안전성·유효성 심사결과

(□최초, ■변경)

허가일 : 2013년 10월 28일

담당자	연구관	과 장
김은정	송치원	최영주

① 회 사 명	바이엘코리아(주), 대표자: 닐스헤스만	② 문서번호	20130090781 20130090806
③ 제 품 명	아일리아주사(애플리버셉트) 아일리아프리필드시린지(애플리버셉트)	④ 구분	전문
⑤ 원료약품분량 (주성분)	주사: 1바이알(0.278ml) 중 애플리버셉트 11.120mg PFS: 1프리필드시린지(0.165ml) 중 6.600mg		
⑥ 성 상	주사 : 무색-연한 황색의 투명한 액이 무색투명한 유리 바이알에 든 주사제 PFS : 무색-연한 황색의 투명한 액이 무색투명한 유리 시린지에 든 주사제		
⑦ 신청효능·효과	(기허가사항과 동일) 2.중심망막정맥폐쇄성 황반부종의 치료		
⑧ 신청용법·용량	(기허가사항과 동일) 1. 신생혈관성 (습성) 연령 관련 황반변성의 치료 (기허가사항과 동일) 2. 중심망막정맥폐쇄성 황반부종의 치료 이 약의 투여량은 2mg(이 약 50μL와 동일)이다. 처음 주사 후, 1달에 1회 주사한다. 주사 간격은 1개월 미만이 되어서는 안된다. 시력 및 해부학적 검사(visual and anatomic outcomes)를 1개월 간격으로 3회 평가하여 안정될 때까지 주사한다. 만약 이 약을 처음 3회 연속 주사해도 개선이 나타나지 않는 경우 더 이상의 치료는 권고되지 않는다. 주사를 지속해야 하며 필요하다면 주사 간격은 시력 및 해부학적 검사결과(visual and anatomic outcomes)에 근거하여 연장될 수 있다. 통상적으로, 주사를 위한 방문 시에 모니터링을 한다.		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	제조일로부터 24개월, 밀봉용기, 냉장보관		
⑩ 기원 및 개발경위	FDA : 2012년 9월 21일 추가승인 (협력사 리제네론사) EMEA : EU-SmPC(2013.09.03) 제출함		

<table>
<tr><td>⑪ 약리작용기전</td><td>VEGF Trap은 혈류 내와 혈관 외강 내에서 순환하는 VEGF와 PLGF에 결합하여 이들을 불활성화하는, 특이적이고 친화성 높은 길항제임</td></tr>
<tr><td>⑫ 국내외
사용현황</td><td><table><tr><td rowspan="3">허가일</td><td>한국</td><td>2013.03.20</td></tr><tr><td>미국</td><td>2011.11.18</td></tr><tr><td>유럽</td><td>2012.11.22</td></tr></table>신청 내용 EMEA/EU-SmPC(2013.09.03) 변경</td></tr>
<tr><td>⑬ 관련조항</td><td>생물학적제제 등의 품목허가·심사규정
(식품의약품안전청 고시 제2013-2호, 2013.01.16)</td></tr>
<tr><td>⑭ 검토결과</td><td>적합</td></tr>
<tr><td colspan="2">붙임 1. 안전성·유효성 검토요약 보고서</td></tr>
</table>

(붙임 1) 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록>

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전청고시 제2013-2호, 2013.1.16) 제23조 [별표1] 2) 당해품목 허가변경

1. 새로운 효능·효과
2. 새로운 용법·용량

구분 \ 자료번호	자료번호	1	2															3						4						5				6		7	8
			가								나							가			나																	
			(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
제출자료																																					
1)		○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○
2)		○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	△	×	○	×	○	○
제출여부		○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○
		5. 허가시 자료로 갈음함																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합 검토의견]

- 중심 망막 정맥 폐색에 따른 황반부종 환자에서 아일리아주 투여로 글자 개선과 중심 망막 두께의 감소 효과를 확인하였음.
- 아일리아주에 효과가 있는 환자의 대부분(60/62명, 64/66명)은 3번째 투여 후 15글자의 시력개선이 보였으며 이는 3회 주사로 최대의 시력 향상이 있으며 그 후는 시력과 해부학적 검사 결과에 따라 투여할 수 있을 것임.
- 이번 허가 변경은 CRVO의 효능·효과와 용법·용량의 추가를 신청하였으며, 제출된 3상 임상시험들의 결과로 신청사항의 타당성이 인정됨.
- 안전성 자료를 추가적으로 업데이트하였음.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- VEGF (vascular endothelial growth factor) Trap-Eye는 Regeneron Pharmaceuticals, Inc.에서 발견하였으며, VEGF의 과발현 및 이에 따른 망막으로의 혈관 누출로 특징지어지는 안구 혈관 질환에 대한 새로운 치료제로 Bayer Pharma와 함께 개발되었음.
- 중심 망막 정맥 폐색(Central retinal vein occlusion, CRVO) 후의 황반부종이 망막의 비후화와 부종으로 인해 시력 소실을 초래함.
- 전 세계에 약 250 만 명의 환자가 있는 것으로 추정되며 CRVO의 유병률 (및 발생률)은 연령 증가와 관련있음. 망막 정맥 폐색은 50 세 미만에서는 드물게 관찰되지만, 80 세 이상에서는 5 %까지 환자가 증가하며 환자 성별에 따른 유병률을 보고한 모든 연구에서, CRVO의 유병률은 남녀간에 유사한 것으로 보고됨. 민족 그룹 간의 알려진 차이는 없음.
- VEGF Trap-Eye는 CRVO 후의 황반부종 발생에 중요한 요소인 VEGF- 및 PLGF-중재의 병리적인 망막 혈관 과투과성에 길항함.

1.2. 약리작용기전

- 혈류 내와 혈관 외강 내에서 순환하는 VEGF와 PLGF에 결합하여 이들을 불활성화하는, 특이적이고 친화성 높은 길항제

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집

- 임상시험성적자료 : 2개의 중요한 3상 임상시험(추가적으로 4개의 연장시험)을 제출함.

연번	단계	시험번호	디자인	대상질환	피험자 수 (N)	용법용량	결과
1	3	A52377 (Galileo)	무작위 이중맹검 위약대조 다기관	CRVO에 이차적인 황반 부종 피험자	177	• 4주마다 • 2mg 유리체 투여	• 24주에 치료군(60.2%)이 위약군(22.1%)에 비해 15글자 이상의 개선에 더 효과적임.
2	3	A59664 (Galileo)	연장시험 (24-52주동안)		177	• 필요시 투여 • 2mg 유리체 투여	• 52주에 치료군(60.2%)이 위약군(32.4%)에 비해 15글자 이상의 개선에 더 효과적임.
3	3	r_8733 (Copernicus)	무작위 이중맹검 위약대조 다기관	CRVO에 이차적인 황반 부종 피험자	189	• 4주마다 • 2mg 유리체 투여	• 24주에 치료군(56.1%)이 위약군(12.3%)에 비해 15글자이상의 개선에 더 효과적임.
4	3	r_8734 (Copernicus)	연장시험 (24-52주동안)		189	• 필요시 투여 • 2mg 유리체	• 24주에 치료군(55.3%)이 위약군(30.1%)에 비해 15글자 이상의 개선에 더 효과적임.

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>투여</td><td></td></tr>
<tr><td>5</td><td>3</td><td>r_8742
(Copernicus)</td><td>연장시험
(52-100주동안)</td><td></td><td>189</td><td>• 필요시 투여
• 2mg 유리체 투여</td><td>• 100주에 치료군(49.1%)이 위약군(23.3%)에 비해 15글자이상의 개선에 더 효과적임.
100 주의 유효성 결과 변수 개요 (전체 분석 세트)
<table>
<tr><th>결과 변수</th><th>허위 + PRN</th><th>VEGF Trap-Eye 2Q4 + PRN</th><th>차이 VEGF Trap-Eye 2Q4 +PRN - 허위 + PRN (95% CI)</th><th>p 값</th></tr>
<tr><td>제 100 주에 BCVA에서 최소 15 글자 증가한 피험자 비율, n (%)</td><td>17 (23.3 %)</td><td>56 (49.1 %)</td><td>26.7 (13.1, 40.3) [1]</td><td>0.0003 [3]</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>6</td><td></td><td>ph-36935
(Galileo)</td><td>연장시험
(52-76주동안)</td><td>CRVO에 이차적인 황반 부종 피험자</td><td>177</td><td>• 2mg 유리체 투여</td><td>- 0-24주 : 위약 또는 VTE2Q4
- 24-52 : 위약 또는 VTE2Q4+PRN
- 52주이후 : 위약 +VTE PRN 또는 VTE2Q4 +PRN
VTE2Q4 : 4주마다 2mg을 유리체투여
PRN : 필요시 투여
• 76주에 치료군(57.3%)이 위약군(29.4%)에 비해 15글자 이상의 개선에 더 효과적임.</td></tr>
</table>

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- FDA 품목허가(2011.11.18)
- EMA 품목허가(2012.11.22)
- EU-SmPC (2013.09.03)

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

- 루센티스주와 허가사항 비교