs. Aflibercept Q8W 

(추가적인 DR 결과)

- 시간경과에 따라 ETDRS DRS 척도에 대해 베이스라인 대비 ≥2-단계, ≥3-단계 DRS 또는 ≥4-단계 개선을 보인 환자 비율

· 제52주에 시험 2건 모두에 걸쳐 파리시맙 Q8W 또는 PTI 요법으로 치료를 받은 환자 중 43% ~ 46%가 애플리버셉트 Q8W군에 있는 환자 중 36%(YOSEMITE) 및 47%(RHINE)와 비교하여 베이스라인 대비 2단계 이상의 DRS 개선을 이루었다(주요 이차평가변수). 베이스라인 대비 DRS 개선은 이미 제16주에 시험 2건 모두의 3개군 전부에 걸쳐 관찰되었다.
· 모든 치료군에서 시간 경과에 따라 ETDRS DRS 척도에서 베이스라인 대비 ≥3-단계 및 ≥4-단계 DRS 개선이 있었던 환자의 보정된 비율은 비슷했다.

- 시간 경과에 따라 ETDRS DRS 척도에 대해 베이스라인 대비 ≥2-단계, ≥3-단계 DRS 또는 ≥4-단계 악화를 보인 환자 비율

· 통합된 ITT 집단에서, 모든 치료군의 일부 환자들에게 제16주 및 제52주에 베이스라인 대비 ≥2-단계 (≤7명/군), ≥3-단계(≤5명/군), 또는 ≥4-step(≤4명/군) DRS 악화가 있었다.

- 시간 경과에 따라 새로운 PDR이 발생한 환자 비율

· 베이스라인에 PDR이 없었던 환자 중에 제16주 및 제52주에 애플리버셉트 Q8W와 비교하여 파리시맙 Q8W 또는 PTI에서 새로운 PDR이 발생한 환자의 비율은 유사하였다. 시간이 지남에 따라 새로운 PDR은 모든 치료군에서 2%미만에서 발생하였다.
· RHINE에서 고위험 PR이 발생한 환자는 없었다. YOSEMITE에서 고위험 PDR은 파리시맙 Q8W에서 3명이 발생하였다.

(PTI 군의 파리시맙 치료 간격)

- Q4W, Q8W, Q12W 또는 Q16W 치료 간격에 대한 파리시맙 PTI 군의 환자 비율

· 연장된 치료 간격에 도달한 파리시맙 PTI 환자 비율은 2건의 제3상 시험에서 일치했으며 재현이 가능했다.
· 제52주에 YOSEMITE 및 RHINE에서, 각각 환자의 73.8% 및 71.1%가 Q12W 또는 Q16W 투여 요법에 도달했다. 제52주에 통합된 ITT 집단에서, 환자의 72.4%가 Q12W 또는 Q16W 투여 요법에 도달했다. 백분율은 파리시맙 PTI 군에 무작위 배정되어 제52주에 시험을 중단하지 않은 환자 수에 기반하였다.

	GR40349(YOSEMITE)			GR40398(RHINE)			Pooled(YOSEMITE and RHINE)		
	Faricimab 6 mg PTI (N=313)			Faricimab 6 mg PTI (N=319)			Faricimab 6 mg PTI (N=632)		
Visit	Proportion n(%)	%95 CI of Proportion		Proportion n(%)	%95 CI of Proportion		Proportion n(%)	%95 CI of Proportion	
Week 52									
N	286			308			594		
Q4W	31 (10.8%)	7.2%,	14.4%	41 (13.3%)	9.5%,	17.1%	72 (12.1%)	9.5%,	14.7%
Q8W	44 (15.4%)	11.2%,	19.6%	48 (15.6%)	11.5%,	19.6%	92 (15.5%)	12.6%,	18.4%
Q12W	60 (21.0%)	16.3%,	25.7%	62 (20.1%)	15.6%,	24.6%	122 (20.5%)	17.3%,	23.8%
Q16W	151 (52.8%)	47.0%,	58.6%	157 (51.0%)	45.4%,	56.6%	308 (51.9%)	47.8%,	55.9%

· 제96주에 YOSEMITE 및 RHINE에서, 환자의 78.1%가 Q12W 또는 Q16W 투여 요법에 도달했다. 백분율은 파리시맙 PTI 군에 무작위 배정되어 제96주에 시험을 중단하지 않은 환자 수에 기반하였다.

	GR40349(YOSEMITE)			GR40398(RHINE)			Pooled(YOSEMITE and RHINE)		
	Faricimab 6 mg PTI (N=313)			Faricimab 6 mg PTI (N=319)			Faricimab 6 mg PTI (N=632)		
Visit	Proportion n(%)	%95 CI of Proportion		Proportion n(%)	%95 CI of Proportion		Proportion n(%)	%95 CI of Proportion	
Week 96									
N	270			287			557		
Q4W	19 (7.0%)	4.0%,	10.1%	29 (10.1%)	6.6%,	13.6%	48 (8.6%)	6.3%,	10.9%
Q8W	40 (14.8%)	10.6%,	19.1%	34 (11.8%)	8.1%,	15.6%	74 (13.3%)	10.5%,	16.1%
Q12W	49 (18.1%)	13.5%,	22.8%	39 (13.6%)	9.6%,	17.6%	88 (15.8%)	12.8%,	18.8%
Q16W	162 (60.0%)	54.1%,	65.9%	185 (64.5%)	58.9%,	70.0%	347 (62.3%)	58.3%,	66.3%

- Q12W 미만의 주사 간격 감소없이 Q12W 또는 Q16W 간격에 도달한 제52주 및 제96주의 파리시맙 PTI 군 환자 비율

· YOSEMITE 및 RHINE는 Q12W 또는 Q16W 투여 간격에 도달하여, 제52주까지 Q12W 미만으로 주사 간격 감소 없이 유지된 제52주 파리시맙 PTI 군 환자 비율(각각 67.8% 및 64.3%)이 비슷했다. 통합된 ITT 집단에서 PTI 환자의 66.0%에서 달성되었다.

· YOSEMITE 및 RHINE는 Q12W 또는 Q16W 투여 간격에 도달하여 제96주까지 Q12W 미만으로 주사 간격 감소 없이 유지된, 제96주 파리시맙 PTI 군 환자 비율(각각 60.4% 및 63.1%)이 비슷했다. 통합된 ITT 집단에서는 PTI 환자의 61.8%가 이에 도달했다.

- Q16W 미만으로의 주사 간격 감소 없이 Q16W 치료 간격에 도달한 제96주 파리시맙 PTI 군의 환자 비율

· YOSEMITE 및 RHINE는 Q16W 투여 간격에 도달하여 제96주까지 Q16W 미만으로 주사 간격 감소 없이 유지된 제96주 파리시맙 PTI 군의 환자 비율(각각 52.6% 및 58.2%)이 비슷했다. 통합된 ITT 집단에서는 PTI 환자의 55.5%가 이에 도달했다.

- 제96주까지 Q4W를 유지한 환자 비율

· YOSEMITE 및 RHINE는 제96주까지 Q4W 치료 간격을 유지한 파리시맙 PTI 군의 환자 비율(각각 2.6% 및 5.2%)이 비슷했다. 통합된 ITT 집단에서는 PTI 환자의 3.9%가 이에 도달했다.

- Q8W로 연장하여 제96주까지 Q8W 또는 Q4W를 유지한 환자 비율

· YOSEMITE 및 RHINE는 Q8W로 연장하여 제96주까지 Q8W 또는 Q4W 치료 간격을 유지한 파리시맙 PTI 군의 환자 비율(각각 3.7% 및 5.6%)이 비슷했다. 통합된 ITT 집단에서는 PTI 환자의 4.7%가 이에 도달했다.

(SD-OCT를 이용한 해부학적 결과 측정)

- 제48/52/56주에 CST의 베이스라인 대비 변화

· YOSEMITE 및 RHINE 둘 모두, 파리시맙 Q8W 또는 PTI 투여 환자는 애플리버셉트 Q8W 투여 환자에 비해 제48/52/56주에 CST의 베이스라인 대비 감소가 수적으로 더 컸다. 결과는 시험 간에 일치했다.

Table 42 Change from Baseline in CST in the Study Eye at Week 48/52/56 in Individual and Pooled Phase III DME Studies: MMRM Method (Primary Estimand) (ITT Population)

Visit Statistics	GR40349 (YOSEMITE) (N=940)			GR40398 (RHINE) (N=951)			Pooled (YOSEMITE and RHINE) (N = 1891)		
	Faricimab 6 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg PTI (N=313)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=312)	Faricimab 6 mg Q8W (N=317)	Faricimab 6 mg PTI (N=319)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg Q8W (N=632)	Faricimab 6 mg PTI (N=632)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=627)
Average of Week 48, 52 and 56									
n	271	275	272	265	291	276	536	566	548
Adjusted Mean (SE)	-206.6 (4.15)	-196.5 (4.13)	-170.3 (4.16)	-195.8 (4.22)	-187.6 (4.12)	-170.1 (4.19)	-200.9 (2.96)	-192.4 (2.92)	-170.2 (2.96)
95% CI for Adjusted Mean	(-214.7, -198.4)	(-204.7, -188.4)	(-178.5, -162.2)	(-204.1, -187.5)	(-195.8, -179.5)	(-178.3, -161.8)	(-206.7, -195.1)	(-198.1, -186.6)	(-176.0, -164.4)
Difference (vs. Aflibercept) in Adjusted Means (SE)	-36.2 (5.88)	-26.2 (5.86)		-25.7 (5.95)	-17.6 (5.88)		-30.7 (4.19)	-22.2 (4.16)	
95% CI for Difference in Adjusted Means	(-47.8, -24.7)	(-37.7, -14.7)		(-37.4, -14.0)	(-29.2, -6.0)		(-38.9, -22.5)	(-30.3, -14.0)	

- 제92/96/100주에 CST의 베이스라인 대비 변화

· YOSEMITE 및 RHINE 둘 모두, 파리시맙 Q8W 또는 PTI 투여 환자는 애플리버셉트 Q8W 투여 환자에 비해 제92/96/100주에 CST의 베이스라인 대비 감소가 수적으로 더 컸다. 결과는 시험 간에 일치했다.

Table 21 Change from Baseline in CST in the Study Eye at Week 92/96/100 in Individual and Pooled Phase III DME Studies: MMRM Method (Primary Estimand), ITT Population

Visit Statistics	GR40349 (YOSEMITE) (N=940)			GR40398 (RHINE) (N=951)			Pooled (YOSEMITE and RHINE) (N = 1891)		
	Faricimab 6 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg PTI (N=313)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=312)	Faricimab 6 mg Q8W (N=317)	Faricimab 6 mg PTI (N=319)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg Q8W (N=632)	Faricimab 6 mg PTI (N=632)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=627)
Average of Week 48, 52 and 56									
n	260	269	256	255	279	252	515	548	508
Adjusted Mean (SE)	-216.0 (4.08)	-204.5 (4.04)	-196.3 (4.09)	-202.6 (4.29)	-197.1 (4.18)	-185.6 (4.30)	-209.4 (2.96)	-201.0 (2.91)	-190.9 (2.97)
95% CI for Adjusted Mean	(-224.0, -208.0)	(-212.4, -196.5)	(-204.3, -188.2)	(-211.1, -194.2)	(-205.3, -188.9)	(-194.1, -177.1)	(-215.2, -203.6)	(-206.7, -195.3)	(-196.7, -185.0)
Difference (vs. Aflibercept) in Adjusted Means (SE)	-19.7 (5.78)	-8.2 (5.75)		-17.0 (6.08)	-11.5 (6.00)		-18.5 (4.19)	-10.1 (4.16)	
95% CI for Difference in Adjusted Means	(-31.1, -8.3)	(-19.5, 3.1)		(-29.0, -5.1)	(-23.3, 0.3)		(-26.7, -10.3)	(-18.3, -2.0)	

- 시간 경과에 따른 CST의 베이스라인 대비 변화

· YOSEMITE 및 RHINE 둘 모두, 파리시맙 Q8W 및 PTI 군 환자는 애플리버셉트 군에 비해 제56주까지 시간 경과에 따른 CST의 베이스라인 대비 보정된 평균 변화의 감소가 수적으로 더 컸다.

· 통합된 ITT 집단에서, 파리시맙 Q8W 또는 PTI 투여 환자는 애플리버셉트 투여 환자에 비해 제56주까지 시간 경과에 따른 CST의 베이스라인 대비 보정된 평균 변화의 감소가 일관되게 수적으로 더 컸다. 통합된 TN 집단에 대해 관찰된 결과는 통합된 ITT 집단과 비슷했다.

Figure 37 Study GR40349 (YOSEMITE): Change from Baseline in CST in the Study Eye Over Time through Week 56: MMRM Method (Primary Estimand) (ITT Population)

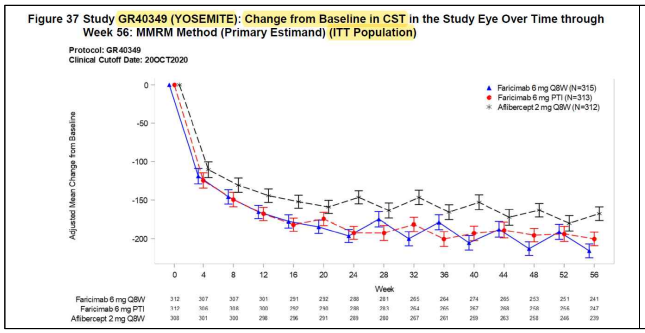
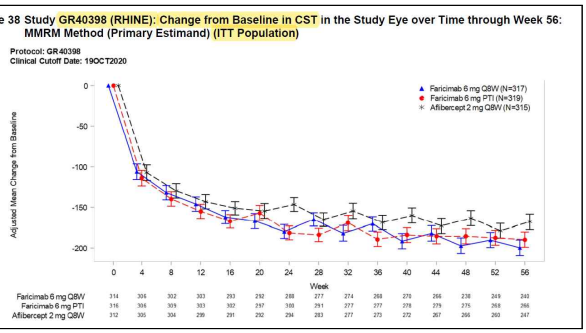
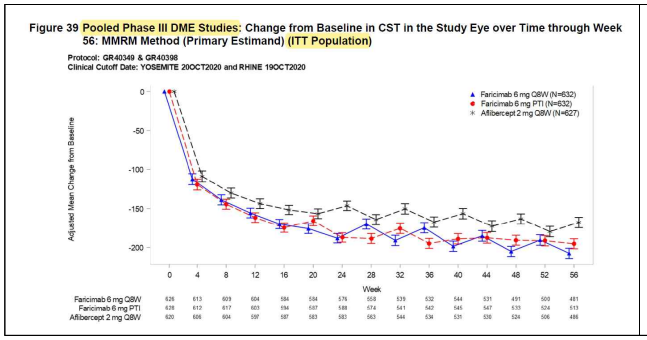
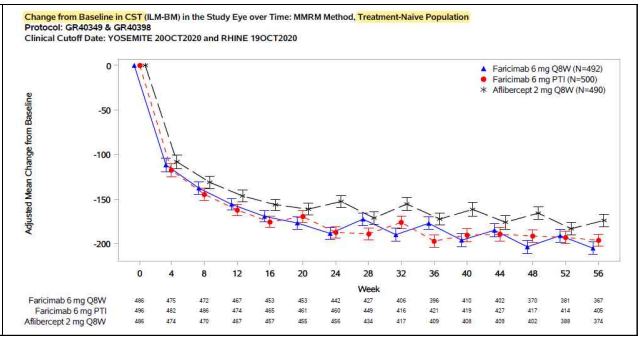


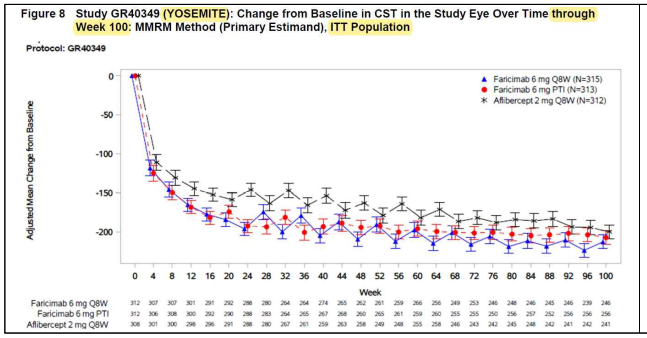
Figure 38 Study GR40398 (RHINE): Change from Baseline in CST in the Study Eye over Time through Week 56: MMRM Method (Primary Estimand) (ITT Population)

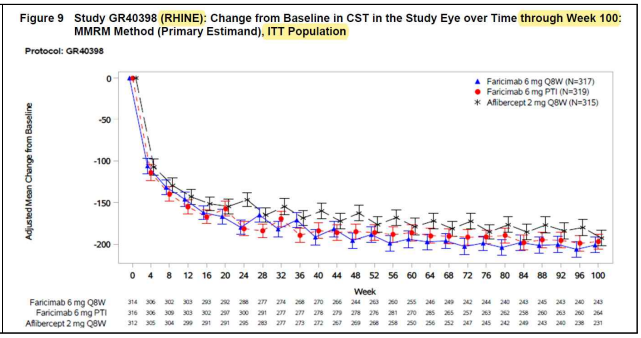






· YOSEMITE 및 RHINE 둘 모두, 파리시맙 Q8W 및 PTI 군 환자는 애플리버셉트 군에 비해 제100주까지 시간 경과에 따른 CST의 베이스라인 대비 보정된 평균 변화의 감소가 수적으로 더 컸다.





- <u>제48, 52 및 56주에 DME (CST <325 μm)가 없는 환자 비율</u>

· 베이스라인에, YOSEMITE(3.2%~4.8%) 및 RHINE(4.1%~7.6%)의 3가지 치료군 간에 DME가 없는(Spectralis SD-OCT의 경우 CST <325 μm) 환자의 보정된 비율은 비슷했다. 스크리닝에 측정된 CST는 시험 등록을 결정하는 데 사용되었던 반면, 베이스라인 CST는 무작위배정(제1일)이나 그 전에 마지막으로 이용 가능한 측정으로 정의되었다. 따라서 베이스라인의 CST 값은 스크리닝에 결정된 선정 기준 역치 미만이 될 수 있었다.

· YOSEMITE 및 RHINE 둘 모두, 제48주, 제52주, 및 제56주에 DME가 없는 파리시맙 Q8W 또는 PTI 투여 환자의 보정된 비율은 애플리버셉트 Q8W 투여 환자에 비해 더 높았다. 결과는 시험 간에 일치했다.

Proportion of Patients with Absence of DME in the Study Eye averaged over Weeks 48, 52 and 56: CMH Method, Intent-to-Treat Population
Protocol: GR40349 & GR40398
Clinical Cutoff Date: YOSEMITE 20OCT2020 and RHINE 19OCT2020

	GR40349(YOSEMITE)			GR40398(RHINE)		GR40398(RHINE)	Pooled(YOSEMITE and RHINE)		
Absence of DME	Faricimab 6 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg PTI (N=313)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=312)	Faricimab 6 mg Q8W (N=317)	Faricimab 6 mg PTI (N=319)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg Q8W (N=632)	Faricimab 6 mg PTI (N=632)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=627)
Average over Week 48, 52 and 56						Average over Week 48, 52 and 56			
N	272	276	275	268	294	279	540	570	554
Proportion: n (%)	221 (81.3%)	215 (77.9%)	179 (65.1%)	229 (85.4%)	240 (81.6%)	204 (73.1%)	450 (83.3%)	455 (79.8%)	383 (69.1%)
95% CI for Proportion	(76.6%, 85.9%)	(73.0%, 82.8%)	(59.4%, 70.7%)	(81.2%, 89.7%)	(77.2%, 86.1%)	(67.9%, 78.3%)	(80.2%, 86.5%)	(76.5%, 83.1%)	(65.3%, 73.0%)
CMH Weighted Estimate									
Faricimab Q8W vs Aflibercept									
%	81.3%		65.4%	85.5%		73.2%	83.4%		69.3%
95% CI	(76.8%, 85.9%)		(59.9%, 70.8%)	(81.3%, 89.7%)		(68.0%, 78.3%)	(80.3%, 86.5%)		(65.5%, 73.0%)
Faricimab PTI vs Aflibercept									
%		78.0%	65.2%		81.5%	73.3%		79.8%	69.4%
95% CI		(73.1%, 82.8%)	(59.7%, 70.7%)		(77.1%, 85.9%)	(68.2%, 78.4%)		(76.5%, 83.0%)	(65.6%, 73.1%)
Difference									
Difference in Proportion (vs. Aflibercept)	16.2%	12.8%		12.3%	8.5%		14.2%	10.7%	
95% CI for Difference	(8.8%, 23.5%)	(5.3%, 20.3%)		(5.6%, 19.0%)	(1.7%, 15.4%)		(9.2%, 19.2%)	(5.6%, 15.8%)	
Difference in CMH Weighted % (vs. Aflibercept)	16.0%	12.7%		12.3%	8.2%		14.1%	10.4%	
95% CI for Difference in CMH Weighted %	(8.9%, 23.1%)	(5.4%, 20.0%)		(5.7%, 18.9%)	(1.5%, 14.9%)		(9.3%, 19.0%)	(5.5%, 15.4%)	
P-value (CMH test for Superiority)	<0.0001	0.0008		0.0004	0.0182		<0.0001	<0.0001	

- 제92, 96, 및 100주에 DME(CST <325 μm)가 없는 환자 비율

· YOSEMITE 및 RHINE 둘 모두, 제92/96/100주 에 DME가 없는 파리시맙 Q8W 또는 PTI 투여 환자의 보정된 비율은 애플리버셉트 Q8W 투여 환자에 비해 더 높았다. 결과는 시험 간에 일치했다.

Proportion of Patients with Absence of DME in the Study Eye averaged over Weeks 92, 96 and 100: CMH Method, Intent-to-Treat Population
Protocol: GR40349 & GR40398

Absence of DME	GR40349 (YOSEMITE) (N=940)			GR40398 (RHINE) (N=951)			Pooled (YOSEMITE and RHINE) (N=1891)		
	Faricimab 6 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg PTI (N=313)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=312)	Faricimab 6 mg Q8W (N=317)	Faricimab 6 mg PTI (N=319)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg Q8W (N=632)	Faricimab 6 mg PTI (N=632)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=627)
Average of Weeks 92, 96, and 100									
N	261	270	259	258	282	254	519	552	513
Proportion: n (%)	228 (87.4%)	229 (84.8%)	204 (78.8%)	231 (89.5%)	236 (83.7%)	200 (78.7%)	459 (88.4%)	465 (84.2%)	404 (78.8%)
95% CI for Proportion	(83.3%, 91.4%)	(80.5%, 89.1%)	(73.8%, 83.8%)	(85.8%, 93.3%)	(79.4%, 88.0%)	(73.7%, 83.8%)	(85.7%, 91.2%)	(81.2%, 87.3%)	(75.2%, 82.3%)
CMH Weighted Estimate									
Faricimab Q8W vs Aflibercept									
%	86.9%		78.7%	89.5%		78.8%	88.2%		78.8%
95% CI	(82.9%, 91.0%)		(73.8%, 83.6%)	(85.8%, 93.2%)		(73.9%, 83.8%)	(85.5%, 91.0%)		(75.3%, 82.2%)
Faricimab PTI vs Aflibercept									
%		84.9%	78.7%		83.5%	78.8%		84.2%	78.8%
95% CI		(80.7%, 89.1%)	(73.8%, 83.7%)		(79.2%, 87.8%)	(73.8%, 83.7%)		(81.2%, 87.2%)	(75.3%, 82.2%)
Difference									
Difference in Proportion (vs. Aflibercept)	8.6%	6.1%		10.8%	4.9%		9.7%	5.5%	
95% CI for Difference	(2.2%, 15.0%)	(-0.5%, 12.6%)		(4.5%, 17.1%)	(-1.7%, 11.6%)		(5.2%, 14.2%)	(0.8%, 10.2%)	
Difference in CMH Weighted % (vs. Aflibercept)	8.3%	6.2%		10.6%	4.7%		9.4%	5.4%	
95% CI for Difference in CMH Weighted %	(1.9%, 14.6%)	(-0.3%, 12.6%)		(4.5%, 16.8%)	(-1.8%, 11.3%)		(5.0%, 13.9%)	(0.8%, 10.0%)	
P-value (CMH test for Superiority)	0.0119	0.0652		0.0009	0.1594		<0.0001	0.0217	

- 시간 경과에 따른 DME(CST <325 μm)가 없는 환자 비율

· YOSEMITE 및 RHINE 둘 모두, 제56주까지 시간 경과에 따라 DME가 없는 환자의 보정된 비율은 파리시맙 Q8W 및 파리시맙 PTI 군이 애플리버셉트 Q8W 군에 비해 더 높았다. 결과는 시험 간에 일치했다.

· 통합된 ITT 집단에서, 제56주까지 시간 경과에 따라 DME가 없는 환자의 보정된 비율은 파리시맙 Q8W 및 파리시맙 PTI 군이 애플리버셉트 Q8W 군에 비해 지속적으로 더 높았다. 제56주까지, DME가 없는 환자는 각 파리시맙 군에서 환자의 80%를 초과하였고 이에 비해 애플리버셉트 군에서는 환자의 69%였다.

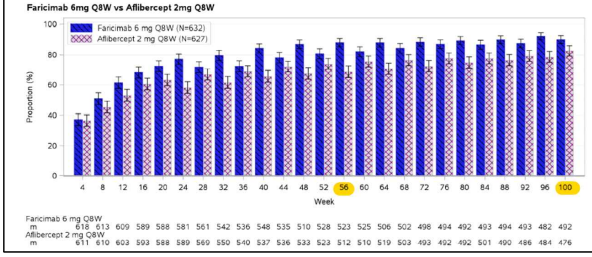
· YOSEMITE 및 RHINE 둘 모두, 제100주까지 시간 경과에 따라 DME가 없는 환자의 보정된 비율은 파리시맙 Q8W 및 파리시맙 PTI 군이 애플리버셉트 Q8W 군에 비해 전반적으로 더 높았다. 결과는 시험 간에 일치했다.

Figure 11 Pooled Phase III DME Studies: Proportion of Patients with an Absence of DME in the Study Eye Over Time through Week 100: CMH Method (Primary Estimand), ITT Population

a) Faricimab Q8W vs. Aflibercept Q8W

Protocol: GR40349 & GR40398

Faricimab 6mg Q8W vs Aflibercept 2mg Q8W



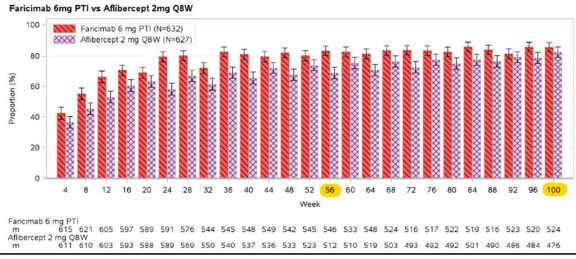
Faricimab 6 mg Q8W
m 618 613 609 589 588 581 561 542 536 548 535 510 528 523 525 506 502 498 494 492 493 494 493 482 492
Aflibercept 2 mg Q8W
m 611 610 603 593 588 589 569 550 540 537 536 533 523 512 510 519 503 493 492 492 501 490 486 484 476

Figure 11 Pooled Phase III DME Studies: Proportion of Patients with an Absence of DME in the Study Eye Over Time through Week 100: CMH Method (Primary Estimand), ITT Population (cont.)

b) Faricimab PTI vs. Aflibercept Q8W

Protocol: GR40349 & GR40398

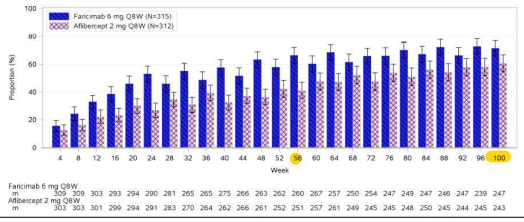
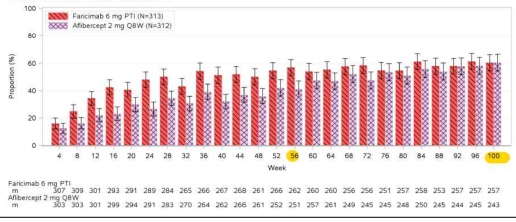
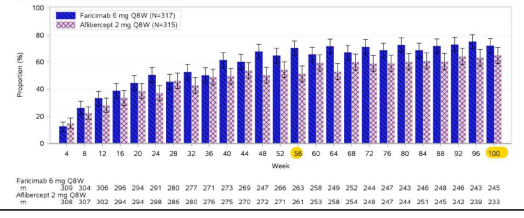
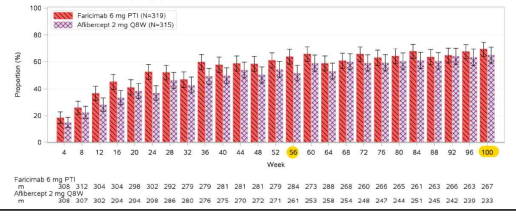
Faricimab 6mg PTI vs Aflibercept 2mg Q8W



Faricimab 6 mg PTI
m 615 621 605 597 589 591 576 544 545 548 549 542 545 546 533 548 524 516 517 522 519 516 523 520 524
Aflibercept 2 mg Q8W
m 611 610 603 593 588 589 569 550 540 537 536 533 523 512 510 519 503 493 492 492 501 490 486 484 476

- 시간에 따라 망막건조(CST <280 μm)를 보인 시험대상자 비율

· 베이스라인 대비 망막 건조(CST <280 μm)를 보인 환자는 애플리버셉트 Q8W 비교하여 파리시맙 Q8W 또는 PTI에서 56주 및 100주에 걸쳐 더 높은 비율을 나타내었다.

	파리시맙 Q8W vs. 애플리버셉트 Q8W	파리시맙 PTI vs. 애플리버셉트 Q8W
YOSEMITE	Figure 23 Proportion of Patients with Retinal Dryness in the Study Eye over Time through Week 100: CMH Method - Faricimab Q8W vs. Aflibercept Q8W, ITT Population Protocol: GR40349 Faricimab 6mg Q8W vs Aflibercept 2mg Q8W  	Figure 24 Proportion of Patients with Retinal Dryness in the Study Eye over Time through Week 100: CMH Method - Faricimab PTI vs. Aflibercept Q8W, ITT Population Protocol: GR40349 Faricimab 6mg PTI vs Aflibercept 2mg Q8W 
RHINE	Figure 23 Proportion of Patients with Retinal Dryness in the Study Eye over Time through Week 100: CMH Method - Faricimab Q8W vs. Aflibercept Q8W, ITT Population Protocol: GR40398 Faricimab 6mg Q8W vs Aflibercept 2mg Q8W  	Figure 24 Proportion of Patients with Retinal Dryness in the Study Eye over Time through Week 100: CMH Method - Faricimab PTI vs. Aflibercept Q8W, ITT Population Protocol: GR40398 Faricimab 6mg PTI vs Aflibercept 2mg Q8W 

- 시간 경과 및 제52주에 망막내액 또는/및 망막하액 부재를 보인 시험대상자의 비율

· 베이스라인에서 망막내액이 없는 환자의 비율은 2% 미만이었다. 망막내액이 없는 환자의 비율은 애플리버셉트 Q8W에 비해 56주 및 100주에 걸쳐 파리시맙 Q8W 또는 PTI에서 일관적으로 더 높은 비율을 나타내었다.

· 베이스라인에서 망막하액이 없는 환자의 비율은 60% 이상이었다. 망막하액이 없는 환자의 비율은 56주 및 100주에 걸쳐 파리시맙 Q8W 또는 PTI와 애플리버셉트 Q8W군에서 유사하였다.

· 베이스라인에서 망막내액 및 망막하액이 없는 환자의 비율은 YOSEMITE에서 2% 미만, RHINE에서 1% 미만이었다. 망막내액 및 망막하액이 없는 환자의 비율은 애플리버셉트 Q8W에 비해 56주 및 100주에 걸쳐 파리시맙 Q8W 또는 PTI에서 일관적으로 더 높은 비율을 나타내었다.

(NEI VFQ-25를 이용한 환자 보고 시력 관련 기능 및 QoL)

- NEI VFQ-25 종합 점수의 베이스라인 대비 변화

· YOSEMITE 및 RHINE 둘 모두, 파리시맙 Q8W 또는 PTI 투여 환자는 제24주, 제52주 및 제100주에 NEI VFQ-25 종합 점수의 베이스라인 대비 임상적으로 유의한 평균 변화가 애플리버셉트 Q8W 투여 환자와 비슷했다. 결과는 시험 간에 일치했다. 각 개별 시험자료 및 통합된 자료 군에서, 임상적으로 의미있는 변화에 대한 역치인 4점(Gentile et al. 2019)을 초과하였다. 이러한 역치의 경우 15글자의 BCVA 개선에 상응하는 임상적으로 유의미한 정도의 NEI VFQ-25 복합 점수 개선에 해당한다.

52주

Table 43 Change from Baseline in NEI VFQ-25 Composite Score at Week 52 in Individual and Pooled Phase III DME Studies: MMRM Method (Primary Estimand) (ITT Population)

Visit Statistics	GR40349 (YOSEMITE) (N=940)			GR40398 (RHINE) (N=951)			Pooled (YOSEMITE and RHINE) (N = 1891)		
	Faricimab 6 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg PTI (N=313)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=312)	Faricimab 6 mg Q8W (N=317)	Faricimab 6 mg PTI (N=319)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg Q8W (N=632)	Faricimab 6 mg PTI (N=632)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=627)
Week 52									
n	253	256	248	249	274	259	502	530	507
Adjusted Mean (SE)	7.6 (0.69)	7.9 (0.69)	7.8 (0.70)	6.9 (0.68)	7.0 (0.65)	7.6 (0.67)	7.3 (0.48)	7.4 (0.47)	7.7 (0.48)
95% CI for Adjusted Mean	(6.3, 9.0)	(6.6, 9.3)	(6.4, 9.2)	(5.5, 8.2)	(5.7, 8.2)	(6.3, 8.9)	(6.3, 8.2)	(6.5, 8.4)	(6.7, 8.6)
Difference (vs. Aflibercept) in Adjusted Means (SE)	-0.2 (0.98)	0.1 (0.98)		-0.7 (0.95)	-0.6 (0.93)		-0.4 (0.68)	-0.2 (0.68)	
95% CI for Difference in Adjusted Means	(-2.1, 1.7)	(-1.8, 2.1)		(-2.6, 1.1)	(-2.5, 1.2)		(-1.8, 0.9)	(-1.6, 1.1)	

100주

Table 22 Change from Baseline in NEI VFQ-25 Composite Score at Week 100 in Individual and Pooled Phase III DME Studies: MMRM Method (Primary Estimand), ITT Population

Visit Statistics	GR40349 (YOSEMITE) (N=940)			GR40398 (RHINE) (N=951)			Pooled (YOSEMITE and RHINE) (N = 1891)		
	Faricimab 6 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg PTI (N=313)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=312)	Faricimab 6 mg Q8W (N=317)	Faricimab 6 mg PTI (N=319)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg Q8W (N=632)	Faricimab 6 mg PTI (N=632)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=627)
Week 100									
n	256	255	246	251	271	234	507	526	480
Adjusted Mean (SE)	8.0 (0.72)	7.4 (0.72)	7.6 (0.73)	8.8 (0.75)	7.3 (0.73)	6.9 (0.77)	8.4 (0.52)	7.4 (0.51)	7.2 (0.53)
95% CI for Adjusted Mean	(6.6, 9.4)	(6.0, 8.8)	(6.1, 9.0)	(7.3, 10.3)	(5.9, 8.7)	(5.4, 8.4)	(7.4, 9.4)	(6.3, 8.4)	(6.2, 8.3)
Difference (vs. Aflibercept) in Adjusted Means (SE)	0.5 (1.03)	-0.2 (1.03)		1.9 (1.08)	0.4 (1.06)		1.2 (0.74)	0.1 (0.74)	
95% CI for Difference in Adjusted Means	(-1.6, 2.5)	(-2.2, 1.9)		(-0.2, 4.0)	(-1.7, 2.5)		(-0.3, 2.6)	(-1.3, 1.6)	

- 시간 경과에 따른 NEI VFQ-25 근거리 활동, 원거리 활동 및 운전 하위척도의 베이스라인 대비 변화

· YOSEMITE 및 RHINE 둘 모두, 파리시맙 Q8W 또는 PTI 투여 환자는 애플리버셉트 Q8W 투여 환자에 비해 제52주 및 제100주에 NEI VFQ-25 근거리 활동, 원거리 활동, 및 운전 하위척도의 베이스라인 대비 평균 변화가 비슷했다. 결과는 시험 간에 일치했다.

- NEI VFQ-25 종합 점수에서 베이스라인 대비 ≥4점 개선을 보인 환자 비율

· YOSEMITE 및 RHINE 둘 모두, 제52주 및 제100주에 NEI VFQ-25 종합 점수에서 베이스라인 대비 ≥4-점 개선을 보인 파리시맙 Q8W 또는 PTI 투여 환자 비율은 애플리버셉트 Q8W 투여 환자와 비슷했다. 결과는 시험 간에 일치했다.

안전성 결과

- 노출

· 전체적으로, 모든 치료군에서 치료 노출은 개별 제3상 시험 간에 균형을 이루었다.

· 제56주까지 노출의 중앙값 지속 기간은 통합된 데이터세트의 모든 치료군 간 동일하였다(56.1주). 제56주까지 임상시험용 의약품 투여의 평균 횟수는 파리시맙군 Q8W군과 애플리버셉트군 가운데 동등했고 파리시맙 PTI군에서 더 적었다(각각 파리시맙 Q8W군(9.4회), 파리시맙 PTI군(8.5회), 애플리버셉트 Q8W군(9.3회)).

- 이상반응

· 전체적으로, YOSEMITE 시험과 RHINE 시험에서 1887명의 환자의 통합 안전성 자료에 기반하여, 안전성 자료는 파리시맙이 애플리버셉트와 유사한 안전성 프로파일을 가지며, 파리시맙이 치료 중단을 초래한 AE의 발생률이 낮은 점을 통해 입증된 바와 같이 내약성이 우수하고, AE는 일반적으로 관리 가능함을 보여준다. 새로운 안전성 실마리 정보는 확인되지 않았다.

- <u>제56주까지 시험 대상 눈의 안구 AE</u>

· 시험 대상 눈에 발생한 안구 AE의 발생률은 유리체 부유물을 제외하고 치료군 전반에서 걸쳐 유사하였다(각각 파리시맙 Q8W군, 파리시맙 PTI군, 그리고 애플리버셉트 Q8W군에서 37.3%, 35.6%, 그리고 34.4%).

· PT별로 시험 대상 눈의 가장 흔한 안구 AE(어느 치료군이든 ≥2% 발생률: 각각, 파리시맙 Q8W, 파리시맙 PTI 및 애플리버셉트 Q8W군)는 결막 출혈(7.3%, 6.0%, 및 6.1%), 백내장(5.1%, 4.1%, 및 4.8%), 유

리체 박리(3.7%, 2.8%, 및 3.2%), 유리체 부유물(4.8%, 2.1%, 1.6%), 안압 증가(3.7%, 2.2%, 및 2.1%), 안구 건조(3.5%, 2.2%, 및 1.8%), 안구 통증(1.9%, 2.4%, 및 3.0%)이었다.

· 파리시맙 Q8W군과 애플리버셉트 Q8W군 간의 차이가 1% 이상인 안구 AE는 결막 출혈(7.3% 대 6.1%), 유리체 부유물(4.8% 대 1.6%), 안압 증가(3.7% 대 2.1%), 안구 건조(3.5% 대 1.8%), 안구 통증(1.9% 대 3.0%), 그리고 안검염(1.7% 대 0.3%)이었다. 파리시맙 PTI군과 애플리버셉트 Q8W군 가운데 1% 이상의 차이를 보고했던 안구 AE는 없었다. 전반적으로 이들 AE의 발생률에 있어 차이는 임상적으로 의미 있다고 여겨지지 않는다.

Table 42 Ocular Adverse Events in the Study Eye Occurring in ≥ 1% in Any Treatment Arm through Week 56 from Individual and Pooled Phase III DME Studies (Pooled Safety-Evaluable Population)

	GR40349(YOSEMITE) (N=937)			GR40398(RHINE) (N=950)			Pooled(YOSEMITE and RHINE) (N=1887)			
MedDRA Preferred Term	Faricimab 6 mg Q8W (N=313)	Faricimab 6 mg PTI (N=313)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=311)	Faricimab 6 mg Q8W (N=317)	Faricimab 6 mg PTI (N=319)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=314)	Faricimab 6 mg Q8W (N=630)	Faricimab 6 mg PTI (N=632)	Faricimab 6 mg All (N=1262)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=625)
Total number of patients with at least one adverse event	98 (31.3%)	106 (33.9%)	102 (32.8%)	137 (43.2%)	119 (37.3%)	113 (36.0%)	235 (37.3%)	225 (35.6%)	460 (36.5%)	215 (34.4%)
Total number of events	196	208	169	250	211	181	446	419	865	350
Conjunctival haemorrhage	20 (6.4%)	22 (7.0%)	19 (6.1%)	26 (8.2%)	16 (5.0%)	19 (6.1%)	46 (7.3%)	38 (6.0%)	84 (6.7%)	38 (6.1%)
Cataract	14 (4.5%)	11 (3.5%)	17 (5.5%)	18 (5.7%)	15 (4.7%)	13 (4.1%)	32 (5.1%)	26 (4.1%)	58 (4.6%)	30 (4.8%)
Vitreous detachment	10 (3.2%)	11 (3.5%)	9 (2.9%)	13 (4.1%)	7 (2.2%)	11 (3.5%)	23 (3.7%)	18 (2.8%)	41 (3.2%)	20 (3.2%)
Vitreous floaters	15 (4.8%)	6 (1.9%)	2 (0.6%)	15 (4.7%)	7 (2.2%)	8 (2.5%)	30 (4.8%)	13 (2.1%)	43 (3.4%)	10 (1.6%)
Intraocular pressure increased	10 (3.2%)	5 (1.6%)	5 (1.6%)	13 (4.1%)	9 (2.8%)	8 (2.5%)	23 (3.7%)	14 (2.2%)	37 (2.9%)	13 (2.1%)
Dry eye	8 (2.6%)	3 (1.0%)	4 (1.3%)	14 (4.4%)	11 (3.4%)	7 (2.2%)	22 (3.5%)	14 (2.2%)	36 (2.9%)	11 (1.8%)
Eye pain	8 (2.6%)	7 (2.2%)	9 (2.9%)	4 (1.3%)	8 (2.5%)	10 (3.2%)	12 (1.9%)	15 (2.4%)	27 (2.1%)	19 (3.0%)
Conjunctivitis	2 (0.6%)	4 (1.3%)	3 (1.0%)	6 (1.9%)	6 (1.9%)	4 (1.3%)	8 (1.3%)	10 (1.6%)	18 (1.4%)	7 (1.1%)
Cataract cortical	1 (0.3%)	2 (0.6%)	7 (2.3%)	3 (0.9%)	8 (2.5%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)	10 (1.6%)	14 (1.1%)	9 (1.4%)
Diabetic retinal oedema	5 (1.6%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	4 (1.3%)	5 (1.6%)	3 (1.0%)	9 (1.4%)	6 (0.9%)	15 (1.2%)	6 (1.0%)
Medication error	3 (1.0%)	0	0	5 (1.6%)	9 (2.8%)	4 (1.3%)	8 (1.3%)	9 (1.4%)	17 (1.3%)	4 (0.6%)
Punctate keratitis	3 (1.0%)	3 (1.0%)	4 (1.3%)	5 (1.6%)	4 (1.3%)	2 (0.6%)	8 (1.3%)	7 (1.1%)	15 (1.2%)	6 (1.0%)
Posterior capsule opacification	2 (0.6%)	4 (1.3%)	6 (1.9%)	5 (1.6%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	7 (1.1%)	5 (0.8%)	12 (1.0%)	8 (1.3%)
Blepharitis	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	9 (2.8%)	4 (1.3%)	1 (0.3%)	11 (1.7%)	4 (0.6%)	15 (1.2%)	2 (0.3%)
Vision blurred	4 (1.3%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	6 (1.9%)	5 (0.8%)	3 (0.5%)	8 (0.6%)	9 (1.4%)
Vitreous haemorrhage	5 (1.6%)	4 (1.3%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	7 (1.1%)	7 (1.1%)	14 (1.1%)	3 (0.5%)
Cataract nuclear	2 (0.6%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	4 (1.3%)	3 (0.9%)	0	6 (1.0%)	6 (0.9%)	12 (1.0%)	3 (0.5%)
Diabetic retinopathy	2 (0.6%)	4 (1.3%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	4 (1.3%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)	8 (1.3%)	12 (1.0%)	3 (0.5%)
Cataract subcapsular	2 (0.6%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	4 (1.3%)	4 (1.3%)	0	6 (1.0%)	6 (0.9%)	12 (1.0%)	2 (0.3%)
Macular fibrosis	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	4 (1.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	3 (0.2%)	7 (1.1%)
Sensation of foreign body	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	4 (1.3%)	0	2 (0.6%)	6 (1.0%)	1 (0.2%)	7 (0.6%)	3 (0.5%)
Ocular hypertension	1 (0.3%)	3 (1.0%)	0	0	4 (1.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	7 (1.1%)	8 (0.6%)	1 (0.2%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 23.1. Percentages are based on N in the column headings. PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W).
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Includes AEs with onset up to Day 405 (last day of Week 56 analysis visit window).

- 제96주까지 시험 대상 눈의 안구 AE

· 전체 시험 기간 동안 시험대상 눈에서 발생한 안구AE 발생률은 모든 투여군에서 유사하였으나 (파리시맙 Q8W, 파리시맙 PTI 및 애플리버셉트 Q8W군에서 각각 49.7%, 49.2% 및 45.4%), 백내장(16.0%, 13.6% 및 12.2%)과 안압상승(5.1%, 3.3% 및 2.6%), 유리체 부유물(5.2%, 2.5% 및 2.9%)은 예외였다.

· **파리시맙 Q8W와 애플리버셉트Q8W군사이에 ≥1% 차이**가 있는 안구AE는 각각 백내장 (16.0% vs. 12.2%), 결막 출혈(8.3% vs. 6.6%), 안구건조 (4.6% vs. 2.7%), 안압상승 (5.1% vs. 2.6%), 유리체 부유물 (5.2% vs. 2.9%), 안구 통증 (2.1% vs. 3.4%), 안검염 (2.5% vs. 0.6%) 그리고 맥립종 (0.3% vs. 1.3%)이었다. **파리시맙 PTI와 애플리버셉트 Q8W군 사이에 ≥1%차이**가 있는 안구AE는 각각 백내장 (13.6% vs. 12.2%), 안구건조 (4.3% vs. 2.7%), 당뇨망막병증 (2.1% vs. 1.1%), 눈물 분비 증가 (1.7% vs. 0.6%) 그리고 고안압증 (1.3% vs. 0.3%)이었다.

· **제56주까지 치료 관련성에 따른 안구 AE**

- 3개군 전부에서 이러한 사건의 전반적인 발생률은 낮았다(3% 이하).
- 시험안에 있어 가장 흔한 치료 관련 안구 AE(≥0.5% 발생률)
  › 파리시맙 Q8W군 : 안압 증가(환자 7명[1.1%]) 및 유리체 부유물(환자 6명[1.0%])
  › 파리시맙 PTI군 : 안압 증가, 포도막염, 안구 고혈압(각각 환자 3명[0.5%])
  › 애플리버셉트 Q8W군 : 안압 증가 및 유리체 부유물(각각 4명[0.6%])

· **제96주까지 치료 관련성에 따른 안구 AE**

- 전체 시험 기간동안, 시험자에 의해 약물과 관련이 있는 것으로 의심되는 안구AE 발생률은 낮았다(파

리시맙 Q8W군 3.2%, 파리시맙 PTI군 3.3%, 애플리버셉트 3.4%)

- 시험안에 있어 가장 흔한 치료 관련 안구 AE(≥0.5% 발생률)
  › 파리시맙 Q8W군 : 안압 증가(7명[1.1%]) 및 유리체 부유물(6명[1.0%])
  › 파리시맙 PTI군 : 안압 증가(6명[0.9%]), 백내장과 포도막염(각 3명[0.5%])
  › 애플리버셉트 Q8W군 : 안압 증가 및 유리체 부유물(각 5명[0.8%])

- 중증도별 시험 대상 눈의 안구 AE

· 시험 대상 눈의 안구 AE의 대다수는 통합 파리시맙군과 애플리버셉트 Q8W군에서 경증 또는 중등증이었다.

· 제56주까지 중증 안구 AE : 파리시맙 Q8W 11명(1.7%), 파리시맙 PTI 10명(1.6%), 애플리버셉트 Q8W군 9명(1.4%)

· 제56주까지 PT별로 시험 대상 눈의 가장 흔한 중증 안구 AE(≥2명)
  › 포도막염(통합 파리시맙군 2명[0.2%] vs. 애플리버셉트 0명), 안구내염(2명[0.2%] vs. 1명[0.2%])
  › 망막 동맥 폐쇄(애플리버셉트 1명[0.2%])

· 전체 시험기간동안 발생한 중증 안구 AE : 파리시맙 Q8W 19명(3.0%), 파리시맙 PTI 17명(2.7%), 애플리버셉트 Q8W군 15명(2.4%)

· 전체 시험기간동안 PT별로 시험 대상 눈의 가장 흔한 중증 안구 AE(≥2명)
  › 파리시맙 Q8W군 : 백내장(5명[0.8%])
  › 파리시맙 PTI군 : 백내장(3명[0.5%]), 포도막염(3명[0.5%]), 당뇨망막병증(2명[0.3%]), 안구내염(2명[0.3%])
  › 애플리버셉트 Q8W군 : 백내장(4명[0.6%]), 안구 통증, 핵백내장, 녹내장 및 망막 동맥 폐쇄(각 2명[0.3%])

· 전체 시험기간동안 발생한 시험대상 눈의 중증 안구AE에서 시험자에 의해 시험약 투여와 관련된 것으로 의심되는 것은 파리시맙 Q8W군에서 안압상승 및 유리체염(각 1명 [0.2%]), 파리시맙 PTI군에서 포도막염(3명 [0.5%]), 개방각 녹내장 및 당뇨성 안질환(각1명 [0.2%])이었다.

- 사망

· 제56주까지, 총 31명의 환자에서 사망 사례가 보고되었다(각각, 파리시맙 Q8W, 파리시맙 PTI, 및 애플리버셉트 Q8W군에서 13명[2.1%], 9명[1.4%] 및 9명[1.4%]). 가장 흔한 주요 사망 원인(어느 치료군이든 ≥2명의 환자: 각각, 파리시맙 Q8W, 파리시맙 PTI, 및 애플리버셉트 Q8W 군)은 사망(원인 불명)(1명[7.7%], 3명[33.3%], 및 0명), 급성 심근 경색(1명[7.7%], 0명, 및 2명[22.2%]), 방광암(2명[15.4%], 0명, 및 0명), 심정지(2명[15.4%], 0명, 및 0명), 심부전(0, 2명[22.2%], 및 0명)이었다. 시험자에 의해 시험 치료와 관련이 있는 것으로 간주된 사망 사례는 없었다.

· 전체 시험 기간 동안 총 사망자수는 81명으로 보고되었다(파리시맙 Q8W 28 명 [4.4%], 파리시맙PTI 30 명 [4.7%], 애플리버셉트Q8W군 23명 [3.7%]). 시험자에 의해 시험약 투여와 관련된 것으로 의심되는 사망은 없었다.

- 제56주까지 시험 대상 눈의 중대한 안구 AE

· 제56주까지 애플리버셉트 Q8W군 대비 파리시맙 2개군 모두에서 시험안에 있어 중대한 안구 AE의 더 높은 발생률이 나타났다(파리시맙 Q8W군 15명[2.4%], 파리시맙 PTI군 19명[3.0%], 애플리버셉트 Q8W군 8명[1.3%]). 하지만 전반적인 빈도는 낮았으며 치료군 가운데 개별적인 PT 수준으로 관찰된 일관성 있는 양상이 없었다.

· PT별로 시험안에 있어 가장 흔한 중대한 안구 AE(통합된 파리시맙군 또는 애플리버셉트 Q8W군에서 ≥2명의 환자)는 당뇨병성 망막부종(원래 보고된 용어, 당뇨병성 망막부종의 악화)(5명[0.4%] vs. 0명),

안구내염(4명[0.3%] vs. 1명[0.2%]), 백내장(2명[0.2%] vs. 2명[0.3%]), 유리체 출혈(3명[0.2%] vs. 1명[0.2%]), 포도막염(3명[0.2%] vs. 0명), 일시적인 시력 감소(2명[0.2%] vs. 1명[0.2%]), 안구 고혈압(2명[0.2%] vs. 0명), 그리고 망막 파열(2명[0.2%] vs. 0명)이었다. 시험안에 있어 중대한 안구 AE 중 대부분은 제56주까지 해소되었거나 후유증을 동반하여 해소되었거나 해소되는 중이었다. 제56주까지 해결되지 않은, 시험 대상 눈의 중대한 안구 AE는 백내장(2건), 포도막염 녹내장, 안구 건조, 및 망막 파열(각각 1건)이었다.

· 제56주까지 파리시맙 PTI군의 환자 5명(0.8%)이 시험자가 치료와 관련이 있다고 추측한 적어도 1건의 중대한 안구 AE를 겪었다. PTI군에서 파리시맙과 관련된 중대한 안구 AE는 포도막염, 맥락망막염, 각막포도막염, 그리고 안구 고혈압이었다(1% 미만). PTI군에서 파리시맙과 관련된 중대한 안구 AE 중 대부분은 제56주까지 해소되었거나 후유증을 동반하여 해소되었거나 해소되는 중이었다. 파리시맙 Q8W군 또는 애플리버셉트 Q8W군에서 어떤 중대한 안구 AE도 시험자가 치료와 관련이 있는 것으로 추측하지 않았다.

Table 45 Serious Ocular Adverse Events in the Study Eye through Week 56 from Individual and Pooled Phase III DME Studies (Pooled Safety-Evaluable Population)

	GR40349(YOSEMITE) (N=937)			GR40398(RHINE) (N=950)			Pooled(YOSEMITE and RHINE) (N=1887)			
MedDRA Preferred Term	Faricimab 6 mg Q8W (N=313)	Faricimab 6 mg PTI (N=313)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=311)	Faricimab 6 mg Q8W (N=317)	Faricimab 6 mg PTI (N=319)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=314)	Faricimab 6 mg Q8W (N=630)	Faricimab 6 mg PTI (N=632)	Faricimab 6 mg All (N=1262)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=625)
Total number of patients with at least one adverse event	6 (1.9%)	9 (2.9%)	2 (0.6%)	9 (2.8%)	10 (3.1%)	6 (1.9%)	15 (2.4%)	19 (3.0%)	34 (2.7%)	8 (1.3%)
Total number of events	8	11	2	12	10	6	20	21	41	8
Diabetic retinal oedema	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	3 (0.5%)	2 (0.3%)	5 (0.4%)	0
Endophthalmitis	0	2 (0.6%)	0	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	4 (0.3%)	1 (0.2%)
Cataract	0	0	1 (0.3%)	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0	2 (0.2%)	2 (0.3%)
Vitreous haemorrhage	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	3 (0.2%)	1 (0.2%)
Uveitis	0	3 (1.0%)	0	0	0	0	0	3 (0.5%)	3 (0.2%)	0
Visual acuity reduced transiently	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.2%)
Ocular hypertension	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	2 (0.3%)	2 (0.2%)	0
Retinal tear	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	2 (0.3%)	2 (0.2%)	0
Cataract subcapsular	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
Chemical burns of eye	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)
Chorioretinitis	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
Device dislocation	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
Diabetic retinopathy	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
Dry eye	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
Glaucoma	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
Influenza	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
Intraocular pressure increased	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
Keratouveitis	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
Macular fibrosis	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)
Narrow anterior chamber angle	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
Retinal artery occlusion	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
Retinal neovascularisation	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
Retinal vein occlusion	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
Rhegmatogenous retinal detachment	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
Uveitic glaucoma	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
Viral keratouveitis	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
Visual impairment	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0

- 전체 시험기간 동안 시험 대상 눈의 중대한 안구 AE

· 시험대상 눈에서 중대한 안구AE에 대한 전체 발생률은 낮았지만, 파리시맙PTI군이 파리시맙Q8W와 애플리버셉트Q8W군에 비해서 약간 높았다(파리시맙 Q8W, 파리시맙PTI 및 애플리버셉트Q8W군에서 각각 26 명[4.1%], 34 명[5.4%] 및 20 명 [3.2%]의 환자).

· 전체 시험 기간 동안 시험자에 의해 파리시맙과 관련된 것으로 의심되는 중대한 AE의 발생률은 낮았다(파리시맙 PTI군에서 7명[1.1%]의 환자). PTI군의 파리시맙과 관련있는 중대한 안구AE는 포도막염(3명 [0.5%]) 및 백내장, 맥락망막염, 당뇨성 안질환, 각막염 및 개방각 녹내장 (각 1명[0.2%])이었다. PTI군의 파리시맙과 관련된 중대한 안구AE가 1건(당뇨성 안질환)을 제외한 모두에서 해결, 후유증과 함께 해결 또는 해결 중이었다. 파리시맙 Q8W 또는 애플리버셉트 Q8W군에서 시험자에 의해 시험 치료와 관련된 것으로 의심되는 중대한 안구AE는 없었다.

- <u>시험 치료 중단 또는 시험 중단을 초래한 AE</u>

· 제56주까지 시험 치료 중단의 원인이 된 안구 AE의 발생률은 낮았고 치료군 전반에서 유사하였다(파리시맙 Q8W군 2명[0.3%], 파리시맙 PTI군 8명[1.3%], 애플리버셉트 Q8W군 2명[0.3%]). 시험 치료 중단을 초래한 안구 AE에서 시기 및 요법별로 어떠한 양상도 관찰되지 않았다. 안구 AE로 인해 시험 치료

를 중단한 환자는 모두 치료 경험이 없는 환자였다.

· PT별로 시험 치료 중단의 원인이 된 안구 AE

- 파리시맙 Q8W군 : 안압 증가, 열공 망막 박리 및 유리체염(각 1명[0.2%])
- 파리시맙 PTI군 : 안구내염(2명[0.3%]), 포도막염(2명[0.3%]), 화학물질에 대한 알레르기, 당뇨병성 안질환, 안구 고혈압 및 궤양성 각막염(각 1명[0.2%])
- 애플리버셉트 Q8W군 : 안구내염 및 망막 동맥 폐쇄(각1명[0.2%])

· 시험 중단을 초래한 안구 AE의 발생률은 낮았으며 치료군에 걸쳐 유사하였다(파리시맙 Q8W 2명[0.3%], 파리시맙 PTI 2명[0.3%], 애플리버셉트 Q8W군에서 1명[0.2%]). 시험 중단을 초래한 안구 AE에서 시기 및 요법별로 어떠한 양상도 관찰되지 않았다. 안구 AE로 인해 시험을 중단한 환자는 모두 치료 경험이 없는 환자였다.

· PT별로 시험 중단을 초래한 안구 AE

- 파리시맙 Q8W군 : 안압 증가, 열공 망막 박리, 유리체염(각 1명[0.2%])
- 파리시맙 PTI군 : 화학물질에 대한 알레르기와 안구내염(각 1명[0.2%])
- 애플리버셉트 Q8W군 : 망막 동맥 폐쇄(1명[0.2%])

- 투여 일시 중지를 초래한 AE

· 전체적으로 제56주까지, 투여 일시 중지를 초래한 안구 AE의 발생률은 낮았으며 치료군에 걸쳐 대체로 유사하였다(파리시맙 Q8W 18명[2.9%],, 파리시맙 PTI 22명[3.5%],, 및 애플리버셉트 Q8W군 10명[1.6%]).

· PT별로 투여 일시 중지를 초래한 가장 흔한 안구 AE

- 파리시맙 Q8W군 : 결막염(6명[1.0%]), 안검염(3명[0.5%])
- 파리시맙 PTI군 : 결막염, 백내장, 안압 증가(각각 3명[0.5%]), 포도막염(2명[0.3%]), 안검염(2명[0.3%])
- 애플리버셉트 Q8W군 : 결막염(3명[0.5%]) 백내장(2명[0.3%])

· 투여 일시 중지를 초래한 안구 AE를 경험한 대부분의 환자는 치료 경험이 없는 환자였다.

- 특별 관심 대상 안구 이상반응(AESI)

· <u>제56주까지 시험 대상 눈의 시력을 위협하는 이상반응</u>

- 제56주까지 애플리버셉트 Q8W군 대비 파리시맙 2개군 모두에서 시험안에 있어 시력을 위협하는 안구 AESI의 더 높은 발생률이 나타났다(파리시맙 Q8W군(15명[2.4%]), 파리시맙 PTI군(17명[2.7%]), 애플리버셉트 Q8W군(6명[1.0%])). AESI의 차이가 애플리버셉트에 유리한 쪽으로 기울지만, 모든 치료군의 경우에서 전반적인 발생률은 낮았다
- 1시간 이상 지속된 30글자 이상의 시력 점수 감소를 초래한 AE(어느 치료군이든 ≥2명의 환자: 각각, 파리시맙 Q8W, 파리시맙 PTI 및 애플리버셉트 Q8W군)
  › 당뇨 망막 부종(원래 보고된 용어, 당뇨 망막 부종의 악화; 3명[0.5%], 2명[0.3%] 및 0명)
  › 백내장(2명[0.3%], 0명 및 1명[0.2%])
- 영구적인 시력 손실을 방지하기 위해 외과적 또는 내과적 중재가 필요한 AE
  › 망막 열상(0명, 2명[0.3%] 및 0명).
- 중증 안내 염증과 연관된 AE
  › 포도막염(0명, 2명[0.3%] 및 0명)
- 시험 대상 눈의 안구 AESI의 대다수는 CCOD까지 해결되거나, 후유증을 남기고 해결되거나, 해결 중이었다.

· <u>전체 시험 기간 동안 시험 대상 눈의 시력을 위협하는 이상반응</u>

- 전체 시험 기간 동안, 시험대상 눈에서 AESI 발생률은 낮았고 일반적으로 투여군 간에 유사하였다(파리

시맙 Q8W 25명 [4.0%], 파리시맙PTI 33명 [5.2%], 애플리버셉트Q8W군 20명 [3.2%]).

- 1시간 이상 지속된 30글자 이상의 시력 점수 감소를 초래한 AE
  - 백내장 (7명[1.1%], 9명[1.4%] 및 8명[1.3%])
  - 당뇨병성 망막부종 (4명[0.6%], 3명[0.5%] 및 1명[0.2%])
  - 당뇨망막병증 (1명 [0.2%], 1명 [0.2%] 및 3명[0.5%])
  - 망막정맥폐쇄 (0명, 3명[0.5%] 및 0명)
  - 내안구염 (0명, 2명 [0.3%] 및 0명)
  - 시각 장애 (0, 2명[0.3%] 및 0명)였
- 외과적 또는 의학적 중재를 요하는 AE
  - 망막열상(0명, 3명 [0.5%] 및 0명)
- 중증 안내염증과 연관된 AE
  - 포도막염(0명, 2명[0.3%] 및 0명)
- 시험대상 눈에서 대다수 안구AESI는 해결, 후유증과 함께 해결 또는 해결 중이었다.

- 선택된 안구 이상반응

· **제56주까지 안구내 염증 사건**

- 제56주까지 시험 대상 눈의 IOI 사건의 발생률은 낮았고 모든 치료군에 걸쳐 대체로 유사하였다(파리시맙 Q8W군 8명[1.3%], 파리시맙 PTI군 9명[1.4%], 애플리버셉트 Q8W군 4명[0.6%]). 보고된 PT에 기반하여 어떤 치료군에서도 망막 혈관염 또는 폐쇄성 질환과 관련된 IOI 사건이 없었다.
- 15글자 이상의 시력 상실과 관련된 시험안의 IOI 사건을 적어도 1건 나타낸 파리시맙 PTI군의 환자 2명이 있었다(중대한 포도막염 및 맥락망막염으로 인해 15글자 이상의 시력 상실을 나타낸 환자 1명 및 중대하지 않은 각막 침착물 및 포도막염으로 인해 30글자 이상의 시력 상실을 나타낸 환자 1명). 해당 사건들은 제56주까지 해소되는 중이었다.
- PT별로 시험 대상 눈의 가장 흔한 IOI 사건(어느 치료군이든 ≥2명의 환자: 각각, 파리시맙 Q8W, 파리시맙 PTI, 애플리버셉트 Q8W군)은 홍채염(2명[0.3%], 3명[0.5%] 및 2명[0.3%]), 포도막염(2명[0.3%], 4명[0.6%] 및 0명), 유리체염(3명[0.5%], 1명[0.2%], 및 2명[0.3%]), 홍채섬모체염(2명[0.3%] 2명[0.3%], 및 0명)이었다.
- 통합된 파리시맙군 및 애플리버셉트 Q8W군에서 시험 대상 눈의 IOI 사건의 대부분은 경증 내지 중등증이었다. PT별로 시험 대상 눈의 중증 IOI 사건은 파리시맙 Q8W군에서 유리체염(1명[0.2%]), 파리시맙 PTI군에서 포도막염(2명[0.3%])이었다. 애플리버셉트 Q8W군에서 시험안에 있어 중증 IOI 사건은 없었다.

· **전체 시험기간 동안 안구내 염증 사건**

- 전체 시험 기간 동안 시험대상 눈에서 IOI사건의 발생률은 낮았고 모든 투여군 간에 유사하였다(파리시맙 Q8W 9명[1.4%], 파리시맙 PTI 11명 [1.7%], 애플리버셉트Q8W군 7명[1.1%]). 보고된 대표 용어를 기반으로 모든 투여군에서 망막 혈관염 또는 폐쇄성 질환과 관련된 IOI사건은 없었다.
- ≥30 자의 시력상실과 관련된 시험대상 눈에서 최소 하나의 IOI사건이 있는 환자는 2명이었다. 두 환자는 모두 파리시맙군이었다(포도막염[1명], 각막후면침착물 및 포도막염[모두 1명]).
- PT별로 표현한 시험대상 눈에서 가장 흔한 IOI사건(모든 투여군에서 ≥2명의 환자: 각각파리시맙 Q8W, 파리시맙PTI 및 애플리버셉트Q8W군)은 홍채염 (1명[0.2%], 4명[0.6%], 2명[0.3%]), 포도막염 (3명[0.5%], 4명[0.6%], 0명), 홍체모양체염 (2명[0.3%], 3명[0.5%], 1명[0.2%]), 시술 후 염증 (1명[0.2%], 1명[0.2%], 2명[0.3%]) 그리고 유리체염 (2명[0.3%], 0명, 2명[0.3%])이었다.
- 파리시맙 통합군와 애플리버셉트 Q8W군의 시험대상 눈에서 대다수의 IOI사건은 경증 또는 중등증의

중증도였다. PT별로 표현한 시험대상 눈에서 중증 IOI사건은 파리시맙 Q8W군에서 유리체염(1명[0.2%])과 파리시맙 PTI군에서 포도막염(3명[0.5%])이었다. 애플리버셉트Q8W군에서 시험대상 눈의 중증 IOI사건은 없었다.

- 시험 치료의 주사일과 IOI사건의 시기 사이에는 명확한 관계가 없었다. 대부분 IOI사건은 최초 부하용량(loading doses), 파리시맙(Q8W군에서)의 6 또는 8회 주사(범위: 2-15) 및 파리시맙(PTI군에서)의 4에서 9회 주사(범위: 4-17) 후 발생하였다; 그리고 모든 IOI사건은 애플리버셉트의 3에서 12회 주사 후에 발생하였다.

· **<u>제56주까지 망막 혈관 폐쇄성 질환</u>**

- 제56주까지, 파리시맙 Q8W, 파리시맙 PTI 및 애플리버셉트 Q8W군에서 각각 1명(0.2%), 2명(0.3%), 및 2명(0.3%)의 환자는 시험 대상 눈의 망막 혈관 폐쇄 질환 AE를 경험하였다. 시험 대상 눈의 망막 혈관 폐쇄 질환 AE(각각, 파리시맙 Q8W, 파리시맙 PTI 및 애플리버셉트 Q8W군)는 망막 정맥 폐쇄(1명[0.2%], 2명[0.3%] 및 0명), 망막 동맥 색전증(0명, 0명 및 1명[0.2%]), 및 망막 동맥 폐쇄(0명, 0명, 및 1명[0.2%])였다.
- 시험 대상 눈의 망막 혈관 폐쇄 질환 AE 2건은 중대한 것으로 간주되었다(파리시맙 PTI군에서 망막 정맥 폐쇄와 애플리버셉트 Q8W군에서 망막 동맥 폐쇄). 중대한 망막 정맥 폐쇄와 중대한 망막 동맥 폐쇄 AE는 모두 시험자에 의해 시험 치료와 관련이 없는 것으로 간주되었고 CCOD까지 각각 해결되었거나 후유증을 남기고 해결되었다.

· **<u>전체 시험 기간 동안 망막 혈관 폐쇄성 질환</u>**

- 전체 시험 기간 동안, 파리시맙 Q8W, 파리시맙 PTI 및 애플리버셉트 Q8W군에서 각각 2명[0.3%], 6명[0.9%] 및 4명[0.6%]의 환자에서 망막 혈관 폐쇄성 질환을 경험하였다. 시험대상 눈에서 망막 혈관 폐쇄성 질환 AE(각각 파리시맙 Q8W, 파리시맙 PTI 및 애플리버셉트 Q8W군)는 망막 동맥 폐쇄(1명[0.2%], 2명 [0.3%] 및 2명[0.3%]), 망막 정맥 폐쇄(1명[0.2%], 4명[0.6%] 및 0명), 동맥 폐쇄성 질환(0, 0명 및 1명[0.2%]), 망막동맥 색전증(0, 0명 및 1명 [0.2%])이었다.
- 시험대상 눈에서 망막 혈관 폐쇄성 질환 AE의 6건이 중대하다고 간주되었다 (파리시맙 PTI군에서 3건의 망막 정맥 폐쇄와 애플리버셉트 Q8W군에서 2건의 망막 동맥폐 쇄, 파리시맙 PTI군에서 1건의 망막 동맥 폐쇄). 시험자에 의해 시험 치료와 관련된 것으로 의심되는 중대한 망막 혈관 폐쇄성 질환은 없었다.

· **내안구염**

- 전체 시험 기간 동안, 파리시맙 Q8W, 파리시맙 PTI 및 애플리버셉트 Q8W군에서 각각 시험대상 눈에서 2명(0.3%), 4명(0.6%) 및 1명(0.2%) 의 환자가 내안구염을 경험하였다. 모든 사건은 시험자에 의해 중대한 것으로 간주되었고 시험 치료와 관련성이 의심되지 않았다. 한 건(파리시맙 PTI군)을 제외한 모든 건은 시험 종료까지 해결 또는 해결 중이었다.

- 안구 외 AE

· 제56주까지 안구-외 AE의 발생률은 모든 치료군에 걸쳐 유사하였다(각각, 파리시맙 Q8W, 파리시맙 PTI, 및 애플리버셉트 Q8W군에서 62.4%, 60.9% 및 62.4%). PT별로 ≥2% 차이(어느 치료군이든: 각각, 파리시맙 Q8W, 파리시맙 PTI 및 애플리버셉트 Q8W군)를 보인 사건은 비인두염(7.0%, 5.9% 및 8.5%), 요로 감염(3.2%, 3.0% 및 5.4%) 및 구토(2.9%, 0.8% 및 1.6%)였다.

· 전체 시험 기간 동안, 안구-외 AE의 발생률은 모든 투여군에서 유사하였다 (파리시맙 Q8W, 파리시맙 PTI 및 애플리버셉트 Q8W군에서 각각 73.0%, 74.2% 및 75.7%). PT별로 ≥2% 차이가 있는 AE(모든 투

여군에서 각각 파리시맙 Q8W, 파리시맙 PTI 및 애플리버셉트 Q8W군)는 비인두염 (9.2%, 7.1% 및 10.9%), 요로감염 (4.9%, 5.1% 및 8.2%), COVID-19 (4.9%, 7.3% 및 4.3%), 부비동염 (4.1%, 2.1% 및 2.9%), 당뇨병 (2.9%, 2.5% 및 0.8%), 요통 (4.4%, 2.2% 및 2.1%), 고혈압 (7.0%, 9.3% 및 8.8%) 및 만성 신장 질환 (4.6%, 1.7% 및 3.0%)이었다.

· 중대한 안구-외 AE의 발생률은 모든 치료군에 걸쳐 대체로 유사하였다(각각 파리시맙 Q8W, 파리시맙 PTI 및 애플리버셉트 Q8W군에서 제56주까지 20.2%, 16.3% 및 16.3%, 전체 시험 기간 동안 27.8%, 25.5% 및 27.7%).

- 특별 관심 대상 안구 외 이상반응(안구-외 AESI)

· 애플리버셉트 Q8W군에서 1명의 환자(0.2%)는 빌리루빈 증가 또는 임상적 황달을 동반한 ALT 또는 AST 증가(만성 간염 PT)를 경험하였다; 만성 간염 사건은 중대한 것으로 간주되었고, 시험자에 의해 시험 치료와 관련이 없는 것으로 간주되었으며, 시험 종료까지 해결되지 않았다. 파리시맙군에서 보고된 시험약에 의한 약물 유도성 간 손상 사례는 없었다.

- 선택된 안구-외 이상반응

· <u>판정된 APTC에서 정의한 ATE</u>

- 외부에서 판정된 APTC에서 정의한 ATE(미국 클리블랜드 클리닉(Cleveland Clinic)의 독립적인 임상 코딩 위원회에서 판정)의 발생률은 낮았으며 모든 치료군에 걸쳐 유사하였다(각각 파리시맙 Q8W군, 그리고 파리시맙 PTI군, 그리고 애플리버셉트 Q8W군에 있어 제56주까지 2.1%, 1.9%, 2.2%, 전체 시험 기간동안 5.4%, 4.7%, 5.1%).
- 사망으로 판정된 APTC ATE는 각각 파리시맙 Q8W군, 파리시맙 PTI군, 그리고 애플리버셉트 Q8W군에 있어 16명(2.5%), 15명(2.4%), 14명(2.2%)에게서 보고되었다. PT별로 가장 흔한 사망으로 판정된 APTC ATE(어느 치료군이든 ≥2명의 환자: 각각 파리시맙 Q8W, 파리시맙 PTI 및 애플리버셉트 Q8W군)는 사망(2명[0.3%], 5명[0.8%] 및 1명[0.2%]), 심근 경색증(2명[0.3%], 1명[0.2%] 및 4명[0.6%]), 급성 심근경색증(1명[0.2%], 0명 및 2명[0.3%])및 심부전(0명, 2명[0.3%] 및 0명)이었다. 시험자에 의해 시험 치료와 관련된 것으로 의심되는 사망 판정된 APTC ATE는 없었다.
- 치명적이지 않은 뇌졸중 판정된 APTC ATE는 파리시맙 Q8W, 파리시맙 PTI 및 애플리버셉트Q8W군에서 각각 11 명(1.7%), 10명(1.6%) 및 11명(1.8%)의 환자였다. PT별로 가장 흔한 치명적이지 않은 뇌졸중 판정된 APTC ATE(모든 투여군에서 ≥2명의 환자)는 뇌혈관 사고 (3명[0.5%], 4명[0.6%] 및 6명[1.0%]의 환자), 허혈성 뇌졸중 (2명[0.3%], 1명[0.2%] 및 3명[0.5%]의 환자) 그리고 뇌경색 (3명[0.5%], 1명[0.2%] 및 0명의 환자)이었다. 치명적이지 않은 뇌졸중 판정된 APTC ATE 가운데 4건(파리시맙 Q8W군에서 허혈성 뇌졸중, 파리시맙PTI군에서 열공성(lacunar) 뇌졸중, 애플리버셉트 Q8W군에서 2건의 뇌혈관 사고)은 시험자에 의해 시험 치료와 관련된 것으로 의심되었다:
- 치명적이지 않은 심근경색 판정된 APTC ATE는 파리시맙 Q8W, 파리시맙PTI 및 애플리버셉트Q8W군에서 각각 7명(1.1%), 5명(0.8%) 및 7명(1.1%)의 환자가 보고되었다. PT별로 가장 흔한 치명적이지 않은 심근경색 판정된 APTC ATE(모든 투여군에서 ≥2명의 환자)는 심근경색 (3명[0.5%], 2명[0.3%] 및 4명[0.6%]의 환자) 및 급성 심근경색증 (1명[0.2%], 3명[0.5%] 및 3명[0.5%]의 환자)이었다. 치명적이지 않은 심근경색 판정된 APTC ATE의 한 건(애플리버셉트 Q8W군에서 급성 심근경색증)은 시험자에 의해 시험 치료와 관련된 것으로 의심되었다:

- 임신 및 수유 중 사용

· 파리시맙은 임산부를 대상으로 연구되지 않았다.

· 총 3건의 임신이 YOSEMITE (n=1) 및 RHINE (n=2)시험에서 보고되었다; 파리시맙PTI군에서 한 건 그리

고 애플리버셉트 Q8W군에서 두 건. 파리시맙 PTI군의 환자는 임신 확인 및 임신으로 인한 시험 치료의 영구 중단 이전에, 시험 치료 주사를 총 4회 투여받았다. 환자는 재태 연령 36주 6일에 아기를 분만하였다; 10분째 APGAR 점수는 8/9점으로 정상이었다.

약동학 및 약력학 결과

- 파리시맙, 유리 VEGF-A, 유리 Ang-2의 방수 및 혈장 농도에서 높은 환자 간 변동성이 관찰되었다.
- 관찰된 파리시맙의 혈장 및 방수 노출은 이전에 제2상 시험에서 관찰된 노출에 근거하여 예상된 대로였다.
- 파리시맙의 방수 대 혈장 비는 대략 YOSEMITE에서 480-700, RHINE에서 530-700이었다.
- 2가지 파리시맙 투여군 모두 제7일부터 방수 내 유리 VEGF-A의 신속한 억제를 나타내었고 이후에는 두 군 모두에서 지속적인 표적 억제가 관찰되었다. Q8W 군에서 억제가 전체 시험 기간 동안 지속되었고, PTI 군에서는 최종 투여 후 검체 채취까지 걸린 시간이 증가할수록 VEGF-A 농도가 증가하는 경향이 있었다.
- 2가지 파리시맙 투여군 모두 제7일부터 시작하여 방수 내 유리 Ang-2의 신속한 억제를 나타내었고 평균 농도는 전체 시험 기간 동안 평균 베이스라인 수치 미만으로 유지되었다. 베이스라인 시점 및 파리시맙 투여 후에 많은 수의 검체가 정량한계 미만이었다.
- 베이스라인과 비교하여, 투여 후에 혈장 유리 VEGF-A의 변화와 유리 Ang-2의 변화는 관찰되지 않았다.

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

[nAMD 제2상 시험: STAIRWAY(CR39521)]

치료 경험이 없는 nAMD 환자를 대상으로 Q12W 및 Q16W으로 투여한 파리시맙의 유효성, 안전성 및 약동학을 평가하는 다기관, 무작위배정, 활성 대조약-대조, 시험대상자 및 결과-평가자 눈가림, 평행군 시험이다.

- 시험기간 : 2017.01.27 ~ 2018.04.24
- 시험목적

– (일차목적) 12주 및 16주 간격으로 투여 시 시력에 대한 파리시맙의 유효성을 평가한다.
– (이차 유효성 목적)

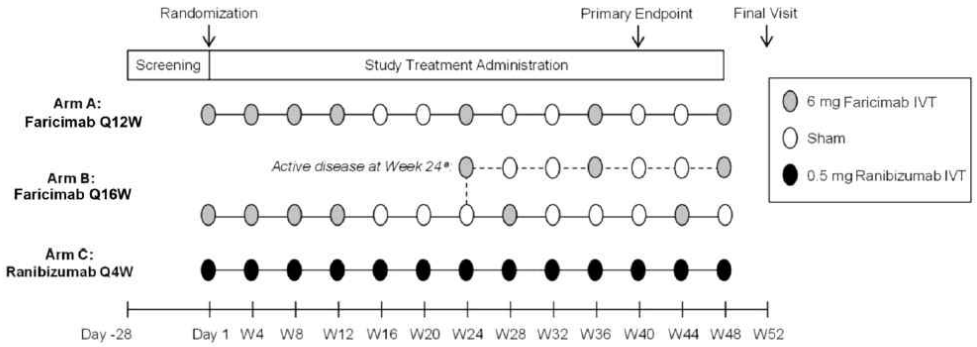
· 추가적인 시력 결과에 대한 파리시맙의 유효성을 평가한다.
· SD-OCT을 이용하여 해부학적 결과 측정에 대한 파리시맙의 유효성을 평가한다.
· FFA를 이용하여 해부학적 결과 측정에 대한 파리시맙의 유효성을 평가한다.

– (탐색적 유효성 목적) 제24주에 질병 활성의 발생률을 조사하는 것이었다.
– (안전성 목적) 12주 및 16주 간격에서 파리시맙의 반복 유리체내 투여에 대해 안전성을 평가한다.

- 대상질환 및 피험자수

– 치료경험이 없는 nAMD 환자
– 75명 환자 계획, 총 76명 환자가 2:2:1 비율로 무작위배정되었다(파리시맙 Q12W 29명, 파리시맙 Q16W 31명, 라니비주맙 Q4W 16명). 5명의 환자(모두 파리시맙 Q12W군에 무작위배정됨)는 단일 시험기관에서 GCP 위반으로 분석에서 제외되었다.

- 시험내용 (투여군, 투여방법(투여경로), 투여기간, 기타)



IVT = intravitreal; Q4W = every 4 weeks; Q12W = every 12 weeks; Q16W = every 16 weeks; W = week.

[a] All patients were assessed for disease activity at Week 24. Patients in faricimab Q16W arm who were assessed with active disease at Week 24 then received a faricimab Q12W dosing interval for the remainder of the study.

- 투여군

· 파리시맙 Q12W: 제12주까지 파리시맙 6 mg Q4W(4회 주사), 이후 제48주까지 파리시맙 6 mg Q12W (제 24, 36, 48주에 주사; 3회 주사)

· 파리시맙 Q16W: 제12주까지 파리시맙 6 mg Q4W(4회 주사), 이후 제48주까지 파리시맙 6 mg Q16W (제28, 44주에 주사; 2회 주사)

- 제24주에 임상시험 계획서에 정의된 질병 활성 평가에 따라 활성 질병이 있는 환자들은 남은 시험 기간 동안 Q12W 투여 간격의 파리시맙 6 mg을 투여받고, 주사는 제24주에 시작하여 제36 및 48주에 반복했다.

· 라니비주맙 Q4W(대조약 군): 48주간 라니비주맙 0.5 mg Q4W(13회 주사)

- 시험기간 동안 눈가림을 유지하기 위해, 필요에 따라 2가지 파리시맙 군에 무작위배정된 환자는 모의(sham) 시술을 받았다.

• 평가변수

- 일차평가변수 : 제40주에 베이스라인 대비 BCVA의 변화

• 결과

인구 통계 및 베이스라인 환자 특성

- 베이스라인에 환자 인구통계학적 특성은 치료군에서 전반적으로 균형을 잘 이루었다. 종합적으로, 평균(SD) 나이는 78.5(8.5)세였고, 파리시맙 Q12W 치료군(80.3세[SD: 7.2])에서 파리시맙 Q16W(77.7세[SD: 8.4]) 및 라니비주맙 Q4W(77.3세[SD: 10.3]) 치료군에 비해 평균 나이가 약간 더 높았다. 시험 집단은 대개 백인(97.2%)이었고, 여성 비율(57.7%)이 더 높았다.
- 치료군에서 베이스라인 BCVA 및 CST에 대해 수적인 차이가 있었다. 파리시맙 Q12W, 파리시맙 Q16W 및 라니비주맙 Q4W 치료군 각각 베이스라인 BCVA는 57.8(SD: 10.5), 60.4(SD: 10.8), 및 55.3(SD: 12.1) 글자였다. 파리시맙 Q12W, 파리시맙 Q16W 및 라니비주맙 Q4W 치료군 각각 베이스라인 CST는 417.9 μm(SD: 84.3), 382.2 μm(SD: 80.9) 및 443.1 μm(SD: 125.0)였다. 3가지 치료군에서 모두, 숨은 CNV 병변 유형이 전형적 및 숨은의 혼합(33.8%) 또는 전형적 CNV 유형(5.6%)보다 더 흔했다(60.6%).

유효성 결과

- 파리시맙 Q16W 군에는 파리시맙 6 mg Q16W에 무작위배정되어 제24주에 질병 활성이 있었고 이후 시험의 남은 기간 동안 파리시맙 6 mg Q12W 투여 요법을 받은 환자들을 포함하였다. 파리시맙 Q16W에 무작위배정된 환자들 중, 환자의 38.7%(31명 중 12명)가 제24주에 질병 활성이 있었고 시험의 남은 기간 동안 파리시맙 Q12W을 투여받았다.

- 시험 STAIRWAY은 제40주 및 제52주 시험 종료 시의 일차 평가변수에 대해 Q12W 및 Q16W를 이용하여 파리시맙 6 mg을 투여한 두 치료군 모두 임상적으로 의미있는 베이스라인 대비 증가 및 BCVA 유지를 입증했다. 두 치료군 모두 파리시맙 투여 환자의 BCVA 결과는 시험 기간 동안 라니비주맙 Q4W군의 결과와 비슷했다. BCVA 결과는 해부학적 결과에 대한 해당하는 영향으로 뒷받침되었다.

Table 5 Phase II Study STAIRWAY: Overview of Primary and Selected Secondary Efficacy Endpoints at Week 40 or Week 52 (ITT Population)

	6 mg Faricimab Q12W N = 24	6 mg Faricimab Q16W [a] N = 31	0.5 mg Ranibizumab Q4W N = 16	Difference between Faricimab Q12W and Ranibizumab Q4W	Difference between Faricimab Q16W and Ranibizumab Q4W
Primary Endpoint					
LS mean (80% CI) change from baseline in BCVA (ETDRS letter score) at Week 40	n = 21 9.3 (6.4, 12.3)	n = 28 12.5 (9.9, 15.1)	n = 15 11.4 (7.8, 15)	−2.1 (−6.8, 2.6)	1.1 (−3.4, 5.5)
Secondary Endpoints					
LS mean (80% CI) change from baseline in BCVA (ETDRS letter score) at Week 52	n = 21 10.1 (7.1, 13.1)	n = 28 11.4 (8.8, 14.1)	n = 16 9.6 (5.9, 13.3)	0.5 (−4.3, 5.3)	1.8 (−2.7, 6.4)
Proportion of patients gaining ≥ 15 letters in BCVA from baseline at Week 52 (LS mean % [80% CI])	n = 21 33.3 (20.2, 46.5)	n = 28 46.4 (34.4, 58.5)	n = 16 37.5 (22.0, 53.0)	−4.2 (−24.5, 16.2)	8.9 (−10.7, 28.6)
Proportion of patients avoiding loss of ≥ 15 letters in BCVA from baseline at Week 52 (LS mean % [80% CI])	n = 21 100 (100, 100)	n = 28 96.4 (91.9, 100)	n = 16 100 (100, 100)	0	−3.6 (−8.1, 0.9)
LS mean (80%CI) change from baseline in CST at Week 52	n = 21 −138.5 (−152.4, −124.7)	n = 28 −122.5 (−134.8, −110.3)	n = 16 −129.9 (−146.7, −113.0)	−8.6 (−30.4, 13.1)	7.4 (−13.7, 28.46)

- **일차 유효성 평가**

· 제40주에 파리시맙 Q12W 및 파리시맙 Q16W 군의 베이스라인 대비 보정된 평균 BCVA 개선은 라니비주맙 Q4W 군에서 얻은 BCVA와 비슷했다. 파리시맙 Q12W 군과 라니비주맙 Q4W 군 간의 보정된 평균 차이는 -2.1(80% CI: -6.8, 2.6) 글자였으며, 파리시맙 Q16W 군과 라니비주맙 Q4W 군 간의 보정된 평균 차이는 1.1(80% CI: -3.4, 5.5) 글자였다.

- **이차 유효성 평가**

· 제52주에 시험 종료 시, 파리시맙 군 두 가지 모두에서 환자들은 제16주(마지막 월별 투여 후 1개월) 및 제40주의 일차 분석에서 관찰된 초기 평균 BCVA 증가를 유지했으며, 또한 라니비주맙 Q4W 투여 환자와 BCVA의 베이스라인 대비 보정된 평균 변화가 비슷했다.

· 제52주에 베이스라인 대비 ≥15글자가 추가된 환자 비율은 3가지 치료군에서 비슷했다.

· 제52주에 베이스라인 대비 ≥15글자 감소를 방지한 환자 비율은 3가지 치료군에서 비슷했다.

· 52주 시험에서, 평균적으로, 3가지 치료군의 CST 값은 첫 번째 치료 주사 후 빠른 감소를 보였으며, 시간 경과에 따라 유지되었고, 제52주에 베이스라인 대비 보정된 평균 CST 변화는 파리시맙 Q12W, 파리시맙 Q16W, 및 라니비주맙 Q4W 군에서 각각 -138.5, -122.5 및 -129.9 ㎛였다.

안전성 결과

- 시험 대상 눈에 발생한 안구 AE의 발생률은 라니비주맙군에 비해 파리시맙 치료군에서 수치적으로 더 낮았다(파리시맙 Q12W 37.5%, 파리시맙 Q16W 35.5%, 라니비주맙 Q4W 50.0%).

· 시험 대상 눈의 가장 흔한 안구 AE(≥2명의 환자: 각각, 파리시맙 Q12W, 파리시맙 Q16W, 및 라니비주맙 Q4W군)는 결막 출혈(5명, 4명, 4명), 안구 통증(2명, 0명, 2명), 및 망막 출혈(2명, 0명, 0명)이었다.
· 파리시맙군과 라니비주맙군에서 시험 대상 눈에 발생한 모든 안구 AE는 라니비주맙군에서 보고된 중증 AE 1건(안구 통증)을 제외하고, 모두 경증 또는 중등증이었다.
- 시험 대상 눈 또는 반대쪽 눈에서 보고된 중대한 안구 AE는 없었다.
- 치료 중단을 초래한 AE는 보고되지 않았다. 2명의 환자는 6 mg 파리시맙 Q12W군에서 시험약의 투여 일시 중지를 초래한 4건의 AE를 경험하였으며, 여기에는 한 환자에서 발생한 낙상, 두통, 정신 상태 변화 AE와 다른 환자에서 발생한 산립종이 포함된다.
- 3명의 환자는 치명적인 결과를 동반한 AE를 경험하였다(각각, 사망 원인이 허혈성 뇌졸중[APTC 사건]인 파리시맙 Q12W군의 환자 1명 및 사망 원인이 패혈증과 전이성 신생물인 파리시맙 Q16W군의 환자 2명). 보고된 치명적인 AE 중 시험 치료와 관련이 있는 것으로 간주된 것은 없었다.
- 파리시맙 Q12W군의 환자 1명은 시험 대상 눈에 시력 저하(시험 제46일에 AE 발생 시 BCVA 점수: 24 글자, 이전 평가에서 BCVA 점수: 59 글자)의 시력을 위협하는 사건(AESI)이 있었으며, 이는 시험 치료와 관련이 없는 것으로 간주되었고 해결되었다(시험 제88일에 AE가 해결되었을 때 BCVA 점수: 58 글자). 시험에서 안구-외 AESI는 보고되지 않았다.
- 파리시맙군에서 시험 대상 눈에 두 가지 경증의 안구 염증성 사건(홍채염과 전방 플레어)가 보고되었으며, 두 가지 모두 발병 후 3주 이내에 해결되었다.
- 시험에서 두 가지 APTC 사건이 보고되었으며(비치명적인 뇌경색과 치명적인 허혈성 뇌졸중), 두 가지 모두 파리시맙 Q12W군에서 보고되었다.
- 안구-외 AE의 발생률은 치료군 간에 유사하였다(각각, 파리시맙 Q12W, 파리시맙 Q16W, 및 라니비주맙 Q4W군에서 58.3%, 64.5%, 및 56.3%). 보고된 안구-외 AE 중 시험 치료와 관련이 있는 것으로 간주된 것은 없었다.
- 전체적으로, 7명의 환자가 파리시맙군에 걸쳐 안구-외 SAE를 경험하였다. 라니비주맙군에서 안구-외 SAE를 경험한 환자는 없었다.
- 실험실 또는 다른 안전성 평가에서 주목할 만한 변화는 발생하지 않았다.

• **결론**
- Q12W 또는 Q16W 투여 요법을 이용해 투여된 파리시맙 6 mg 용량이 제52주까지 시간 경과에 따라 라니비주맙 0.5 mg Q4W 투여 요법 대비 nAMD 환자에서 비슷한 유효성을 나타냄을 입증하였다. 종합적으로, 파리시맙 6 mg Q12W 또는 Q16W 투여는 전반적으로 내약성이 우수했고, 새로운 안전성 실마리 정보는 관찰되지 않았다. 최종적으로, 첫 4회의 매월 파리시맙 투여 후, nAMD 질병 활성은 더 적은 파리시맙 주사로 적절히 관리가 가능했으며, 평균적으로, nAMD 환자에서, 항-VEGF 단일요법, 라니비주맙과 비슷한 시각적 결과를 달성 및 유지했다.

[nAMD 제2상 시험: AVENUE]

치료 경험이 없는 및 항-혈관 내피세포 성장인자(VEGF)-불완전 반응자인 nAMD 환자를 대상으로 파리시맙의 안전성, 내약성, 약동학 및 유효성을 평가하는 다기관, 반복 투여 요법, 무작위배정, 활성 대조약-대조, 이중 눈가림, 평행군, 36주 시험이다.

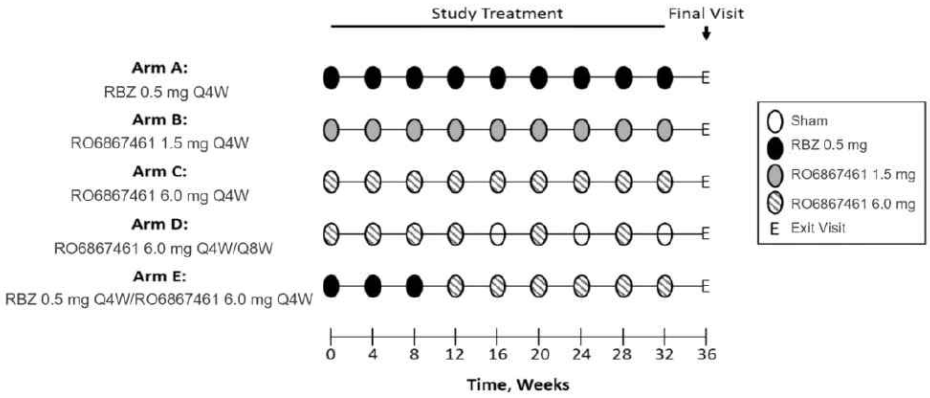
• 시험기간 : 2015.08.11 ~ 2018.01.03
• 시험목적
- (일차목적) 치료 경험이 없는 및 항-혈관 내피세포 성장인자(VEGF)-불완전-반응자인 nAMD 환자에서 라니비주맙 단일요법과 비교하여 파리시맙의 유효성을 평가한다.
- (이차목적) 2가지 다른 파리시맙 투여 요법을 조사한다.

· 파리시맙의 반복 유리체 내 투여에 대해 안전성을 평가한다.
· 2가지 다른 파리시맙 투여 요법을 조사한다.

• 대상질환 및 피험자수

- 황반하 CNV를 동반한, AMD에 이차적인 CNV가 있는 ≥50세의 치료 경험이 없는 환자
- 제1일에 ETDRS-유사 차트에서 BCVA 글자 점수 73 ~ 24 글자(포함) (20/40 ~ 20/320 Snellen과 동등)
- 271명 환자 계획, 총 273명 무작위 배정(3:2:2:2:3). 환자 10명은 이후 1개 기관에서 GCP 위반으로 인해 분석에서 제외되었다. 실제 분석에 포함된 환자는 A군 68명, B군 46명, C군 39명, D군 46명, E군 64명이다.

• 시험내용 (투여군, 투여방법(투여경로), 투여기간, 기타)



Q4W=every 4 weeks; Q8W=every 8 weeks; RBZ=ranibizumab; RO6867461=faricimab

- 투여군
  · A 군: 라니비주맙 0.5 mg Q4W: 32주간 라니비주맙 0.5 mg Q4W(9회 주사)
  · B 군: 파리시맙 1.5 mg Q4W: 32주간 파리시맙 1.5 mg Q4W(9회 주사)
  · C 군: 파리시맙 6 mg Q4W: 32주간 파리시맙 6 mg Q4W(9회 주사)
  · D 군: 파리시맙 6 mg Q8W: 제12주까지 파리시맙 6 mg Q4W(4회 주사), 이후 파리시맙 6 mg Q8W(즉, 제20 및 28주에 2회 주사)
  · E 군: 라니비주맙 0.5 mg Q4W+파리시맙 6 mg Q4W: 제8주까지 라니비주맙 0.5 mg Q4W(3회 주사), 이후 파리시맙 6 mg Q4W(6회 주사)
- 시험기간 동안 치료군 배정에 대한 눈가림을 유지하기 위해 파리시맙 6 mg Q8W 군 환자들은 제16, 24, 및 32주에 모의(sham) 시술을 받았다.
- 시험은 치료 경험이 없는 집단(A, B, C, 및 D 군의 비교) 및 제12주에 BCVA ≤68 글자인 A와 E 군 환자의 하위군으로 사전에 정의된 항-VEGF-불완전 반응자 집단(A 군과 E 군 간의 비교)에서 파리시맙을 평가하기 위해 설계되었다.

• 평가변수

- 일차평가변수

· 치료 경험이 없는 집단에서 일차 유효성 결과 측정(A, B, C, 및 D 군의 비교의 경우)은 ETDRS-수정 차트를 이용한 베이스라인부터 제36주까지의 BCVA 변화였다.
· 항-VEGF-불완전-반응자 집단에서 일차 유효성 결과 측정은 제12주 베이스라인부터 제36주까지의 BCVA 변화였다.

• 결과

인구 통계 및 베이스라인 환자 특성

- 베이스라인에 모든 환자 집단에서, 환자 인구통계학적 특성, 눈 질병 특성 및 병력은 치료군에서 전반적으로 균형을 잘 이루었으며, 예상했던 환자 집단과 일치했다. 평균 나이는 치료군에서 76.4-80.0세

범위였으며, 라니비주맙 0.5 mg Q4W 군의 평균 나이는 다른 치료군(범위: 78.0-80.0세)에 비해 약간 더 낮았다(76.4세[SD: 8.9]). 시험 집단은 대개 백인(98.1%)이었고, 여성 비율(65.4%)이 더 높았다. 전반적으로, 숨은 CNV 병변 유형이 전형적 및 숨은의 혼합 또는 우세 전형적 CNV 유형보다 더 흔했다.

- A, B, C 및 D 군의 경우 치료 경험이 없는 환자에서 그리고 A 및 E 군의 경우 항-VEGF-불완전-반응자 집단에서 유효성을 평가하였다. 두 집단 모두, 베이스라인 BCVA 글자 점수 및 CST는 치료군에서 전반적으로 균형을 잘 이루었다. 베이스라인에 치료 경험이 없는 집단에서, LLD 값 ≥35 글자는 파리시맙 6 mg Q4W(38.5%) 및 파리시맙 6 mg Q8W(43.5%) 군에서 파리시맙 1.5 mg Q4W(28.2%) 및 라니비주맙 0.5 mg Q4W(16.2%) 군보다 더 큰 비율의 환자가 관찰되었다.

유효성 결과

- 일차 유효성 평가 : 제36주에 베이스라인 대비 BCVA 평균 변화

		0.5 mg Ranibizumab Q4W (Arm A)	1.5 mg Faricimab Q4W (Arm B)	6 mg Faricimab Q4W (Arm C)	6 mg Faricimab Q8W [a] (Arm D)	0.5 mg Ranibizumab Q4W + 6 mg Faricimab Q4W (Arm E)
		TN: N = 68	TN: N = 46	TN: N = 39	TN: N = 46	—
		aVEGF-IR: N = 37	—	—	—	aVEGF-IR: N = 38
Primary Endpoint						
LS mean change (80% CI) from baseline in BCVA (ETDRS letter score) at Week 36	TN	n = 64 7.6 (5.4, 9.8)	n = 40 9.2 (6.5, 11.8)	n = 37 6.0 (3.2, 8.8)	n = 44 6.1 (3.6, 8.6)	—
Difference vs. Ranibizumab (80% CI)		—	1.6 (−1.6, 4.7) p-value = 0.52	−1.6 (−4.9, 1.7) p-value = 0.53	−1.5 (−4.6, 1.6) p-value = 0.53	NA
LS mean (80% CI) change from Week12 baseline in BCVA (ETDRS letter score) at Week 36 [b]	aVEGF-IR [c]	n = 35 1.7 (−0.7, 4.1)	NA	NA	NA	n = 37 0.04 (−2.3, 2.4)
Difference vs. Ranibizumab (80% CI)		—	NA	NA	NA	−1.7 (−3.8, 0.4) p-value = 0.30

· 제36주에 치료 경험이 없는 집단에서, 평균 BCVA는 치료군 A, B, C 및 D에서 베이스라인 대비 증가했다. 종합적으로, 파리시맙 군과 라니비주맙 0.5 mg Q4W 군 간에 임상적으로 의미있거나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 파리시맙 6 mg Q4W(C 군)과 라니비주맙 0.5 mg Q4W(A 군) 군 간에 보정된 평균 차이는 -1.6 글자(80% CI: -4.9, 1.7)였으며, 파리시맙 6 mg Q8W(D 군)과 라니비주맙 0.5 mg Q4W(A 군) 군 간에 보정된 평균 차이는 -1.5 글자(80% CI: -4.6, 1.6)였다.

· 항-VEGF-불완전-반응자 집단에서, 라니비주맙 0.5 mg Q4W+파리시맙 6 mg Q4W(E 군)과 라니비주맙 0.5 mg Q4W(A 군) 간에 보정된 평균 차이 또한 제36주에 통계적으로 유의하지 않았다(-1.7[80% CI: -3.8, 0.4]).

- 이차 유효성 평가

		0.5 mg Ranibizumab Q4W (Arm A) TN: N = 68 aVEGF-IR: N = 37	1.5 mg Faricimab Q4W (Arm B) TN: N = 46 —	6 mg Faricimab Q4W (Arm C) TN: N = 39 —	6 mg Faricimab Q8W [a] (Arm D) TN: N = 46 —	0.5 mg Ranibizumab Q4W + 6 mg Faricimab Q4W (Arm E) — aVEGF-IR: N = 38
Secondary and Exploratory Endpoints						
Proportion of patients gaining ≥15 letters in BCVA from baseline at Week 36	TN	n = 64	n = 40	n = 37	n = 44	NA
LS mean % (80% CI)		31.0 (24.1, 38.8)	36.6 (27.6, 46.7)	27.9 (19.6, 38.0)	23.7 (16.5, 32.7)	NA
Difference vs. Ranibizumab (80% CI)		—	5.6 (–6.5, 17.8) p-value = 0.55	–3.1 (–15.0, 8.8) p-value = 0.74	–7.3 (–18.3, 3.7) p-value = 0.39	NA
Proportion of patients gaining ≥ 15 letters in BCVA from Week 12 baseline at Week 36 [b]	aVEGF-IR	n = 35	NA	NA	NA	n = 37
Observed %		5.7	NA	NA	NA	0
Difference vs. Ranibizumab (80% CI)		—	NA	NA	NA	–5.7 (–10.7, –0.7) p-value = 0.23

· 제36주에 BCVA에서 베이스라인 대비 ≥15 글자가 추가된 환자 비율

- 치료 경험이 없는 집단에서, 제36주에 BCVA에서 베이스라인 대비 ≥15 글자가 추가된 파리시맙 및 라니비주맙 치료군 환자 비율은 비슷했으며, 임상적으로 또는 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.
- 항-VEGF-불완전-반응자 집단에서, 라니비주맙 0.5 mg Q4W 군(A 군) 환자의 5.7% 및 라니비주맙 0.5 mg Q4W+파리시맙 6 mg Q4W 군(E 군) 환자의 0%가 제12주 베이스라인부터 제36주까지 BCVA에서 ≥15 글자가 추가되었다.

		0.5 mg Ranibizumab Q4W (Arm A) TN: N = 68 aVEGF-IR: N = 37	1.5 mg Faricimab Q4W (Arm B) TN: N = 46 —	6 mg Faricimab Q4W (Arm C) TN: N = 39 —	6 mg Faricimab Q8W [a] (Arm D) TN: N = 46 —	0.5 mg Ranibizumab Q4W + 6 mg Faricimab Q4W (Arm E) — aVEGF-IR: N = 38
Proportion of patients avoiding loss of ≥ 15 letters in BCVA from baseline (TN) or from Week 12 baseline (aVEGF-IR) at Week 36 (observed %) [b]	TN	n=64 96.9	n=40 100	n=37 91.9	n=44 95.5	—
	aVEGF-IR	n=35 100	NA	NA	NA	n=37 97.3
LS mean (80% CI) change from baseline in CST (1 mm diameter) at Week 36	TN	n = 64 –176.2 (–188.9, –163.4)	n = 40 –156.7 (–171.9, –141.6)	n = 37 –173.4 (–189.4, –157.4)	n = 44 –147.7 (–162.3, –133.1)	NA
Difference vs. Ranibizumab (80% CI)		—	19.5 (1.6, 37.3) p-value = 0.16	2.8 (–15.8, 21.4) p-value = 0.85	28.5 (10.9, 46.1) p-value = 0.04	NA
LS mean (80% CI) change from Week 12 baseline in CST (1 mm diameter) at Week 36 [b]	aVEGF-IR	n = 35 –17.0 (–33.1, –0.9)	NA	NA	NA	n = 37 –31.4 (–46.8, –16.0)
Difference vs. Ranibizumab (80% CI)		—	NA	NA	NA	–14.4 (–29.1, 0.29) p-value = 0.21

· 제36주에 베이스라인 대비 ≥15 글자 감소를 방지한 환자 비율

- 치료 경험이 없는 집단에서, 치료군의 모두 또는 거의 모든 환자(범위: 91.9%-100.0%)가 제36주에 베이스라인 대비 ≥15 글자 감소를 방지했고, 라니비주맙 0.5 mg Q4W 군(A 군) 환자 2명, 파리시맙 6 mg Q4W 군(C 군) 환자 3명, 파리시맙 6 mg Q8W 군(D 군) 환자 2명은 ≥15 글자가 감소했다.
- 항-VEGF-불완전-반응자 집단에서, 라니비주맙 0.5 mg Q4W 군(A 군) 환자 35명 모두(100%) 및 라니비주맙 0.5 mg Q4W+파리시맙 6 mg Q4W 군(E 군) 환자 36명(97.3%)이 제36주에 제12주 베이스라인 대비 ≥15 글자 감소를 방지했다.

· 제36주에 베이스라인 대비 CST의 감소

- 치료 경험이 없는 집단에서, 제36주에 베이스라인 대비 CST의 감소는 치료군 A, B, C 및 D에서 비슷했다. CST의 보정된 평균 감소는 라니비주맙 0.5 mg Q4W(A 군), 파리시맙 6 mg Q4W(C 군), 및 파리시맙 6 mg Q8W(D 군) 군에서 각각 -176.2, -173.4, 및 -147.7 μm였으며, 이는 파리시맙 6 mg 치료군 모두에서 해부학적 안전성이 달성되었음을 설명한다.
- 항-VEGF-불완전-반응자 집단에서, 제36주에 CST의 제12주 베이스라인 대비 평균 변화는 라니비주맙 0.5 mg Q4W(A 군) 및 라니비주맙 0.5 mg Q4W+파리시맙 6 mg Q4W 군(E 군)에 대해, 각각 -17.0 μm 및 -31.4 μm였다.

· 하위군 분석

- 치료 경험이 없는 집단에서, LLD 하위군별 자료 분석에 따르면, 각 치료군 A, B, C 및 D 내에서, 베이스라인에 LLD ≥35 글자를 보인 환자는 각 시점에 수적으로 더 낮은 BCVA 증가를 달성했다. AVENUE에서, 파리시맙 6 mg Q4W 및 Q8W 군은 라니비주맙 군 대비 4번째 사분위수(≥35 글자)에서 LLD가 있는 환자 비율이 더 높았다. 이러한 관찰을 고려해볼 때, 베이스라인 LLD는 nAMD 환자에서 광수용체 손실 및 더 낮은 시력 증가의 예측인자로 제안되었기 때문에(Sunness et al. 2008), 제3상 시험 TENAYA 및 LUCERNE에 베이스라인 BCVA ETDRS 글자 점수 및 지역 층화 외에도, 층화 요인으로 베이스라인 LLD가 포함되었다.

Summary of Best Corrected Visual Acuity and Change from Baseline over Time in Subgroups of Interest, By LLD Baseline (Quartiles), Intent-to-Treat Patients - Population A
Protocol: BP29647

Visit	LLD Categories (Quartiles) at Baseline	0.5 mg ranibizumab Monthly (N=68) Letters Score	0.5 mg ranibizumab Monthly (N=68) Change from Baseline	1.5 mg RO6867461 Monthly (N=46) Letters Score	1.5 mg RO6867461 Monthly (N=46) Change from Baseline	6 mg RO6867461 Monthly (N=39) Letters Score	6 mg RO6867461 Monthly (N=39) Change from Baseline	6 mg RO6867461 Monthly(Wk12), Bi-Monthly (Wk28) (N=46) Letters Score	6 mg RO6867461 Monthly(Wk12), Bi-Monthly (Wk28) (N=46) Change from Baseline
Week 36									
n	< 18	20	20	8	8	8	8	8	8
	18-25	14	14	13	13	9	9	7	7
	26-34	20	20	8	8	6	6	9	9
	>= 35	10	10	11	11	14	14	19	19
	Missing	0	0	0	0	0	0	1	1
Mean (SD)	< 18	60.0 (18.0)	10.3 (9.6)	66.8 (14.4)	13.5 (6.1)	60.1 (23.5)	7.3 (9.5)	55.1 (12.9)	7.1 (5.2)
	18-25	64.3 (15.7)	7.4 (13.5)	67.8 (14.9)	13.4 (14.0)	72.1 (6.6)	14.7 (11.2)	74.4 (10.2)	8.3 (6.4)
	26-34	69.9 (8.9)	9.9 (8.3)	73.3 (10.7)	14.1 (12.8)	53.8 (18.1)	3.8 (18.6)	62.2 (16.3)	7.3 (5.7)
	>= 35	59.4 (13.0)	3.8 (13.4)	60.7 (18.0)	3.6 (9.2)	60.8 (17.3)	0.4 (17.2)	61.9 (16.3)	4.2 (16.4)
	Missing	NE (NE)	NE (NE)	NE (NE)	NE (NE)	NE (NE)	NE (NE)	71.0 (NE)	15.0 (NE)
Median	< 18	65.5	10.0	67.0	15.5	67.0	10.0	54.5	8.0
	18-25	71.0	9.0	72.0	13.0	72.0	13.0	77.0	7.0
	26-34	72.5	8.5	70.5	13.0	56.0	1.5	65.0	9.0
	>= 35	61.5	1.5	58.0	5.0	64.5	3.5	64.0	7.0
	Missing	NE	NE	NE	NE	NE	NE	71.0	15.0
Min - Max	< 18	24 - 83	-7 - 27	39 - 82	4 - 20	21 - 84	-11 - 16	33 - 75	-2 - 13
	18-25	34 - 82	-28 - 25	25 - 81	-10 - 35	62 - 84	0 - 35	55 - 85	0 - 16
	26-34	55 - 83	-6 - 26	62 - 89	0 - 33	29 - 76	-19 - 26	31 - 77	-3 - 15
	>= 35	40 - 77	-21 - 22	30 - 83	-10 - 15	14 - 80	-41 - 21	27 - 81	-42 - 33
	Missing	NE - NE	NE - NE	NE - NE	NE - NE	NE - NE	NE - NE	71 - 71	15 - 15

Baseline is defined as the last non-missing pre-dose assessment.

안전성 결과

- AE의 발생률은 5개 치료군에 걸쳐 대체로 유사하였다(A군 76.1%, B군 84.8%, C군 79.5%, D군 84.8%, E군 84.4%).
- 안구 AE는 파리시맙 C군과 D군에서 더 높은 비율로 보고되었다(각각, 53.8%와 58.7%). 13명(5.0%) 환자가 시험 치료와 관련된 안구 AE를 경험하였다.
- 1.5 mg 파리시맙 B군에서 3명의 환자(6.5%)는 시험 대상 눈의 중대한 안구 AE(각막후면 침전물, 각막출혈, 시력 저하, 및 안구내염)를 경험하였다. 0.5 mg 라니비주맙/6 mg 파리시맙 E군에서 2명의 환자(3.1%)는 시험 대상 눈의 안구 SAE(녹내장과 안구내염)를 경험하였다.
- 11명의 환자(4.2%)는 시험약 중단을 초래한 6건의 안구 AE와 5건의 안구-외 AE를 경험하였다: 0.5 mg 라니비주맙 A군에서 1명(도로 교통 사고), 1.5 mg 파리시맙 B군에서 4명(안구내염, 망막 출혈, 형질 세포 골수종, 췌장암종) 및 0.5 mg 라니비주맙/6 mg 파리시맙 E군에서 6명(안구내염, 홍채염, 녹내장, 황반 원공, 심폐 정지, 뇌혈관 사고).

- 13명의 환자(5.0%)는 시험약의 투여 일시 중지를 초래한 AE(주로 안구-외)를 경험하였다. 모든 AE는 시험 치료와 관련이 없는 것으로 간주되었다.
- 0.5 mg 라니비주맙/6 mg 파리시맙 E군에서 1명의 환자는 심폐 정지의 치명적인 SAE를 경험하였다. 이 AE는 시험 치료와 관련이 없는 것으로 간주되었다.
- 중대하지 않은 AESI는 보고되지 않았다. 6명의 환자(2.3%)는 시험 대상 눈에 시력을 위협하는 AE가 있었다: 0.5 mg 라니비주맙 A군에서 1명(망막색소상피 파열), 1.5 mg 파리시맙 B군에서 3명(각막후면 침전물, 시력 저하[망막 출혈 SAE에 이차적], 안구내염[유리체강 내 절차와 관련된 것으로 간주됨]) 및 0.5 mg 라니비주맙/6 mg 파리시맙 E군에서 2명(라니비주맙 치료 중 안구내염[유리체강 내 절차와 관련된 것으로 간주됨]과 녹내장).
- 시험 중 4건의 APTC 사건이 보고되었다: 6 mg 파리시맙 C군에서 1건(급성 심근 경색), 6 mg 파리시맙 Q4W/Q8W D군에서 1건(기저핵 경색), 0.5 mg 라니비주맙/6 mg 파리시맙 E군에서 2건(라니비주맙 치료 중 뇌혈관 사고와 파리시맙 치료 중 치명적인 심폐 정지).
- 전체적으로, 170명의 환자(64.9%)가 안구-외 AE를 경험하였다. 발생률은 치료군 간에 대체로 유사하나 백분율은 1.5 mg 파리시맙 B군에서 더 높았다(A군 55.2%, B군 80.4%, C군 59.0%, D군 65.2%, E군 67.2%).
- 33명의 환자(12.6%)는 안구-외 SAE를 보고 하였다. 보고된 안구-외 AE 중 시험 치료와 관련이 있는 것으로 간주된 것은 없었다.
- 전체적으로, 26/195명(13.3%)의 환자는 시험 중 임의 시점에 양성 ADA 역가를 나타냈다; 파리시맙을 투여받은 22/195명(11.3%)의 환자는 치료-유발 또는 치료-촉진 ADA가 있었으며, 4/195명(2.0%)의 환자는 베이스라인 시 ADA 양성 반응을 보였다. 전신 약동학에 대한 양성 ADA의 명백한 영향은 없었으며, ADA 양성인 대다수의 환자(21/26명)는 안내 염증을 시사하는 AE가 없었다.
- 치료 군 간에 실험실, ECG 또는 활력징후의 임상적으로 유의한 변화는 없었다.

결론

여러 용량 및 요법으로 투여된 파리시맙은 내약성이 우수했으며 치료 경험이 없는 환자 및 항-VEGF-불완전-반응자 집단 nAMD 환자 모두에서 의미있는 BCVA 및 해부학적 증가를 초래했다. 파리시맙은 새로운 또는 예상하지 못한 안전성 실마리 정보를 보이지 않았다. 시험은 미리 명시한 일차 평가변수인 제36주에 베이스라인 시 대비 BCVA의 평균 변화에 있어 라니비주맙 Q4W 대비 파리시맙의 우월성을 충족하지 않았지만, 평균 BCVA는 제36주에 치료군 A, B, C 및 D에서 베이스라인 대비 증가했으며, 파리시맙 Q4W 및 Q8W 투여 간격에 대해 비슷한 유효성이 관찰되었다. Q4W 및 Q8W 간격으로 투여된 파리시맙은 36주 시험 중 라니비주맙 Q4W와 비슷한 유효성을 초래했다.

[제2상 DME 시험 BOULEVARD(BP30099)]

DME 환자에서 파리시맙의 안전성, 내약성, 약동학 및 유효성을 평가하는 다기관, 반복투여, 무작위배정, 활성 대조약-대조, 이중 눈가림, 평행군, 36주 시험이다.

- 시험기간 : 2016.04.01 ~ 2017.12.14
- 시험목적

- (일차 목적) 치료 경험이 없는 중심부 DME(CI-DME) 환자에서 활성 대조약과 비교하여 파리시맙의 유효성 평가한다.
- (이차목적)

· 파리시맙의 유리체 내 반복 투여에 대해 안전성을 평가한다.

· 파리시맙의 효과 지속기간을 탐색한다.

- 대상질환 및 피험자수

· 당뇨병 병력(제1형 또는 제2형)과 시험 대상 안구의 DR 관련 황반부종과 일차적으로 DME에 기인한 시력 저하가 있고 안매체 혼탁이 없는 ≥18세 환자

· 최대 210명의 환자가 무작위 배정되도록 계획하였고, 이는 치료 경험이 없는 환자(TN) 약 150명 및 이전에 유리체강 내 항-VEGF를 투여받은 적 있는 환자 약 60명을 포함한다.

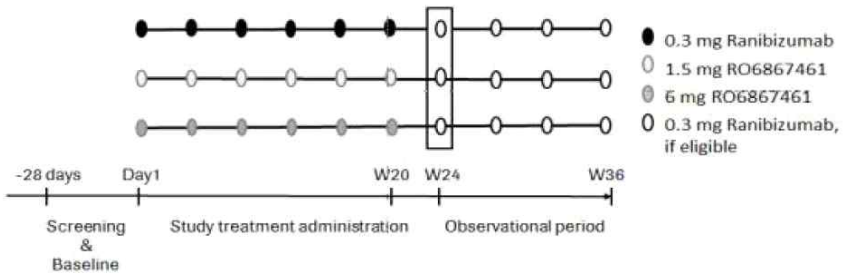
- 치료 경험이 없는 환자 약 50명이 각 군에 무작위 배정되도록 계획하였고(1:1:1 무작위배정), 이전에 유리체강 내 항-VEGF를 투여받은 적 있는 환자 약 30명은 파리시맙 6 mg Q4W 및 라니비주맙 0.3 mg Q4W에 무작위 배정되도록 하였다(1:1 무작위배정).

· 총 229명 환자 등록

	치료 경험이 없는 환자(TN)	이전에 치료를 받은 환자	계
A군(0.3mg 라니비주맙)	59명	31명	90명
B군(1.5mg 파리시맙)	54명	1명	55명
C군(6mg 파리시맙)	55명	29명	84명
계	168명	61명	

(이전에 치료를 받은 환자 중 1명은 1.5mg 파리시맙 군에 잘못 무작위배정(층화 오류))

● 시험내용 (투여군, 투여방법(투여경로), 투여기간, 기타)



- 이 시험에서는 치료 경험이 없는 DME 환자와 이전에 유리체강 내 항-VEGF 치료를 받은 DME 환자를 3개 치료군에 무작위배정하였다.
- 치료군 : 파리시맙 1.5 mg Q4W, 파리시맙 6 mg Q4W, 라니비주맙 0.3 mg Q4W
- 무작위배정은 아래 요인들에 대해 층화되었다:

· 제1일에 평가된 베이스라인 BCVA ETDRS 글자 점수(64 글자 이상 대 63 글자 이하)

· 이전 황반 레이저 치료(있음/없음)

· 시험 눈의 이전 IVT 항-VEGF 치료(있음/없음)

- 치료 기간(20주) 동안, 시험약은 총 6회 주사를 위해, Q4W 유리체강 내 주사로 환자에게 투여되었다. 관찰 기간(최대 16주) 동안, 환자는 4주마다 평가되었다.
- 일차 유효성 결과는 제24주 BCVA의 베이스라인 대비 평균 변화였다. 제20주 치료 종료 단계에, 환자들은 제36주까지 4주마다 평가되는 관찰 기간을 시작했다. 사전에 명시된 기준(즉, DME로 인한 CST 증가 ≥50 μm 및 BCVA 감소 ≥5 글자) 2가지를 모두 충족한 환자는 라니비주맙 0.3 mg 단일 용량을 투여받고 시험을 종료했다. 그 외에는, 환자들이 제36주에 관찰 방문을 완료하면 시험을 종료했다.

● 평가변수

유효성 평가변수

- 일차 평가변수

· 치료 경험이 없는 환자에서 제24주 BCVA(ETDRS 글자)의 베이스라인 대비 평균 변화

- 이차 평가변수

· 제24주에 베이스라인 BCVA 대비 ≥15 글자가 추가된 환자 비율

· 제24주 CST(직경 1 mm)의 베이스라인 대비 평균 변화

- 탐색적 평가변수

· 제24주 ETDRS DRSS에서 베이스라인 대비 DR 중증도 개선을 보인 환자 비율

· 제20주 값과 비교하여 DME로 인한 CST ≥50 ㎛ 증가 및/또는 BCVA ≥5 글자 감소까지의 시간

- 특별(Ad-Hoc) 평가변수

· 제24주 BCVA의 베이스라인 대비 ≥15 글자 감소를 방지한 환자 비율

• 결과

인구 통계 및 베이스라인 환자 특성

- 치료 경험이 없는 집단의 주요 인구통계학적 특성은 3개 치료군에 걸쳐 대체로 균형을 잘 이루었다. 치료 경험이 없는 환자의 전체 평균(SD) 연령은 61.2세(8.8)이며 대다수의 환자는 백인(78.3%)이었고 남성(53.6%)의 비율이 약간 더 높았다. 이전에 치료 경험이 있는 환자의 인구통계는 치료 경험이 없는 환자와 대체로 일치하였다.
- 치료 경험이 없는 집단의 주요 안구 베이스라인 특성은 3개 치료군에 걸쳐 대체로 균형을 잘 이루었다. 베이스라인 시 치료 경험이 없는 집단의 평균(SD) BCVA는 60.75 (10.58) 글자이며 치료군에 걸쳐 유사하였다. 베이스라인 시 치료 경험이 없는 집단의 평균(SD) CST는 507.39 ㎛ (146.71)이었다. 환자 대부분은 베이스라인 시 중등증(DR 중증도 수준 43A-43B) (19.6%), 중등도 중증(DR 중증도 수준 47A-47D) (42.3%) 또는 중증(DR 중증도 수준 53A-53E) (24.5%) 비증식성 당뇨 망막병증(NPDR)을 가지고 있었다. 이전에 치료 경험이 있는 환자의 베이스라인 안구 특성은 치료 경험이 없는 환자와 대체로 일치하였다.

유효성 결과

		Faricimab 1.5 mg Q4W TN: N = 54 PT: N = 1 ITT: N = 55	Faricimab 6 mg Q4W TN: N = 53 PT: N = 29 ITT: N = 82	Ranibizumab 0.3 mg Q4W TN: N = 59 PT: N = 31 ITT: N = 90	Difference between Faricimab 1.5 mg and Ranibizumab 0.3 mg	Difference between Faricimab 6 mg and Ranibizumab 0.3 mg
Primary Endpoint						
LS mean (80% CI) change from baseline in BCVA (ETDRS letter score) at Week 24	TN	n = 49 11.7 (10.1, 13.3)	n = 44 13.9 (12.2, 15.6)	n = 49 10.3 (8.8, 11.9)	1.4 (–0.6, 3.4) p-value = 0.37	3.6 (1.5, 5.6) p-value = 0.03
Secondary Endpoints						
LS mean (80% CI) change from baseline in BCVA (ETDRS letter score) at Week 24	PT	n = 1 —	n = 23 9.6 (7.0, 12.3)	n = 28 8.3 (5.7, 10.8)	—	1.3 (–2.3, 5.0) p-value = 0.63
	ITT	n = 50 11.7 (10.0, 13.4)	n = 67 12.3 (10.9, 13.7)	n = 77 9.4 (8.1, 10.7)	2.3 (0.2, 4.3) p-value = 0.15	2.9 (1.1, 4.7) p-value = 0.04
Proportion of patients gaining ≥ 15 letters in BCVA from baseline at Week 24 (LS mean % [80% CI])	TN	n = 54 36.0 (27.9, 45.0)	n = 53 42.5 (33.5, 52.1)	n = 59 35.3 (27.3, 44.1)	0.8 (–11.3, 12.8) p-value = 0.94	7.3 (–5.4, 19.9) p-value = 0.46
	PT	n = 1 —	n = 29 23.2 (14.1, 35.7)	n = 31 16.8 (9.6, 27.8)	—	6.4 (–7.7, 20.5) p-value = 0.56
Secondary Endpoints (cont.)						
Proportion of patients avoiding a loss of ≥ 15 letters in BCVA from baseline at Week 24 (observed %)	TN	n = 49 100	n = 44 100	n = 49 98.0	NC	NC
	PT	n = 1 —	n = 23 95.7	n = 28 100	NC	NC
LS mean (80% CI) change from baseline in CST (ILM–RPE) at Week 24	TN	n = 54 –217.1 (–233.0, –201.2)	n = 53 –204.7 (–219.6, –189.8)	n = 59 –204.7 (–219.6, –189.8)	–12.4 (–29.7, 5.0) p-value = 0.36	–21.1 (–38.7, –3.5) p-value = 0.13
	PT	n = 1 —	n = 29 –186.6 (–206.9, –166.4)	n= 31 –148.0 (–167.7, –128.4)	—	–38.6 (–65.9, –11.3) p-value = 0.07
Exploratory DR Improvement Endpoint						
Proportion of patients with ≥ 2-Step ETDRS DRS improvement from baseline at Week 24 (%)	TN	n = 47 27.7	n = 44 38.6	n = 49 12.2	NA	NA
	PT	n = 1 100	n = 22 22.7	n = 26 23.1	NA	NA

- 일차 유효성 평가변수 : TN에서 제24주 BCVA의 베이스라인 대비 평균 변화

· TN 환자 집단에서, 제24주 BCVA의 베이스라인 대비 평균 변화는 파리시맙 6 mg Q4W 군에서 라니비주맙 0.3 mg Q4W 군 대비 통계적으로 유의한 +3.6 ETDRS 글자 차이를 보였다(p=0.03, 80% CI: 1.5, 5.6).

· 파리시맙 1.5 mg Q4W 군과 라니비주맙 0.3 mg Q4W 군 간의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다(+1.4 글자, p=0.37, 80% CI: -0.6, 3.4).

- 이차 유효성 평가변수

· 이전에 치료받은 환자 및 전체 환자 집단에서 제24주 BCVA의 베이스라인 대비 평균 변화

- 이전에 치료받은 환자에서, 라니비주맙 0.3 mg Q4W와 파리시맙 6 mg Q4W 군 간에 제24주 BCVA의 베이스라인 대비 평균 변화 차이는 유의하지 않았다.
- ITT 집단(TN 및 이전에 치료받은 환자 모두)에서, 베이스라인부터 제24주까지 BCVA의 베이스라인 대비 평균 변화는 치료 경험이 없는 집단보다 더 작았지만, 파리시맙 6 mg Q4W 군 환자는 라니비주맙 0.3 mg Q4W 군과 비교하여 계속 통계적으로 유의했다.

· 제24주에 BCVA에서 베이스라인 대비 ≥15 글자가 추가된 환자 비율
- 제24주까지 시간 경과에 따라 BCVA에서 베이스라인 대비 ≥15 글자가 추가된 TN 환자 및 이전에 치료받은 파리시맙 투여 환자 비율은 라니비주맙 투여 환자보다 더 높았다.
· 제24주에 CST의 베이스라인 대비 변화
- TN 및 이전에 치료받은 환자 모두, 제24주 CST의 베이스라인 대비 변화는 파리시맙 군에서 라니비주맙 군 대비 수적으로 더 컸다.

- 탐색적 평가변수
· DR 중증도 개선
- TN 환자에서 파리시맙 1.5 mg Q4W(27.7%) 및 파리시맙 6 mg Q4W(38.6%) 군이 라니비주맙 0.3 mg Q4W 군(12.2%)에 비해 더 큰 비율로 베이스라인부터 제24주까지 ≥2 단계 DR 중증도 개선을 경험했다. 이전에 치료받은 환자에서 파리시맙 6 mg Q4W(22.7%)과 라니비주맙 0.3 mg Q4W(23.1%) 군 간에 베이스라인부터 제24주까지 ≥2 단계 DR 중증도 개선을 경험했던 환자 비율의 차이는 뚜렷하지 않았다.
· 질병 재활성화(DME로 인한 ≥5 ETDRS-글자 감소 및 CST ≥50 μm 증가)까지 시간 평가
- 마지막 투여 후 최대 16주의 질병 재활성화까지 시간에 대한 평가에서, TN 환자 집단에서 파리시맙 효과 기간이, 용량에 의존적인 방식으로, 라미니주맙보다 더 길게 나타났다. 이전에 치료받은 환자에서 또한 파리시맙 6 mg Q4W 효과 기간이 라니비주맙 0.3 mg Q4W 보다 더 길게 나타났다.
- 특별(Ad-hoc) 평가변수
· 제24주에 베이스라인 대비 ≥15 글자 감소를 방지한 파리시맙 또는 라니비주맙을 투여한 TN 및 이전에 치료받은 환자 비율은 비슷했으며, 라니비주맙 0.3 mg Q4W 군의 TN 환자 1명 및 파리시맙 6 mg Q4W 군의 이전에 치료받은 환자 1명이 ≥15 글자 감소했다.

안전성 결과
- AE의 발생률은 3개 치료군에 걸쳐 대체로 유사하였다.
- 시험 대상 눈의 안구 AE의 발생률은 3개 치료군에 걸쳐 대체로 유사하였다.
· 3명의 환자에서 4건의 안구 AE(수정체 장애(경증), 유리체 박리(경증), 유리체 부유물(중증증), 백내장(중등증))를 제외한 모든 안구 AE는 치료와 관련이 없는 것으로 간주되었다.
- 2명의 환자(0.9%)는 시험 대상 눈의 중대한 안구 AE를 경험하였다: 0.3 mg 라니비주맙군에서 1명의 환자(당뇨 망막병증) 및 6 mg 파리시맙군에서 1명의 환자(유리체 출혈).
- 2명의 환자(0.9%)는 시험약 중단을 초래한 AE를 경험하였다: 0.3 mg 라니비주맙군에서 1명의 환자는 치료 중단 및 시험 중단을 초래한 당뇨 망막병증의 SAE를 경험하였으며, 1.5 mg 파리시맙군에서 1명의 환자는 치료 중단을 초래한 괴저의 SAE를 경험하였다.
- 5명의 환자는 치명적인 결과를 동반한 AE를 경험하였다(사망 원인이 APTC 사건과 신부전인 0.3 mg 라니비주맙군의 환자 2명, 사망 원인이 괴저인 1.5 mg 파리시맙군의 환자 1명, 및 사망 원인이 APTC 사건인 6 mg 파리시맙군의 환자 2명). 시험약과 관련이 있는 것으로 간주된 치명적인 AE는 없었다.
- 시험에서 4건의 APTC 사건이 보고되었다: 비치명적인 심근 경색(0.3 mg 라니비주맙군에서 1명의 환자) 및 혈관 사망 또는 심장 사망 또는 원인 불명의 사망(0.3 mg 라니비주맙군에서 1명의 환자와 6 mg 파리시맙군에서 2명의 환자).
- 안구-외 AE 발생률은 3개 치료군에 걸쳐 유사하였다. 2건(적혈구 침강속도 및 혈액 크레아틴이산활성효소 이상)을 제외한 모든 안구-외 AE는 치료와 관련이 없는 것으로 간주되었다.

● 결론
- 파리시맙 6 mg을 투여받은 치료 경험이 없는 환자에서 라니비주맙 0.3 mg에 비해 제24주

BCVA(ETDRS 글자)의 베이스라인 대비 평균 변화에 통계적으로 유의한 개선을 입증했다. 통계적으로 유의하지는 않았지만, 이전에 치료받은 환자에서 제24주 BCVA의 평균 변화 및 기타 시력 이차 평가변수에 대해 파리시맙의 유익한 효과가 관찰되었다. 파리시맙 군 둘 모두 치료 경험이 없는 환자는 라니비주맙 0.3 mg 군에 비해 더 큰 비율로 베이스라인부터 제24주까지, 용량에 의존적인 방식으로, ≥2-단계 DR 중증도 점수 개선을 경험했다. 마지막 투여 후 최대 16주의 질병 재활성화까지 시간에 대한 평가에서는 파리시맙 효과 기간이 용량에 의존적인 방식으로, 라미니주맙보다 더 길게 나타났다. 파리시맙 치료는 최대 6 mg 용량까지 내약성이 우수했으며, 새로운 안전성 실마리 정보는 관찰되지 않았다.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

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

- **약물이상반응**

· nAMD에 대해 제48주 및 DME에 대해 제100주까지 시험 대상 눈의 안구 ADR을 적응증에 걸쳐 통합하였다. 선택된 ADR의 목록은 망막색소상피 파열(nAMD에 한함), 백내장, 이물감, 안구내염, 일시적인 시력 감소, 망막 파열, 열공 망막 박리, 포도막염, 홍채염, 유리체염, 홍채섬모체염, 결막 충혈, 안압 증가, 결막 출혈, 안구 충혈, 눈물 분비 증가, 흐린 시력, 시력감소, 유리체 출혈, 유리체 부유물, 안구 가려움증, 안구 자극, 안구 불편감, 안구 통증, 그리고 각막 찰과상이었다.

· PT별로 가장 흔한 통합된 ADR(어떤 치료군에서든 2% 이상의 발생률: 통합한 파리시맙군 vs. 애플리버셉트군)은 백내장(10.7% vs. 7.0%) 결막 출혈(7.3% vs. 7.1%), 안압 증가(3.6% vs. 2.4%), 유리체 부유물(3.6% vs. 2.3%), 그리고 안구 통증(2.5% vs. 3.2%)이었다.

· PT별로 가장 흔한 통합된 중대한 ADR(어떤 치료군에서든 환자 2명 이상: 파리시맙군 vs. 애플리버셉트군)은 백내장(18명[0.9%] vs. 8명[0.6%]), 포도막염 (5명[0.3%] vs. 1명[0.1%]), 망막색소상피파열(4명[0.2%] vs. 0명), 안구내염 (6명[0.3%] vs. 2명[0.2%]), 유리체 출혈 (2명[0.1%] vs. 1명[0.1%]), 유리체염 (2명[0.1%] vs. 0명), 안압상승 (2명[0.1%] vs. 0명) 및 망막열공(3명[0.2%] vs. 0명)이었다. 대다수의 중대한 ADR은 nAMD 사건에 대해 48주까지 그리고 DME사건에 대한 시험 종료까지 해결, 후유증과 함께 해결 또는 해결 중이었다. nAMD에 대해 48주까지 해결되지 않은 중대한 ADR은 망막색소상피파열(4건), 백내장(1건) 및 포도막염(1건); DME사건에 대한 시험 종료까지 백내장(7건), 시력감소(2건) 및 안구내염(1건)이었다.

Table 1 Adverse Drug Reactions in the Study Eye Identified from Pooled Phase III Studies through Week 48 for nAMD and During the Entire Study for DME (Pooled Safety-Evaluable Population)

Protocol: GR40349, GR40398, GR40306, GR40844
Clinical Cutoff Date: TENAYA 26OCT2020, LUCERNE 05OCT2020

	nAMD (N=1326)		DME (N=1887)		POOLED(nAMD, DME) (N=3213)	
MedDRA Preferred Term	Faricimab (N=664)	Aflibercept (N=662)	Faricimab (N=1262)	Aflibercept (N=625)	Faricimab (N=1926)	Aflibercept (N=1287)
Total number of patients with at least one adverse event	141 (21.2%)	128 (19.3%)	392 (31.1%)	177 (28.3%)	533 (27.7%)	305 (23.7%)
Total number of events	254	211	633	242	887	453
Cataract	20 (3.0%)	14 (2.1%)	187 (14.8%)	76 (12.2%)	207 (10.7%)	90 (7.0%)
Conjunctival haemorrhage	45 (6.8%)	51 (7.7%)	96 (7.6%)	41 (6.6%)	141 (7.3%)	92 (7.1%)
Intraocular pressure increased	17 (2.6%)	15 (2.3%)	53 (4.2%)	16 (2.6%)	70 (3.6%)	31 (2.4%)
Vitreous floaters	20 (3.0%)	11 (1.7%)	49 (3.9%)	18 (2.9%)	69 (3.6%)	29 (2.3%)
Eye pain	17 (2.6%)	20 (3.0%)	32 (2.5%)	21 (3.4%)	49 (2.5%)	41 (3.2%)
Lacrimation increased	6 (0.9%)	9 (1.4%)	15 (1.2%)	4 (0.6%)	21 (1.1%)	13 (1.0%)
Retinal pigment epithelial tear	19 (2.9%)	9 (1.4%)	0	0	19 (1.0%)	9 (0.7%)
Ocular discomfort	8 (1.2%)	4 (0.6%)	9 (0.7%)	2 (0.3%)	17 (0.9%)	6 (0.5%)
Eye irritation	9 (1.4%)	4 (0.6%)	7 (0.6%)	5 (0.8%)	16 (0.8%)	9 (0.7%)
Eye pruritus	5 (0.8%)	3 (0.5%)	10 (0.8%)	4 (0.6%)	15 (0.8%)	7 (0.5%)
Corneal abrasion	4 (0.6%)	8 (1.2%)	10 (0.8%)	2 (0.3%)	14 (0.7%)	10 (0.8%)
Ocular hyperaemia	4 (0.6%)	4 (0.6%)	8 (0.6%)	3 (0.5%)	12 (0.6%)	7 (0.5%)
Vision blurred	3 (0.5%)	3 (0.5%)	8 (0.6%)	7 (1.1%)	11 (0.6%)	10 (0.8%)
Visual acuity reduced	1 (0.2%)	4 (0.6%)	9 (0.7%)	4 (0.6%)	10 (0.5%)	8 (0.6%)
Uveitis	2 (0.3%)	2 (0.3%)	7 (0.6%)	0	9 (0.5%)	2 (0.2%)
Iridocyclitis	3 (0.5%)	2 (0.3%)	5 (0.4%)	1 (0.2%)	8 (0.4%)	3 (0.2%)
Iritis	3 (0.5%)	2 (0.3%)	5 (0.4%)	2 (0.3%)	8 (0.4%)	4 (0.3%)
Sensation of foreign body	0	0	7 (0.6%)	3 (0.5%)	7 (0.4%)	3 (0.2%)
Vitreous haemorrhage	1 (0.2%)	3 (0.5%)	6 (0.5%)	2 (0.3%)	7 (0.4%)	5 (0.4%)
Endophthalmitis	0	1 (0.2%)	6 (0.5%)	1 (0.2%)	6 (0.3%)	2 (0.2%)
Vitritis	3 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	2 (0.3%)	5 (0.3%)	3 (0.2%)
Conjunctival hyperaemia	0	2 (0.3%)	3 (0.2%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)	4 (0.3%)
Retinal tear	0	0	3 (0.2%)	0	3 (0.2%)	0
Rhegmatogenous retinal detachment	0	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	0
Visual acuity reduced transiently	0	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	0

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

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- nAMD에 대한 핵심임상시험 TENAYA 및 LUCERNE에서 Q16W까지의 간격인 파리시맙은 제40/44/48주에 베이스라인 시 대비 BCVA의 변화에 있어 애플리버셉트 Q8W 대비 비열등성을 입증하여 일차 평가변수를 충족하였다. 시간의 경과에 따른 베이스라인 시 대비 BCVA와 CST 변화는 TENAYA 및 LUCERNE 모두에서 Q16W까지의 파리시맙군과 애플리버셉트 Q8W군이 동등하였다. 제48주에 각각 TENAYA 및 LUCERNE에서 파리시맙 투여군의 환자 중 80% 및 78%가 고정된 Q12W 이상의 용법·용량(Q16W 받는 46% 및 45%, Q12W 받는 34% 및 33%)을 받고 있었다.
- DME에 대한 핵심임상시험 YOSEMITE 및 RHINE에서 파리시맙 Q8W 및 Q16W까지 조절 가능한 투여(PTI)는 제48/52/56주에 베이스라인 시 대비 BCVA의 평균 변화에 있어 애플리버셉트 Q8W 대비 비열등성을 입증하여 일차 평가변수를 충족하였다. ITT 집단 및 치료 경험이 없는 집단과 관련하여 각각의 시험에서 파리시맙 치료법 중 어떤 것도 애플리버셉트 Q8W 대조군 대비 우월성을 이루지 않았다. 핵심적인 이차 평가변수인 제52주에 ETDRS의 DRSS로 2단계 이상의 DRS 개선을 이룬 환자의 비율에 있어 임상적으로 의미 있는 파리시맙 Q8W, 파리시맙 Q16W PTI 및 애플리버셉트 Q8W 치료법의 치료 유익성이 입증되었다. 미리 명시한 DRS 비열등성 한계(10%)가 YOSEMITE에서는 충족되었지만 RHINE에서는 충족되지 않았는데 이는 예기치 않은 애플리버셉트 결과의 높은 변동성(2단계 이상 DRS 개선 환자 YOSEMITE 36%, RHINE에서 47%) 및 통계적 검정력 부족 때문이다. 제52주에 통합 ITT군에서의 분석결과 및 제96주의 개별 시험 및 통합 ITT군의 분석결과는 2단계 이상 DRS 개선한 환자의 비율이 각 치료군에서 유사하였다. 제52주에 YOSEMITE 및 RHINE에서, 각각 환자의 73.8% 및 71.1%가 Q12W 이상의 투여 요법에 도달했다. 제52주에 PTI군에서 통합 ITT 집단의 환자 중 51.9%, 20.5%, 15.5% 및 12.1%가 각각 파리시맙 Q16W, Q12W, Q8W 및 Q4W 용법·용량을

받고 있었다. 또한 제96주에 YOSEMITE 및 RHINE에서, 환자의 78.1%가 Q12W 이상 투여 요법에 도달했다. 제96주에 환자의 8.6%, 13.3%, 15.8%, 및 62.3%가 제96주에 Q4W, Q8W, Q12W, 및 Q16W 치료 간격이었다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 파리시맙은 애플리버셉트와 유사한 안전성 프로파일을 가지며, 파리시맙이 치료 중단을 초래한 AE의 발생률이 낮은 점을 통해 입증된 바와 같이 대체로 내약성이 우수하고, AE는 일반적으로 관리 가능함을 보여준다. 새로운 또는 예상하지 못한 안전성 실마리 정보는 확인되지 않았다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 국내 가교시험자료는 수행되지 않았으나, 핵심 임상시험 내 포함된 한국인 자료를 추출하여 전체 모 임상 결과와 비교 분석한 결과를 제출하였다.

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	Linear	Non-linear	평가한 파리시맙 용량은 0.5 mg에서 6 mg이었다. PopPK 모델은 유리체, 방수, 혈장 구획을 적용한 3구획 선형 모델이었고, 모든 용량에서 AH 및 혈장 농도-시간 자료를 잘 설명해주었다. 안구 또는 혈장 구획에서 파리시맙 축적은 관찰되지 않았고, 4개월 Q4W 투여 종료 시점까지 항정상태에 도달하였다.
Pharmacodynamic	Flat	Steep	nAMD 또는 DME/DR 집단에서, BCVA 및 파리시맙 유리체 노출 간 완만한 관계(flat relationship)가 확인되었다. nAMD 및 DME/DR 집단 모두, IOI가 발생한 환자 백분율은 낮았고, 유리체에서 파리시맙 농도가 더 높은 것은 IOI의 높은 발생률과 연관되지 않았다. 완만한 노출-반응 관계에 기반할 때, 민족적 감수성 위험은 낮다.
Therapeutic range	Wide	Narrow	6mg 투여량은 파리시맙 농도 및 주사용적을 고려 시 최고 실현가능한 투여량이다. 1.5mg과 6mg 투여량을 시험했던 2상 임상시험(AVENUE, BOULEVARD)에서 6mg 투여량은 1.5mg 투여량만큼 내약성이 우수했다. 또한 PopPK 분석에서

	Less	More likely	Comments
			높은 유리체 파리시맙 농도는 IOI의 더 높은 발생률과 연관되지 않았다.
Metabolism	Minimal Multiple pathways	Extensive Single pathway Genetic polymorphism	FcRn 수용체는 면역글로불린 G(IgG)의 재활용(recycling)에 관여하여 정상 IgG의 긴 말단 $t_{1/2}$(~21일)가 가능하도록 하는데, 파리시맙은 FcRn 수용체에 대한 결합을 없애도록 유전적으로 조작되었다. 따라서, 파리시맙 대사는 재활용 없이 IgG 단백질 분해를 통해서 이루어지기 때문에, 빠른 전신 제거가 가능하다. 이런 과정은 민족적 감수성에 민감하게 만드는 것으로 보고되지 않는다. CYP 효소는 파리시맙 이화작용에 관여하지 않기 때문에, 이러한 동종 효소에서 보이는 민족적 다형성은 파리시맙의 분포에 영향을 미치지 않을 것이다.
Bioavailability	high	Low	파리시맙은 유리체내로 투여되므로 음식물 흡수에 쉽게 영향받지 않는다. 투여 직후 유리체 최대 농도에 도달한다. 파리시맙은 AH를 통해 유리체에서 제거되고, 그런 다음 혈장에서 제거된다. 혈장에서 최대 유리 파리시맙 농도는 AH 및 유리체에서보다 각각 약 600배 및 6000배 더 낮을 것으로 예측된다.
Protein binding	Low	High	단백결합은 단클론항체에서 일반적으로 평가되지 않는다.
Drug interaction	Little	High	파리시맙의 대사는 IgG 단백질 분해를 통해서 이루어진다. CYP 효소가 파리시맙 이화작용에 관여하지 않기 때문에, 사이토크롬 P450에 의한 약물 간 상호작용은 예상되지 않는다.
Mode of action	Non-systemic	Systemic	파리시맙은 유리체내로 투여하는 국소적용제제이다.
Inappropriate use	Little potential	High	IVT 주사를 이용한 파리시맙 투여는 의료 전문가에 의해 시행되어야 한다. 따라서, 부적절한 사용이나 자가 투여 가능성은 적다.
Multiple co-mediciation	Little	High	안과적 병용 투여 약물 수는 제한적일 것으로 예상된다. 안압(IOP) 저하 약물은 파리시맙의 안구 PK에 영향을 미치지 않았다.

6.6.3. 가교자료평가

- 약동학
  - 파리시맙 혈장 및 AH 농도-시간 프로파일의 육안 검사와 제3상 시험에 등록된 환자에 대한 popPK 유래 노출 매개변수의 비교 결과는 아시아, 한국, 비아시아(지리학적 위치와 무관) 환자 간 파리시맙 PK 특성에 차이가 있음을 나타내지 않는다.
  - 체중은 파리시맙 PK의 공변량으로 확인되었다. 혈장 용적 및 혈장 청소율 모두 체중에 비례하여

증가하였다. 따라서, 혈장 AUC는 체중이 증가할 때 감소한다. 각 환자에 대해 시뮬레이션된 혈장 AUC 값을 베이스라인 당시 체중에 대해 그래프로 나타내었다. 아시아 및 한국 환자는 대부분 낮은 체중 범위에 포함되었기 때문에 파리시맙 혈장 노출은 글로벌 집단보다 더 높은 범위에 속하였다.

• 약력학

- 파리시맙을 6 mg 용량으로 IVT 투여 후, AH에서 유리 Ang-2와 VEGF-A의 빠르고 지속적인 억제가 관찰되었다. AH 샘플 채취는 선택사항이었으므로 파리시맙 AH 자료는 제3상 DME 시험에서만 제한된 수의 아시아 환자로부터 입수되었다. 샘플 수가 적었기 때문에 아시아, 한국 및 비아시아 환자 간 비교는 시행되지 않았다.
- nAMD 및 DME/DR 환자에서, 혈장에서의 Ang-2 또는 VEGF-A의 뚜렷한 억제는 관찰되지 않았으며, 아시아, 한국 및 비아시아 환자 간 차이를 보여주지 않는다.
- 노출-유효성 분석 : 최대 교정시력(BCVA)의 베이스라인 대비 변화에 대한 선형 회귀 분석 결과 nAMD 및 DME/DR에 대해 파리시맙 치료에 대한 반응과 노출 간에는 완만한(flat) 관계를 보인다. 두 적응증에서 한국인 집단, 아시아 및 비아시아 환자에 대해서도 완만한 경향을 보였고 시험대상자 수의 차이 또한 고려할 때 3개의 환자 집단 간 뚜렷한 차이가 없었다.

• nAMD 유효성과 안전성

- 시험집단

· 총 1329명이 TENAYA 및 LUCERNE 시험에 무작위배정되었다. 120명의 환자가 아시아에서 등록되었고, 이들 중 61명이 파리시맙군에 무작위배정되었다. 한국에서는 35명의 환자가 등록되었고, 이들 중 16명의 환자가 파리시맙군에 무작위배정되었다.

· 한국인 집단에서, 1명의 환자가 AE로 인해 시험 치료를 중단했던 반면, 제48주까지 시험을 중단한 환자는 없었다. 제48주 시점에 계속 치료를 받고 있는 환자 비율은 아시아인 및 비아시아인 집단 간 일관성을 보였다.

- 인구통계학적 특성

· 한국인 및 아시아인 집단 환자의 인구통계학적 특성은 다음 사항을 제외하고 비아시아인 집단과 대체로 비슷하였다.

› <65세 환자 비율이 한국인 집단(6/35, 17.1%) 및 아시아인 집단(30/120; 25% vs 비아시아인 집단에서는 97/1209, 8%)에서 수치상 더 컸다.

› 한국인 집단에서 ≥85세 환자는 없었다. 85세 환자 비율이 아시아인 집단(5/120; 4.2% vs 비아시아인 집단에서는 214/1209, 17.7%)에서 수치상 더 적었다.

› 한국인 집단(25/35, 71.4%) 및 아시아인 집단(86/120; 71.7% vs 비아시아집단에서는 450/1209, 37.2%)에서 남성의 비율이 수치상 더 컸다.

- 베이스라인 안과적 특성

· 베이스라인 안과적 특성은 다음 사항을 제외하고 한국인, 아시아인 및 비아시아인 집단 간 대체로 일관성을 보였다.

› 평균 중심영역 망막 두께(CST[sd]; 내경계막-망막색소상피[ILM-RPE] 사이 측정)는 비아시아인 집단 (359.3 μm [120.7])에 비해 한국인 집단(316.4 μm [81.6])과 아시아인 집단(335.4 μm [119.1])에서 더 얇았다.

› 망막내액(IRF)의 부재는 한국인 집단의 경우 71.4%, 아시아인 집단의 경우 70.0%에서 나타난 반면, 비아시아인 집단의 경우 52.0%에서 나타났다.

› 인도시아닌그린 혈관조영술(ICGA) 평가에서 결절성 맥락막 혈관병증(PCV) 소견을 보인 환자 비율은 비아시아인 집단(0%)에 비해 한국인 집단(26.9%) 및 아시아인 집단(20.5%)에서 더 높았다.

- 베이스라인 비안과적 특성

· 베이스라인 비안과적 특성은 다음 사항을 제외하고 아시아인 및 비아시아인 집단 전반에서 대체로 일관성을 보였다.

› 평균 체중이 한국인 집단(65.3 kg) 및 아시아인 집단(64.1 kg)에서 비아시아인 집단(76.7 kg)에 비해 더 낮았다.

› BMI 30 kg/m^2인 환자는 한국인 집단(2.9%) 및 아시아인 집단(5%)에서 비아시아인 집단(31%)에 비해 더 적었다.

› 현재 흡연자는 한국인 집단(25.7%) 및 아시아인 집단(24%)에서 비아시아인 집단(~14%)에 비해 더 많았다.

- 유효성 결과

· 일차 유효성 평가변수 : 베이스라인 대비 BCVA 평균변화

› 한국인 집단에서, 파리시맙으로 치료받은 환자는 제40/44/48주에 BCVA가 베이스라인 대비 평균 4.6 글자 증가하였던 것과 비교해, 애플리버셉트 치료 환자는 6.7글자 증가하였다. 아시아인 집단에서, 제40/44/48주에 파리시맙 치료 환자는 BCVA가 베이스라인 대비 평균 7.1 글자 증가하였던 것과 비교해, 애플리버셉트 치료 환자는 7.2글자 증가하였다. 비아시아인 집단에서, 제40/44/48주에 파리시맙 치료 환자는 BCVA가 평균 6.1 글자 증가하였던 것과 비교해, 애플리버셉트 치료 환자는 5.7글자 증가하였다.

표 5 **제 40 주, 44 주 및 48 주에 걸쳐 평균을 낸, 시험 대상안의 BCVA 의 베이스라인 대비 변화: MMRM 방법(일차 관심모수), 한국, 치료 의향 집단**

Protocol: GR40306 & GR40844
Clinical Cutoff Date: TENAYA 26OCT2020 and LUCERNE 05OCT2020

	KOREAN (N=35)		ASIAN (N=120)		NON-ASIAN (N=1209)	
Visit Statistics	Faricimab 6 mg (N=16)	Aflibercept 2 mg (N=19)	Faricimab 6 mg (N=61)	Aflibercept 2 mg (N=59)	Faricimab 6 mg (N=604)	Aflibercept 2 mg (N=605)
Average of Weeks 40, 44 and 48						
n	15	18	57	56	537	535
Adjusted Mean (SE)	4.6 (2.51)	6.7 (2.28)	7.1 (1.40)	7.2 (1.41)	6.1 (0.48)	5.7 (0.48)
95% CI for Adjusted Mean	(-0.4, 9.7)	(2.1, 11.3)	(4.3, 9.8)	(4.4, 10.0)	(5.2, 7.1)	(4.8, 6.7)
Difference in Adjusted Means (SE)	-2.1 (3.43)		-0.1 (1.99)		0.4 (0.68)	
95% CI for Difference in Adjusted Means	(-8.9, 4.8)		(-4.0, 3.8)		(-0.9, 1.7)	

· 이차 유효성 평가변수 : 제48주 시점 Q8W, Q12W 또는 Q16W 간격으로 투여받는 환자 비율

› 한국인 및 아시아인 집단에서 > 90%의 환자가 제48주 시점에 Q12W 또는 Q16W 간격으로 파리시맙을 투여받고 있었는데, 이는 수치적으로는 더 컸지만 비아시아인 집단의 환자 비율(~78%)과 일관성을 보인다. 비율(%)은 파리시맙군에 무작위배정되었고 제48주 시점에 시험을 중단하지 않은 환자 수에 기반한다.

표 6 제 **48** 주를 완료한 환자 중, 투여 간격이 **Q8W, Q12W** 및 **Q16W** 인 파리시맙군 환자 비율, 치료 의향 집단

Protocol: GR40306 & GR40844
Clinical Cutoff Date: TENAYA 26OCT2020 and LUCERNE 05OCT2020

	KOREAN		ASIAN		NON-ASIAN		Pooled(ASIAN and NON-ASIAN)	
	Faricimab 6 mg (N=16)		Faricimab 6 mg (N=61)		Faricimab 6 mg (N=604)		Faricimab 6 mg (N=665)	
Visit	Proportion n(%)	%95 CI of Proportion	Proportion n(%)	%95 CI of Proportion	Proportion n(%)	%95 CI of Proportion	Proportion n(%)	%95 CI of Proportion
Week 48								
N	15		57		574		631	
Q8W	1 (6.7%)	0.0%, 19.3%	5 (8.8%)	1.4%, 16.1%	129 (22.5%)	19.1%, 25.9%	134 (21.2%)	18.0%, 24.4%
Q12W	5 (33.3%)	9.5%, 57.2%	18 (31.6%)	19.5%, 43.6%	193 (33.6%)	29.8%, 37.5%	211 (33.4%)	29.8%, 37.1%
Q16W	9 (60.0%)	35.2%, 84.8%	34 (59.6%)	46.9%, 72.4%	252 (43.9%)	39.8%, 48.0%	286 (45.3%)	41.4%, 49.2%

Korean includes all subjects from South Korea.
Asian includes all subjects from Taiwan, Hong Kong, Japan, South Korea and Singapore.
Non-Asian includes all subjects from Argentina, Australia, Austria, Bulgaria, Brazil, Canada, Switzerland, Germany, Denmark, Spain, France, United Kingdom, Hungary, Israel, Italy, Mexico, Netherlands, Poland, Portugal, Russian Federation, Turkey and United States.
Percentages are based on number of patients randomized to the faricimab arm who have not discontinued the study at specified visit.
Treatment interval at a given visit is defined as the treatment interval decision followed at that visit.

- 노출

· 한국인, 아시아인 및 비아시아인 집단에서 제48주까지 파리시맙 노출 기간의 중앙값은 시험 설계로 인해 예상되는 바대로 48.1주였다. 제48주까지 시험약의 평균 투여 횟수는 파리시맙을 투여받은 한국인, 아시아인 및 비아시아인 집단에서 애플리버셉트 투여군보다 더 적었다(각각 6.1 vs 7.8, 6.2 vs 7.8 및 6.4 vs 7.4).

- 안전성 결과

· 파리시맙으로 치료받은 한국인 집단에서 AE를 경험한 환자 비율(38.5%)이 더 낮았다. AE 발생률은 아시아 및 비아시아 환자 간에 일관성을 보였다(파리시맙으로 치료받은 환자 38/61명[62.3%] 및 433/603명[71.8%]).

· 파리시맙으로 치료받은 한국인 집단에서 시험 대상안의 안과적 AE 발생률은 25%(4명)였다. 한국인 집단에 속한 환자들이 단 4건의 안과적 AE(안구 통증, 백내장, 망막 색소 상피 파열, 눈 분비물)를 경험하였고, 이들 4건의 AE 각각이 뚜렷이 다른 사건으로 관찰된 양상이 없다는 점에 주목할 만하다.

· 파리시맙 집단에서 보고된, 한국인 집단의 안과적 SAE 및 AESI는 단 1건, 망막색소상피 파열이었고, 치료 중단으로 이어졌다.

· 한국인 집단에서 IOI 사건은 없었다.

· 파리시맙으로 치료받은 한국인 집단에서 비안과적 AE 발생률은 25%(4명)였다. 파리시맙으로 치료받은 한국인 집단에서 비안과적 중대한 AE는 보고되지 않았다.

· 한국인 및 아시아인 집단에서 치명적인 AE는 보고되지 않았다.

· 한국인 및 아시아인 집단에서 Anti-platelet Trialists' Collaboration(APTC)-정의 AE는 없었다.

• DME 유효성과 안전성

- 시험집단

· 총 1891명이 YOSEMITE 및 RHINE 시험에 무작위배정되었다. 144명의 환자가 아시아에서 등록되었고, 이들 중 98명의 환자가 파리시맙 치료에 무작위배정되었으며, 이들 중 29명의 환자가 한국에서 등록되었고 이들 중 24명이 파리시맙 치료에 무작위배정되었다(파리시맙 6mg Q8W 13명, 파리시맙 PTI 11명).

- 인구 통계학적 특성

· 한국인 및 아시아인 집단 환자의 인구통계학적 특성은 비아시아집단과 대체로 일치하였다.

- 베이스라인 안과적 특성 한국인, 아시아인 및 비아시아인 집단 간 대체로 일관성을 보였다.

- 베이스라인 비안과적 특성

· 베이스라인 비안과적 특성은 다음 사항을 제외하고 한국인, 아시아인 및 비아시아인 집단 전반에서 대체로 일관성을 보였다.

› 평균 체중이 한국인 및 아시아인 집단에서 비아시아인 집단에 비해 더 낮았다(65.8 kg 및 65.6 kg vs 88.3 kg).

› BMI 30 kg/m^2인 환자 백분율은 한국인 및 아시아인 집단(20% 및 11.8%)에서 비아시아인 집단(49.2%) 비해 더 적었다.

› 현재 흡연자의 백분율은 한국인 및 아시아인 집단(24.1% 및 18.8%)에서 비아시아인 집단(8.9%)에 비해 더 높았다.

- 주요 유효성 결과

· 일차 유효성 평가변수 : 48/52/56주에 베이스라인 대비 BCVA의 평균 변화

› 한국인 집단에서, 파리시맙 Q8W 및 파리시맙 PTI군 환자와 애플리버셉트군 환자는 제1년 시점에 평균 BCVA의 베이스라인 대비 8.9글자, 7.4글자 및 9.5글자의 임상적으로 유의미한 개선을 입증하였다. 아시아인 집단에서, 파리시맙 Q8W 및 파리시맙 PTI군 환자와 애플리버셉트군 환자는 제1년 시점에 평균 BCVA 의 베이스라인 대비 각각 10.9글자, 10.0글자 및 9.0글자의 임상적으로 유의미한 개선을 입증하였다. 유효성 결과는 군 전체에서 제1년 시점에 베이스라인 대비 각각 11.3글자, 11.2글자 및 10.7글자의 평균 글자 변화를 입증하였던, 비아시아인 집단의 결과와 일치하였다.

Protocol: GR40349 & GR40398
Clinical Cutoff Date: YOSEMITE 20OCT2020 and RHINE 19OCT2020

	KOREAN (N=29)			ASIAN (N=144)			NON-ASIAN (N=1747)		
Visit Statistics	Faricimab 6 mg Q8W (N=13)	Faricimab 6 mg PTI (N=11)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=5)	Faricimab 6 mg Q8W (N=50)	Faricimab 6 mg PTI (N=48)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=46)	Faricimab 6 mg Q8W (N=582)	Faricimab 6 mg PTI (N=584)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=581)
Average of Week 48, 52 and 56									
n	12	10	5	48	46	44	491	523	511
Adjusted Mean (SE)	8.9 (2.91)	7.4 (3.20)	9.5 (4.66)	10.9 (1.17)	10.0 (1.20)	9.0 (1.22)	11.3 (0.40)	11.2 (0.40)	10.7 (0.40)
95% CI for Adjusted Mean	(2.9, 15.0)	(0.7, 14.0)	(-0.2, 19.2)	(8.6, 13.2)	(7.7, 12.4)	(6.6, 11.4)	(10.5, 12.1)	(10.5, 12.0)	(9.9, 11.5)
Difference (vs. Aflibercept) in Adjusted Means (SE)	-0.6 (5.50)	-2.1 (5.65)		1.9 (1.69)	1.1 (1.71)		0.6 (0.57)	0.5 (0.56)	
95% CI for Difference in Adjusted Means	(-12.1, 10.8)	(-13.9, 9.6)		(-1.4, 5.3)	(-2.3, 4.4)		(-0.5, 1.7)	(-0.6, 1.7)	
P-value (for superiority test)	0.9136	0.7097		0.2604	0.5374		0.3162	0.3335	

Women including all subjects from South Korea

· 이차 유효성 평가변수 : 제52주 시점의 ETDRS DRSS에 대해 시험 대상안에서 베이스라인 대비 ≥ 2단계 DRS 개선을 나타낸 환자 비율

› 한국인 집단에서, 제52주 시점에 베이스라인 대비 ≥2 단계 DRS 개선을 나타낸 환자 비율은 파리시맙 Q8W군, 파리시맙 PTI군 및 애플리버셉트 Q8W군에서 각각 41.7%, 77.8% 및 40.0%였다.

› 아시아인 집단에서, 제52주 시점에 베이스라인 대비 ≥ 2 단계 DRS 개선을 나타낸 환자 비율은 파리시맙 Q8W군, 파리시맙 PTI군 및 애플리버셉트 Q8W군 전반에서 비슷하였다(각각 47.8%, 59.5%, 및 43.6%).

› 비아시아인 집단에서, 제52주 시점에 베이스라인 대비 ≥ 2 단계 DRS 개선을 나타낸 환자 비율은 파리시맙 Q8W군, 파리시맙 PTI군 및 애플리버셉트 Q8W군 전반에서 비슷하였다(각각 44.5%, 41.2%, 및 42.1%).

표 13 시험 대상안의 **ETDRS DRSS** 에 대해 시간 경과에 따라 베이스라인 대비 ≥ **2** 단계 **DRS** 개선을 나타낸 환자 비율: **CMH** 방법(일차 관심모수), 치료 의향 집단

Protocol: GR40349 & GR40398
Clinical Cutoff Date: YOSEMITE 20OCT2020 and RHINE 19OCT2020

	KOREAN			ASIAN			NON-ASIAN		
>=2 Steps DRS Improvement from Baseline	Faricimab 6 mg Q8W (N=13)	Faricimab 6 mg PTI (N=11)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=5)	Faricimab 6 mg Q8W (N=50)	Faricimab 6 mg PTI (N=48)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=46)	Faricimab 6 mg Q8W (N=582)	Faricimab 6 mg PTI (N=584)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=581)
Week 52									
N	12	9	5	46	42	39	422	451	428
Proportion: n (%)	5 (41.7%)	7 (77.8%)	2 (40.0%)	22 (47.8%)	25 (59.5%)	17 (43.6%)	188 (44.5%)	186 (41.2%)	180 (42.1%)
95% CI for Proportion	(13.8%, 69.6%)	(50.6%, 100.0%)	(0.0%, 82.9%)	(33.4%, 62.3%)	(44.7%, 74.4%)	(28.0%, 59.2%	(39.8%, 49.3%)	(36.7%, 45.8%)	(37.4%, 46.7%))
CMH Weighted Estimate									
Faricimab Q8W vs Aflibercept									
%	43.8%		39.6%	44.4%		42.0%	44.9%		41.2%
95% CI	(17.1%, 70.4%)		(0.7%, 78.4%)	(30.0%, 58.7%)		(28.9%, 55.1%	(40.3%, 49.5%)		(36.8%, 45.7%))
Faricimab PTI vs Aflibercept									
%		80.0%	39.2%		61.3%	42.9%		41.5%	41.8%
95% CI		(58.0%, 100.0%)	(0.2%, 78.3%)		(47.3%, 75.3%)	(29.3%, 56.5%		(37.0%, 45.9%)	(37.4%, 46.3%))
Difference									
Difference in Proportion (vs. Aflibercept)	1.7%	37.8%		4.2%	15.9%		2.5%	-0.8%	
95% CI for Difference	(-49.5%, 52.9%)	(-13.0%, 88.6%)		(-17.0%, 25.5%)	(-5.6%, 37.4%)		(-4.2%, 9.2%)	(-7.3%, 5.7%)	
Difference in CMH Weighted % (vs. Aflibercept)	4.2%	40.8%		2.3%	18.4%		3.7%	-0.4%	
95% CI for Difference in CMH Weighted %	(-43.0%, 51.3%)	(-4.0%, 85.6%)		(-17.1%, 21.8%)	(-1.1%, 37.9%)		(-2.8%, 10.1%)	(-6.7%, 6.0%)	
P-value (CMH test for Superiority)	0.8905	0.1615		0.8336	0.0885		0.2748	0.9145	

· 이차 유효성 평가변수 : PTI 군에서 제52주 시점에 투여 간격이 Q4W, Q8W, Q12W 또는 Q16W인 환자 비율

› 한국인 집단에서 제52주 시점에 Q12W 또는 Q16W 요법을 받고 있는 환자 비율(70.0%)은 아시아인(77.8%) 및 비아시아인 집단(71.94%)과 일관성을 보였다. 제52주 시점에 Q4W 요법으로 치료받는 한국인 집단의 환자는 없었다.

표 14 **PTI** 군에서 제 **52** 주를 완료한 환자 중, 투여 간격이 **Q4W, Q8W, Q12W** 또는 **Q16W** 인 환자 비율, 치료 의향 집단

Protocol: GR40349 & GR40398
Clinical Cutoff Date: YOSEMITE 20OCT2020 and RHINE 19OCT2020

	KOREAN		ASIAN		NON-ASIAN		Pooled(ASIAN and NON-ASIAN)	
	Faricimab 6 mg PTI (N=11)		Faricimab 6 mg PTI (N=48)		Faricimab 6 mg PTI (N=584)		Faricimab 6 mg PTI (N=632)	
Visit	Proportion n(%)	%95 CI of Proportion	Proportion n(%)	%95 CI of Proportion	Proportion n(%)	%95 CI of Proportion	Proportion n(%)	%95 CI of Proportion
Week 52								
N	10		45		549		594	
Q4W	0 (0.0%)	0.0%, 0.0%	4 (8.9%)	0.6%, 17.2%	68 (12.4%)	9.6%, 15.1%	72 (12.1%)	9.5%, 14.7%
Q8W	3 (30.0%)	1.6%, 58.4%	6 (13.3%)	3.4%, 23.3%	86 (15.7%)	12.6%, 18.7%	92 (15.5%)	12.6%, 18.4%
Q12W	1 (10.0%)	0.0%, 28.6%	13 (28.9%)	15.6%, 42.1%	109 (19.9%)	16.5%, 23.2%	122 (20.5%)	17.3%, 23.8%
Q16W	6 (60.0%)	29.6%, 90.4%	22 (48.9%)	34.3%, 63.5%	286 (52.1%)	47.9%, 56.3%	308 (51.9%)	47.8%, 55.9%

- 노출

· 파리시맙군에서 평균 노출기간 및 평균 시험약 투여 횟수는 한국인, 아시아인 및 비아시아인 집단에서 일관성을 보였다.

- 주요 안전성 결과

· 한국인 집단에서 AE 발생률은 아시아인 및 비아시아인 집단에서보다 전반적으로 더 낮았지만, 예외적으로 파리시맙 PTI군의 경우 AE 발생률이 일관성을 보였다.

· 시험 대상안에서 발생하는 안과적 AE의 발생률은 한국인 집단 및 아시아인 집단에서 비아시아인 집단보다 더 낮았으며, 대부분의 AE가 대개 경증이었고 모두 중대하지 않았다.

· 한국인 집단에서, 시험 대상안의 모든 안과적 AE는 PT별로 백내장(파리시맙 Q8W 및 PTI군에서 1/13[7.7%] 및 1/11[9.1%]) 및 홍채염(파리시맙 Q8W군에서 1/13 [7.7%])이었다.

· 한국인 집단에서, 시험 대상안의 안과적 SAE 또는 안과적 AESI는 없었다.
· 제56주까지 시험 치료 중단으로 이어진 AE의 발생률은 낮았다(파리시맙 PTI로 치료받은 한국인 환자 1명[9.1%], 아시아인 환자 3명[2.1%], 비아시아인 환자 26명[1.5%]). 아시아인 집단에서 시험 치료 중단으로 이어진 유일한 1건의 AE는 안과적 AE인 포도막염이었고, 나머지는 비안과적 AE였다.
· 한국인 집단에서 IOI 발생은 없었다.
· 한국인 집단에서 비안과적 AE의 발생률은 아시아인 및 비아시아인 집단에서보다 전반적으로 더 낮았지만, 예외적으로 파리시맙 PTI군의 경우 비안과적 AE 발생률이 일관성을 보였다.
· 중대한 비안과적 AE의 발생률은 모든 투여군 전반에서 대체로 일관성을 보였다.
· 한국인 및 아시아인 집단에서 사망 사례는 없었다.

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 약물의 감수성 평가: 민족적 감수성을 나타낼 가능성이 적다.
- nAMD와 DME의 핵심임상시험에 포함된 한국인, 아시아인, 비아시아인의 집단 비교자료가 제출되었다. 제출된 임상시험에서 한국인 환자는 약 1.5%[48/3220명](nAMD 2.6%[35/1329명], DME 1.5%[29/1891명]가 포함되었다.
  - 임상약리 : IVT 투여 후 유리체, AH 및 혈장의 popPK에서 도출된 PK 매개변수는 한국인, 아시아인, 비아시아인에서 전반적으로 유사하였다. 유리체 및 방수의 노출 중간값은 한국 및 아시아 환자가 비아시아인에 비해 낮은 것으로 보이나, 분포는 중첩되는 것으로 판단된다. 또한, 한국인과 아시아인에서 혈장 노출이 낮았는데, 혈장 노출에 영향을 미치는 공변량으로 체중이 있었고, 한국인과 아시아인은 낮은 체중 범위에 포함되므로 예상되었던 바이다.
  - 유효성 : 핵심임상시험에서 한국인 환자는 약 1.5%로 한국인과 전체 환자군의 차이를 비교하기에 매우 어려운 수이다. nAMD에서 제48주에 투여간격이 Q12W이상인 환자 비율(한국인 93.3%[Q12W 33.3%, Q16W 60.0%], 아시아인 91.2%, 전체집단 78.7%)과 DME의 PTI군에서 투여간격이 Q12W 이상 환자 비율(한국인 70.0%[Q12W 10%, Q16W 60.0%], 아시아인 77.8%, 전체집단 72.4%)은 유사하였다.
  - 안전성 : 전체 피험자 수 중 한국인의 피험자 수가 제한적이어서 안전성 결과의 차이를 확인하기 어려우나, 한국인에서의 AE, 안구 AE, 안구 SAE, 안구 AESI 발생률은 아시아인 및 비아시아인보다 낮거나 유사하였다. 한국인에서 IOI 발생은 없었다.
- 파리시맙은 국소적으로 적용되는 제제이며 빠른 혈장 청소율로 인해 전신 혈장 노출이 유리체에서보다 약 6000배가 낮음이 집단약동학 자료에서 확인되었다. 약물의 감수성 평가 결과 민족적 감수성을 나타낼 가능성이 낮음이 충분히 설명되었다. 약동학, 안전성 및 유효성에 대하여 한국인과 전체 집단간의 비교 결과는 유사하여 외국의 허가사항을 한국인에서 용량조정없이 적용가능하다고 판단된다.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 임상약리 : 파리시맙의 PK는 유리체내 투여 후 유리체, 방수, 혈장 구획에 따른 선형 3구획 PK 모델로 설명된다. 파리시맙은 유리체로부터 서서히 방출되며 반감기는 7.5일이다. 유리체, 방수, 혈장 구획에서 파리시맙의 축적은 관찰되지 않으며, 혈장 청소율 추정치는 2.33L/일이다. 파리시맙의 빠른 혈장 청소율로 인해 전신 혈장 노출이 유리체보다 약 6000배 낮았다.
- 유효성 : nAMD에 대한 2건의 핵심이상시험(TENAYA 및 LUCERNE)와 DME에 대한 2건의 핵심임상시험(YOSEMITE, RHINE)가 제출되었으며, 활성대조약인 애플리버셉트에 대한 비열등성을 입증하였다.
  - nAMD :

· 1차 평가변수인 제40/44/48주에 베이스라인 시 대비 BCVA의 평균변화는 애플리버셉트 Q8W군과 비교하여 Q16W까지의 파리시맙군에서 비열등성(-4글자)을 입증하였다.

› TENENA : 파리시맙 vs 애플리버셉트 : 0.7글자(95.03% CI: -1.1, 2.5)

› LUCERNE : 파리시맙 vs 애플리버셉트 : 0.0글자(95.03% CI: -1.7, 1.8)

· 파리시맙군에 무작위 배정된 환자는 제12주까지 6mg Q4W로 투여받은 후 제20주 및 제24주에 질병 활성도 평가를 근거로 투여간격을 최대 Q16W로 연장할 수 있었다. 제48주에 파리시맙을 Q12W 이상으로 투여받은 환자는 78.7%(Q12W 33.4%, Q16W 45.3%)이고 제60주에는 79.1%이었다. Q8W로 투여한 애플리버셉트군에 비해 연장된 투여간격으로 투여한 파리시맙군의 비열등한 BCVA 결과는 임상적으로 의미있는 치료 부담의 감소에 해당한다.

- DME :

· 1차 평가변수인 제48/52/56주에 베이스라인 시 대비 BCVA의 평균변화는 애플리버셉트 Q8W군과 비교하여 파리시맙 Q8W군과 파리시맙 PTI군에서 각각 비열등성(-4글자)을 입증하였다.

› YOSEMITE : 파리시맙 Q8W vs 애플리버셉트 Q8W: -0.2글자(97.5% CI: -2.0, 1.6)
파리시맙 PTI vs 애플리버셉트 Q8W: 0.7글자(97.5% CI: -1.1, 2.5)

› RHINE : 파리시맙 Q8W vs 애플리버셉트 Q8W: 1.5글자(97.5% CI: -0.1, 3.2)
파리시맙 PTI vs 애플리버셉트 Q8W: 0.5글자(97.5% CI: -0.4, 1.7)

· PTI군에서 Q12W 이상으로 파리시맙군을 투여받은 환자는 제52주에 72.4%(Q12W 20.5%, Q16W 51.9%), 제96주에 78.1%(Q12W 15.8%, Q16W 65.3%)였다. Q8W로 투여한 애플리버셉트군에 비해 연장된 투여간격으로 투여한 파리시맙군의 비열등한 BCVA 결과는 임상적으로 의미있는 치료 부담의 감소에 해당한다.

- 파리시맙의 안전성 프로파일은 애플리버셉트와 유사하였고 치료중단을 초래한 AE의 발생률은 낮아 내약성이 우수하였으며 발생한 AE는 관리가능하였다. 파리시맙에서 확인된 가장 흔히 발생한 약물 이상반응은 백내장, 결막출혈, 안압상승, 유리체 부유물, 안구 통증이었다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(FDA) : 2022.01.28.
- 유럽(EMA) : 2022.09.15.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 아일리아주사(애플리버셉트)와의 비교자료 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	㈜한국로슈	허가일	2023.01.20.
제품명	바비스모주(파리시맙)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	ver2.2
주성분 및 함량	1 바이알(0.24 mL) 중 파리시맙 28.80 mg		
효능·효과	신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료 당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
- 감염성 안구내염 - 안구 내 염증	- 일반적인 약물감시 활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서 - 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 동맥혈전색전 사례(ATE) 및 중추신경계 출혈 사례	- 일반적인 약물감시 활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서
3. 부족정보		
- 장기사용에 대한 안전성	- 일반적인 약물감시 활동 - 시판 후 조사	- 환자용 사용설명서
- 임부 사용	- 일반적인 약물감시 활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서