의약품 품목 허가보고서

접수일자		2023-07-26	접수번호	20230122703
신청구분		자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		(주)셀트리온		
제 품 명		아이덴젤트프리필드시린지(애플리버셉트)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		애플리버셉트		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1 프리필드시린지(0.182 밀리리터) 중 애플리버셉트 7.28 밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2024.05.29		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 냉장(2~8℃) 보관, 제조일로부터 24개월		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		-		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	조아름, 도희정, 박현정
심사부서		유전자재조합의약품과 제품화지원팀 바이오의약품품질관리과	심사담당자	김효진, 전설희, 진미령, 김호정 박애란, 김문신, 정지원 안새롬, 김영림, 안광수
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	신재섭, 한연해, 안광수

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임1 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

1. 신생혈관성 (습성) 연령 관련 황반변성의 치료 2. 망막정맥폐쇄성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료(망막중심정맥폐쇄 또는 망막분지정맥폐쇄) 3. 당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 4. 병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료

○ 용법·용량

이 약은 유리체내 주사로 투여되어야 한다. 이 약 투여 시 자격을 갖춘 유리체내 주사 경험이 있는 의사에 의해 투여되어야 한다. 유리체내 주사는 의학적 표준 및 적용 가능한 지침에 따라 실시되어야 한다. 일반적으로, 적절한 마취제와 국소 적용 광범위 살균제(예: 포비돈 아이오다인)를 포함한 무균법이 사용되어야 한다. 수술시 적용하는 손 소독, 무균 장갑, 무균 천(sterile drape), 무균 개검기 (Eyelid speculum) (또는 동등한 장비)가 권장된다. 유리체내 주사 직후, 환자의 안압 상승을 모니터링 해야 한다. 적절한 모니터링은 시신경 유두 관류(perfusion of optic nerve head) 조사 또는 안압 측정법(tonometry)으로 이루어질 수 있다. 필요한 경우, 무균 천자술(sterile paracentesis)을 실시할 수 있어야 한다. 유리체내 주사 후 환자에게 안구내염 [예: 눈 통증, 눈 충혈, 광선공포증(photophobia), 시야 흐림(blurring of vision)]을 시사하는 증상이 있으면 지체 없이 보고하도록 지시하여야 한다. 각 프리필드시린지는 한쪽 눈 치료에만 사용해야 한다. 프리필드시린지에는 이 약의 권장용량인 애플리버셉트 2 mg(이 약 50µL와 동일) 보다 더 많은 양이 들어 있다. 초과 용량은 주사 전에 배출되어야 한다(사용상의 주의사항 11. 적용상의 주의 참조). 과량의 약물과 거품을 배출하기 위해 플런저를 천천히 밀어 플런저 돔(dome)의 맨 아래 부분(돔의 끝(tip)이 아님)을 시린지의 검은색 용량 표시선(50µL, 애플리버셉트 2mg)에 맞춘다. (사용상의 주의사항 10. 과량 투여시의 처치, 11. 적용상의 주의 참조). 이 약의 정확한 투여를 위해 사용상의 주의사항 11. 적용상의 주의를 참고한다. 주사 후 남은 제품은 폐기한다. 1. 신생혈관성 (습성) 연령 관련 황반변성의 치료 이 약의 권장용량은 2mg(이 약 50µL와 동일) 이다. 이 약은 첫 3개월 동안 매월 1회 주사하고 이후 2개월마다 1회 주사한다. 단, 시력 및/또는 해부학적 검사결과에 대한 의사의 판단에 근거하여, 안정적인 시력 및/또는 해부학적 검사결과의 유지를 위해 2주 또는 4주씩 투여 간격을 연장하는 treat-and-extend 용량

요법을 통해 투여 간격을 2개월로 유지하거나 더 늘릴 수 있다.시력 및/또는 해부학적 검사결과가 악화된다면, 치료 간격은 단축되어야 하며 최소 투여간격을 4주로 한다.
주사 간격 사이에 모니터링은 필요하지 않다. 단, 의사의 판단에 따라 모니터링 방문 일정이 주사 일정 보다 더 빈번할 수도 있다.
16주보다 길거나 4주보다 짧은 투여간격은 연구되지 않았다.

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

3. 당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료
이 약의 권장용량은 2mg(이 약 50μL와 동일)이다.
이 약은 첫 5개월 동안 매월 1회 주사하고 이후 2개월마다 1회 주사한다.
시력 및/또는 해부학적 검사결과에 대한 의사의 판단에 근거하여, 안정적인 시력 및/또는 해부학적 검사결과의 유지를 위해 일반적으로 한 번에 최대 4주씩 투여 간격을 연장하는 treat-and-extend 용량 요법을 통해 치료 간격을 2개월로 유지하거나 환자에 맞게 개별화할 수 있다. 4개월보다 긴 치료 간격에 대한 자료는 제한적이다.
시력 및/또는 해부학적 검사결과가 악화된다면 치료 간격은 이에 따라 단축되어야 하며, 최소 투여간격을 4주로 한다.
모니터링 계획은 처방의사에 의해 결정되어야 한다.
시력 및 해부학적 검사결과에서 환자가 지속적인 치료로 이익을 얻지 못할 경우 이 약 치료를 중단해야 한다.
4주보다 짧은 투여간격은 연구되지 않았다.

4. 병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료
이 약의 권장용량은 2mg(이 약 50μL와 동일)이다.
이 약을 1회 투여 후 시력 및 해부학적 검사결과(visual and anatomic outcomes)에 따라 질병이 지속되는 경우 추가적으로 투여한다. 주사 간격은 1개월 미만이 되어서는 안된다.

시력 및 해부학적 검사결과(visual and anatomic outcomes)에서 환자가 지속적인 치료로 이익을 얻지 못할 경우 이 약 치료를 중단해야 한다.
투여 후 모니터링의 주기는 처방의사에 의해 결정되어야 한다

○ 사용상의 주의사항

이 약은 아일리아프리필드시린지(애플리버셉트)를 대조약으로 한 동등생물의약품이다.

1. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

1) 안구 또는 안구 주변 감염 환자
2) 활동성 중증의 안내 염증이 있는 환자
3) 이 약 구성성분에 과민증이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중하게 투여할 것

1) 유리체내 주사 관련

애플리버셉트를 포함하여, 유리체내 주사는 안구내염, 안구내 염증(intraocular inflammation), 열공망막박리, 망막열공 및 의인 외상성 백내장과 관련되어 있다(3.이상사례 참조). 애플리버셉트를 투여할 때 적절한 무균 주사법을 이용해야 한다. 또한, 감염 발생 시 초기 치료가 가능할 수 있도록 주사한 주 동안 환자를 모니터링 해야 한다. 안구내염이 의심되거나 상기 언급한 사례가 의심되는 증상이 있을 시 지체없이 보고하도록 환자를 교육해야 한다.

애플리버셉트를 포함하여, 유리체내 주사는 투여 후 60분 이내에 안압의 상승이 나타났다(3. 이상사례 참조). 녹내장이 잘 조절되지 않는 환자에서는 특별한 주의가 필요하다. 따라서 모든 경우 안압과 시신경 유두 관류 (perfusion of optic nerve head)를 모니터링 해야 하며 적절히 관리되어야 한다.

2) 동맥 혈전색전성 사건(Arterial thromboembolic events, ATE)

애플리버셉트를 포함하는 VEGF 억제제의 유리체내 주사 후 동맥 혈전색전성 사건의 잠재적 위험이 있다.

3. 이상사례

1) 습성황반변성 환자군

2개의 3상 임상시험에 참여하여 최대 96주 동안 애플리버셉트에 노출된 환자 중 안전성군은 1,824명이며, 이중 1,223명이 2mg 용량을 투여받았다.

애플리버셉트의 유리체내 주사 후 주사 절차와 관련된 중대한 이상반응은 주사 1,000건 당 1건 미만이었으며, 안구내염, 외상성 백내장, 일시적 안압 상승이었다(2. 다음 환자에는 신중하게 투여할 것 참조).

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

2) 망막중심정맥폐쇄성 황반부종 환자군

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

주사 절차와 관련된 중대한 이상반응은 애플리버셉트 유리체내 주사 2,728건 중 3회 발생하였

으며 안구내염(2. 다음 환자에는 신중하게 투여할 것 참조)과 백내장 및 유리체 박리를 포함한다.
애플리버셉트 투여 환자의 5% 이상에서 발생한, 가장 흔한 이상반응은 결막 출혈, 안압 상승, 눈 통증, 유리체 박리, 유리체 부유물(vitreous floaters), 눈물분비증가 및 눈충혈이었다.
3) 망막분지정맥폐쇄성 황반부종 환자군
3상 임상시험에 참여하여 52주까지 애플리버셉트에 최소 1회 노출된 환자인 안전성군은 총 158명이다.
주사 절차와 관련된 중대한 이상반응은 애플리버셉트 유리체내 주사 1,115건 중 1회 발생하였으며 외상성 백내장을 포함한다.
애플리버셉트 투여 환자의 5% 이상에서 발생한 가장 흔한 이상반응은 결막 출혈이었다.
4) 당뇨병성 황반부종 환자군
2개의 3상 임상시험에 참여하여 100주까지 애플리버셉트에 최소 1회 노출된 환자인 안전성군은 총 687명이다.
주사 절차와 관련된 중대한 이상반응은 애플리버셉트 유리체내 주사 11,237건 중 3회 발생하였으며 백내장 및 망막 박리를 포함한다.
애플리버셉트 투여 환자의 5% 이상에서 발생한, 가장 흔한 이상반응은 결막 출혈, 백내장, 눈 통증, 유리체 부유물 (vitreous floaters), 안압상승 및 유리체 박리였다.
5) 근시성 맥락막 신생혈관 형성 환자군
3상 임상시험에 참여하여 48주까지 애플리버셉트에 최소 1회 노출된 환자인 안전성군은 총 116명이다.
주사 절차와 관련된 중대한 이상반응은 애플리버셉트 유리체내 주사 474건 중 1회 발생하였으며 황반원공을 포함한다. 애플리버셉트 투여 환자의 5% 이상에서 발생한 가장 흔한 이상반응은 결막 출혈, 점상 각막염, 눈 통증이었다.
아래 안전성 정보는 습성황반변성, 망막중심정맥폐쇄, 망막분지정맥폐쇄, 당뇨병성 황반부종 및 근시성 맥락막 신생혈관 형성 적응증에 대한 8건의 3상 연구에서의 주사 과정 또는 애플리버셉트와의 인과 관계에 대한 타당한 가능성이 있는 중대한 이상반응 및 중대하지 않은 이상반응을 포함한 모든 이상반응을 담고 있다.
각각의 빈도 내에서, 약물이상반응은 중증도가 감소되는 순으로 나타내었다.
표1 : 3상 연구들 또는 시판 후 조사 기간 동안 보고된 치료 관련(treatment-emergent) 모든 약물이상반응(습성황반변성,망막중심정맥폐쇄, 망막분지정맥폐쇄, 당뇨병성 황반부종 및 근시성 맥락막 신생혈관 형성 3상 임상연구의 통합 자료)

기관 분류체계	매우흔함 (≥1/10)	흔함 (≥1/100 ~ <1/10)	흔하지 않음 (≥1/1,000 ~<1/100)	드묾 (≥1/10,000 ~ < 1/1,000)
면역계장애			과민반응***	
안구장애	결막출혈 , 눈 통증	망막색소상피열상(tear)*, 망막색소상피박리, 백내장, 피질 백내장, 핵백내장, 낭하백내장, 각막미란, 각막찰과상 (abrasion), 안압 상승, 시력 흐림, 유리체 부유물, 유리체 박리, 주사부위 통증, 눈 이물감, 눈물분비 증가, 눈꺼풀 부종, 주사부위 출혈, 점상각막염, 결막충혈, 눈충혈	안구내염**, 망막박리, 망막열상, 포도막염, 홍채염, 홍채모양체염, 수정체불투명, 각막상피손상, 전방흐림, 각막부종	외상성 백내장, 유리체염, 전방축농

*습성황반변성 연구에서만 관찰된 습성황반변성과 관련이 있다고 알려진 상태

**배양 양성 및 음성 안구내염

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

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

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

예상하지 못한 이상사례 발현율은 2.1%(66명, 83건)이었고, 건성안 0.3%(10명, 11건), 결막염 0.2%(5명, 5건), 유리체출혈 0.1%(4명, 4건), 망막출혈 0.1%(3명, 3건), 안검염, 알레르기결막염, 황반섬유증, 관절통, 전립선암, 두통, 혈뇨 각각 0.1% (2명, 2건), 후천성 누관폐쇄, 눈염증, 안구소양증, 녹내장, 각막염, 광시증, 시력감소, 유리체 질환, 아데노바이러스성결막염, 기관지염, 방광염, 인플루엔자, 치주염, 편도염, 상기도감염, 복통, 변비, 충치, 소화불량, 위식도 역류, 서혜부탈장, 구토, 허리통증, 사지통증, 척추골관절염, 쇄골골절, 뇌진탕, 발골절, 인대 염좌, 흉골골절, 경골골절, 방광암, 위암, 당뇨병성신경병증, 일과성허혈발작, 가슴통증, 열감, 발열, 신부전, 기침, 혈흉, 콧물, 고혈압, 기립성저혈압, 갑상선덩어리, 피부염이 각각 0.03%(1명, 1건)이 보고되었다.

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

4. 일반적 주의

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

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

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

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

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

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

2) 제 1형 당뇨병으로 인한 당뇨병성 황반부종, HbA1c 12%를 초과하는 당뇨 환자 또는 증식성 당뇨병성 망막병증을 가진 환자에서 애플리버셉트의 치료 경험은 제한적이다.

애플리버셉트는 활성 전신감염 또는 망막박리나 황반원공 등이 동반된 환자에서는 연구되지 않았다. 조절되지 않는 고혈압을 동반한 당뇨병 환자에서 애플리버셉트는 사용되지 않았다. 의사는 이러한 환자들을 치료함에 있어 정보가 부족함을 고려하여야 한다.

3) 다른 치료용 단백질 약물과 마찬가지로, 애플리버셉트는 잠재적인 면역원성이 있다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 애플리버셉트를 임부에게 사용한 자료는 없다. 동물 시험에서 전신 투여 후 생식 독성이 나타났다. 잠재적 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험성을 상회하는 경우가 아니라면 임신 동안 애플리버셉트를 투여하여서는 안 된다.

2) 임신 가능성이 있는 여성은 치료 기간 및 애플리버셉트를 마지막으로 주사한 뒤 최소 3개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

3) 애플리버셉트가 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 모유수유 아동에 대한 위험성을 배제할 수 없다. 수유하는 동안 애플리버셉트는 권고되지 않는다. 애플리버셉트의 치료를 중지할 것인지 또는 모유수유를 중단할 것인지 결정해야 한다.

6. 고령자에 대한 투여

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

7. 간장애 및 신장애 환자에 대한 투여

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

8. 소아에 대한 투여

애플리버셉트의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

9. 운전 및 기계 조작

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

10. 과량 투여시의 처치

1개월 마다 4mg까지 투여한 임상시험과 8mg을 과량 투여한 개별 사례에서 전반적으로 내약성은 우수하였다.

주사량 증가로 인한 과량 투여로 안압이 상승할 수 있다. 따라서 과량 투여시 안내압을 모니터링 해야 하며 담당 의사가 필요하다고 판단한 경우 적절한 치료를 시작해야 한다(11. 적용상의 주의 참조).

11. 적용상의 주의

1) 이 약을 다른 의약품과 혼합해서는 안된다.

2) 이 약은 일회 투여용으로만 사용하고 한 프리필드시린지는 한 쪽 눈에만 사용한다. 한 프리필드시린지에서 여러 번 용량을 취할 경우 오염과 뒤따르는 감염의 위험성이 증가할 수 있다.

3) 투여 전에 주사용액을 육안으로 검사한다. 미립자가 있거나, 흐리거나 색이 변한 경우 그 프리필드시린지는 사용하지 않는다. 프리필드시린지의 일부가 손상되거나 헐거워지거나 주사침과 주사기 연결부위(Luer-lock)에서 주사기 캡이 분리된 경우에는 사용하지 않는다.

4) 사용 전 미개봉된 이 약의 블리스터팩은 7일까지 실온(25°C / 77°F)에서 보관할 수 있다. 개봉한 블리스터팩은 무균 조건에서 조작한다.

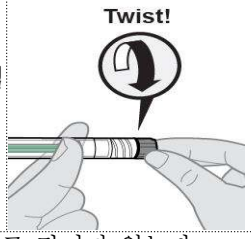
5) 유리체내 주사에는 30G x ½인치 주사바늘을 사용해야 한다.

6) 투여 방법

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

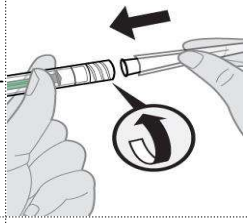
(2) 무균 조작법을 사용하여 멸균된 블리스터팩으로부터 시린지를 꺼낸다.

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

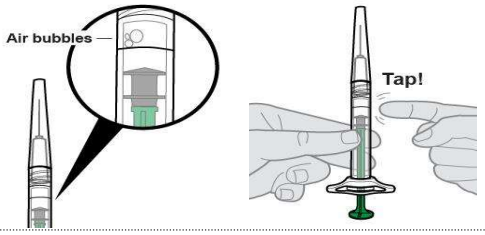


(4) 제품의 무균 상태를 유지하기 위해, 플런저를 뒤로 당기지 않는다.

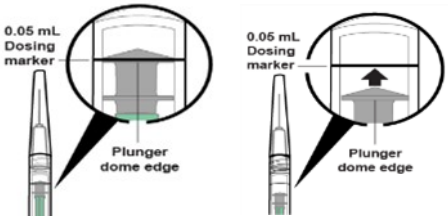
(5) 무균 조작법으로 주사침을 루어락 시린지 끝부분 방향으로 단단하게 돌려 끼운다.



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



(7) 초과 용량은 투여 전에 폐기해야 한다. 거품을 모두 제거하고 과량의 약물을 배출시키기 위해, 플런저를 천천히 밀어 플런저 돔(dome)의 맨 아래 부분(돔의 끝(tip)이 아님)을 시린지의 검은색 용량 표시선(50µL, 즉 2mg과 동일)에 맞춘다.
주의 : 플런저를 정확히 위치시키는 것은 매우 중요하다. 플런저의 위치가 잘못되면 투여해야 할 용량보다 많거나 더 적은 양이 투여될 수 있기 때문이다.



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

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

12. 보관 및 취급상의 주의사항

이 약은 2~8℃에서 냉장 보관하며 얼리지 않는다.

차광을 위해 블리스터 포장된 프리필드 시린지를 원래의 상자에 보관한다.

13. 기타

1) 각 상자에는 주사용액 182 μL가 충전된 무균 프리필드 시린지가 든 블리스터 팩이 포함되어 있다. 이 시린지는 루어락 어댑터 포장의 일부인 탄성 플런저 마개와 탄성 뚜껑으로 밀봉되어 있으며 플런저 로드와 좌판(finger plate)이 미리 장착되어 있다. 각 프리필드시린지는 겉보기 충전 용량 182 μL를 포함한다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 비교동등성 입증 정보
(1) 이 약은 품질, 비임상, 임상 시험 결과 대조약과의 동등성이 입증되었다.
(2) 이 약과 대조약의 동등성을 증명하기 위하여 당뇨병성 황반 부종 환자 총 348명에서 유효성, 안전성, 약동학을 비교하는 무작위 배정, 활성대조, 이중 맹검 임상시험을 실시하였다. 치료적 확증분석에서 치료 후 8주차에 측정된 최대 교정시력의 베이스라인 대비 변화 값을 통해 임상적 동등성이 확인되었다.

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
수입(수입자)	(주)셀트리온	대한민국	인천광역시 연수구 아카데미로51번길 20
일부공정위탁제조(제조의뢰자)	(주)셀트리온	대한민국	인천광역시 연수구 아카데미로 23
일부공정위탁제조(제조자)	ten 23 health Valais AG	스위스	Rottenstrasse 7, Visp, 3930, Switzerland
일부공정위탁제조(제조자)	Früh Verpackungstechnik AG	스위스	Allmendstrasse 47, Fehraltorf, 8320, Switzerland
일부공정위탁제조(제조자)	Sterigenics Belgium SA(Petit-Rechain)	벨기에	Zoning Industriel Petit-Rechain, Avenue André Ernst, 21, Petit-Rechain (Verviers), Liège, B-4800
일부공정위탁제조(제조자)	Steripack Medical Poland Sp. z o.o.	폴란드	Ul. Japonska 1, Leg, Jelcz-Laskowice, 55-220, Poland

1.3 허가조건

○ **(재심사)** 4년

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제1항제2호나목

○ **(위해성 관리계획)** v1.0

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

1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리기준 관련 자료	RMP 관련 자료	임상통계 관련 자료
신청일자	‘23.07.26.	‘23.07.26.	‘23.07.26.	‘23.07.26.	‘23.09.08.
보완요청일자	‘23.12.21.	‘23.12.21.	‘23.10.05	‘23.11.27.	‘23.10.30.
보완접수일자	‘24.03.21.	‘24.03.22.	‘23.12.04.	‘24.03.22.	‘24.03.25.
최종처리일자	‘24.05.28.	‘24.05.24.	‘23.12.20.	‘24.04.30.	‘24.04.02.

<붙임 1> 안전성·유효성, 기준 및 시험방법 심사 결과

【제출자료 목록】

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

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																	
	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)														
동등생물의약품	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	X	△	X	X	X	X	○	X	△	X	○	X	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	○	X	X	X	X	○	X	○	X	○	X	○	○
면제사유	-																																			

○ 제출자료 목록

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

나. 반복투여독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

<비임상>

- 반복투여 독성시험에서 원숭이에서의 2mg/눈(유리체)의 투여는 내약성이 있었으며 시험약과 대조약간에 유사하고 비교 TK 평가 시 CT-P42 2mg/눈과 Eylea® 2mg/눈의 유리체 내 투여 후 전신 노출(AUC0-672hr)이 유사함을 확인함

<임상>

- 유효성의 타당성

- 1차 평가변수인 제 8 주에 ETDRS 차트를 사용한 BCVA (최대교정시력) 의 베이스라인 대비 평균 변화는 대조약인 아일리아주사의 3상 임상시험(52주)과 평가시점의 차이가 있으나 용량-반응 곡선의 가파른 상승(=효력의 급격한 증가)을 보이는 시점으로 동등성 평가 시 민감도가 높을 것으로 기대되는 시점이므로 타당하게 설정되었음
- 동등성 한계는 아일리아주사의 95% 신뢰구간 하한을 근거로 ±3 글자로 설정하였으며 시험 결과, 시험약은 대조약과 비교하여 1차 평가변수에서 동등성이 입증되었음(-0.73, 1.88)
- 아일리아주사의 3상 임상시험 유효성 결과와 비교했을 때, 평가시점의 차이는 있으나 1, 2차 평가변수 모두에서 대체적으로 유사한 결과가 나타남

- 안전성의 타당성

- 안전성 측면에서 시험약은 대조약과 노출기간이 거의 같았으며 투여 후 발생한 중대한 AE, 시험약 중단을 초래한 TEAE 등에서 대조약과 차이를 보이지 않았음
- 시험안에서 발생한 TEAE의 경우, 결막 출혈, 안구내압 증가가 낮은 빈도로 나타났으며 비안구 TEAE의 경우, 고혈압, COVID-19 감염이 가장 많이 나타났음
- 3등급 이상 투여 후 발생한 이상사례는 눈장애가 가장 많았으며 모두 3등급이었고 황반 허혈이 시험약과 관련이 있을 것으로 추정되었음(시험군, 시험약 중단 초래)
- 특별 관심 이상사례로 동맥 혈전색전증 사례가 각각 3건(1.7%) 발생하였으며 심근경색은 시험약과 관련이 있을 것으로 평가되었음

- 적응증 외삽의 타당성

- 작용기전 측면에서, 아일리아주사의 모든 적응증의 주요 MOA는 VEGF-A 및 PlGF에 대한 결합으로 동일함
- 아일리아주사의 출판된 임상시험 결과에서 PK 분석 결과는 국소투여 제제로 해석에 제한이 있으나 질병 간 차이가 없으며 눈당 2mg IVT 투여한 후, 혈장 내 자유 애플리버셉트의 평균 C_{max}는 각각 0.02μg/mL(범위: 0~0.054μg/mL), 0.05μg/mL (범위: 0 ~ 0.081 μg/mL) 및 0.03 μg/mL (범위: 0 ~ 0.076 μg/mL), 였으며, 최대농도 도달 시간 (T_{max})는 1 ~ 3일임. CT-P42의 3상 임상시험의 PK 하위군 분석 결과, 평균 C_{max}는 기존에 알려진 범위 내 있었음
- 안전성 측면에서 적응증에 따라 달라지는 이상반응이 없으며 면역원성은 1~3%로 매우 낮게 발생하였음

[약어 및 정의]

- ACE Affinity capture elution
- ADA Anti-drug antibody
- ATE Arterial thromboembolic event
- BCVA Best corrected visual acuity
- BRVO Branch retinal vein occlusion
- CNV Choroidal neovascularization
- CRVO Central retinal vein occlusion
- CST Central subfield thickness
- DM Diabetes mellitus
- DME Diabetic macular edema
- DR Diabetic retinopathy
- DRSS Diabetic Retinopathy Severity Scale
- ETDRS Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study
- HbA1c Hemoglobin A1c
- MSD Meso scale discovery
- NAb Neutralizing antibody
- OCT Optical coherence tomography
- OD Oculus dexter (right eye)
- OS Oculus sinister (left eye)
- PFS Pre-filled syringe
- PlGF Placental growth factor
- RVO Retinal vein occlusion
- SRF Subretinal fluid
- VA Visual acuity
- VEGF Vascular endothelial growth factor
- VEGFR Vascular endothelial growth factor receptor

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

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

1.2. 기원 및 개발경위

- 동등생물의약품으로 신청하였음(대조약 : 아일리아주사)
- CT-P42는 2개의 동일한 합성 인간 면역글로불린 사슬로 구성된 재조합 융합 단백질이다. 각 사슬은 인간 VEGFR-1의 도메인 2와 인간 IgG1의 Fc 부분에 융합된 VEGFR-2의 도메인 3으로 구성된다. 애플리버셉트는 혈관내피 성장인자A(VEGF-A) 및 태반성장인자(PlGF)에 결합함으로써 이러한 동족 VEGF 수용체의 결합 및 활성화를 억제하여 치료 효과를 발휘한다. VEGF-A 및 PlGF는 내피세포의 유사분열촉진인자, 화학주성인자, 혈관투과인자로 작용할 수 있는 VEGF 계열의 혈관형성인자에 속한다. VEGF는 내피세포 표면에 존재하는 두 개의 수용체 티로신 키나아제인 혈관내피 성장인자 수용체 1(VEGFR1) 및 혈관내피 성장인자 수용체 2(VEGFR-2)를 통해 작용한다. PlGF는 VEGFR-1에만 결합하며, 이는 백혈구 표면에도 존재한다. VEGF-A에 의한 이러한 수용체의 활성화는 혈관신생 및 과도한 혈관 투과성을 초래할 수 있다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 아일리아주사 효능효과 동일하게 신청

1. 신생혈관성 (습성) 연령 관련 황반변성의 치료
2. 망막정맥폐쇄성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료(망막중심정맥폐쇄 또는 망막분지정맥폐쇄)
3. 당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료
4. 병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참조

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획 승인

승인일자	계획서 번호	시험제목
2021.04.30.	CT-P42 3.1	당뇨병성 황반 부종 환자에서 Eylea 대비 CT-P42 의 유효성과 안전성을 비교하기 위한 무작위 배정 , 활성 대조, 이중 눈가림, 평행군, 제 3 상 임상시험

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 애플리버셉트(Aflibercept)
- 분자식 : $C_{4318}H_{6788}N_{1164}O_{1304}S_{32}$
- CAS No.: 862111-32-8

2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- L-히스티딘, L-히스티딘염산염수화물, 염화나트륨, 트레할로스, 폴리소르베이트20, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

완제의약품 ■ pH ■ 성상 ■ 단백질 ■ 무균 □ 발열성물질 □ 보존제(사용 보존제명) ■ 엔도톡신 ■ 역가 □ 이상독성부정 □ 함습도 ■ 확인 ■ 주사제 관련 시험(■ 불용성미립자 ■ 불용성이물 ■ 실용량 □ 제제균일성) ■ 기타(삼투압, 순도, 이소아스파르트산염, 해제력 및 활주력(PFS))

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

- -75±15°C, 제조일로부터 24개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-75±15°C	bag/ 원료의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 24개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
중간조건시험	5±3°C		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 중간조건시험 자료를 제출하였음
가속시험	25±3°C		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	ICH Q1B		품질의 대표성이 인정되는 배치에서 광안정성 자료를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 냉장(2~8℃)보관, 제조일로부터 24개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3 ℃	프리필드시린지/ 완제의약품과 동일 재질	상업규모를 대표하는 안정성 배치의 24개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	25±2℃/60±5%RH		상업규모를 대표하는 안정성 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	40±2℃/75±5%RH		상업규모를 대표하는 안정성 배치의 3개월 가혹시험 자료를 제출하였음
광안정성	ICH Q1B		상업규모를 대표하는 안정성 배치에서 광안정성 자료를 제출하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

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

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간 및 용량 (mg/kg) 등	GLP 준수
반복투여 독성시험	사이노몰구스 원숭이	유리체 내	Administered once on Days 1, 29, and 57 of the dosing phase to both eyes of each animal via intravitreous injection at a volume of 50µL/eye/dose(2mg)	O

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- 해당사항 없음

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

- **CT-P42 and Eylea®: A 12-week Repeat Intravitreous(유리체) Injection Toxicity and Toxicokinetics Study in Cynomolgus Monkeys**

- 독성평가는 사망률 , 임상 관찰사항 , 체중 , 먹이 섭취 , 안과 검사 , 안압 측정, 망막전위도검사 (ERG), 심전도 (ECG), 혈압 , 임상 병리 (혈액학 , 응고 , 임상 화학검사 및 소변검사) 및 해부학적 병리 육안 관찰 , 장기 무게 및 현미경 관찰 에 기반했다
- CTP-42 또는 Eylea 관련 사망률, 임상 관찰사항, 체중 변화, 심전도 (ECG 매개변수) 또는 혈압, 임상 병리학 영향, 장기 무게 차이, 육안적 또는 현미경적 차이, 또는 임상적으로 중요한 안압 차이는 관찰되지 않았다. 2 mg/눈 CT-P42를 투여 받은 동물은 2 mg/눈 Eylea 를 투여 받은 동물에 비해 안구 염증이 약간 더 적은 것으로 확인되었으나, 두 시험약 모두 투여 후 2 일 시점에 경증 내지 중등증의 전안부 염증 반응을 초래했다. CT-P42는 망막전위도검사 (ERG) 및 시각적 유발 전위 (VEP) 평가에서 시력 기능 상실과 관련이 없었으며, Eylea 와 차이를 보이지 않았다. 소견의 경증 중증도와 2 mg/눈 CT-P42 를 투여 받은 동물의 건강과 복지에 미치는 영향의 부재로 인해, 이 용량의 영향은 유해하지 않고 동일 용량 수준에서 Eylea와 유사한 것으로 간주되었다. 따라서 CT-P42의 무독성량은 2 mg/눈이다.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- 해당사항 없음

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

- 해당사항 없음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- 해당사항 없음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

- 해당사항 없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 반복투여 독성시험에서 원숭이에서의 2mg/눈(유리체)의 투여는 내약성이 있었으며 시험약과 대조약간에 유사하고 비교 TK 평가 시 CT-P42 2mg/눈과 Eylea® 2mg/눈의 유리체 내 투여 후 전신 노출(AUC0-672hr)이 유사함을 확인함

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

- (in vitro, 품질자료 평가) CTP-42 내 Asn84 의 탈아미드화 수치는 Eylea 보다 낮았다. 상보성 결정 부위의 탈아미드화는 결합 친화도 및 역가의 감소를 초래할 수 있어 일반적으로 바람직하지 않기에, CTP-42 내 낮은 탈아미드화 수치는 유해한 임상 영향을 나타낼 가능성이 매우 낮다. C 말단 리신과 프롤린 아미드화 비율의 미미한 차이도 관찰되었다. 그러나 CTP-42 내 C 말단 리신 및 프롤린 아미드화의 낮은 수치는 유해한 임상 영향을 나타낼 가능성이 매우 낮다. CT P42 의 Fc ɣ RIIIa(V 형) 결합 친화도는 Eylea 와 비교 평가했을 때 55% 였다. Fc ɣ RIIIa 결합 친화도에 차이가 있지만 , 애플리버셉트 분자의 Fc 부위는 생체외 에서 보 체 의존적 세포독성이나 항체 의존적 세포매개 세포독성을 매개하지 않으므로 , 올리고당 프로파일 및 Fc ɣ RIIIa 결합 친화도의 차이는 생체외 또는 생체내 생물학적 활성에 어떠한 유해 영향을 미치지 않는다.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당사항 없음

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

- 비교 TK 평가는 12 주 반복 IVT 주사 독성 및 TK 시험에 통합되었다 . CTP-42 또는 Eylea 평균 Cmax 및 AUC0~672hr 값의 성별 차이는 2 배 미만이었다. 원숭이에서 4 주마다 CTP-42 또는 Eylea 다회 투여 후 CT P42 또는 Eylea 축적은 관찰되지 않았다 . CTP-42 또는 Eylea 의 평균 농도는 2 mg/ 눈 (4 mg) CT P42 또는 Eylea 의 단회 또는 다회 투여 후 일반적으로 유사했다. 또한 , 항약물 항체 (ADA) 영향과 일치하는 다회 투여 후 노출 감소는 2 mg/ 눈 (4 mg) 의 CT P42 또는 Eylea 투여 후 관찰되지 않았다. 또한 , 좌우 유리체액 내 평균 농도는 유사했다.

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 비교 TK 평가 시 CT-P42 2mg/눈과 Eylea® 2mg/눈의 유리체 내 투여 후 전신 노출(AUC0-672hr)이 유사함을 확인함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 임상 실태조사 완료

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 3상 1건 제출
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 CT-P42 3.1임

6.3. 생물약제학시험

- CT-P42 는 아일리아와 동일한 함량(40mg/mL)의 IVT 주사액으로 조제되며, CT-P42 원료의약품 2mg 을 전달하기 위한 바이알 또는 사전 충전형 주사기(PFS)에 담기는 멸균상태의 투명 내지 약간 유백색, 무색 내지 매우 연한 갈색의 보존제 무첨가 액상 용액이다. 이 최적의 제형은 아일리아와 분석적으로 매우 유사해짐과 아울러 표준의약품에 대한 특허 침해를 예방할 수 있도록 여러 제형 개발 시험을 통해 설계되었다. CT-P42 의 두 제형(바이알 및 PFS)은 조성이 서로 동일하다.

표 2.7.1-1: 아일리아와 CT-P42 완제의약품의 성분 및 조성

	Eylea		CT-P42	
Route of Administration	Intravitreal injection			
Dosage Form	Solution for injection			
Strength (Presentation)	2 mg, 40 mg/ mL (Vial)	2 mg, 40 mg/ mL (PFS)	2 mg, 40 mg/ mL (Vial)	2 mg, 40 mg/ mL (PFS)
Composition				
aflibercept	2 mg	2 mg	2 mg	2 mg
Sodium Phosphate	10 mM	10 mM	-	-
Sucrose	5 %	5 %	-	-
L-histidine	-	-	8.0 mM	8.0 mM
Sodium Chloride	40 mM	40 mM	13.0 mM	13.0 mM
Trehalose	-	-	10%	10%
Polysorbate 20	0.03 %	0.03 %	0.03 %	0.03 %
pH	6.2	6.2	6.2	6.2

1) 분석법 밸리데이션

검량 범위	16~1,024ng/mL
표준 농도	8.0(기준), 16.0, 32.0, 64.0, 128, 256, 384, 512, 768 및 1,024ng/mL
정량 하한(LLOQ)	16 ng/mL
정량 상한(ULOQ)	1024 ng/mL

- DME 환자의 혈장 검체에 함유된 CT-P42 및 EU-아일리아를 측정하기 위해 메조 스케일 디스커버리(MSD) 전기화학발광(ECL) 분석법을 개발한 후 검증했다. 이 분석에서는 MSD 플레이트를 재조합 인간 혈관내피성장인자(VEGF) 165로 코팅하고 차단했다. 1%의 소 혈청 알부민(BSA)과 0.05%의 Tween 20이 함유된 인산염 완충식염수(PBS)를 1:40으로 희석한 후, 인간 혈장 검체를 코팅된 플레이트에 첨가하여 배양했다. 그런 다음 일차 검출 시약인 토끼 항애플리버셉트 다클론 항체를 첨가 및 배양했으며, 설포 태그가 표시된 항토끼 면역글로불린 G(IgG) Fc를 첨가함으로써 결합된 분석물질을 검출했다. 트리프로필아민이 함유된 판독 완충액을 첨가한 결과, 전압을 가할 때 촉발되는 화학발광 신호가 류테늄화된 설포 태그에서 생성되었다. 이 화학발광 신호는 MSD SECTOR 600 플레이트 판독기로 판독되었으며 애플리버셉트의 농도에 정비례했다.

6.4. 임상약리시험

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

- 2020년 6월 22일자 BPD 유형 2 회의를 통해 FDA와 합의한 바와 같이 CT-P42와 아일리아의 전신 노출에 대한 PK 비교를 근거로 생물학적 유사성을 결정하는 것은 의미 있는 것으로 간주되지 않으므로, 제1상 PK 시험은 수행되지 않았다. 애플리버셉트에 대해 출판된 PK 자료(FDA Eylea Review Report, 2016; Eylea EPAR, 2012; Eylea EPAR, 2014)를 근거로, IVT 주사 후 애플리버셉트의 혈장 농도는 낮고(즉, 미미하고 가변적), 건강한 자원자를 대상으로 한 PK 시험의 수행은 IVT 주사의 침습성으로 인해 비윤리적인 것으로 간주된다.
- 아일리아 대비 CT-P42의 전신 노출에 대한 전체 평가를 뒷받침하기 위해 제3상 임상시험의 환자 하위군을 대상으로 CT-P42 및 아일리아의 PK 프로파일을 평가했다(시험 CT-P42 3.1). 이러한 접근법은 2020년 6월 22일자

BPD 유형 2 회의를 통해 FDA의 승인을 받았다. 면역원성 측면에서, 안전성 분석군의 애플리버셉트에 대한 ADA 및 NAb의 발생률은 시험 CT-P42 3.1 기간 동안 평가되었다.

- 이차 PK 평가변수로서, 혈장 내 유리(VEGF 비결합) 시험약 농도의 Cmax 및 최대 농도 도달 시간(Tmax)은 투여 전(투여 60 분 이내), 1 차 및 5 차 시험약 투여 후 24±2 시간, 48±2 시간, 72±6 시간 시점에 평가했다. PK 분석은 BPD 유형 2 회의 동안 FDA 의 권고에 따라 혈장 내 유리(VEGF 비결합) 애플리버셉트 농도에 대해 수행했다.
- 표. 시험 CT P42 3.1 에서 투여 및 방문별 애플리버셉트의 평균 ± SD 혈장 농도(PK 분석군, mcg/L)

구분	CT-P42	EU-approved Eylea
Week 0, pre-dose		
n	11	11
Mean ± SD	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
Median (Min, Max)	0.00 (0.0, 0.0)	0.00 (0.0, 0.0)
Week 0, 24 hours after study drug administration		
n	11	11
Mean ± SD	55.74 ± 42.71	37.97 ± 44.37
Median (Min, Max)	54.80 (0.0, 153.0)	27.60 (0.0, 156.0)
Week 0, 48 hours after study drug administration		
n	11	11
Mean ± SD	58.25 ± 40.40	31.28 ± 32.20
Median (Min, Max)	55.20 (0.0, 133.0)	27.00 (0.0, 96.7)
Week 0, 72 hours after study drug administration		
n	11	11
Mean ± SD	50.92 ± 40.92	22.85 ± 23.48
Median (Min, Max)	48.40 (0.0, 113.0)	17.90 (0.0, 62.9)
Week 16, pre-dose		
n	8	10
Mean ± SD	6.90 ± 9.58	0.00 ± 0.00
Median (Min, Max)	0.00 (0.0, 19.7)	0.00 (0.0, 0.0)
Week 16, 24 hours after study drug administration		
n	8	10
Mean ± SD	57.18 ± 54.92	51.88 ± 46.47
Median (Min, Max)	48.85 (0.0, 183.0)	47.30 (0.0, 157.0)
Week 16, 48 hours after study drug administration		
n	8	9
Mean ± SD	55.00 ± 43.12	52.91 ± 41.92
Median (Min, Max)	45.65 (0.0, 147.0)	53.70 (0.0, 140.0)
Week 16, 72 hours after study drug administration		
n	8	9
Mean ± SD	52.18 ± 38.55	45.59 ± 25.73
Median (Min, Max)	50.40 (0.0, 128.0)	59.80 (0.0, 74.0)

- 표. 시험 CT P42 3.1 에서 애플리버셉트의 혈장 약동학 매개변수(PK 분석군)

구분	CT-P42	EU-Eylea	Eylea 허가 시 제출자료
Cmax1 (mcg/L)			
n	11	11	3
Mean ± SD	66.79 ± 42.70	42.93 ± 43.64	64.1
Median (Min, Max)	66.70 (0.0, 153.0)	34.40 (0.0, 156.0)	-
Cmax2 (mcg/L)			
n	8	10	4
Mean ± SD	64.41 ± 52.49	57.12 ± 46.51	72.5
Median (Min, Max)	53.20 (0.0, 183.0)	58.70 (0.0, 157.0)	-
Tmax1 (h)			
n	11	11	-
Mean ± SD	40.7152 ± 22.0180	36.9227 ± 16.3752	-
Median (Min, Max)	24.0000 (22.333, 72.333)	25.0667 (22.833, 71.667)	-
Tmax2 (h)			
n	8	10	-
Mean ± SD	43.9833 ± 23.9879	42.6700 ± 22.4691	-
Median (Min, Max)	35.0833 (21.667, 71.417)	35.6417 (22.433, 72.833)	-

✓ Abbreviations: Cmax1, maximum plasma concentration after 1st study drug administration; Cmax2, maximum plasma concentration after 5th study drug administration; CV%, percent of coefficient of variation; LLoQ, lower limit of quantification; Max, maximum; Min, minimum; n, the number of patients; SD, standard deviation; Tmax1, time of observed Cmax1; Tmax2, time of observed Cmax2

- 면역원성 평가용 혈액 검체는 제0주(제1일), 제8주, 제16주, 제24주, 제52주(시험 종료[EOS])의 시험약 투여 전에, 또는 면역 관련 이상사례(AE)가 발생했을 때 채취했다.
- 첫 번째 시험약 투여 후 최소 1개의 ADA 양성 결과가 있는 환자 비율은 두 투여군 모두에서 3명(1.7%)으로 동일했으며, 약물 노출 후 최소 1개의 NAb 양성 결과가 있는 환자 비율은 CT-P42군과 EU-아일리아군에서 각각 2명(1.2%) 및 1명(0.6%)으로 유사했다. 두 투여군에서 검출된 ADA의 대다수는 일반적으로 시험 기간 동안 역가가 낮았다.
- ADA 및 NAb 양성 결과가 있는 환자의 수가 제한적이므로 면역원성이 PK, 유효성, 안전성에 미치는 영향을 평가할 수 없었다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계 임상시험 (번호/저널명)	임상시험 제목 및 디자인	투여용량, 투여기간	평가항목
CT-P42 3.1	당뇨병성 황반 부종 환자에서 Eylea 대비 CT-P42의 유효성과 안전성을 비교하기 위한 무작위 배정, 활성 대조, 이중 눈가림, 평행군, 제3상 임상시험	2 mg/0.05 mL 의 CT-P42 또는 Eylea IVT 주사를 4주마다 총 5회, 그 후 8주마다 총 4회 투여받는다. 시험약 또는 위약은 총 52주간 투여받는다.	• 1차 : 베이스라인 대비 제8주 BCVA의 평균변화 • 2차 : 52주까지 ETDRS 차트를 사용한 베이스라인 대비 BCVA의 평균 변화 등 • 안전성 • 약동학

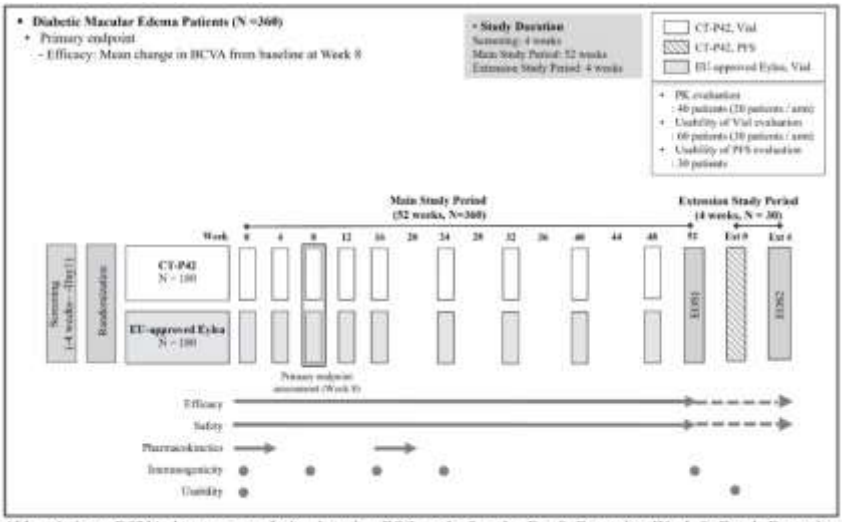
6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

(CT-P42 3.1) 당뇨병성 황반 부종 환자에서 Eylea 대비 CT-P42의 유효성과 안전성을 비교하기 위한 무작위 배정, 활성 대조, 이중 눈가림, 평행군, 제3상 임상시험

1) 임상시험설계

(1) 일반사항

- 주 시험 기간 동안 348명의 환자가 무작위 배정되어 5회 투여 동안 4주마다, 이후 4회 동안 8주마다 단일 용량 바이알을 사용하여 2 mg/0.05 mL CT-P42 또는 EU-아일리아 IVT 주사(1:1 비율)를 투여받았다. 주 시험 기간 완료 후, 총 30명의 환자가 주 시험 기간의 투여군에 관계없이 연장 제0주에 단일 용량 PFS를 이용하여 IVT 주사를 통해 추가 용량의 CT-P42를 1회 투여받았다.



Abbreviations: BCVA, best corrected visual acuity; EOS, end-of-study; Ext 0, Extension Week 0; Ext 4, Extension Week 4

- 제1일(제0주)에, 모든 선정 기준에 부합하고 제외 기준 중 어디에도 해당하지 않는 환자가 시험에 등록되었다. 양쪽 눈 모두 기준에 부합하는 환자의 경우, 최대 교정 시력(BCVA)이 최악인 눈을 시험 대상 눈으로 선택했다. 본 시험에서는 환자당 1개의 눈만 '시험 대상 눈'으로 선정되었다. 양쪽 눈의 BCVA가 유사한 DME 환자의 경우, 중막이 가장 투명한 눈을 시험대상 눈으로 선택했다. 양쪽 눈의 안구 중막이 유사한 투명도를 나타낸 경우, 환자의 비우위안(식별 가능한 경우)을 시험 대상 눈으로 선택했다. 두 눈 모두 우위안이 아닌 경우, 오른쪽 눈을 시험 대상 눈으로 지정했다. 적합한 환자는 CT-P42군 또는 EU-아일리아군에 1:1 비율로 무작위 배정되었다. 투여 배정에 대한 무작위 배정은 다음과 같이 층화되었다:
- 제1일, 국가 및 PK 하위군에서 당뇨병성 망막병증 조기 치료 시험(ETDRS) 차트를 사용한 BCVA 점수(< 55글자 대 ≥ 55글자)(예 대 아니요). 제8주 방문 완료 전에 시험약을 중단한 환자의 경우, 환자는 제8주에 시험기관에 내원하여 EOS1 방문을 위해 계획된 모든 평가를 완료하도록 요청받았다.
- 모든 환자에 대해 제 24 주까지 데이터를 수집하고 제 24 주까지의 시험 결과를 최초 임상시험 결과보고서(CSR)에 보고하기 전에 데이터베이스 잠금이 계획되어 있다.

(2) 동등성 한계

- 95% 신뢰구간(CI)의 하한이 4.1글자임을 나타내는 메타분석 결과에 기반하여 ± 3글자의 동등성 한계를 설정했다(그림 2.5-3). 이 추정치를 근거로, ± 3글자의 한계는 레이저 요법 대비 대조약 치료 효과의 보수적 추정치로서 약 30%를 보존한다.

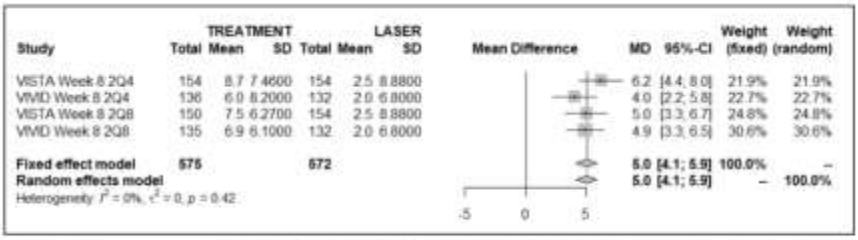


그림 2.5-3: ± 3.0 글자의 동등성 한계 선정을 뒷받침하는 VIVID 및 VISTA 시험의 메타분석

- 레이저 요법은 일부 효과에 기여하며, 추가적으로 비치료에 비해 8주 동안 추가적인 시력 저하를 지연시킬 수 있다. 따라서, 레이저 요법과 비교하여 애플리버셉트의 효과 크기 차이는 위약에 비해 더 낮을 것이며, 30% 보존은 치료 효과를 위약과 비교했을 경우 가정된 더 큰 보존률과 일치할 것으로 예상된다.

(3) 표본크기

- 표본 크기 316 명(CT-P42 군 환자 158 명 및 EU-아일리아군 환자 158 명)은 유의 수준이 2.5%인 2 건의 단측 검정에 상응하는 95% CI 접근법을 이용하여 동등성 한계가 ± 3 글자인 제 8 주에 BCVA 의 베이스라인 대비

평균 변화를 근거로 EU-아일리아에 대한 CT-P42 의 치료학적 동등성을 입증할 80% 통계 검정력을 제공할 것으로 추정되었다. 표본 크기 산출에서, 제 8 주에 BCVA 의 베이스라인 대비 평균 변화의 표준편차(SD)는 8.2 로 가정되었으며 예상되는 평균 차이는 0 이었다. 중도탈락률 12%를 고려하여, 316 명의 평가 가능 환자를 달성하기 위해 총 표본 크기 360 명의 환자(CT-P42 및 EU 아일리아의 각 투여군에 180 명의 환자)가 필요했다.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 선정제외기준

- 환자 모집단은 시험 대상 눈의 황반 중심과 관련된 DM 에 이차적인 DME 가 있는 ≥ 만 18세의 성인 남성 및 여성 환자로 구성되었다. 적합한 환자는 시험 대상 눈의 ETDRS 차트를 사용하여 OCT 로 평가한 황반 중심부 망막 두께가 ≥ 350 µm 이고 BCVA 점수가 73~34(대략적인 Snellen 등가량이 20/40~20/200)점이어야 했다.

(2) 분석군별 환자 수

표 2.5-6: 시험 CT-P42 3.1 에서 통계적 분석군의 환자 수

Number of Patients	CT-P42	EU-Eylea	Total
ITT Set	173	175	348
FAS	173	175	348
PP Set	165	167	332

- 치료 의향(ITT) 분석군: ITT 분석군은 시험약이 투여되었는지 여부에 관계없이, 시험약(CT-P42 또는 EU-아일리아)에 무작위 배정된 모든 환자로 정의된다.
- 전체 분석군(FAS): FAS는 무작위 배정되어 주 시험 기간 동안 최소 1회 전체 용량의 시험약을 투여받은 모든 환자로 정의된다. FAS는 유효성 평가변수 분석을 위한 일차 분석군이다.
- 계획서 순응(PP) 분석군: PP 분석군은 제4주까지 모든 전체 용량의 시험약(총 2회 주사)을 투여받고 제8주에 BCVA 평가를 받은 모든 무작위 배정 환자로 정의된다. 일차 유효성 평가변수의 시험 결과 해석에 영향을 미칠 수 있는 주요 임상시험 계획서 이탈이 있는 환자는 PP 분석군으로부터 제외되었다. PP 분석군은 눈가림 해제 전 눈가림 자료 검토 회의에서 최종 결정되었다. PP 분석군은 유효성 평가변수 분석을 위한 보조 분석군이다.

(3) 인구통계

- 총 348 명의 환자가 등록되어 시험약에 무작위 배정되었으며, 이러한 모든 환자는 주 시험 기간 동안 시험약 투여를 개시했다(CT-P42 군과 EU-아일리아군에서 각각 173 명 및 175 명).
- 이러한 환자 중, 13 명(3.7%)의 환자만 제 24 주에 또는 그 전에 시험을 조기 중단했다(각각 5 명[2.9%] 및 8 명[4.6%]). 시험 중단에 대해 가장 빈번하게 보고된 일차 사유는 5 명(1.4%)(각각 2 명[1.2%] 및 3 명[1.7%])에서 환자의 참여 중단, 4 명(1.1%)(각각 2 명[1.2%] 및 2 명[1.1%])에서 이상사례였다.
- 전반적인 인구통계 특성은 CT-P42 군과 EU-아일리아군 간에 매우 균형적이었다.
- 베이스라인 층화 인자(국가, 제 1 일의 BCVA 점수[< 55 글자 대 ≥ 55 글자], PK 하위군[예 대 아니요]) 또한 투여군 간 각 범주에 대해 유사한 분포를 보였다. 시험 대상 눈의 전반적인 베이스라인 질병 특성은 투여군 간에 매우 균형적이었다.

표 2.5-9: 시험 CT-P42 3.1 에서 시험 대상 눈의 베이스라인 질병 특성(ITT 분석군)

	CT-P42 (N=173)	EU-Eylea (N=175)	Total (N=348)
BCVA Score at Baseline[1]			
n	173	175	348
Mean ± SD	60.3 ± 9.7	60.4 ± 10.1	60.4 ± 9.9
Median	62.0	62.0	62.0
Minimum, maximum	34, 73	34, 73	34, 73
ETDRS DRSS Score at Baseline, n (%)[1, 2]			
10	1 (0.6%)	2 (1.1%)	3 (0.9%)
20	3 (1.7%)	1 (0.6%)	4 (1.1%)
35	58 (33.5%)	60 (34.3%)	118 (33.9%)
43	48 (27.7%)	48 (27.4%)	96 (27.6%)
47	25 (14.5%)	21 (12.0%)	46 (13.2%)
53	16 (9.2%)	18 (10.3%)	34 (9.8%)
61	7 (4.0%)	5 (2.9%)	12 (3.4%)
65	3 (1.7%)	4 (2.3%)	7 (2.0%)
71	1 (0.6%)	5 (2.9%)	6 (1.7%)
75	0	0	0
81	0	0	0
85	0	0	0
90	11 (6.4%)	11 (6.3%)	22 (6.3%)
CST at Baseline (μm)[1, 3]			
n	172	174	346
Mean ± SD	499.3 ± 138.0	483.7 ± 111.5	491.5 ± 125.4
Median	465.5	462.5	463.5
Minimum, maximum	269, 1030	274, 842	269, 1030
IOP at Baseline (mmHg)[1]			
n	173	175	348
Mean ± SD	16.0 ± 2.8	15.8 ± 2.7	15.9 ± 2.8
Median	16.0	16.0	16.0
Minimum, maximum	7, 22	9, 24	7, 24

- 모든 무작위 배정 환자는 최소 1 건의 DM 병력과 최소 1 건의 DME 병력을 가지고 있었다.
- DM 의 평균 기간은 CT-P42 군과 EU-아일리아군에서 각각 13.5990 년 및 14.0202 년이었고, DME 의 평균 기간은 CT-P42 군과 EU-아일리아군에서 각각 0.5913 년 및 0.8395 년이었다. 전반적으로, DM 및 DME 병력은 두 투여군 간에 유사했다.

3) 유효성 결과

(1) 일차 유효성 평가변수(제 8 주에 ETDRS 차트를 사용한 BCVA 의 베이스라인 대비 평균 변화)

- LS 평균에서 투여 차이의 추정치에 대한 95% CI 는 사전 정의된 동등성 한계인 ± 3 글자에 완전히 속했다. FAS 에서, 결과는 CT-P42 군과 EU-아일리아군 간의 치료학적 동등성을 입증했다(95% CI: [-0.73, 1.88]). PP 분석군에서도 유사한 결과가 관찰되었다(95% CI: [-0.90, 1.66]).

표 2.5-11: 시험 CT-P42 3.1 에서 투여별 제 8 주에 BCVA 의 베이스라인 대비 평균 변화에 대한 통계적 분석(ANCOVA)(FAS 및 PP 분석군)

Treatment Group	n	LS Mean (SE)	Estimate of Treatment Difference	90% CI of Treatment Difference
FAS				
CT-P42	169	9.43 (0.798)	0.58	(-0.73, 1.88)
EU-Eylea	172	8.85 (0.775)		
PP Set				
CT-P42	165	9.22 (0.837)	0.38	(-0.90, 1.66)
EU- Eylea	167	8.84 (0.840)		

표 2.5-12: 투여별 제 8 주에 BCVA 의 베이스라인 대비 평균 변화에 대한 통계적 분석(ANCOVA) – 시험 CT-P42 3.1 에서의 다중 대체(FAS)

Treatment Group	n (*)	LS Mean (SE)	Estimate of Treatment Difference	95% CI of Treatment Difference
CT-P42	173 (169)	9.44 (0.799)	0.60	(-0.70, 1.90)
EU-Eylea	175 (172)	8.84 (0.775)		

Table 11-8 Descriptive Statistics for Actual Value and Change from Baseline of BCVA at Week 8 by Subgroup (FAS)

	CT-P42 (N=173)		Eylea (N=175)	
Subgroup Statistic	Actual Result	Change From Baseline	Actual Result	Change From Baseline
ADA Positive Subgroup				
n	3	3	2	2
Mean	78.3	10.7	86.5	14.5
SD	13.5	11.0	2.1	0.7
ADA Negative Subgroup				
n	164	164	164	164
Mean	68.8	8.6	68.3	7.8
n	70	70	75	75
Mean	77.3	8.2	77.2	7.5
SD	5.8	5.6	5.8	5.5

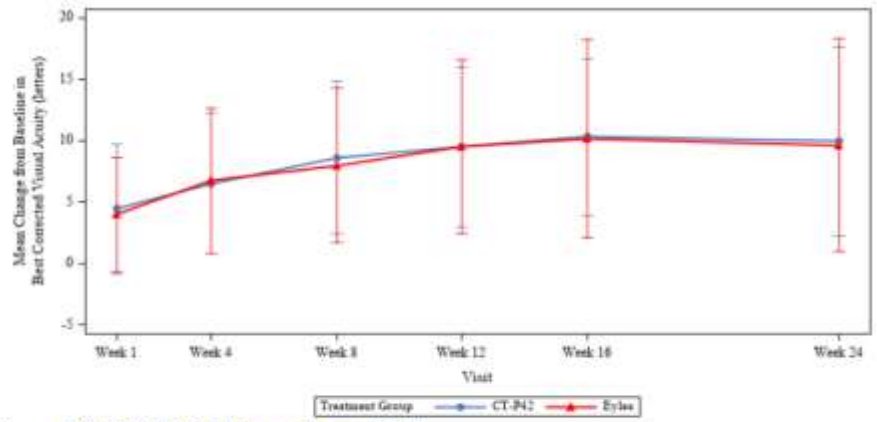
	CT-P42 (N=173)		Eylea (N=175)	
Subgroup Statistic	Actual Result	Change From Baseline	Actual Result	Change From Baseline
SD	11.7	6.2	11.0	6.3
Age <65 years				
n	97	97	92	92
Mean	69.6	9.4	68.2	8.5
SD	11.4	6.2	11.9	6.0
Age ≥65 years				
n	72	72	80	80
Mean	68.3	7.5	68.9	7.4
SD	12.3	6.1	10.2	6.6
Male				
n	104	104	96	96
Mean	70.5	9.7	69.6	8.3
SD	11.1	6.6	10.8	6.8
Female				
n	65	65	76	76
Mean	66.7	7.0	67.1	7.6
SD	12.5	5.2	11.3	5.5
Asian				
n	59	59	62	62
Mean	65.4	7.7	64.5	7.6
SD	9.5	5.4	10.5	5.6
White				
n	110	110	110	110
Mean	71.0	9.1	70.8	8.2
SD	12.4	6.5	10.8	6.6

Baseline HbA1c ≤8%				
n	109	109	113	113
Mean	69.5	8.9	69.1	8.0
SD	12.0	6.6	11.0	6.7
Baseline HbA1c >8%				
n	60	60	57	57
Mean	68.2	8.2	67.6	8.0
SD	11.4	5.5	11.2	5.5
Baseline BCVA <40 letters				
n	9	9	6	6
Mean	42.6	5.9	47.7	11.2
SD	6.8	6.7	8.7	7.3
Baseline BCVA ≥40 to <55 letters				
n	38	38	39	39
Mean	57.6	7.3	57.2	9.3
SD	8.0	6.9	8.7	8.1
Baseline BCVA ≥55 to <65 letters				
n	52	52	52	52
Mean	71.0	10.7	66.9	7.4
SD	6.3	5.9	6.2	5.5
Baseline BCVA ≥65 letters				

(2) 이차 유효성 평가변수

① 베이스라인 대비 BCVA의 평균 변화

- 베이스라인의 BCVA 점수는 투여군 간에 유사했다(CT-P42 군과 EU-아일리아군에서 각각 60.3 ± 9.7 글자 및 60.4 ± 10.1 글자). 두 투여군 모두 제 1 주부터 제 16 주까지 모든 방문 시 BCVA 점수의 베이스라인 대비 평균 변화에서 점진적인 증가가 관찰되었으며, FAS 및 PP 분석군에서 제 16 주에 관찰된 평균 BCVA 점수의 베이스라인 대비 평균 변화는 제 24 주까지 지속되었다.



Source: W24 CSR CT-P42 3.1 Post-text Figure 14.2.4.1

그림 2.5-4: 시험 CT-P42 3.1에서 방문별 BCVA의 베이스라인 대비 평균(± SD) 변화(FAS)

- 또한, 반대쪽 눈의 애플리버셉트(즉, EU-아일리아) 투여가 시험 대상 눈의 유효성에 미치는 영향을 조사하기 위해 사후 분석을 실시했다. FAS 에서, 총 58 명의 환자(CT-P42 군과 EU아일리아군에서 각각 25 명 및 33 명)가 제 8 주 전 최소 1 회 투여 기간 동안 반대쪽 눈에 애플리버셉트를 투여받았다. 시험 대상 눈에서 제 8 주에 ETDRS 차트를 이용한 BCVA 의 베이스라인 대비 평균 변화는 제 8 주 전 최소 1 회 반대쪽 눈에 애플리버셉트를 투여받은 환자를 제외하여 기술적으로 분석했다. 제 8 주에, 시험 대상 눈에서 BCVA 의 베이스라인 대비 평균(± SD) 변화의 결과는 FAS 에 대해 CT-P42 군에서 8.5 ± 6.3 글자, EU아일리아군에서 8.2 ± 6.2 글자, PP 분석군에 대해 CT-P42 군에서 8.4 ± 6.3 글자, EU아일리아군에서 8.3 ± 5.8 글자였다(표 2.5-15). 이러한 결과는 제 8 주 전에 애플리버셉트를 포함하여 반대쪽 눈에 투여받은 모든 환자에서 제 8 주에 BCVA

의 베이스라인 대비 평균 변화의 결과와 유사했다. 따라서 애플리버셉트를 사용한 반대쪽 눈 투여는 시험 대상 눈의 유효성에 영향을 미치지 않는 것으로 보인다.

표 2.5-15: 시험 CT-P42 3.1 에서 반대쪽 눈 투여별 제 8 주에 BCVA 의 베이스라인 대비 평균 변화 비교(FAS 및 PP 분석군)

Subgroup Statistic	CT-P42		EU-Eylea	
	Including fellow eye-treated patients	Excluding fellow eye-treated patients[1]	Including fellow eye-treated patients	Excluding fellow eye-treated patients[1]
FAS				
n	169	144	172	139
Mean ± SD	8.6 ± 6.2	8.5 ± 6.3	8.0 ± 6.3	8.2 ± 6.2
Median	8.0	8.0	7.0	7.0
Minimum, maximum	-7, 27	-7, 27	-18, 25	-18, 25
PP Set				
n	165	141	167	137
Mean ± SD	8.6 ± 6.3	8.4 ± 6.3	8.2 ± 5.8	8.3 ± 5.8
Median	8.0	8.0	7.0	7.0
Minimum, maximum	-7, 27	-7, 27	-9, 25	-9, 25

② BCVA에서 베이스라인 대비 ETDRS 글자가 ≥ 5개, ≥ 10개, ≥ 15개 증가 또는 감소한 환자 비율

- 두 투여군 모두 베이스라인 대비 ETDRS 글자가 ≥ 5개, ≥ 10개 또는 ≥ 15개 증가한 환자 비율의 점진적 증가가 제24주까지 관찰되었고, 두 투여군 모두 모든 베이스라인 이후 방문에 걸쳐 적은 비율의 환자만(< 5%) 만 베이스라인 대비 ≥ 5글자 감소를 보였다.

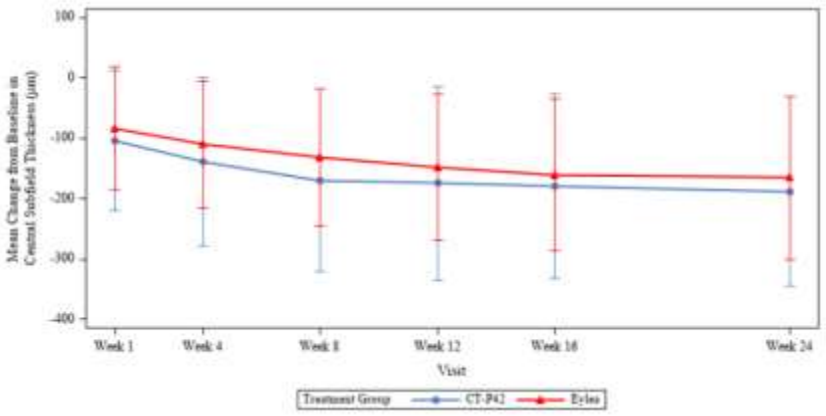
표 2.5-16: 시험 CT-P42 3.1 의 BCVA 에서 베이스라인 대비 ETDRS 글자가 ≥ 5 개, ≥ 10 개, ≥ 15 개 증가 또는 감소한 환자 비율(FAS)

Visit Category Range	CT-P42 (N=173)	EU-Eylea (N=175)	Total (N=348)
Week 1, n (%)			
Gained			
≥ 5 letters	73 (42.2%)	71 (40.6%)	144 (41.4%)
≥ 10 letters	26 (15.0%)	23 (13.1%)	49 (14.1%)
≥ 15 letters	10 (5.8%)	5 (2.9%)	15 (4.3%)
Lost			
≥ 5 letters	3 (1.7%)	2 (1.1%)	5 (1.4%)
≥ 10 letters	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
≥ 15 letters	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
Week 4, n (%)			
Gained			
≥ 5 letters	110 (63.6%)	108 (61.7%)	218 (62.6%)
≥ 10 letters	53 (30.6%)	47 (26.9%)	100 (28.7%)
≥ 15 letters	17 (9.8%)	23 (13.1%)	40 (11.5%)
Lost			
≥ 5 letters	5 (2.9%)	1 (0.6%)	6 (1.7%)
≥ 10 letters	0	0	0
≥ 15 letters	0	0	0
Week 8, n (%)			
Gained			
≥ 5 letters	133 (76.9%)	119 (68.0%)	252 (72.4%)
≥ 10 letters	65 (37.6%)	66 (37.7%)	131 (37.6%)
≥ 15 letters	26 (15.0%)	26 (14.9%)	52 (14.9%)
Lost			
≥ 5 letters	4 (2.3%)	3 (1.7%)	7 (2.0%)
≥ 10 letters	0	2 (1.1%)	2 (0.6%)
≥ 15 letters	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)

Week 12, n (%)			
Gained			
≥ 5 letters	136 (78.6%)	129 (73.7%)	265 (76.1%)
≥ 10 letters	91 (52.6%)	71 (40.6%)	162 (46.6%)
≥ 15 letters	32 (18.5%)	29 (16.6%)	61 (17.5%)
Lost			
≥ 5 letters	3 (1.7%)	1 (0.6%)	4 (1.1%)
≥ 10 letters	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
≥ 15 letters	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Week 16, n (%)			
Gained			
≥ 5 letters	140 (80.9%)	133 (76.0%)	273 (78.4%)
≥ 10 letters	93 (53.8%)	92 (52.6%)	185 (53.2%)
≥ 15 letters	36 (20.8%)	39 (22.3%)	75 (21.6%)
Lost			
≥ 5 letters	1 (0.6%)	3 (1.7%)	4 (1.1%)
≥ 10 letters	1 (0.6%)	3 (1.7%)	4 (1.1%)
≥ 15 letters	0	2 (1.1%)	2 (0.6%)
Week 24, n (%)			
Gained			
≥ 5 letters	139 (80.3%)	131 (74.9%)	270 (77.6%)
≥ 10 letters	94 (54.3%)	90 (51.4%)	184 (52.9%)
≥ 15 letters	44 (25.4%)	42 (24.0%)	86 (24.7%)
Lost			
≥ 5 letters	5 (2.9%)	7 (4.0%)	12 (3.4%)
≥ 10 letters	2 (1.2%)	4 (2.3%)	6 (1.7%)
≥ 15 letters	1 (0.6%)	2 (1.1%)	3 (0.9%)

③ 베이스라인 대비 CST의 평균 변화

- CST의 베이스라인 대비 평균 변화의 결과는 FAS 분석군에서 첫 24주 동안 EU-아일리아군과 비교해 CT-P42군에서 베이스라인 대비 더 큰 감소를 보였으며(표 2.5 18 및 그림 2.5-5), PP 분석군에 대해서도 유사한 결과가 관찰되었다.
- 베이스라인에서 황반 중심부의 500 µm 이내의 SRF의 비율과 더 큰 베이스라인 CST 값은 CST의 더 큰 변화와 연관이 있는 것으로 알려져 있기 때문에 CT-P42군의 환자는 EU-아일리아군의 환자에 비해 CST의 더 큰 감소를 보이는 경향성은 이에 기인하는 것으로 보인다. (베이스라인 시 CST: CT-P42군과 EU-아일리아군에서 각각 499.3 µm 및 483.7 µm; 베이스라인 시 황반 중심부의 500 µm 이내에 SRF가 있는 환자 비율: CT-P42군과 EU아일리아군에서 각각 47.4%[82/173] 및 36.0%[63/175]). 이러한 차이에도 불구하고, 각 방문 시 CST의 실제값은 투여군 간에 일반적으로 유사했으며, 두 투여군 모두 제24주까지 모든 시점에서 CST의 개선이 관찰되었다.



④ ETDRS DRSS 점수의 베이스라인 대비 ≥ 2단계 개선을 보인 환자 비율

표 2.5-19: 시험 CT-P42 3.1 에서 ETDRS DRSS 점수의 베이스라인 대비 ≥ 2 단계 개선을 보인 환자 요약(FAS)

Visit	CT-P42 (N=173)	EU-Eylea (N=175)	Total (N=348)
Week 8, n (%)	27 (15.6%)	28 (16.0%)	55 (15.8%)
Week 24, n (%)	41 (23.7%)	35 (20.0%)	76 (21.8%)

4) 안전성 결과

(1) 노출정도

- 본 제출에는 시험 CT-P42 3.1의 DME 환자 348명의 주 시험 기간의 안전성 분석군으로부터 제24주까지의 안전성 결과가 포함되어 있다. 348명의 DME 환자는 5회 동안 4주마다, 그리고 제24주에 1회 2 mg/0.05 mL의 CT-P42 또는 EU-아일리아 IVT 주사를 투여받았다. 이 중, 173명 및 175명의 환자가 각각 CT-P42 및 EU-아일리아에 노출되었다.

Total Number of Doses Received		
n	173	175
Mean (SD)	5.8 (0.7)	5.8 (0.8)
Median	6.0	6.0
Min, Max	2, 6	1, 6

(2) 이상사례

- 시험 CT-P42 3.1 에서 TEAE, 투여 후 발생 중대한AE(TESAE), 시험약 중단을 초래한 TEAE, AESI 를 경험한 환자의 비율과 관련하여 CT P42 군과 EU-아일리아군 간에 주목할 만한 차이는 없었다.

① 투여 후 발생 이상사례

- 전반적으로, 시험 CT-P42 3.1 에서 제 24 주까지 최소 1 건의 TEAE 를 경험한 환자 비율은 투여군 간에 유사했다(CT-P42 군과 EU-아일리아군에서 각각 87 명[50.3%] 및 94 명[53.7%]). 기관계 분류(SOC)별 가장 빈번하게 보고된 TEAE 는 눈 장애(각각 35 명[20.2%] 및 45 명[25.7%])였고, 대표 용어(PT)별로는 당뇨병성 망막부종(각각 9 명[5.2%] 및 13 명[7.4%])이었다.

시험 대상 눈에서의 안구 TEAE

- 시험 대상 눈에서 최소 1 건의 안구 TEAE 를 경험한 환자 비율은 EU-아일리아군에 비해 CT-P42 군에서 약간 더 낮았다(CT-P42 군과 EU-아일리아군에서 각각 18 명[10.4%] 및 32명[18.3%]). 시험 대상 눈에서 가장 빈번하게 보고된 안구 TEAE는 결막 출혈(CT-P42군과 EU-아일리아군에서 각각 2 명[1.2%] 및 4 명[2.3%])이었고, 그 다음으로 안구내압 증가(각각 2 명[1.2%] 및 3 명[1.7%])였다.

표 2.5-22: 시험 CT-P42 3.1 에서 PT 별로 어느 투여군에서든 최소 1%의 환자에서 보고된 시험 대상 눈에서의 안구 TEAE(안전성 분석군)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	CT-P42 (N=173)	EU-Eylea (N=175)
Total number of ocular TEAEs in the study eye, n	24	43
Total number of patients with ≥ 1 ocular TEAE in the study eye, n (%)	18 (10.4%)	32 (18.3%)
Eye disorders	9 (5.2%)	17 (9.7%)
Cataract subcapsular	0	2 (1.1%)
Conjunctival haemorrhage	2 (1.2%)	4 (2.3%)
Dry eye	0	3 (1.7%)
Eye pain	1 (0.6%)	2 (1.1%)
Eyelid irritation	1 (0.6%)	2 (1.1%)
Foreign body sensation in eyes	2 (1.2%)	1 (0.6%)
Visual acuity reduced	0	2 (1.1%)
Vitreous detachment	2 (1.2%)	1 (0.6%)
Vitreous floaters	2 (1.2%)	0
Investigations	2 (1.2%)	3 (1.7%)
Intraocular pressure increased	2 (1.2%)	3 (1.7%)

반대쪽 눈에서의 안구 TEAE

- 반대쪽 눈에서 최소 1 건의 안구 TEAE 를 경험한 환자 비율은 투여군 간에 유사했다(CT-P42 군과 EU-아일리아군에서 각각 25 명[14.5%] 및 29 명[16.6%]). 반대쪽 눈에서 가장 빈번하게 보고된 안구 TEAE 는 당뇨병성 망막부종(CT-P42 군과 EU-아일리아군에서 각각 9 명[5.2%] 및 13 명[7.4%])이었고, 그 다음으로 백내장(각각 2 명[1.2%] 및 2 명[1.1%]) 및 시력 감소(CT-P42 군에서 4 명[2.3%])였다.

표 2.5-23: 시험 CT-P42 3.1 에서 PT 별로 어느 투여군에서든 최소 1%의 환자에서 보고된 반대쪽 눈에서의 안구 TEAE(안전성 분석군)

SOC PT	CT-P42 (N=173)	EU-Eylea (N=175)
Total number of ocular TEAEs in the fellow eye, n	31	32
Total number of patients with ≥ 1 ocular TEAE in the fellow eye, n (%)	25 (14.5%)	29 (16.6%)
Eye disorders	19 (11.0%)	18 (10.3%)
Cataract	2 (1.2%)	2 (1.1%)
Diabetic retinal oedema	9 (5.2%)	13 (7.4%)
Eyelid irritation	0	2 (1.1%)
Posterior capsule opacification	2 (1.2%)	1 (0.6%)
Visual acuity reduced	4 (2.3%)	0
Vitreous haemorrhage	2 (1.2%)	0

비안구 TEAE

- 최소 1 건의 비안구 TEAE 를 경험한 환자 비율은 투여군 간에 유사했다(CT-P42 군과 EU아일리아군에서 각각 67 명[38.7%] 및 67 명[38.3%]). 가장 빈번하게 보고된 비안구 TEAE 는 고혈압(CT-P42 군과 EU-아일리아군에서 각각 9 명[5.2%] 및 10 명[5.7%])이었고, 그 다음으로 COVID-19(각각 6 명[3.5%] 및 7 명[4.0%])였다.

표 2.5-24: 시험 CT-P42 3.1 에서 PT 별로 어느 투여군에서든 최소 1%의 환자에서 보고된 비안구 TEAE(안전성 분석군)

SOC PT	CT-P42 (N=173)	EU-Eylea (N=175)
Total Number of non-ocular TEAEs, n	105	110
Total number of patients with ≥ 1 non-ocular TEAE, n (%)	67 (38.7%)	67 (38.3%)
Blood and lymphatic system disorders	3 (1.7%)	3 (1.7%)
Anaemia	3 (1.7%)	3 (1.7%)
Gastrointestinal disorders	0	2 (1.1%)
Diarrhoea	0	2 (1.1%)
General disorders and administration site conditions	2 (1.2%)	5 (2.9%)
Oedema peripheral	0	3 (1.7%)
Pyrexia	2 (1.2%)	2 (1.1%)
Infections and infestations	12 (6.9%)	11 (6.3%)
COVID-19	6 (3.5%)	7 (4.0%)
Influenza	1 (0.6%)	2 (1.1%)
Nasopharyngitis	5 (2.9%)	2 (1.1%)
Investigations	3 (1.7%)	2 (1.1%)
Blood creatine phosphokinase increased	2 (1.2%)	0
Blood glucose increased	2 (1.2%)	2 (1.1%)
Metabolism and nutrition disorders	12 (6.9%)	13 (7.4%)
Diabetes mellitus	3 (1.7%)	0
Diabetes mellitus inadequate control	3 (1.7%)	6 (3.4%)
Dyslipidaemia	1 (0.6%)	3 (1.7%)
Hyperglycaemia	2 (1.2%)	0

SOC PT	CT-P42 (N=173)	EU-Eylea (N=175)
Hyperkalaemia	3 (1.7%)	3 (1.7%)
Hyperlipidaemia	2 (1.2%)	1 (0.6%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	2 (1.1%)
Osteoarthritis	0	2 (1.1%)
Nervous system disorders	1 (0.6%)	2 (1.1%)
Carotid artery stenosis	1 (0.6%)	2 (1.1%)
Renal and urinary disorders	3 (1.7%)	2 (1.1%)
Chronic kidney disease	1 (0.6%)	2 (1.1%)
Proteinuria	2 (1.2%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (1.2%)	1 (0.6%)
Rhinorrhoea	2 (1.2%)	1 (0.6%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	6 (3.5%)	1 (0.6%)
Diabetic foot	6 (3.5%)	1 (0.6%)
Vascular disorders	9 (5.2%)	10 (5.7%)
Hypertension	9 (5.2%)	10 (5.7%)

3등급 이상 투여 후 발생 이상사례

- 대부분의 환자는 강도가 1 등급 또는 2 등급인 TEAE 를 경험했다. 최소 1 건의 AE 공통용어기준(CTCAE) 3 등급 이상의 TEAE 를 경험한 환자 수(%)는 CT-P42 군과 EU아일리아군에서 각각 27 명(15.6%) 및 25 명(14.3%)이었다. SOC 별로 가장 빈번하게 보고된 강도 3 등급 이상인 TEAE 는 눈 장애(각각 8 명[4.6%] 및 3 명[1.7%])였고, PT 별로 빈혈(각각 2 명[1.2%] 및 2 명[1.1%]) 및 고칼륨혈증(각각 2 명[1.2%] 및 2 명[1.1%])이었다.
- 시험 대상 눈에서 최소 1 건의 CTCAE 3 등급 이상 안구 TEAE 를 경험한 환자 수(%)는 CT-P42 군과 EU-아일리아군에서 각각 2 명(1.2%) 및 2 명(1.1%)이었다. 이러한 모든 사례는 강도가 3 등급이었고, 시험 대상 눈에서 4 등급 및 5 등급 안구 TEAE 는 보고되지 않았다. 어느 투여군에서도 1 명을 초과하는 환자에서 PT 별 시험 대상 눈에서의 3 등급 이상 안구 TEAE 는 보고되지 않았다. 이러한 사례 중 CT-P42 군에서 황반 허혈만 시험약과 관련 가능성이 있는 것으로 간주되었다.

표 2.5-25: 시험 CT-P42 3.1 에서 SOC 및 PT 별 시험 대상 눈에서의 3 등급 이상 안구 TEAE(안전성 분석군)

SOC PT	CT-P42 (N=173)	EU-Eylea (N=175)
Number of patients with ≥ 1 grade 3 or higher ocular TEAE in the study eye, n (%)[1]	**2 (1.2%)**	**2 (1.1%)**
Grade 3	2 (1.2%)	2 (1.1%)
Eye disorders	2 (1.2%)	2 (1.1%)
Macular ischaemia – Grade 3, Related	1 (0.6%)	0
Ulcerative keratitis – Grade 3, Unrelated	0	1 (0.6%)
Visual acuity reduced – Grade 3, Unrelated	0	1 (0.6%)
Visual impairment – Grade 3, Unrelated	1 (0.6%)	0

- 반대쪽 눈에서 최소 1 건의 CTCAE 3 등급 이상 안구 TEAE 를 경험한 환자 수(%)는 CT-P42 군과 EU-아일리아군에서 각각 6 명(3.5%) 및 1 명(0.6%)이었다. 반대쪽 눈에서 ≥ 1 건의 3 등급 이상 안구 TEAE 를 경험한 환자 비율은 EU-아일리아군보다 CT-P42 군에서 약간 더 높았으나, 전체 사례 수는 적었다. 또한 이러한 TEAE 는 모두 시험약과 관련이 없는 것으로 간주되었으며, 어느 투여군에서도 1 명을 초과하는 환자에서 PT 별 반대쪽 눈에서의 3 등급 이상 안구 TEAE 는 보고되지 않았다.
- CT-P42 군에서 1 명의 환자(0.6%)가 시험약과 관련이 없는 반대쪽 눈의 4 등급 안구 TEAE(백내장)를 경험했다. 어느 투여군에서도 반대쪽 눈에서 5 등급 안구 TEAE 는 보고되지 않았다.
- 최소 1 건의 CTCAE 3 등급 이상 비안구 TEAE 를 경험한 환자 수(%)는 CT-P42 군과 EU아일리아군에서 각각 20 명(11.6%) 및 22 명(12.6%)이었다. 가장 빈번하게 보고된 비안구 TEAE(3 등급 이상)는 빈혈(CT-P42 군

과 EU-아일리아군에서 각각 2 명[1.2%] 및 2 명[1.1%]) 및 고칼륨혈증(CT-P42 군과 EU-아일리아군에서 각각 2 명[1.2%] 및 2 명[1.1%])이었다.

- CT-P42 군에서 각 1 명의 환자(0.6%)가 4 등급(고칼륨혈증) 및 5 등급 TEAE(호흡곤란)를 경험했다. 이러한 TEAE 는 시험약과 관련이 없었다.

(3) 사망

- CT-P42 군의 만 62 세 백인 남성 환자 2005-0001 의 시험 대상 눈에 2021 년 10 월 26 일 시험약 첫 용량을 투여했고, 2021 년 11 월 22 일 시험약 마지막 용량을 투여했다. 마지막 투여 25 일 후 환자는 2021 년 12 월 17 일에 5 등급 호흡곤란 TESAE 를 경험했다. 2021 년 12 월 17 일 환자는 몸 상태가 좋지 않고 호흡곤란이 있어 시험기관에 내원할 수 없다고 말했다. 2021 년 12 월 29 일, 구급차는 환자가 집에서 사망한 것을 발견했다. 호흡곤란 사례는 시험자에 의해 시험약과 관련이 없고, 주사 절차와 관련이 없는 것으로 간주되었다. 사망 원인은 알려지지 않았으나, 시험자는 이 사례를 환자의 동반이환, 호흡곤란, 잠재적 COVID-19 감염(폐렴) 의심에 기인한 것으로 평가했다.

(4) 중대한 이상사례

- 전반적으로, 최소 1 건의 TESAE 를 경험한 환자 비율은 제 24 주까지 투여군 간에 유사했다(CT-P42 군과 EU-아일리아군에서 각각 10 명[5.8%] 및 8 명[4.6%]). 모든 TESAE 는 비안구 TESAE 였다. 가장 빈번하게 보고된 비안구 TESAE 는 당뇨병성 족부병변(CT-P42 군과 EU아일리아군에서 각각 2 명[1.2%] 및 1 명[0.6%])이었고, 어떤 투여군에서도 PT 별로 1 명을 초과하는 환자에서 보고된 추가 TESAE 는 없었다.
- 이러한 사례 중 CT-P42 군에서 보고된 3 등급 심근경색 TESAE 만 시험약과 관련이 있는 것으로 간주되었다. 이 사례는 마지막 투여 후 4 일 시점에 발생했으며, 약물(클로스원 캡슐) 및 비약물(경피적 관상동맥 중재) 치료 후 해소되었다. 다른 모든 TESAE 는 시험약과 관련이 없는 것으로 간주되었다 CT-P42 군에서 1 명(0.6%)의 환자에 대해 보고된 5 등급 호흡곤란(환자 2005-0001) TEAE 를 제외하고, 모든 TESAE 는 강도가 CTCAE 2 등급 또는 3 등급이었다(환자 2005-0001).

(5) 시험약 중단을 초래한 투여 후 발생 이상사례

- 각 투여군에서, 3 명(1.7%)의 환자가 24 주까지 시험약 중단을 초래한 최소 1 건의 TEAE를 경험했다. 이 중, 시험약 중단을 초래한 대부분의 TEAE 는 시험 대상 눈에서 2 건의 안구 TEAE 를 제외하고 비안구 TEAE 였다. 시험약과 관련이 있는 것으로 간주된 시험약 중단을 초래한 TEAE 는 CT-P42 군의 1 명(0.6%)의 환자(황반 허혈, 3 등급)에서 보고되었고 아일리아군에서는 보고되지 않았다.

표 2.5-29: 시험 CT-P42 3.1 에서 SOC 및 PT 별로 시험약 중단을 초래한 TEAE(안전성 분석군)

SOC PT	CT-P42 (N=173)	EU-Eylea (N=175)
Number (%) of patients with ≥ 1 ocular TEAE in study eye leading to study drug discontinuation	**1 (0.6%)**	**1 (0.6%)**
Eye disorders	**1 (0.6%)**	**1 (0.6%)**
Age-related macular degeneration- Grade 1, Unrelated	0	1 (0.6%)
Macular ischaemia- Grade 3, Related	1 (0.6%)	0
Number (%) of patients with ≥ 1 ocular TEAE in fellow eye leading to study drug discontinuation	**0**	**0**
Number (%) of patients with ≥ 1 non-ocular TEAE leading to study drug discontinuation	**2 (1.2%)**	**2 (1.1%)**
Cardiac disorders	**0**	**1 (0.6%)**
Cardiac failure- Grade 3, Unrelated	0	1 (0.6%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**0**	**1 (0.6%)**
Osteoarthritis- Grade 3, Unrelated	0	1 (0.6%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**1 (0.6%)**	**0**
Dyspnoea- Grade 5, Unrelated	1 (0.6%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	**1 (0.6%)**	**0**
Diabetic foot- Grade 2, Unrelated	1 (0.6%)	0

(6) 특별 관심대상 이상사례

① 동맥 혈전색전성 사례

- CT-P42 군과 EU-아일리아군에서 각 3 명(1.7%)의 환자가 최소 1 건의 비안구 사례인 ATE를 경험했다. ATE 로 분류된 모든 TEAE 는 CT-P42 군에서 1 건의 증례(심근경색)를 제외하고 시험약과 관련이 없는 것으로 간주되었다. ATE 로 분류된 가장 빈번하게 보고된 TEAE 는 경동맥 협착이었다(CT-P42 군과 EU-아일리아군에서 각각 1 명[0.6%] 및 2 명[1.1%]).
- ATE 로 분류된 총 7 건의 TEAE 중, EU-아일리아군의 2 명의 환자에서 보고된 2 건의 경동맥 협착 사례를 제외하고, 5 명의 환자에서 5 건의 TEAE 가 TESAE 로 보고되었다.

표 2.5-30: 시험 CT-P42 3.1 에서 상관성 및 강도별 동맥 혈전색전성 사례로 분류된 TEAE(안전성 분석군)

SOC PT	CT-P42 (N=173)	EU-Eylea (N=175)
Total number of ATEs, n	**3**	**4**
Number of patients with ≥ 1 ATE, n (%)	**3 (1.7%)**	**3 (1.7%)**
Related	1 (0.6%)	0
Grade 3	1 (0.6%)	0
Unrelated	2 (1.2%)	3 (1.7%)
Grade 3	1 (0.6%)	3 (1.7%)
Grade 5	1 (0.6%)	0
Cardiac disorders	1 (0.6%)	0
Myocardial infarction - Grade 3, related	1 (0.6%)	0
Nervous system disorders	1 (0.6%)	2 (1.1%)
Carotid artery stenosis - Grade 3, unrelated	1 (0.6%)	2 (1.1%)
Cerebral infarction - Grade 3, unrelated	0	1 (0.6%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0.6%)	0
Dyspnoea - Grade 5, unrelated	1 (0.6%)	0
Vascular disorders	0	1 (0.6%)
Peripheral artery occlusion - Grade 3, unrelated	0	1 (0.6%)

② IVT 주사와 관련된 TEAE

- 전반적으로, IVT 주사와 관련된 최소 1 건의 TEAE 를 경험한 환자 비율은 제 24 주까지 투여군 간에 유사했다(CT-P42 군과 EU-아일리아군에서 각각 8 명[4.6%] 및 14 명[8.0%]).
- IVT 주사와 관련된 모든 TEAE 는 2 명의 환자(EU-아일리아군에서 반대쪽 눈의 안구 TEAE 및 비안구 TEAE 에 대해 각 1 명의 환자)를 제외하고 시험 대상 눈의 안구 TEAE 였다.
- 시험 대상 눈에서 IVT 주사와 관련된 최소 1 건의 안구 TEAE 를 경험한 환자 비율은 CT-P42 군(8 명[4.6%])과 EU-아일리아군(13 명[7.4%])에서 유사했다. 대부분의 사례는 시험약과 관련이 없었으며, 시험약 관련 사례를 경험한 환자 비율은 투여군 간에 유사했다(CT-P42 군과 EU-아일리아군에서 각각 2 명[1.2%] 및 2 명[1.1%]).
- 시험 대상 눈에서 IVT 주사와 관련하여 가장 빈번하게 보고된 안구 TEAE 는 결막 출혈이었다(CT-P42 군과 EU-아일리아군에서 각각 1 명[0.6%] 및 4 명[2.3%]).
- EU 아일리아군의 1 명(0.6%)의 환자에서 반대쪽 눈의 IVT 주사와 관련된 2 건의 안구 TEAE 가 보고되었다. 유리체 부유물(1 등급) 및 안구내압 증가(2 등급)를 포함한 TEAE 는 시험약과 관련이 없다.
- EU 아일리아군에서 IVT 주사 절차와 관련이 있는 비안구 TEAE 1 건(고혈압)만 보고되었으며(1 명[0.6%]), 이 증례는 시험약과 관련이 없는 것으로 간주되었다.

(7) 특수 집단에서 안전성

- DME 환자에서 CT-P42의 전체 안전성 프로파일은 연령, 인종, 성별 하위군에서 EU아일리아의 전체 안전성 프로파일과 일반적으로 유사했다. 만 65세 이상의 환자에서 최소 1건의 TEAE를 경험한 EU-아일리아군의 환자 비율은 CT-P42군보다 약간 더 높았지만(CT P42군과 EU-아일리아군에서 각각 33명[45.8%] 및 46명[57.5%]), 대다수의 TEAE는 시험약과 관련이 없었으며 시험약과 관련된 TEAE는 투여군 간에 유사했다(CT-P42군과

EU-아일리아군에서 각각 2명[2.8%] 및 2명[2.5%]). 기관계 분류(SOC) 전반에서 TEAE를 보고한 환자 분포는 세 분석의 모든 하위군에서 CT-P42군과 EU-아일리아군 간에 일반적으로 유사했다.

표 2.5-33: DME 환자를 대상으로 한 시험 CT-P42 3.1 에서 연령 하위군별 TEAE 개요(안전성 분석군)

	Age: < 65		Age: ≥ 65	
	CT-P42 (N=101)	EU-Eylea (N=95)	CT-P42 (N=72)	EU-Eylea (N=80)
Total number of TEAEs, n	103	90	55	87
Number of patients with ≥ 1 TEAE, n (%)	54 (53.5%)	48 (50.5%)	33 (45.8%)	46 (57.5%)
Related TEAE	4 (4.0%)	1 (1.1%)	2 (2.8%)	2 (2.5%)
Grade 3 or higher TEAE	16 (15.8%)	12 (12.6%)	11 (15.3%)	13 (16.3%)
TESAE	6 (5.9%)	3 (3.2%)	4 (5.6%)	5 (6.3%)
TEAE leading to study drug discontinuation	2 (2.0%)	1 (1.1%)	1 (1.4%)	2 (2.5%)

표 2.5-34: DME 환자를 대상으로 한 시험 CT-P42 3.1 에서 인종 하위군별 TEAE 개요(안전성 분석군)

	Asian		White	
	CT-P42 (N=61)	EU-Eylea (N=63)	CT-P42 (N=112)	EU-Eylea (N=112)
Total number of TEAEs, n	50	48	108	129
Number of patients with ≥ 1 TEAE, n (%)	27 (44.3%)	30 (47.6%)	60 (53.6%)	64 (57.1%)
Related TEAE	4 (6.6%)	1 (1.6%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)
Grade 3 or higher TEAE	8 (13.1%)	8 (12.7%)	19 (17.0%)	17 (15.2%)
TESAE	2 (3.3%)	2 (3.2%)	8 (7.1%)	6 (5.4%)
TEAE leading to study drug discontinuation	2 (3.3%)	1 (1.6%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)

표 2.5-35: DME 환자를 대상으로 한 시험 CT-P42 3.1 에서 성별 하위군별 TEAE 개요(안전성 분석군)

	Male		Female	
	CT-P42 (N=106)	EU-Eylea (N=97)	CT-P42 (N=67)	EU-Eylea (N=78)
Total number of TEAEs, n	97	108	61	69
Number of patients with ≥ 1 TEAE, n (%)	52 (49.1%)	54 (55.7%)	35 (52.2%)	40 (51.3%)
Related TEAE	3 (2.8%)	2 (2.1%)	3 (4.5%)	1 (1.3%)
Grade 3 or higher TEAE	21 (19.8%)	9 (9.3%)	6 (9.0%)	16 (20.5%)
TESAE	7 (6.6%)	3 (3.1%)	3 (4.5%)	5 (6.4%)
TEAE leading to study drug discontinuation	3 (2.8%)	1 (1.0%)	0	2 (2.6%)

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 적응증 외삽

- 바이오시밀러 생물학적 약물에 대한 정보 및 제출 요건에 관한 캐나다 가이드라인(캐나다 보건부, 2022) (Requirements for Biosimilar Biological Drugs (Health Canada, 2022)) 및 FDA 지침 참조 제품에 대한 생물학적 동등성 입증 시 과학적 고려 사항(FDA, 2015) (Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product (FDA, 2015))에 따라, ㈜셀트리온은 대조 의약품과 비교하여 품질, MoA, pK, 생체 내 분포, 예상되는 독성의 잠재적 차이, 이와 관련하여 중요할 수 있는 기타 모든 인자를 조사하여 승인을 희망하는 각 적응증 및 환자 모집단에 대해 완건한 과학적 근거를 제시했다. 이러한 자료는 승인을 희망하는 모든 적응증과 관련하여 CT-P42의 품질, 유효성, 안전성, 면역원성이 아일리아와 매우 유사함을 뒷받침하는 설득력있는 증

거를 제공한다.

- 애플리버셉트는 망막의 내피 세포 표면에 존재하는 VEGFR(VEGFR-1 및 VEGFR-2)에 대한 가용성 단백질 디코이 역할을 한다. 애플리버셉트는 천연 혈관신생 경쟁자(VEGFR-1 및 VEGFR 2)보다 훨씬 더 큰 친화력으로 VEGF-A 및 PlGF에 우선적으로 결합한다. 이러한 메커니즘을 통해 애플리버셉트는 VEGFR-2의 리간드 유도 이합체화를 방지하여 세포 내 티로신 키나아제 도메인의 다운스트림 활성화가 병적 혈관신생을 억제하는 것을 방지한다.
- 애플리버셉트는 내피 증식, 혈관 투과성 및 신생혈관 형성을 방지하는 VEGFR에 대한 억제 효과를 발휘한다. 다른 VEGF 억제제와 비교할 때, 애플리버셉트는 VEGF에 대해 적어도 200배 더 높은 친화성을 갖는 것으로 보이며, 이는 IVT 애플리버셉트 요법을 받는 환자의 최적의 치료 결과임을 설명한다. (Adams et al., 2022).
- 발표된 문헌 전체와 Eylea에 대한 이전 캐나다 보건부 리뷰를 기반으로, VEGF-A 및 PlGF에 대한 결합은 아일리아가 승인된 모든 적응증 (습성 AMD, 중심 망막정맥폐쇄(CRVO), 망막분지정맥폐쇄(BRVO), DME 및 근시성 맥락막 혈관신생(CNV))에 대한 애플리버셉트의 주요 MoA로 간주된다.
- 모집단 PK 분석의 결과는 애플리버셉트의 전신 노출 및 PK 프로파일이 습성 AMD, CRVO, BRVO, DME 및 근시 CNV에서 유사하다는 것을 입증했으며, 이는 IVT 후 애플리버셉트의 배치에 질병 관련 차이가 없음을 시사한다. 습성 AMD, RVO 및 DME 환자에게 Eylea를 눈당 2mg IVT 투여한 후, 혈장 내 자유 애플리버셉트의 평균 Cmax는 각각 0.02μg/mL(범위: 0~0.054μg/mL), 0.05μg/mL (범위: 0 ~ 0.081 μg/mL) 및 0.03 μg/mL (범위: 0 ~ 0.076 μg/mL), 였으며, 1 ~ 3일 내에 도달했다. 자유 애플리버셉트 혈장 농도는 모든 환자에서 투여 후 2주 동안 검출할 수 없었다. 자유 애플리버셉트는 4주마다 유리체내로 반복 투여했을 때 혈장에 축적되지 않았다(Eylea PM; Eylea USPI; Eylea SmPC).
- 애플리버셉트로 인한 안구 및 비안구 전신 AE의 발생률 및 유형은 일반적으로 승인된 적응증에서 유사하다. 안구 AE에서, 아일리아를 투여받은 환자에서 보고된 가장 흔한 이상반응(아일리아를 투여받은 환자의 최소 5%에서)은 결막 출혈, 눈 통증, 백내장, 유리체 박리, 유리체 부유물 및 안압 상승이다. 비안구 전신 AE의 경우, 아일리아를 눈에 주사한 후 혈관을 막는 혈전의 이론적인 위험이 있다. 그러나 습성 AMD, CRVO, BRVO, DME 및 근시성 CNV 환자를 대상으로 한 Eylea 임상 시험에서 ATE 발생률이 낮았다. 적응증 전반에 걸쳐, 애플리버셉트로 처리된 그룹과 각각의 대조 그룹 간에 눈에 띄는 차이는 관찰되지 않았다(Eylea PM; Eylea USPI; Eylea SmPC).
- 애플리버셉트는 IVT 투여 시 안구 구획에서 100% 생체 이용 가능하지만 소량의 약물이 전신 순환계로 침투할 수 있으며 잠재적으로 면역원성을 유발할 수 있다. 따라서 면역원성의 리스크는 아일리아 임상 연구에서 광범위하게 평가되었다. 습성 AMD, CRVO, BRVO, DME 및 근시성 CNV 연구에서 아일리아에 대한 치료 전 면역 반응성 발생률은 치료군 전체에서 약 1%~3%였다. 24-100주 동안 아일리아를 투여한 후 아일리아에 대한 항체가 비슷한 비율의 환자에서 검출되었다. 면역 반응이 있는 환자와 없는 환자 간에 유효성이나 안전성에는 차이가 없었다. 또한, 애플리버셉트의 PK에 대한 면역반응성의 식별 가능한 영향은 없었다(Eylea PM; Eylea SmPC; Eylea USPI).
- 애플리버셉트의 근본적인 MoA는 승인된 모든 적응증에 대해 환자에서 VEGF-A 및 PlGF의 중화에 의존하며, 애플리버셉트의 PK, 안전성 및 면역원성은 다른 적응증 사이에서 다른 프로파일을 나타내지 않는다.
- 문헌 외에도 외삽에 대한 증거는 CT-P42가 모든 품질 특성에 대해 아일리아와 매우 유사하다는 결정적인 결론을 내리는 광범위한 물리화학적 및 생물학적 유사성 연구 결과를 기반으로 한다. 관찰된 모든 사소한 차이는 문헌 및 셀트리온의 실험 데이터에 근거를 기반으로 임상적 관련성이 있는 것으로 간주되지 않는다. 이는 CT-P42와 EU-아일리아 간에 임상적으로 유의미한 차이가 없는 것으로 밝혀진 임상 프로그램에 의해 더욱 뒷받침된다.
- 다양한 분석 형식을 사용하는 광범위한 생물학적 분석은 CT-P42와 EU-아일리아가 모든 추정 메커니즘을 대표

하는 생물학적 및 기능적 활성에 대해 높은 유사성을 갖는다는 것을 보였다.

- 애플리버셉트의 PK, 유효성, 면역원성 및 안전성 특성은 광범위하게 연구되었으며 승인된 적응증 전체에서 일관된 것으로 나타나 CT-P42 개발 중에 얻은 생물학적 동등성 데이터를 모든 적응증에 외삽하는 것을 정당화한다. 이는 CT-P42 임상 시험의 DME 환자에서 유사한 PK, 유효성, 안전성 및 면역원성 프로파일을 보여주는 임상적 유사성에 의해 추가로 입증된다.
- MoA, 구조 분석, 기능 분석 및 PK, 유효성, 안전성과 면역원성의 임상적 생물학적 유사성을 포함한 포괄적인 비교 가능성을 기반으로, ㈜셀트리온은 아일리아가 캐나다에서 승인된 모든 적응증에 대한 외삽을 뒷받침할 충분한 과학적 증거가 있다고 간주한다.

6.5.5. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 심사자 종합의견 참조

6.5.6. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 심사자 종합의견 참조

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 심사자 종합의견 참조

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 국외 허가사항 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목과의 허가사항 비교

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)셀트리온	허가일	24.05.29
제품명	아이덴젤트프리필드시린지(애플리버셉트)	위해성관리계획 번호	v1.0
주성분 및 함량	1) 아이덴젤트주사(애플리버셉트) 1 바이알(0.283 밀리리터) 중 애플리버셉트 11.32 밀리그램 2) 아이덴젤트프리필드시린지(애플리버셉트) 1 프리필드시린지(0.182 밀리리터) 중 애플리버셉트 7.28 밀리그램		
효능·효과	1. 신생혈관성 (습성) 연령 관련 황반변성의 치료 2. 망막정맥폐쇄성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료(망막중심정맥폐쇄 또는 망막분지정맥폐쇄) 3. 당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 4. 병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
안구내염(감염성 기원으로 추정되는)	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동	· 첨부문서 · 환자용 사용설명서 · 전문가용 설명자료
안구 내 염증		
일과성 안구 내압 증가		
망막 색소 상피 열상		
백내장(외상성 기원)		
2. 중요한 잠재적 위해성		
투약 오류	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동	· 전문가용 설명자료
허가 외 사용 및 오용		
배아 발생독성		· 첨부문서 · 환자용 사용설명서 · 전문가용 설명자료
3. 중요한 부족정보		
-	-	-