의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2023.05.04.</td><td>접수번호</td><td>20230037114</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">바이엘코리아(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">아일리아주8밀리그램(애플리버셉트)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">애플리버셉트</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 바이알
함량 : 1 바이알(0.263 밀리리터) 애플리버셉트 30.1 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2024.04.03.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국 : 2023.08.18.
유럽 : 2024.01.05.</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>박지혜 심사원, 이내리 연구관, 오정원 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 방주연 심사원(최경민 주무관), 진미령(도희정) 연구관, 김호정 과장(오우용 연구관(과장 직무대리))
(기시) 김효진 주무관, 진미령(도희정) 연구관, 김호정 과장(오우용 연구관(과장 직무대리))</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP
담당자</td><td>류정임 심사원, 한연해 사무관, 안광수 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

1. 신생혈관성 (습성) 연령 관련 황반 변성의 치료 2. 당뇨병성 황반 부종에 의한 시력 손상의 치료

○ 용법·용량

이 약은 유리체 내 주사로 투여되어야 한다. 이 약 투여 시 자격을 갖춘 유리체 내 주사 경험이 있는 의사에 의해 투여되어야 한다. 유리체 내 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. 유리체 내 주사 직후, 환자의 안구 내압 상승을 모니터링 해야 한다. 적절한 모니터링은 시신경 유두 관류(perfusion of optic nerve head) 조사 또는 안구 내압 측정법(tonometry)으로 이루어질 수 있다. 필요한 경우, 무균 천자술(sterile paracentesis)을 실시할 수 있어야 한다. 유리체 내 주사 후 환자에게 안구내염[예: 눈 통증, 눈 충혈, 광선 공포증(photophobia), 시야 흐림(blurring of vision)]을 시사하는 증상이 있으면 지체 없이 보고하도록 지시하여야 한다. 각 바이알은 한쪽 눈 치료에만 사용해야 한다. 이 약의 정확한 투여를 위해 사용상의 주의사항 11. 적용상의 주의를 참고한다. 주사 후 사용하지 않은 제품 또는 폐기물은 규정에 따라 폐기한다. 이 약의 권장용량은 8 mg (이 약 0.07 mL와 동일) 이다. 신생혈관성 (습성) 연령 관련 황반 변성과 당뇨병성 황반 부종 적응증에 대한 용법・용량은 동일하다. 이 약은 첫 3개월 동안 매월 1회 주사하고 이후 시력 및/또는 해부학적 검사결과에 대한 의사의 판단에 근거하여 투여간격을 최대 매 16주로 연장할 수 있다. 그 이후에 안정적인 시력 및/또는 해부학적 검사결과를 유지하며 treat-and-extend 용량 요법을 통해 투여 간격을 최대 20주까지 연장할 수 있다(사용상의 주의사항 14. 전문가를 위한 정보 중 3) 임상적 유효성 및 안전성 항 참조). 20주보다 긴 투여 간격에 대한 자

료는 제한적이다.
시력 및/또는 해부학적 검사결과가 악화되는 경우, 의사의 판단에 따라 치료 간격은 단축되어야 한다. 유지 요법의 최소 투여 간격은 8주로 한다.
이 약을 4주 투여 간격으로 3회를 초과하여 연속으로 투여한 경우는 연구되지 않았다(사용상의 주의사항 14. 전문가를 위한 정보 참조).
모니터링 방문 일정은 환자의 반응에 근거하여 의사의 판단에 따라 결정되어야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

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

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 유리체 내 주사 관련

이 약을 포함하여, 유리체 내 주사는 안구내염, 안구 내 염증(intraocular inflammation), 열공 망막 박리, 망막 열공 및 의인 외상성 백내장과 관련되어 있다(3. 이상사례 참조). 이 약을 투여할 때 적절한 무균 주사법을 이용해야 한다.
안구내염이 의심되거나 상기 언급한 사례가 의심되는 증상이 있을 시 지체없이 보고하도록 환자를 교육해야 하고, 적절히 관리되어야 한다.

2) 안구 내압 증가

이 약을 포함하여, 유리체 내 주사는 투여 후 60분 이내에 안구 내압의 증가가 나타났다(3. 이상사례 참조). 따라서 안구 내압과 시신경 유두 관류(perfusion of optic nerve head) 모두를 모니터링 해야 하며 적절히 관리되어야 한다. 녹내장이 잘 조절되지 않는 환자에서는 특별한 주의가 필요하다(안구 내압이 30 mmHg 이상일 때는 이 약을 투여하지 않는다).

3) 동맥 혈전 색전증 사건(Arterial thromboembolic events, ATE)

이 약을 포함하는 VEGF 억제제의 유리체 내 주사 후 동맥 혈전색전증 사건을 포함한 전신 이상사례가 보고되었으며 이론적으로 VEGF 억제제에 의해 나타날 수 있는 이상사례이다.

3. 이상사례

1) 안전성 프로파일 요약

3건의 2상/3상 임상시험에서 안전성군은 이 약을 투여한 환자 1,217명으로 구성되었

다.
이 약의 유리체 내 주사 1,900건 중 1건 미만에서 주사 절차와 관련된 중대한 약물이상반응이 발생했으며 안구 내압 증가, 망막 열상이 포함되었다(2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 참조). 이 약을 투여받은 환자의 최소 2%에서 가장 빈번하게 관찰된 약물이상반응은 백내장(4.0%), 유리체 부유물(3.5%), 결막 출혈(3.1%), 유리체 박리(2.9%) 및 안압 상승 (2.4%)이었다.
임상시험 CANDELA, PULSAR 및 PHOTON에서 관찰된 안전성 프로파일은 이 약과 아일리아 2 mg을 투여받은 환자에서 그리고 신생혈관성 연령 관련 황반 변성(nAMD)과 당뇨병성 황반 부종(DME) 환자에서 유사했다.
2) 약물이상반응 표
아래의 안전성 데이터는 이 약의 신생혈관성 연령 관련 황반 변성(nAMD) 및 당뇨병성 황반 부종(DME) 적응증에 대한 2상/3상 임상시험에서 보고된 주사 절차 또는 이 약과 타당한 인과관계의 가능성이 있는 모든 약물이상반응을 포함한다.
약물이상반응은 기관계 분류에 따라 분류되었으며 빈도는 다음 기준에 의해 정의하였다:
매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/100 ~ < 1/10), 흔하지 않게(≥ 1/1,000 ~ < 1/100), 드물게(≥ 1/10,000 ~ < 1/1,000)
각 빈도 그룹에서 약물이상반응의 정도가 심한 것부터 순서대로 나열하였다.

표 1. 2상/3상 임상시험에서 이 약을 투여받은 nAMD 또는 DME 환자에서 보고된 모든 투여 관련 약물이상반응

기관	흔하게	흔하지 않게	드물게
면역계 장애		과민반응*	
눈 장애	백내장	망막 박리	실명
	안구 내압 증가	망막 열상	포도막염
	유리체 부유물	망막 색소 상피 열상	눈꺼풀 부종
	유리체 박리	망막 색소 상피 박리	주사 부위 자극
	유리체 출혈	홍채염	각막 부종
	망막 출혈	홍채 섬모체염	
	시력 저하	유리체염	
	눈 통증	피질 백내장	
	결막 출혈점상 각막염	핵성 백내장	
		피막하 백내장	
		각막 미란	
		각막 찰과상	
		시야 흐림	
		주사 부위 통증	
		눈 이물감	

		눈물 분비 증가 주사 부위 출혈 결막 충혈	

* 과민반응 보고에는 발진, 소양증, 두드러기가 포함되었다.

3) 다음과 같은 아일리아 2 mg의 약물이상반응이 이 약에서도 예상된다고 간주되나 이 약의 임상시험에서 보고되지는 않았다:
안 충혈, 망막 변성, 눈의 이상 감각, 수정체 혼탁, 각막 내피 결손, 전방 발적, 눈꺼풀 자극, 안구내염, 외상성 백내장, 전방축농, 중증 아나필락시스/아나필락시스양 반응.

4. 일반적 주의

1) 동맥 혈전 색전증 사건
동맥 혈전 색전증 사건(ATEs)은 VEGF의 전신 억제와 잠재적으로 관련성이 있는 이상사례이다. 이론적으로 VEGF 억제제의 유리체 내 투여 후 동맥 혈전 색전증 사건의 발생 위험성이 있다.
Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTC)에서 정의된 동맥 혈전 색전증 사건은 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중 또는 심혈관성 사망(원인 미상의 사망포함)을 포함한다.
최근 6개월 이내 뇌졸중, 일과성 허혈 발작 또는 심근경색 병력이 있는 신생혈관성 연령 관련 황반 변성(nAMD) 또는 당뇨병성 황반 부종(DME) 환자에서 이 약 치료 시의 안전성 자료는 제한적이다. 이러한 환자들에게 이 약을 투여할 때는 주의하여야 한다.
60주 동안의 신생혈관성 연령 관련 황반 변성(nAMD) 연구(PULSAR)에서 APTC 동맥 혈전 색전증 사건의 발생률은 아일리아 8mg 통합 투여군에서 0.4%(673명 중 3명)이었고, 아일리아 2mg 투여군에서 2.4%(336명 중 8명)로 보고되었다.
60주 동안의 당뇨병성 황반 부종(DME) 연구(PHOTON)에서 APTC 동맥 혈전 색전증 사건의 발생률은 아일리아 8mg 통합 투여군에서 4.5%(491명 중 22명)이었고, 아일리아 2mg 투여군에서 3.6%(167명 중 6명)로 보고되었다.
2) 제 1형 당뇨병으로 인한 당뇨병성 황반 부종, HbA1c 12%를 초과하는 당뇨 환자 또는 증식성 당뇨병성 망막병증을 가진 환자에서 이 약의 치료 경험은 제한적이다. 이 약은 활동성 전신 감염 또는 망막 박리나 황반원공 등이 동반된 환자에서는 연구되지 않았다. 조절되지 않는 고혈압을 동반한 당뇨병 환자에서 이 약은 사용되지 않았다. 의사는 이러한 환자들을 치료함에 있어 정보가 부족함을 고려하여야 한다.
3) 면역원성

다른 치료용 단백질 약물과 마찬가지로, 이 약은 잠재적인 면역원성이 있다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

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

2) 임신 가능성이 있는 여성은 치료 기간 및 이 약을 마지막으로 주사한 뒤 최소 4개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

3) 이 약이 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 모유수유 아동에 대한 위험성을 배제할 수 없다. 수유하는 동안 이 약은 권고되지 않는다. 이 약의 치료를 중지할 것인지 또는 모유수유를 중단할 것인지 결정해야 한다.

6. 고령자에 대한 투여

가용한 자료에 따르면 이러한 환자들에 대한 이 약의 용량 조절의 필요성을 시사하지 않는다.

7. 간장애 및 신장애 환자에 대한 투여

간장애 또는 신장애 환자를 대상으로 실시한 연구는 없다. 가용한 자료에 따르면 이러한 환자들에 대한 이 약의 용량 조절의 필요성을 시사하지 않는다.

8. 소아에 대한 투여

이 약의 18세 미만 소아에 대한 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

9. 운전 및 기계 조작 능력에 대한 영향

이 약의 유리체 내 주사 및 관련된 눈 검진 후 일시적 시력 장애를 경험할 수 있다. 시력이 충분히 회복될 때까지 운전이나 기계 조작을 해서는 안된다.

10. 과량투여시의 처치

주사량 증가로 인한 과량 투여로 안구 내압이 **증가**할 수 있다. 따라서 과량 투여시 안구 내압을 모니터링 해야 하며 담당 의사가 필요하다고 판단한 경우 적절한 치료를 시작해야 한다(2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 및 11. 적용상의 주의 참조).

11. 적용상의 주의

1) 이 약을 다른 의약품과 혼합해서는 안된다.

2) 이 약은 일회 투여용으로만 사용하고 한 바이알은 한 쪽 눈에만 사용한다. 한 바

이알에서 여러 번 용량을 취할 경우 오염과 뒤따르는 감염의 위험성이 증가할 수 있다.

3) 패키지 또는 구성품의 사용기한이 경과되었거나, 손상 또는 변형된 경우 사용하지 않는다.

4) 바이알의 라벨을 확인하여 이 약의 함량이 올바른지 확인한다.

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

6) Filter needle(일회용여과기부착침):

(1) BD Blunt Filter (Fill) Needle은 피부 주사용이 아니다.

(2) BD Blunt Filter (Fill) Needle을 가압멸균(autoclave)하면 안된다.

(3) Filter Needle은 비 발열성이다. 개별 포장이 손상된 경우 사용하면 안된다.

(4) 사용한 BD Blunt Filter (Fill) Needle은 승인된 주사기 폐기함에 버려야 한다.

(5) 주의: 재사용하면 감염 또는 기타 질병/손상이 발생할 수 있다.

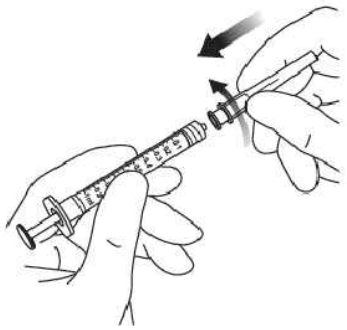
7) 조작 방법

(1) 투여 전에 주사용액을 육안으로 검사한다. 미립자가 있거나, 흐리거나 색이 변한 경우 그 바이알은 사용하지 않는다.

(2) 플라스틱 마개를 제거하고 바이알 고무마개의 바깥 부분을 소독한다.

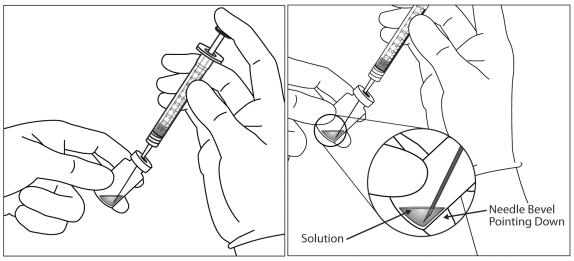


(3) 단계 3-10의 수행은 무균조작법을 이용한다.
1mL 무균 루어락(Luer-lock) 시린지에, 상자에 포함되어 있는 18G, 5μm 일회용여과기부착침(Filter needle)을 끼운다.



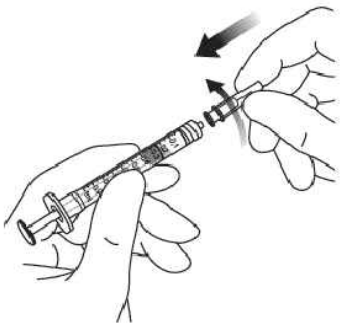
(4) 일회용여과기부착침을 바이알 마개의 중심에 꽂고 바늘이 바이알 바닥이나 바닥의 가장자리에 닿을 때까지 완전히 넣는다.

(5) 바이알을 바로 세운 상태로 유지하여 취하고 바이알 내용물을 모두 취하기 위해 약간 기울인다. 공기의 유입을 막기위해 바늘의 경사면이 용액 속에 들어갔는지 확인한다. 내용물을 취하는 동안 계속해서 바늘의 경사면을 용액 속에 넣은 상태로 바이알을 기울인다.

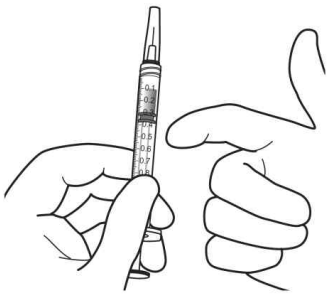


(6) 일회용여과기부착침을 완전히 비우기 위해 바이알 내용물을 취할 때 플런저가 충분히 뒤로 잡아 당겨졌는지를 확인한다. 주사 이후 모든 미사용 제품은 폐기해야 한다.
(7) 일회용여과기부착침을 분리하고 적절히 폐기한다.

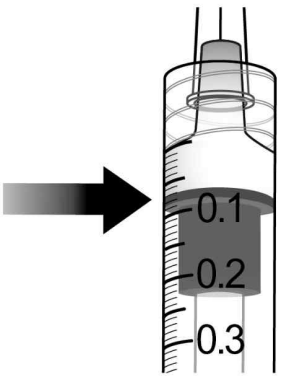
주의: 일회용여과기부착침은 유리체내 주사에 사용하지 않는다.
(8) 30G x ½인치 주사침을 루어락 시린지 끝에 단단하게 돌려 고정한다.

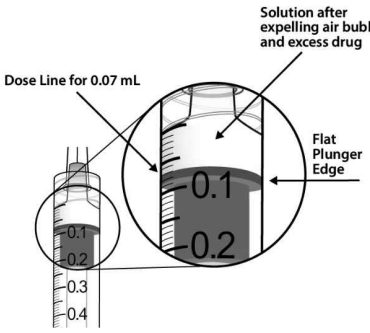


(9) 주사침이 위쪽으로 향하도록 시린지를 잡고, 시린지에 거품이 있는지 확인한다. 거품이 있으면 거품이 위로 올라갈 때까지 시린지를 부드럽게 두드린다.



(10) 모든 거품을 모두 제거하고 과량의 약물을 뽑아내기 위해 플런저를 천천히 밀어 플런저 끝 부분(flat plunger edge)이 시린지의 용량 표시선, 0.07mL 표시선과 일직선이 되도록 한다.





12. 보관 및 취급상의 주의사항

이 약은 2~8℃에서 냉장 보관하며 얼리지 않는다.
차광을 위해 바이알을 상자에 보관한다.

13. 기타

1) 각 바이알은 겉보기 충전 용량 0.263mL를 포함한다.

14. 전문가를 위한 정보

약력학적 특성

애플리버셉트는 사람 IgG1의 Fc 부분에 융합된 사람 VEGF 수용체 1 및 2 세포외 도메인의 일부로 구성된 재조합 융합 단백질이다.

Chinese hamster ovary (CHO) K1 세포에서 재조합 DNA 기술을 사용해 애플리버셉트를 생산한다.

1) 작용 기전

혈관내피성장인자-A(VEGF-A) 및 태반성장인자(PlGF)는 내피 세포에 강력한 유사분열성, 화학주성, 혈관투과성 인자로 작용하는 VEGF 계열의 혈관신생인자이다. VEGF는 VEGFR-1 및 VEGFR-2 와 같이 내피세포 표면에 존재하는 두 가지 수용체 티로신 키나제를 통해 작용한다. PlGF는 백혈구 표면에도 존재하는 VEGFR-1에만 결합한다. VEGF-A에 의해 이러한 수용체가 과도하게 활성화되면 병리적인 신생혈관증식 및 과도한 혈관 투과가 발생할 수 있다. PlGF는 이러한 과정에서 VEGF-A와 상승작용을 일으킬 수 있으며, 백혈구 침윤 및 혈관 염증을 촉진하는 것으로 알려져 있다.

2) 약력학적 효과

(1) 신생혈관성 (습성) 연령 관련 황반 변성 (nAMD)

신생혈관성 연령 관련 황반 변성은 병리적 맥락막 신생혈관(CNV)을 특징으로 한다. CNV에서 혈액 및 액체가 누출되어 망막 비후 또는 부종 및/또는 망막하/망막내 출혈로 이어질 수 있으며, 시력 상실을 일으킬 수 있다.

PULSAR 임상시험에는 투여 경험이 없는(naïve) 신생혈관성 연령 관련 황반 변성 환자를 등록했다. 3가지 평행 투여군 중 하나에 환자를 1:1:1 비율로 배정했다:

① 아일리아 8 mg을 4주 간격으로 3회 초기 주사 후 12주마다 투여 (HDQ12),

② 아일리아 8 mg을 4주 간격으로 3회 초기 주사 후 16주마다 투여 (HDQ16),

③ 아일리아 2 mg을 4주 간격으로 3회 초기 주사 후 8주마다 투여 (2Q8).

HDQ12 및 HDQ16 군 환자는 시력 및 해부학적 검사결과에 따라 더 빈번한 투여 요법으로 이동할 수 있었다. 최소 주사 간격은 모든 군에서 8주였다.

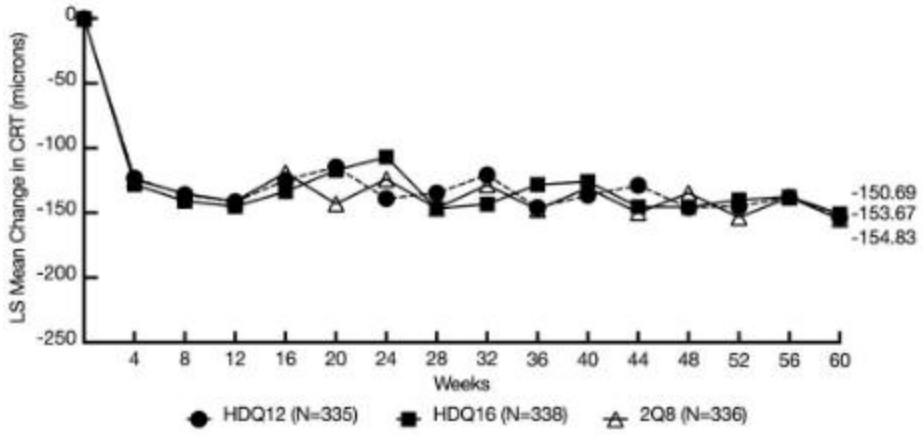
표 2. PULSAR 임상시험에서 약력학적 파라미터 (전체 분석군, FAS)

유효성 결과	주	아일리아HDQ12 (N = 335)	아일리아 HDQ16 (N = 338)	아일리아 2Q8 (N = 336)
베이스라인 대비 총 병변 면적의 변화 [mm^2]				

산술평균 (SD), 관측치	48	-0.4 (2.9)	-0.2 (3.1)	0.1 (3.6)
LS 평균 (SE) [A]		-0.46 (0.19)	-0.35 (0.20)	0.09 (0.22)
LS 평균 차이 [A, B] (95% CI)		-0.55 (-1.04, -0.06)	-0.44 (-0.94, 0.06)	
산술평균 (SD), 관측치	60	-0.5 (2.8)	-0.4 (3.2)	-0.3 (3.2)
LS 평균 (SE) [A]		-0.48 (0.20)	-0.54 (0.21)	-0.24 (0.20)
LS 평균 차이 (95% CI) [A, B]		-0.24 (-0.72, 0.24)	-0.29 (-0.79, 0.20)	

[A)] LS 평균, CI 및 p값은 베이스라인 최대 교정 시력(BCVA) 측정값을 공변량으로, 투여군을 요인으로, 무작위배정에 사용한 계층화 계수 (지리적 지역, 범주형 베이스라인 BCVA) 및 방문을 고정 요인으로 하고, 방문과 베이스라인 BCVA 간 상호작용, 방문과 투여 간 상호작용을 조건으로 한 MMRM을 기반으로 한다.
[B)] 절대 차이는 각각 아일리아 HDQ12- 또는 HDQ16-군에서 2Q8-군을 뺀 값이다.
CI: 신뢰구간; LS: 최소제곱; SD: 표준편차; SE: 표준오차

그림 1. PULSAR 임상시험에서 베이스라인 대비 60주까지 CRT의 LS 평균 변화(전체 분석군, FAS)

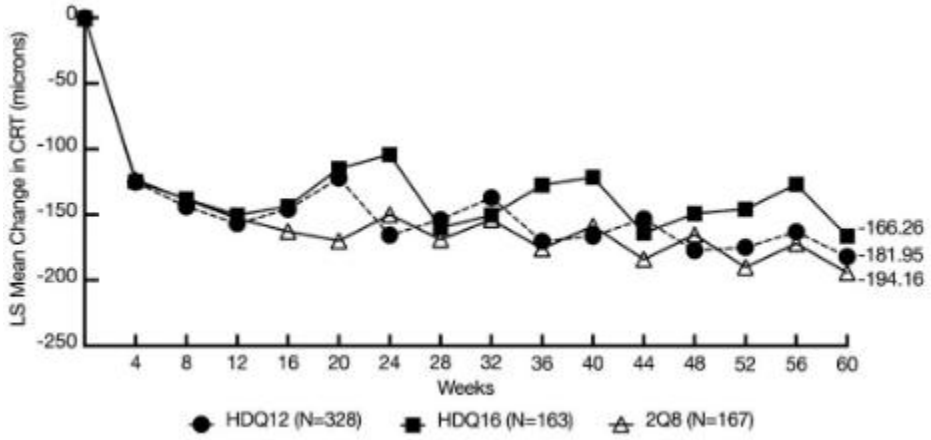


(2) 당뇨병성 황반 부종 (DME)
당뇨병성 황반 부종은 시력 상실로 이어질 수 있는 혈관투과성 증가 및 망막 모세혈관의 손상을 특징으로 한다.
PHOTON 임상시험에는 당뇨병성 황반 부종 환자를 등록했다. 3가지 평행 투여군 중 하나에 환자를 2:1:1 비율로 배정했다:
① 아일리아 8 mg을 4주 간격으로 3회 초기 주사 후 12주마다 투여 (HDQ12),
② 아일리아 8 mg을 4주 간격으로 3회 초기 주사 후 16주마다 투여 (HDQ16),
③ 아일리아 2 mg을 4주 간격으로 5회 초기 주사 후 8주마다 투여 (2Q8).
HDQ12 및 HDQ16 군 환자는 시력 및 해부학적 검사결과에 따라 더 빈번한 투여 요법으로 이동할 수 있었다. 최소 주사 간격은 모든 군에서 8주였다.

표 3. PHOTON 임상시험에서 약력학적 파라미터 (전체 분석군, FAS)

유효성 결과	주	아일리아 HDQ12 (N = 328)	아일리아 HDQ16 (N = 163)	아일리아 2Q8 (N = 167)
베이스라인 대비 누출면적의 변화 [mm^2]				
산술평균 (SD), 관측치	48	-13.9 (13.91)	-9.4 (11.50)	-9.2 (12.11)
	60	-13.9 (13.54)	-12.0 (13.26)	-14.4 (12.89)

그림 2. PHOTON 임상시험에서 베이스라인 대비 60주까지 CRT의 LS 평균 변화(전체 분석군, FAS)



3) 임상적 유효성 및 안전성

(1) 신생혈관성 (습성) 연령 관련 황반 변성 (nAMD)

이 약의 안전성 및 유효성은 신생혈관성 연령 관련 황반 변성 환자를 대상으로 한 무작위배정, 다기관, 이중눈가림, 활성 대조 임상시험(PULSAR)에서 평가했다. 3가지 평행 투여군 중 하나에 환자를 1:1:1 비율로 배정했다:

① 아일리아 8 mg을 4주 간격으로 3회 초기 주사 후 12주마다 투여 (HDQ12),

② 아일리아 8 mg을 4주 간격으로 3회 초기 주사 후 16주마다 투여 (HDQ16),

③ 아일리아 2 mg을 4주 간격으로 3회 초기 주사 후 8주마다 투여 (2Q8).

16주부터 임상 계획서에 따라 HDQ12 및 HDQ16군의 환자들은 시력 및 해부학적 검사결과에 근거하여 다음 두 기준을 모두 충족하는 경우 투여 간격을 단축했다.

① 12주차 대비 BCVA 글자 소실이 5글자 초과, 그리고

② 12주차 대비 25 micron을 초과한 중심망막두께(CRT) 증가 또는 새로운 중심와 출혈(foveal hemorrhage) 또는 중심와 신생 혈관 증식(foveal neovascularization).

투여 첫해에 환자 투여간격의 유지 또는 단축 여부와 관계없이, 임상 계획서에 따라 HDQ12 및 HDQ16군의 모든 환자들은 다음의 기준을 충족하는 경우 52주부터(최대 4주까지의 투여간격으로) 투여 간격 연장이 허용되었다.

① 12주차 대비 BCVA 글자 소실이 5글자 미만, 그리고
② 광간섭단층촬영(OCT)에서 중심부 하위 영역에 삼출물 없음, 그리고
③ 새로운 중심와 출혈 또는 중심와 신생 혈관 증식 발병 없음
투여간격 연장 또는 단축 기준을 충족하지 않는 환자들은 투여간격을 유지하였다. 최소 주사 간격은 모든 군에서 8주였다.
양측성 질환이 있는 환자는 아일리아 2 mg 또는 다른 항-VEGF 약제를 반대쪽 눈에 투여할 수 있었다.
환자의 연령은 50-96세였으며 평균 74.5세였다.
HDQ12 및 HDQ16 군에 무작위 배정된 환자는 65세 이상이 각각 약 92% (309/335) 및 87% (295/338)이었고, 75세 이상은 각각 약 51% (172/335) 및 51% (171/338)였다.
1차 유효성 평가변수는 48주차에 ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) 글자 점수로 측정한 베이스라인 대비 최대 교정 시력 (BCVA)의 평균 변화였다.
HDQ12 및 HDQ16 투여는 1차 유효성 평가변수인 '48주차 BCVA 평균 변화' 및 주요 2차 유효성 평가변수인 '60주차 BCVA 평균 변화'에서 2Q8 투여 대비 비열등한 것으로 나타났다.
또한, 아일리아 8 mg (HDQ12 및 HDQ16 통합군) 투여는 주요 2차 유효성 평가변수인 '16주차 황반 중심부에 망막내액(IRF) 및 망막하액(SRF)이 없는 대상자 비율'에서 아일리아 2 mg (2Q8) 투여보다 우수한 것으로 나타났다: 2Q8 군에서 51.6% 대비 HDQ12 및 HDQ16 통합군에서 63.3%, 보정 차이 11.7% (95% CI: 5.3, 18.2; p=0.0002).
48주까지 HDQ12군의 79.4%가 12주 이상 투여 간격을 유지했으며 HDQ16군의 76.6%가 16주의 투여 간격을 유지했다.
60주까지 HDQ12군 환자의 43.1%는투여간격을 16주으로 연장했고, HDQ16군 환자의 38.5%는 투여간격을 20주로 연장했다.
48주까지 투여를 마친 HDQ12-, HDQ16- 및 2Q8-군 환자의 주사 횟수 중앙값(평균)은 각각6.0(6.1), 5.0(5.2) 및 7.0(6.9) 였다.
60주까지 투여를 마친 HDQ12-, HDQ16- 및 2Q8-군 환자의 주사 횟수 중앙값(평균)은 각각7.0(7.1), 6.0(6.2) 및 9.0(8.8) 였다.

표 4. PULSAR 임상시험의 유효성 결과

유효성 결과	주	아일리아 HDQ12 (N = 335)	아일리아 HDQ16 (N = 338)	아일리아 2Q8 (N = 336)
ETDRS 글자 점수로 측정한 베이스라인 대비BCVA의 평균 변화 [D]				
산술평균 (SD), 관측치	48	6.7 (12.6)	6.2 (11.7)	7.6 (12.2)

LS 평균 (SE) [A]		6.06 (0.77)	5.89 (0.72)	7.03 (0.74)
LS 평균 차이 [A, B] (95% CI)		-0.97 (-2.87, 0.92)	-1.14 (-2.97, 0.69)	
p-value (4글자 한계 단측 비열등성 검정) [A, B]		0.0009	0.0011	
산술평균 (SD), 관측치	60	6.6 (13.6)	6.6 (11.7)	7.8 (12.6)
LS 평균 (SE) [A]		6.37 (0.74)	6.31 (0.66)	7.23 (0.68)
LS 평균 차이 [A, B] (95% CI)		-0.86 (-2.57, 0.84)	-0.92 (-2.51, 0.66)	
p값 (4글자 한계 단측 비열등성 검정) [A, B]		0.0002	<0.0001	
베이스라인 대비 BCVA에서 15글자 이상 증가한 환자 [D]				
비율 (LOCF)	48	20.7%	21.7%	22.1%
보정된 비율 차이 [B, C] (95% CI)		-1.7%(-7.8%, 4.3%)	-0.9%(-7.0%, 5.1%)	
비율 (LOCF)	60	23.7%	23.1%	23.3%
보정된 비율 차이 [B, C] (95% CI)		0.1% (-6.2%, 6.3%)	-0.7% (-6.9%, 5.5%)	

[A)] LS 평균, CI 및 p값은 베이스라인 최대 교정 시력(BCVA) 측정값을 공변량으로, 투여군을 요인으로, 무작위배정에 사용한 계층화 변수 (지리적 지역, 범주형 베이스라인 BCVA) 및 방문을 고정 요인으로 하고, 방문과 베이스라인 BCVA 간 상호작용, 방문과 투여 간 상호작용을 조건으로 한 MMRM을 기반으로 한다.

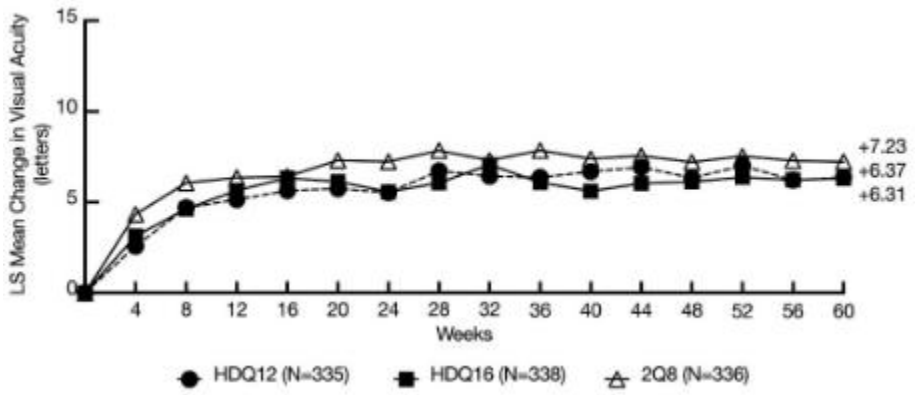
[B)] 절대 차이는 각각 아일리아 HDQ12- 또는 HDQ16-군에서 2Q8-군을 뺀 값이다.

[C)] 무작위 배정에 사용된 층화 변수 (지리적 지역, 범주형 베이스라인 BCVA, 이전 DME 투여) 및 정규 근사로 계산한 CI를 포함한 멘텔-헨젤(Mantel-Haenszel) 가중 투여 차이

[D)] 전체 분석군 (Full Analysis Set)

CI: 신뢰구간; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; LOCF: 마지막 관측값 진행 대체법; LS: 최소제곱; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurements; SD: 표준편차; SE: 표준오차

그림 3. PULSAR 임상시험에서 ETDRS 글자 점수로 측정한 베이스라인 대비 60주까지 BCVA의 LS 평균 변화(전체 분석군, FAS)



연령, 성별, 지리적 지역, 민족, 인종, 베이스라인 BCVA 및 병변 유형에 대해 평가 가능한 하위군의 유효성 결과는 전체 집단의 결과와 일관적이었다.

(2) 당뇨병성 황반 부종 (DME)

이 약의 안전성 및 유효성은 당뇨병성 황반 부종 환자를 대상으로 한 무작위배정, 다기관, 이중눈가림, 활성 대조 임상시험(PHOTON)에서 평가했다. 3가지 평행 투여군 중 하나에 환자를 2:1:1 비율로 배정했다:

① 아일리아 8 mg을 4주 간격으로 3회 초기 주사 후 12주마다 투여 (HDQ12),

② 아일리아 8 mg을 4주 간격으로 3회 초기 주사 후 16주마다 투여 (HDQ16),

③ 아일리아 2 mg을 4주 간격으로 5회 초기 주사 후 8주마다 투여 (2Q8).

16주부터 임상 계획서에 따라 HDQ12 및 HDQ16군의환자들은 시력 및 해부학적 검사결과에 근거하여 다음 두 기준을 모두 충족하는 경우 투여 간격을 단축했다.

① DME 지속 또는 악화와 관련된 12주차 대비 BCVA 글자 소실이 10글자 초과, 그리고

② 12주차 대비 50 micron을 초과한 중심망막두께(CRT)증가.

투여 첫해에 환자 투여간격의 유지 또는 단축 여부와 관계없이, 임상 계획서에 따라 HDQ12 및 HDQ16군의 모든 환자들은 다음의 기준을 충족하는 경우 52주부터(최대 4주까지의 투여간격으로) 투여 간격 연장이 허용되었다.

① 12주차 대비 BCVA 글자 소실이 5글자 미만, 그리고

② SD OCT에서 중심망막두께(CRT) 300 micron 미만 (또는 망막색소상피세포(RPE) 포함 측정시 320 micron 미만)

투여간격 연장 또는 단축 기준을 충족하지 않는 환자들은 투여간격을 유지하였다. 최소 주사 간격은 모든 군에서 8주였다.

양측성 질환이 있는 환자는 아일리아 2 mg을 반대쪽 눈에 투여할 수 있었다.

환자의 연령은 24-90세였으며 평균 62.3세였다.

HDQ12 및 HDQ16 군에 무작위 배정된 환자는 65세 이상이 각각 약 44% (143/328) 및 44% (71/163)이었고, 75세 이상은 각각 약 11% (36/328) 및 14% (14/163) 였다.

1차 유효성 평가변수는 48주차에 ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) 글자 점수로 측정한 베이스라인 대비 최대 교정 시력 (BCVA)의 평균 변화였다.

아일리아 8 mg (HDQ12 및 HDQ16 투여군 모두) 투여는 1차 유효성 평가변수인 '48주차 BCVA 평균 변화' 및 주요 2차 유효성 평가변수인 '60주차 BCVA 평균 변화'에서 아일리아 2 mg (2Q8) 투여 대비 비열등한 것으로 나타났다.

48주까지 HDQ12군의 91.0%가 12주 이상 투여 간격을 유지했으며 HDQ16군의 89.1%가 16주의 투약 간격을 유지했다.

60주까지 HDQ12군 환자의 42.6%는 투여간격을 16주로 연장했고, HDQ16군 환자의 34.2%는 투여간격을 20주로 연장했다.

48주까지 투여를 마친 HDQ12-, HDQ16- 및 2Q8-군 환자의 주사 횟수는 각각 중앙값(평균) 6.0(6.0), 5.0(5.0) 및 8.0(7.9) 였다.

60주 투여를 받은 HDQ12-, HDQ16- 및 2Q8-군 환자의 주사 횟수 중앙값(평균)은 각각7.0(7.0), 6.0(6.0) 및 10.0(9.8) 였다.

표 5. PHOTON 임상시험의 유효성 결과

유효성 결과	주	아일리아 HDQ12 (N = 328)	아일리아 HDQ16 (N = 163)	아일리아 2Q8 (N = 167)
ETDRS 글자 점수로 측정한 베이스라인 대비 BCVA의 평균 변화 [D]				
산술평균 (SD), 관측치	48	8.77 (8.95)	7.86 (8.38)	9.21 (8.99)
LS 평균 (SE) [A]		8.10 (0.61)	7.23 (0.71)	8.67 (0.73)
LS 평균 차이 [A, B] (95% CI)		-0.57 (-2.26, 1.13)	-1.44 (-3.27, 0.39)	
p-value (4글자 한계 단측 비열등성 검정) [A, B]		<0.0001	0.0031	
산술평균 (SD), 관측치	60	9.05 (9.27)	7.96 (9.14)	9.62 (9.58)
LS 평균 (SE) [A]		8.52 (0.63)	7.64 (0.75)	9.40 (0.77)
LS 평균 차이 [A, B] (95% CI)		-0.88 (-2.67, 0.91)	-1.76 (-3.71, 0.19)	
p값 (4글자 한계 단측 비열등성 검정) [A, B]		0.0003	0.0122	
베이스라인 대비 BCVA에서 15글자 이상 증가한 환자 [D]				
비율 (LOCF)	48	18.7%	16.6%	23.0%
보정된 비율 차이 [B, C] (95% CI)		-4.64% (-12.30%, 3.02%)	-7.14% (-15.45%, 1.17%)	
비율 (LOCF)	60	21.5%	16.0%	26.1%
보정된 비율 차이 [B, C] (95% CI)		-5.01% (-13.04%, 3.02%)	-10.78% (-19.27%, -2.29%)	

[A] LS 평균, CI 및 p값은 베이스라인 최대 교정 시력(BCVA) 측정값을 공변량으로,

투여군을 요인으로, 무작위배정에 사용한 계층화 변수 (지리적 지역, 범주형 베이스라인 BCVA) 및 방문을 고정 요인으로 하고, 방문과 베이스라인 BCVA 간 상호작용, 방문과 투여 간 상호작용을 조건으로 한 MMRM을 기반으로 한다.

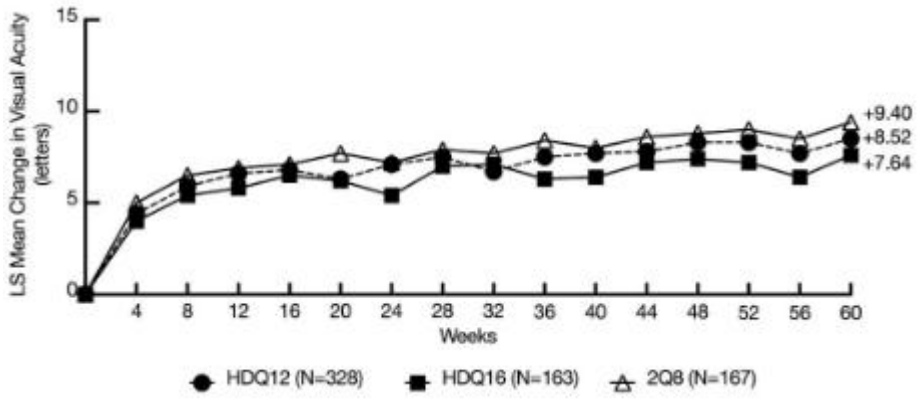
[B)] 절대 차이는 각각 아일리아 HDQ12 또는 HDQ16군에서 2Q8-군을 뺀 값이다.

[C)] 무작위 배정에 사용된 층화 변수 (지리적 지역, 범주형 베이스라인 BCVA, 이전 DME 투여) 및 정규 근사로 계산한 CI를 포함한 멘텔-헨젤(Mantel-Haenszel) 가중 투여 차이

[D)] 전체 분석군 (Full Analysis Set)

CI: 신뢰구간; LOCF: 마지막 관측값 진행 대체법; LS: 최소제곱; SD: 표준편차; SE: 표준오차

그림 4. PHOTON 임상시험에서 ETDRS 글자 점수로 측정한 베이스라인 대비 60주까지 BCVA의 LS 평균 변화(전체 분석군, FAS)



연령, 성별, 지리적 지역, 민족, 인종, 베이스라인 BCVA, 병변 유형 그리고 이전 DME 치료에 대해 평가 가능한 하위군의 유효성 결과는 전체 집단의 결과와 일관적이었다.

이전에 당뇨병성 황반 부종 치료를 받은 환자의 비율은 투여군 간에 균형을 이루었다 (HDQ12군 43.6%, HDQ16군 43.6%, 2Q8군 44.3%). 이전에 치료를 받은 하위군 환자에서의 투여 효과는 치료 경험이 없는 환자에서 관찰된 것과 유사했다.

<u>약동학적 특성</u>

이 약은 눈의 국소 효과를 위해 유리체로 직접 투여한다.

1) 흡수/분포

애플리버셉트는 유리체 내 투여 후 눈에서 체순환으로 느리게 흡수되며 주로 체순환에서 VEGF와 비활성, 안정적 복합체로 관찰된다. 하지만 “유리된 애플리버셉트”만 내인성 VEGF와 결합할 수 있다.

데이터의 집단 약동학 분석에 기초하여 신생혈관성 연령 관련 황반 변성 및 당뇨병

성 황반 부종 집단간에 유의한 약동학적 차이가 관찰되지 않았으므로 두 집단을 통합하여 집단 약동학 추정 파라미터를 제시하였다. 애플리버셉트 8 mg의 편측 유리체 내 투여 후, 혈장 내 유리 애플리버셉트의 평균(SD) C_{max}는 0.30(0.27) mg/L이었고, 혈장 내 최대 혈장 농도까지의 평균 시간은 2.89일이었다. 최초 3회의 매 월 유리체 내 투여 후 혈장 내 유리 애플리버셉트의 축적량은 매우 적었으며(평균 축적 비율 1.2), 이후 더 이상의 축적은 관찰되지 않았다.

2) 제거

애플리버셉트는 치료용 단백질이며, 약물 대사 연구는 수행되지 않았다. 애플리버셉트는 내인성 유리 VEGF 결합을 통한 표적 매개 처리 및 단백질 분해를 통한 대사를 통해 제거될 것으로 예상된다. 이 약을 유리체 내로 투여 시, 정량 불가 유리 애플리버셉트 혈장 농도에 도달하는 평균 시간은 3.5주였다.

3) 신장애/간장애

이 약으로 신장애 및 간장애 환자를 대상으로 한 특정 연구는 수행되지 않았다.

집단 약동학 분석에서 경증 내지 중증 신장애 환자의 애플리버셉트에 대한 전신 노출은 정상 신기능을 가진 환자와 유사한 것으로 나타났다. 경증 간장애는 간 기능이 정상인 환자 대비 애플리버셉트의 전신 노출에 영향을 미치지 않았다.

비임상 정보

비임상 연구에서의 반복 투여 독성에 대한 효과는 임상적 사용과의 관련성이 거의 없도록 의도된 임상 용량의 유리체 내 투여 후 최대 사람 노출을 상당히 초과한 것으로 간주되는 전신 노출에서만 관찰되었다.

애플리버셉트를 유리체 내 투여한 원숭이의 코선반(nasal turbinate)에서 최대 사람 노출을 초과한 전신 노출 시 호흡기 상피의 미란 및 궤양이 관찰되었다. C_{max}및 AUC에 따른 유리 애플리버셉트의 전신 노출은 유리체 내 8 mg 투여 후 성인 환자에서 관찰된 값보다 각각 약 42배 및 29배 더 높았다. 원숭이에서 최대무독성량(NOAEL) 인 0.5 mg/눈에서 전신 노출은 C_{max} 및 AUC에 따라 각각 5.2배 및 3.3배 더 높았다.

애플리버셉트의 돌연변이 또는 발암 가능성에 대해 수행된 연구는 없다.

자궁 내 발생에 대한 애플리버셉트의 효과는 임신한 토끼를 대상으로 수행한 배태자 발생 연구에서 정맥 내 투여(3~60 mg/kg) 및 피하 투여(0.1~1 mg/kg)를 통해 확인되었다. 모성 NOAEL은 각각 3 mg/kg 또는 1 mg/kg 이었다. 발생 NOAEL은 확인되지 않았다. 0.1 mg/kg 용량에서 유리 애플리버셉트의 C_{max} 및 누적 AUC에 기반한 전신 노출은 유리체 내 8 mg 투여 이후 성인 환자에서 관찰된 값보다 각각 약 1.7배 및 0.9배 더 높았다. 수컷 및 암컷 생식력에 대한 효과는 애플리버셉트를 3~30 mg/kg의 용량 범위로 원숭이 정맥 내 투여한 6개월간의 연구 중 일부로 평가되었

다. 모든 용량 수준에서 암컷 생식 호르몬 농도 변화와 연관된 무월경 또는 불규칙한 월경 그리고 정자 형태 및 운동성의 변화가 관찰되었다. 3 mg/kg의 용량을 정맥 내 투여 시 관찰된 유리 애플리버셉트의 C_{max} 및 AUC에 따르면 사람에서 유리체 내 8 mg 투여 후 관찰된 값보다 전신 노출이 각각 약 606배 및 91배 더 높았다. 모든 변화는 가역적이었다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2~8℃), 얼리지 말 것
사용(유효) 기간 : 제조일로부터 24개월

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
전공정위탁제조(제조의뢰자)	Bayer AG	독일	51368 Leverkusen, Germany
일부공정위탁제조(제조자)	Regeneron Ireland Designated Activity Company	아일랜드	Raheen Business Park, Limerick, Ireland
일부공정위탁제조(제조자)	Regeneron Pharmaceuticals, Inc.	미국	81 Columbia Turnpike Rensselaer, New York 12144, USA
일부공정위탁제조(제조자)	Catalent Indiana, LLC	미국	1300 South Patterson Drive, Bloomington, IN 47403, USA
일부공정위탁제조(제조자)	Bayer AG	독일	Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, Germany
수입(수입자)	바이엘코리아(주)	대한민국	서울특별시 영등포구 여의대로 108 파크원 타워2 24층

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

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	2023.05.04.	2023.05.04.	2023.05.04.	-	-	-
보완요청 일자	2023.08.23.	2023.08.22.	2023.12.20.	-	-	-
보완접수 일자	2023.12.07.	2023.12.07.	2024.02.19.	-	-	-
최종처리 일자	2024.04.03.	2024.03.22.	2024.03.07.	-	-	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물의약품의 품목허가·심사 규정(식약처고시) 제6조 [별표1] > 제2부 > II. 자료제출의약품 > 6. 유효성분 함량만의 증감

구분 \ 제출자료	자 료 번 호																																	
	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	○	x	△	△	△	△	△	△	△	○	○	○	○	○	△	○	△	△	△	○	△	△	△	△	x	x	x	△	x	x	x	x	△	x	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	x	x	○	○	○	○	x	x	○	x	○	○
면제사유	단회독성, 기타 독성 - 기허가(아일리아주사)시 제출된 독성시험 자료 제출하였으며 인정 가능																																	

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
3) 제조방법에 관한 자료
4) 기준 및 시험방법
5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
6) 시험성적에 관한 자료
7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
2) 제조방법에 관한 자료
3) 기준 및 시험방법
4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
5) 시험성적에 관한 자료
6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험
2) 가속시험자료
3) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험
2) 가속시험자료
3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료
나. 반복투여독성시험자료
다. 유전독성시험자료
마. 생식발생독성시험자료
바. 기타독성시험자료
1) 항원성시험
2) 면역독성시험
3) 국소독성시험(국소내성시험포함)
4) 의존성
5) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료
나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료
다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집
나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 이 약은 기허가 아일리아주(2mg)의 고용량(HD, 8mg) 제품으로 높은 용량의 약물 투여를 통해 투여 간격 연장을 제공하고자 개발되었음.
- 약물의 작용기전 및 약물 특성을 확인할 수 있는 비임상 시험자료가 제출되었음.
- 유효성
  - nAMD에 대한 3상 임상시험(PULSAR)에서 베이스라인 대비 BCVA의 평균 변화를 비교한 결과 고용량 아일리아주 12주 투여간격 및 16주 투여간격은 활성 대조약인 2mg 아일리아주 8주 투여간격에 대한 비열등성을 입증하였음. 또한 제16주차에 중심부에 IRF 및 SRF가 없는 참가자 비율에서 통합 고용량 아일리아주는 2mg 아일리아주에 비해 우월성을 입증하였음.
  - 고용량 아일리아주 12주 투여군은 60주까지 77.8%가 투여간격을 유지하였음. 16주 투여군은 60주까지 74.1%가 투여간격을 유지했고, 38.5%는 투여간격을 20주로 연장하였음.
  - DME에 대한 2/3상 임상시험(PHOTON)에서 베이스라인 대비 BCVA의 평균 변화를 비교한 결과 고용량 아일리아주 12주 투여간격 및 16주 투여간격은 활성 대조약인 2mg 아일리아주 8주 투여간격에 대한 비열등성을 입증하였음.
  - DME에 대한 2/3상 임상시험(PHOTON)에서 12주 투여군은 60주까지 90.3%가 투여간격을 유지하였음. 16주 투여군은 60주까지 85.5%가 투여간격을 유지했고, 34.2%는 투여간격을 20주로 연장하였음.
- 안전성
  - 고용량 애플리버셉트 투여는 내약성이 우수했음. 이상사례는 기허가된 아일리아주 2mg과 일치하였고 새로운 안전성 실마리 정보는 확인되지 않았음. 가장 흔한 약물이상반응은 백내장, 유리체 부유물, 결막 출혈, 유리체 박리, 안압 상승이었음.
  - 주요 이상반응을 종합적으로 평가한 결과, 대상환자군에서 발생한 이상반응은 대부분 관리 가능하였음.
  - 이 약 투여 시 발생한 유익성이 위해성을 상회하였다고 판단됨.
  - 효력시험 애플리버셉트 IVT 용량을 늘리면 효과가 더 오래 지속되어 연당 주사 횟수를 줄일 수 있을 것이라는 가설을 뒷받침하였으며 집단 PK, 노출반응분석 등 약동학시험 및 약력학 시험을 통하여 설정한 용량은 타당한 것으로 평가됨.
- 3건의 2상/3상 임상시험을 종합하여 평가한 결과, 신청 적응증 대한 타당성은 인정되며 이는 효능·효과, 용법·용량. 사용상의 주의사항에 적절히 반영되었다고 판단됨.

[약어 및 정의]

- ADA : anti-drug antibodies, 항약물 항체
- ADR : adverse drug reaction
- AE : adverse event
- AMD : age-related macular degeneration
- ANCOVA : analysis of covariance
- APTC : Anti-Platelet Trialists' Collaboration
- AUC0-28 : mean area under the concentration-time curve from time zero to Day 28
- AUCtau : mean area under the concentration-time curve from time zero to the end of the dosing period
- BCVA : best corrected visual acuity
- CI : confidence interval, 신뢰구간
- C_{max} : maximum (peak) concentration

- CNV : choroidal neovascularization 맥락막 혈관 신생
- CRT : central retinal thickness 중심부 망막 두께
- CST : central subfield retinal thickness 중심부 하위영역 망막 두께
- DME : diabetic macular edema 당뇨병성 황반 부종
- DR : diabetic retinopathy
- DRM : dose regimen modification 용량 요법 수정
- DRSS : Diabetic Retinopathy Severity Scale
- ECG : electrocardiogram
- EP-SAP : EMA/PMDA Statistical Analysis
- ETDRS : Early Treatment Diabetic Retinopathy Study 당뇨병성 망막병증 조기 치료 임상시험
- FAS : full analysis set
- FDS : formulated drug substance
- G-SAP : Global Statistical Analysis Plan
- HD : high dose 고용량 (aflibercept 8 mg)
- IAI : aflibercept 2 mg (CANDELA study에만 해당)
- ICE : intercurrent event 병발사건
- IOP : intraocular pressure
- IRF : intraretinal fluid
- IVT : intravitreal 유리체내
- IWRS : interactive web response system
- LOCF : last observation carried forward
- LS : least square
- MAR : missing at random
- MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities 국제의약용어
- MMRM : mixed model for repeated measures, 반복 측정 혼합 모델
- NAb : neutralizing antibody
- nAMD : neovascular age-related macular degeneration 신생 혈관 연령-관련 황반 변성
- NEI-VFQ-25 : ational Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25
- NPDR : non-proliferative diabetic retinopathy
- OC : observed cases
- OCT : optical coherence tomography
- PD : pharmacodynamic(s), 약력학
- PDR : proliferative diabetic retinopathy
- PK : pharmacokinetic(s), 약동학
- PRP : panretinal photocoaculation
- PRN : additional dose could be given if pre-specified criteria were met
- SAF: safety analysis set
- SD: standard deviation, 표준 편차
- SEM : standard error of the mean
- SRF : subretinal fluid
- TEAE : treatment-emergent adverse event
- t_{max} : median time to peak concentration
- VA : visual acuity 시력

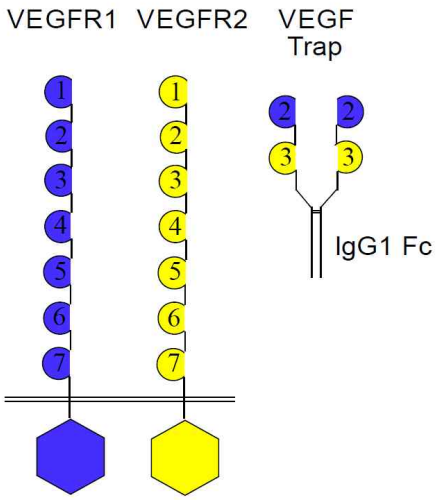
- VEGF : vascular endothelial growth factor 혈관내피성장인자
- 2q8 : aflibercept 2 mg을 40 mg/mL의 50 ㎕ 용액으로 유리체내 주사를 통해 초기 투여 단계 후 8주마다 투여
- HDq12 : aflibercept 8 mg을 114.3 mg/mL의 70 ㎕ 용액으로 유리체내 주사를 통해 초기 투여 단계 후 12주마다 투여
- HDq16 : aflibercept 8 mg을 114.3 mg/mL의 70 ㎕ 용액으로 유리체내 주사를 통해 초기 투여 단계 후 16주마다 투여

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 아일리아주8밀리그램(애플리버셉트)
- 명 칭 : 애플리버셉트 (Eylea®, REGN3, 또는 VEGF-Trap로도 지칭)
- 애플리버셉트는 혈관 내피 성장 인자(VEGF) 억제제로, VEGFR-2의 세 번째 Ig 영역에 융합된 VEGFR-1의 두 번째 Ig 영역이 사람 면역글로불린 G1(IgG1)의 불변 영역(Fc) 분절에 일직선으로 융합된 새로운 재조합, 융합 단백질이다.

Figure 2-1: VEGF Trap 의 구조



- 신청제품은 고용량의 애플리버셉트(Aflibercept HD)를 전달하는 새로운 완제의약품으로, 신청 효능·효과는 신생혈관 (습성) 연령 관련 황반 변성(nAMD) 및 당뇨병성 황반 부종(DME)이다. 신청 용법·용량은 8mg(유지용량)을 첫 3개월 동안 매월 1회 유리체내 주사 후, 최대 16주마다 1회로 투여간격을 연장할 수 있는 것이다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 애플리버셉트는 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 길항제로서 특정 망막 질환의 망막 부종, 허혈, 및 출혈을 유발하는 VEGF 유도 혈관 신생 및 혈관 투과성 증가를 방해하도록 설계되었다.
- 고용량의 애플리버셉트 (8mg; 114.3mg/mL의 0.07mL IVT 주사로 전달; 애플리버셉트 HD)는 애플리버셉트 2mg 완제의약품 (40mg/mL의 0.05mL IVT 주사로 전달)과 별개의 제품으로 기허가된 애플리버셉트 2 mg과 동일한 주성분을 공유하지만, 첨가제/조성(formulation)이 다르다. 고용량의 애플리버셉트 (Aflibercept HD)는 BCVA를 포함한 주요 유효성 평가변수에서 아일리아 2mg에 대한 비열

등성을 입증하여, 환자에게 최대 16주까지 연장된 투여 간격을 제공하고자 한다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신생 혈관 연령 관련 황반 변성
  - 연령 관련 황반 변성 (AMD)은 망막 중심부 또는 황반을 표적으로 하는 질환으로서 노인의 중심 시력 상실을 유발한다. AMD에는 2가지 임상적 하위유형이 있으며, (i) “건성” AMD 및 (ii) “습성” 또는 신생 혈관 AMD (wAMD 또는 nAMD)이다 (Hadziahmetovic and Malek 2020, Jager et al. 2008).

    신생 혈관은 망막 부종 및 신생 혈관 증식을 특징으로 한다 (Miller 2013). nAMD는 전체 AMD 유병률의 10% ~ 15%를 차지할 뿐이지만 대부분의 AMD 관련 시력 상실 사례의 원인이다 (Bressler et al. 1987, Hadziahmetovic and Malek 2020, Jager et al. 2008). nAMD에서 시력 상실은 맥락막 혈관 신생 (CNV)이라는 비정상적이고 연약한 혈관의 VEGF 유도 성장에서 비롯된다. 이 비정상적인 혈관은 결국 황반의 망막하 공간에서 장액과 출혈성 유체(fluid)를 누출한다 (Flores et al. 2021). 유체는 고도로 구조화된 광수용체의 구조적 배열을 교란하여 상 왜곡과 시력 상실을 유발한다 (Jager et al. 2008).
  - 항-VEGF 약물의 유리체내 주사가 nAMD 치료의 황금 기준이 되었다 (Schmidt-Erfurth et al. 2014). 여기에는 아일리아 2 mg (애플리버셉트(aflibercept)), 루센티스(라니비주맙(ranibizumab)), 베바시주맙(bevacizumab) (현재 허가외 사용), 비오뷰 (브롤루시주맙(brolucizumab)), 바비스모 (파리시맙(faricimab), 미국, EU, 일본 및 기타 국가에서 승인) 등 IVT 항 VEGF 요법이 포함된다. nAMD에 대한 기타 치료 선택지에는 광역학 요법과 레이저 광응고술이 포함된다.
- 당뇨병성 황반 부종
  - 당뇨병성 망막병증 (DR)의 흔한 증상인 당뇨병성 황반 부종은 망막 혈관의 투과성 증가를 특징으로 하는 다인성 질환이다 (Aiello 2005). 초기 당뇨병성 안질환의 특징은 망막 미세혈관구조, 특히 내피세포(endothelial cells)와 주피세포(pericytes)의 구조 및 세포 구성이 고혈당증에 의해 달라지는 것이다. 기저막의 비후화와 주피세포 수의 감소는 망막 혈관의 투과성 및 부전(incompetence)을 증가시키는 것으로 생각된다. 이러한 혈액-망막 장벽의 손상으로 인해 혈장 성분이 주변 망막으로 누출되어 망막 부종 및 시력 상실이 나타난다. 이 혈관 조절 장애는 저산소 상태로도 이어져 이번에는 VEGF 생산을 자극함으로써 DME에서 관찰되는 미세혈관 투과성과 망막 부종을 악화시킨다 (Aiello et al. 1994, Albert D.M and Jakobiec F. A 2000, Gunduz and Bakri 2007, Praidou et al. 2009). DME가 발달하면서 중심시야가 흐려지거나 왜곡된다 (Antcliff and Marshall 1999, Bringmann et al. 2004, Pendergast 1998). 이는 당뇨병 환자의 시력 상실 및 실명의 주요 원인이며 청년 및 중년층에서 실명의 가장 빈번한 원인이다 (Cheung et al. 2010, Klein et al. 1984, Moss et al. 1994, Moss et al. 1998, Sivaprasad et al. 2012).
  - 항-VEGF 제제의 유리체내 주사는 DME 치료의 표준 요법이다. 루센티스(라니비주맙), 아일리아 2 mg (애플리버셉트), 비오뷰(브롤루시주맙)와 바비스모(파리시맙)가 DME 치료용으로 승인되었다. 기타 DME 치료에는 초점/격자 레이저 광응고술, IVT 스테로이드, 진행된 DME 단계의 선별된 사례에 대한 유리체 절제술이 있다.
- 애플리버셉트 증량 근거
  - 대부분의 환자는 황반 부종과 CNV 재발을 억제하기 위해 항 VEGF 제제로 nAMD 및 DME를 장기간 치료해야 한다. 애플리버셉트 2 mg 및 라니비주맙의 유효성 및 내약성이 잘 확립되어 있음에도 불구하고, IVT 주사 빈도 (1-2개월마다)는 환자, 의사 및 간병인에게 상당한 부담을 준다. 브롤루시주맙이 nAMD 및 DME에 대해 초기 매달 투여 후 8-12주마다 투여하도록 승인되었다. 최근 항

VEGF/angiopoietin 2 억제제인 파리시맙이 nAMD 및 DME 치료용으로 4-16주마다 투여하도록 승인되었다.

- 새로운 제제의 애플리버셉트 농도 증가는 (현재 승인된 40 mg/mL에서 114.3 mg/mL로) 더 많은 양의 약물이 IVT로 전달되도록 하여 애플리버셉트의 약리학적 작용 시간을 늘릴 가능성이 있다. 고용량 애플리버셉트 (aflibercept HD) 완제의약품에서 약물의 더 높은 몰 부하를 고려한 1 컴파트먼트 안구 모델로 사람 유리체에서 유리 애플리버셉트의 농도 시간 프로파일을 PK 시뮬레이션했을 때 8 mg IVT 용량의 애플리버셉트가 2 mg IVT 용량 대비 투여 간격을 약 20일 (2 반감기) 연장시킬 수 있을 것으로 예상되었다. 따라서 이 신청을 위한 시험에서는 12주 및 16주 투여 요법을 모두 평가했다. 유지 단계 (즉, 초기의 3회 매달 투여 후) 투여 간격을 12주 또는 16주로 늘리면 2 mg 제제와 비교해 필요한 주사 횟수가 감소하므로 nAMD 및 DME 환자에게 유익성을 제공할 수 있으며 환자가 주사 관련 AE를 경험할 위험도 줄어들게 된다. 또한 의사, 간병인, 의료서비스 제공자의 부담도 줄어든다.
- 고용량 애플리버셉트 (aflibercept HD) 제제는 단백질 농도가 높을 뿐 아니라 114.3 mg/mL 농도의 IVT 투여를 위한 최적의 애플리버셉트 주사를 달성하기 위해 애플리버셉트 2 mg 제제와는 다른 첨가제를 함유한다. 고용량 애플리버셉트 (aflibercept HD)와 승인된 애플리버셉트 2 mg는 동일한 원료의약품을 공유하지만 애플리버셉트 HD는 첨가제/제제화가 다르고 몰 농도가 더 높아 작용 지속 시간이 길어진다는 점에서 차별화된 제품이다.

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)
신생혈관성 연령 관련 황반변성 환자에서 고용량 애플리버셉트의 유효성 및 안전성에 대한 무작위 배정 이중 눈가림, 활성 대조, 제3상 임상시험	2020.08.11. (33120)

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(▨▨▨▨▨▨)

▨▨▨▨▨▨▨ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- L-아르기닌염산염, L-히스티딘, 백당, 폴리소르베이트20

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액<해당사항 없음> □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시)
완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(순도, ▨▨▨▨▨▨▨)

▨▨▨▨▨▨ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

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	-	원료의약품과 동일 재질	적합
가속시험	25±2°C		적합
가혹시험	37°C		적합

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2~8℃), 얼리지 말 것, 제조일로부터 24개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5 ℃, 24개월	바이알/ 완제의약품과 동일 재질	적합
가속시험	25 ℃		적합
가혹시험	37 ℃		적합
광안정성	ICH Q1B		적합

3.3. 안정성에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 보관조건 및 사용(유효) 기간 ‘밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2~8℃), 얼리지 말 것, 제조일로부터 24개월’ 은 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 주요 독성시험자료 개요

구분	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량(mg/kg)	GLP 준수	Study#	결과
반복투여 독성시험	Monkey(cynomolgus)	IVT	35.2주(Q4W, 총 9회 투여용량)	0, 0.5, 2, 4 bilateral treatment (50 µL/eye)	O	VGFT-TX-05011	• VEGF Trap과 관련된 사망, 체중 사료 섭취, 임상병리 파라미터(보체 활성화 포함) 또는 장기 무게에 대한 영향 없었음 • ≥ 2mg/kg에서 만성-활성 코선반 염증을 동반한 코선반 호흡 상피의 상피 미란/궤양 발생률 증가 관찰 - 전신 노출 또는 국소 노출 가능성, 회복 기간 후의 가역성• NOAEL 0.5mg/eye, LOAEL 2mg/eye
	Monkey(cynomolgus)	IV(30분)	26주(15주간 Q1W, 이후 Q2W)	0, 3, 10, 30	O	VGFT-TX-05009	• ≥ 3 mg/kg 용량에서 잘 알려진 전신 항 VEGF 독성 변화: **비강/부비강**: 상피의 변성/재생 및/또는 괴사, 화농성 삼출물, 출혈, 위축 또는 중격 또는 터빈 소실, 1명의 3 mg/kg 남성에서 심각한 빈혈 및 조기 희생을 초래함 **신장**: 사구체, 세뇨관 캐스트, 사구체병증의 장간막 기질 증가 **뼈**: 긴 뼈, 척추뼈 및 흉골: 성장판 성숙 방해, 긴 뼈에서 방출 **척추** : 골연골성 외골증, 척추후만증 / 척추측만증 및 그에 따른 추간근 위축 **부신**: 피질의 에오시노필리아를 통한 공포 감소 **난소**: 성숙하는 난포, 과립막 및 난포막세포의 감소, 황체의 부재 **고환**: 정자 운동성 저하 및 정자 이상

							맥락총(Choroid plexus, 뇌): 맥락총에서 대식세포의 침윤 **내장**: 혈관염 게다가 외골증(뼈돌출)을 제외하고 장기들은 더 높은 용량들에서 관련성이 있었음. 모든 소견은 회복 후 부분적 또는 완전한 가역성을 보임.
Monkey IV 연구에 포함된 생식독성 시험	Monkey(cynomolgus)	IV	26주(15주간 Q1W, 이후 Q2W)	0, 3, 10, 30	O	VGFT-TX-05009	≥ 3mg/kg 용량에서 • 심각한 난소 호르몬의 감소 및 FSH 수준의 증가와 관련된 무월경 또는 불규칙한 월경 관찰 • 손상된 황체 발달 및 난소 무게 감소와 관련된 성숙 난포 감소 • 정자의 형태와 운동성 변화 • 수컷의 생식 호르몬 수치에 대한 효과 없었음
배태자 발달시험	Rabbit(NZW)	IV	G6, G9, G12, G15, G18	0, 3, 15, 60	O	VGFT-TX-06002	• 외부 기형 및 내장 기형, 골격 기형 등 관찰 • 주요 소견: 심혈관계의 내장 기형과 변이, 애플리버셉트의 항혈관생성 특성과 일치 • 유리 VEGF-Trap의 평균 혈장 농도가 용량 비례하게 증가 • 모체 NOAEL : 3mg/kg • 발달 NOAEL < 3mg/kg
생식 발생 독성시험	히말라야 토끼 (Seg II)	SC	GD1~13	0, 0.1, 0.3, 1 mg/kg (GD 1, 7, 13에 1일 1회 투여)	○	VEGF-TX-11034	• 임상 소견, 부검 소견, 임신율, 태반 소견, 태반 무게는 1mg/kg 까지 영향을 미치지 않았음 • 태아 기형 발생 - 0.1 mg/kg 수준에서 척추갈림증있는 태아 1명, 모든 용량 수준에서 심실중격 결손 • 모체 NOAEL 1mg/kg SC • 발달 NOAEL 확립되지 않음

- 애플리버셉트 8 mg의 임상 IVT 투여를 위한 고농도 애플리버셉트 114.3 mg/mL 개발을 지원하기 위해 새로운 독성시험을 수행하였다.
- 요약표

구분	종	군당마릿수	투여경로	투여기간	투여량	GLP	Study#	시험결과
반복투여 독성시험 IVT	사이노몰거스 원숭이	5M/5F (회복군 2M/2F 포함)	IVT	3개월(제제1 또는 3) 또는 6개월(제제2) + 3개월 회복	0, 4, 7 mg/eye Q4W 총 3회 투여용량(제제1, 3) 또는 총 7회 투여용량(제제2), bilateral treatment (50	○	VEGF-TX-18169	·대조군 포함 일시적인 경증의 전안부 염증 반응 ·4, 7mg/eye 투여군에서 호흡 상피의 미란 및 궤양, 최소한의 출혈, 편평세포 화생 관찰, 가역성 확인 ·NOAEL확립되지 않음

구분	종	군당마릿수	투여경로	투여기간	투여량	GLP	Study#	시험결과
					μL/eye)			
	사이노몰거스 원숭이	5M (회복군 2M 포함)	IVT	3개월 + 3개월 회복	0, 5.6[A] mg/eye Q4W, 총 4회 투여용량, bilateral treatment (40 μL/eye)	○	VEGF-TX-20170	·대조군 포함 경증의 가역적인 안구 염증 징후 관찰 ·비점막 병변 관찰되지 않음 ·NOAEL 5.6mg/eye

A) 서로 다른 농도(%)의 불순물을 포함한 두가지 제제를 사용

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 동물 종: 고농도(114.3mg/mL) 애플리버셉트 제제를 이용한 2건의 반복독성시험을 사이노몰거스 원숭에서 수행하였다. 사람과 원숭이의 VEGF 아미노산 서열은 동일하고, 원숭이의 눈은 사람의 눈과 구조적, 생리학적으로 비슷하여 IVT 투여에 적합하여 기제출된 반복독성시험에서도 원숭이가 사용되었고 타당하다.
- 반복 독성시험:
  - 고농도 애플리버셉트 제제 4 및 7 mg/eye는 유리체 부피 차이(원숭이에서 2mL vs. 사람에서 4mL)를 고려할 때 인체에서 대략 8 및 14 mg/eye에 해당한다. 원숭이에서의 26주 반복독성시험에서의 소견은 이전에 제출된 독성시험의 결과와 유사하였다. 안구 소견은 일시적인 경증의 전안부 염증 반응으로 약물의 영향은 아닌 것으로 판단되었다. 전신 소견으로 호흡 상피의 미란/궤양을 동반한 비갑개 병변이 확인되었고, 회복기간 후 일부 소실되어 가역성을 나타냈다. 고농도 제제와 관련하여 새로운 독성 또는 독성의 증가는 확인되지 않았다.
  - 애플리버셉트 2mg을 지원하는 제제를 이용한 8개월 IVT 독서시험의 NOAEL 0.5 mg/eye는 애플리버셉트 8mg 편측 IVT 주사 후 모델 예측 노출 대비 유리 애플리버셉트의 C_{max} 및 AUC0-28days에 대한 안전성 한계 5.2 및 3.3에 해당한다.
  - 다만 비갑개 소견은 HMW가 있는 고농도 제제를 투여한 3개월 독성시험에서는 관찰되지 않았다. 이전의 독성시험과의 차이는 적은 투여(50 μL/eye vs 40 μL/eye)이며, 인간과 원숭이의 안구 부피 차이를 고려할 때 해당 시험에서의 투여량은 인간에서 80 μL/eye 11.2mg/eye에 해당하여 신청 용량인 70 μL/eye, 8mg/eye를 커버한다. 임상에서의 비점막 자극 관련 이상사례가 없었던 점을 고려할 때 독성시험에서 확인된 반응으로 인한 안전성 우려는 적은 것으로 판단되며 신청약제에 대한 안전성 평가를 위한 독성시험은 적절하였다.
- 생식발생 독성시험: 임신한 토끼에 IV (3 ~ 60mg/kg) 및 SC (0.1 ~ 1 mg/kg) 투여한 배태자 발달시험에서 발달 NOAEL은 확인되지 않았다. 애플리버셉트의 항 혈관 신생 성질과 일치하는 이상 발달 영향이 주로 내장 기형 및 심혈관계 변이로서 나타났으며 다른 기관계 및/또는 골격의 기형과 변이가 전체 군에서 관찰되었다. 따라서 이 약은 잠재적 유익성이 태아에 대한 잠재적 위해성보다 큰 경우가 아니라면 임신 중에 사용해서는 안 된다. 또한 피임하지 않는 가임기 여성과 수유 중인 여성에게도 사용이 권장되지 않는다. 이러한 생식발생 독성시험결과는 사용상의 주의사항에 적절히 반영되었다.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 토끼의 만성 망막 혈관신생 모델에서 일차 in vivo 약리학 시험을 수행해 애플리버셉트가 2 mg 및 8 mg의 인체 용량에 해당하는 IVT 용량에서 망막 혈관 신생에 미치는 억제 효과의 정도와 지속성을 평가했다.
- 안전성 약리학과 관련해, 심혈관 및 호흡기 평가변수와 중추신경계 변화에 대한 조사를 원숭이에 애플리버셉트 고용량 제제를 사용한 새로운 GLP 6개월 IVT 반복 투여 독성학 시험에 통합했다.

5.2. 효력시험

시험항목 (Study #)	시험계, 동물종	투여 경로	투여 기간	투여량, 농도	시험결과
일차 약력학					
<애플리버셉트 8 mg의 일차 In Vivo 약리학>					
유리체내 애플리버셉트에 의한 병리학적 망막 혈관 누출의 억제 기간은 용량 의존적이다 [VGFT-PH-19050-SR-01 VI)]	뉴질랜드 흰토끼 (DL-α-aminoadipic acid (AAA) IVT 주사로 유도된 만성 망막 혈관 신생 (RNV) 모델)	IVT	단회	vehicle, 500㎍ 또는 2mg aflibercept	토끼의 만성 망막 혈관 신생 (RNV) 모델에 대한 일차 in vivo 약리학 시험을 수행했다. 이 시험에서 서로 다른 IVT 용량의 애플리버셉트가 유도된 RNV에 미치는 억제 효과의 정도와 지속 시간을 평가했다. 토끼의 눈당 500 ㎍ 또는 애플리버셉트 2 mg(상이한 유리체 부피를 기반으로 할 때 인체 용량 약 2 및 8 mg/eye에 해당) 단회 IVT 투여는 처음에 두 용량 모두 혈관 누출의 완벽한 억제로 이어졌다. 그러나 고용량 2 mg/eye에서 500 ㎍/eye보다 이러한 효과의 지속성이 더 길었고 그 정도도 더 두드러졌다. 500 ㎍/eye 군에서 모든 눈이 애플리버셉트 후 2주까지 누출이 없는 상태를 유지했으며, 3/7 개 눈은 4주 시점에 다시 약간의 망막 혈관 누출을 나타내기 시작했다. 2 mg/eye 군에서 모든 눈이 4주까지 누출이 없었으며 1/8 개 눈이 제6주에 다시 약간의 누출을 보이기 시작했다. 완전 누출 억제를 보인 눈 백분율은 제4주부터 실험이 끝날 때까지 2 mg/eye 군이 500 ㎍/eye 군보다 컸다.

5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험)

시험종류	종 및 계통	투여방법	용량	성별 및 개체수	Study #	시험결과
이차 약력학 중						
혈압에 대한 VEGF Trap의 영향	Rats, Wistar-Kyoto 또는 C57BL/6 mouse	SC, single injection	0, 0.05, 0.15, 0.5, 1, 2.5, 5, 10 or 25 mg/kg(Rat) 2.5, 25mg/kg(Mouse)	Male, 3-9	VGFT-MX-08018	• 최소한 치료 48시간 전 및 치료 후 최대 2-3주 동안 기저 혈압 및 심박수 기록 • C57BL/6 mouse에서 수축기 및 이완기 혈압 모두 상승, 심박수 효과는 통계적으로 유의하지 않았음 • Rats, Wistar-Kyoto에서는 ≥0.5mg/kg 용량에서 용량 의존적 혈압 상승 유발됨, 심박수 효과는 통계적으로 유의하지 않았음
안전성 약리학 : 결합력 및 질환모델에서의 효과 평가						
Central Nervous	Monkeys, Cynomolgus	SC, twice weekly for 3 months IV,	0, 1.5, 5, 15 or	Male, 4 or 6 and Female, 4 or 6	VGFT-TX-02037	• CNS 손상과 관련되었을 수 있는 치료-관련 효과 나타나지

System(중추신경계)		once weekly for 4 weeks IV, once weekly for 3 months IV, once weekly for 15 weeks, then every other week to 26 weeks	30mg/kg 0, 2, 10 or 30mg/kg 0, 3, 10 or 30mg/kg 0, 3, 10 or 30mg/kg	Male, 5 or 8 and Female, 5 or 8 Male, 4 or 8 and Female, 4 or 8 Male, 6 and Female, 6	VGFT-TX-02029 VGFT-TX-03048 VGFT-TX-05009	않음
CardiovascularSystem(심혈관기능)	Monkeys, Cynomolgus	SC, twice weekly for 3 months IV, once weekly for 4weeks IV, once weekly for 3 months IV, once weekly for 15 weeks, then every other week to 26 weeks	0, 1.5, 5, 15 or 30 mg/kg 0, 2, 10 or 30 mg/kg 0, 3, 10 or 30 mg/kg 0, 3, 10 or 30 mg/kg	6 and Female, 4 or 6 Male, 5 or 8 and Female, 5 or 8 Male, 4 or 8 and Female, 4 or 8 Male, 6 and Female, 6	VGFT-TX-02037 VGFT-TX-02029 VGFT-TX-03048 VGFT-TX-05009	• 유의한 치료-관련 효과 나타나지 않음
Thrombosis(혈전증)	Rabbits, New Zealand White	IV, days -6, -3 and 1 relative to the time of injury	0, 0.3, 3 or 30 mg/kg	Males, 6-11	VGFT-TX-06012	• 유의한 치료-관련 효과 나타나지 않음
상처치유(Incisonal)	Rabbits, New Zealand White	IV, days -2, 3, 7 and 11, with day 1 corresponding to the day of injury	0, 0.3, 3 and 30mg/kg	Males, 12	VGFT-TX-06010	• 절개 상처 치유 모델 : 용량과 관련된 혈관 밀도 감소
상처치유(Excisional)	Rabbits, New Zealand White	IV days -2, 5, 11 and 17, with day 1 corresponding to the day of injury	0, 0.3, 3 and 30mg/kg	Males, 9	VGFT-TX-06011	• 절제 상처 이유 모델 : 섬유반응 및 혈관 신생 감소

표. 애플리버셉트 8mg/안 편측 IVT 투여 후 애플리버셉트 IVT 투여 또는 전신 투여 비임상 시험의 안전성 약리학 평가변수와 관련한 유리 애플리버셉트의 노출 데이터 및 안전성 한계 또는 노출비

시험/평가변수 [Study #]	**용량**	**유리 C_{max} (μg/mL)**	**유리 C_{max}에 근거한 안전성 한계/노출 비**
인간 노출			
nAMD 또는 DME 환자에게 0, 4, 8주에 애플리버셉트 8mg을 편측 IVT 주사 후 모델-예측 노출 ($C_{max,8\text{-}12weeks}$)[a] [VEGF-PK-22159-SR-01V1]	8 mg IVT 편측	0.154	NA
안전성 약리 시험 : 새로운 애플리버셉트 8mg formulation에 대한 원숭에서의 IVT 독성시험에서 통합된 평가			
8mg formulation을 활용하여 IVT 원숭이 독성시험에서 심혈관계, 호흡기계 및 중추신경계 기능에 대한 NOEL[b] [VEGF-TX-18169]	7 mg IVT 양측 (매 4주)	20.7	134
안전성 약리시험 : 랫드, 토끼, 원숭이에서의 비임상 시험에서의 평가			

원숭이 IV 독성시험에서 호흡기계 및 중추신경계 기능에 대한 NOEL [VEGF-TX-05009]	30 mg/kg BW IV (15주까지 QW, 그 이후 Q2W)	653	4240
토끼에서 혈전형성의 잠재성에 대한 NOEL [VEGF-TX-06012]	30 mg/kg BW IV (day -6, -3, 1)	1060	6883
원격측정된 마우스와 랫드에서 혈압 NOEL 랫드 LOAEL 랫드(↑4/3 mmHg Syst./diast.까지) LOAEL 마우스(↑14/12 mmHg Syst/diast.까지) [VEGF-MX-08018]	단회투여 0.15 mg/kg BW SC 0.5 mg/kg BW SC 2.5 mg/kg BW SC	 1.00 2.26 11.6	 6.50 14.7 75
토끼에서 incisional/excisional 상처 치유	0.3 mg/kg BW IV (매주 1회, 4회 치료 기회)	6.11	39.7

BW = body weight; IV = intravenous; LOAEL = lowest observed adverse effect level; MoEs = multiples of exposure; NA = not applicable; NOAEL = no observed adverse effect level; NOEL = no observable effect level; SC = subcutaneous. *: No NOAEL identified;

[a] 제2b상 임상시험 CANDELA 및 2개의 제3상 임상시험 PHOTON과 PULSAR에서 첫 3회 IVT 투여는 로딩 용량으로서 4주 간격으로 이루어졌으나 나중에는 더 긴 투여 간격을 적용했다. 보수적인 접근법으로서, nAMD 또는 DME 참가자에게 애플리버셉트를 초기 3회 IVT 투여 후 유리 애플리버셉트의 PopPK 모델 예측 노출을 노출 배수 계산에 사용했다.

[b] 7 mg/eye에서 평균 C_{max}; 두 번째 투여 후 (안전성 약리학 및 독성학에서 두 번째 투여 후 노출을 노출 배수 계산을 위해 선택한 것은 7 번째 투여 후 노출 간격이 회복 기간까지 연장되었고 28일 샘플을 채취하지 않았기 때문이다. 따라서 AUC_{tau} 는 외삽한 AUC_{0-28}이다).

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 애플리버셉트 8 mg을 지원하는 고농도 제제로 추가의 비임상 PK 시험은 실시하지 않았다. 새로운 애플리버셉트 8 mg 제제를 원숭이에 투여한 2건의 새로운 IVT 가교 시험의 독성동태학 평가 결과 (VGFT-TX-18169 및 VGFT-TX-20170)는 4. 독성에 관한 자료를 참고한다.

5.4.1. 분석방법과 밸리데이션 보고서 (CTD 4.2.2.1)

	분석법	validation report#	matrix	민감도	약물 내약성
원숭이 혈청 내 항-VEGF Trap 항체 검출	전기화학발광 (ECL)	VGFT-AV-12112-VA-01	원숭이 혈청	3.4ng/mL	양성 대조 농도 250ng/mL에서 372.2 μg/mL

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력시험
  - 새로운 용량의 애플리버셉트 8 mg에 대하여 만성 망막 혈관 신생 (RNV) 토끼 모델로 일차 in vivo 약리학 시험을 수행하여 애플리버셉트 IVT 가 유도 RNV에 미치는 억제 작용의 정도와 지속 시간을 조사하였다. 토끼 눈당 500 μg 또는 애플리버셉트 2 mg 용량을 단회 투여했으며 이는 유리체 부피의 차이를 기반으로 할 때 사람의 눈당 약 2 및 8 mg에 해당한다. 500 μg/eye 군과 비교 시

2 mg/eye 군의 눈은 더 긴 시간 동안 누출이 없었으며 완전 누출 억제 눈의 백분율이 제4주부터 실험이 끝날 때까지 더 컸다. 이 결과는 환자의 애플리버셉트 IVT 용량을 늘리면 효과가 더 오래 지속되어 연당 주사 횟수를 줄일 수 있을 것이라는 가설을 뒷받침한다. 고용량에 대한 효력이 적절히 규명되었다고 판단된다.

- 안전성약리시험
  - 원숭이에 고용량 애플리버셉트 제제를 투여한 새로운 GLP 7개월 IVT 반복 투여 독성시험에서 4주마다 고용량 7 mg IVT 양측 투여에서 심혈관 (심박수, 혈압 및 심전도), 호흡기 (분당 호흡 수 및 맥박 산소 측정), 또는 중추신경계의 약물 관련 변화가 관찰되지 않아 안전성 약리시험 결과는 적절하였다.
  - 유리 애플리버셉트의 C_{max}를 기반으로 한 안전성 약리학 평가변수와 관련해 nAMD 및 DME 환자의 애플리버셉트 8 mg 편측 IVT 투여에 대해 제 0, 4, 8주 애플리버셉트 8 mg 유리체내 주사 후 모델 예측 노출 (C_{max}, 8-12weeks)을 기반으로 노출 한계를 계산했다. 호흡기와 중추신경계 기능 및 정맥과 동맥의 혈전 형성에 대한 NOEL에서 4240x 이상의 높은 노출배수가 달성되었다. 랫트의 수축기 및 확장기 혈압 (NOEL에서 MoE = 6.5x , MoE 14.7x에서 최초 영향)과 토끼의 상처 치유 (LOAEL에서 MoE 39.7x)에 대한 영향에서 더 적은 안전성 한계가 관찰되었다. 제2상 44주 CANDELA 임상시험과 제3상 임상시험 PULSAR 및 PHOTON의 제48주 데이터에서 고혈압 관련 이상반응은 전체 군에서 동등했으며 시험 기간이 끝날 때까지 수축기/확장기 혈압에 임상적으로 관련 있는 증가가 없었다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 유럽 EMA 허가신청 시 제출된 자료임을 공증한 자료(TOC) 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 3건
  - 3상 : PULSAR (20968)
  - 2/3상 : PHOTON (VGFTe-HD-DME-1934)
  - 2상 : CANDELA (VGFTe (HD)-AMD-1905)

6.3. 생물약제학시험

[생체시료 분석법]

- 약물 농도

보고서 번호	analyte	matrix	분석방법
VGFT-AV-16174-VA-01V1	유리 애플리버셉트	인간 혈장 (CTAD)	ELISA
VGFT-AV-21020-VA-01V1	유리 애플리버셉트	인간 혈장 (sodium citrate)	ELISA
VGFT-AV-17013-VA-01V1	결합 애플리버셉트	혈장인간 혈장 (CTAD)	ELISA
VGFT-AV-21020-VA-01V1	결합 애플리버셉트	인간 혈장 (sodium citrate)	ELISA

- 항약물 항체 및 중화항체

보고서 번호	analyte	matrix	분석방법
VGFT-AV-20137-VA-01V1	ADA	인간 혈청	전기화학발광 가교 면역 분석법 (electrochemiluminescent bridging immunoassay)
VGFT-AV-07023-SA-01V2	NAb	인간 혈청	간접, 리간드 결합 분석법

6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량/투여기간	평가항목	결과
신생 혈관 연령 관련 황반 변성						
[CANDELA (VGFTe [HD]-AMD-1905)) 신생혈관 연령 관련 황반 변성 환자를 대상으로 고용량 애플리버셉트 반복투여의 안전성, 내약성 및 유효성에 대한 무작위 배정, 단일 눈가림, 활성 대조 2상 연구						
2상	VGFTe [HD]-AMD -1905 (CANDELA) Study 21086 (2021.11.30 . 완료)	다기관, 무작위배정, 단일 눈가림, 활성 대조	nAMD에 따른 활성 중심와밑 맥락막 혈관 신생 (CNV)이 있는 50세 이상 남녀 IAI 2mg 53명 HD 53명 total 106명	애플리버셉트 IVT <u>2mg IAI</u> 애플리버셉트 2mg을 초기 3회 투여 (베이스라인, 4주, 8주)로서 매달 투여 후 제 20주 및 제 32주에 투여 <u>고용량 애플리버셉트</u> 애플리버셉트 8mg을 초기 3회 투여 (베이스라인, 4주, 8주)로서 매달 투여 후 제 20주 및 제 32주에 투여 치료기간 44주	<u>일차</u> 고용량 애플리버셉트의 안전성 결정 애플리버셉트 2mg 대비 고용량 애플리버셉트가 더 큰 안구내 약력학적 효과 및/또는 더 긴 활성 기간을 제공하는지 결정	애플리버셉트 2mg과 고용량 애플리버셉트의 내약성은 좋았으며, 안구 및 전신 안전성 프로파일은 두 군간 유사하였음. 새로운 안전성 실마리는 확인되지 않았음 고용량 애플리버셉트 군에서 2mg 군에 비해 해부학적 결과가 개선된 환자의 비율이 수치적으로 더 높았음
[PULSAR (20968)] 신생 혈관 연령-관련 황반 변성 환자에서 고용량 애플리버셉트의 유효성 및 안전성에 대한 무작위 배정, 이중 눈가림, 활성 대조, 제3상 임상시험						
3상	Study 20968 (PULSAR) 진행중 (60주 완료)	다기관, 무작위 배정 (1:1:1), 이중 눈가림, 활성 대조	nAMD에 따른 활성 중심와밑 맥락막 혈관 신생 (CNV)이 있는 50세 이상 남녀 2q8 336명 HDq12 335명 HDq16 338명	애플리버셉트 IVT <u>2q8</u> 초기 3회 매달 투여 후 매 8주 간격으로 애플리버셉트 2mg 투여 <u>HDq12</u> 초기 3회 매달 투여 후	<u>일차</u> nAMD 참가자에서 12주 또는 16주 간격의 고용량 애플리버셉트 투여가 애플리버셉트 2 mg 매8주와 비교해 열등하지 않은 BCVA의 변화를 제공하는지 결정	<u>베이스라인부터 48주까지 BCVA LS 평균변화 차이(95% CI)</u> · HDq12 vs. 2q8 : -0.97글자 (-2.87, 0.92), p-값 0.0009 · HDq16 vs. 2q8 : -1.14글자 (-2.97, 0.67), p-값 0.0011 <u>베이스라인부터 60주까지 BCVA LS 평균변화 차이(95% CI)</u> · HDq12 vs. 2q8 : -0.86글자

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량/투여기간	평가항목	결과
			total 1009명	매 12주 간격으로 애플리버셉트 8mg 투여 HDq16 초기 3회 매달 투여 후 매 16주 간격으로 애플리버셉트 8mg 투여 치료기간 96주	이차 다른 시각 및 해부학적 반응 척도에 대한 HD의 영향을 2 mg 애플리버셉트 대비 결정 시각 관련 삶의 질에 대한 HD의 유효성을 2 mg 애플리버셉트 대비 평가 애플리버셉트의 안전성, PK, 면역독성 평가	(-2.57, 0.84), p-값 0.0002 · HDq16 vs. 2q8 : -0.92글자 (-2.51, 0.66), p-값 <0.0001 ⇒HDq12 및 HDq16 투여는 2q8 투여 대비 비열등성을 입증 16주에 중심부에 IRF 및 SRF가 없는 참가자 비율 · 통합 HD군 63.3%, 2q8군 51.6% · 통합 HD군 vs. 2q8 투여 간 차이 (95% CI) : 11.733% points (5.263%, 18.204%), p-값 0.0002 ⇒HD 통합군 투여는 2q8 투여 대비 우월성 입증
당뇨병성 황반 부종						
[PHOTON (VGFTe-HD-DME-1934)] 당뇨병성 황반 변성 환자에서 고용량 애플리버셉트의 유효성 및 안전성을 평가한 무작위 배정, 이중 눈가림, 활성 대조, 제2/3상 임상시험						
2/3상	Study 21091 (PHOTON) 진행상황 (60주 완료)	다기관, 무작위 배정 (1:2:1), 이중 눈가림, 활성 대조	1형 또는 2형 당뇨병이 있는 18세 이상 남녀 2q8 167명 HDq12 328명 HDq16 163명 total 658명	애플리버셉트 IVT 2q8 초기 5회 매달 투여 후 매 8주 간격으로 애플리버셉트 2mg 투여 HDq12 초기 3회 매달 투여 후 매 12주 간격으로 애플리버셉트 8mg 투여 HDq16 초기 3회 매달 투여 후 매 16주 간격으로 애플리버셉트 8mg 투여 치료기간 96주	일차 애플리버셉트 HD 매 12주 또는 매 16주 투여가 애플리버셉트 2 mg 매 8주 투여 대비 열등하지 않은 BCVA을 제공하는지 여부를 결정 이차 애플리버셉트 HD vs. 2 mg이 해부학적 및 기타 시각적 반응 척도에 미치는 영향을 결정 애플리버셉트의 안전성, PK, 면역독성 평가	베이스라인부터 48주까지 BCVA LS 평균변화 차이(95% CI) · HDq12 vs. 2q8 : -0.57글자 (-2.26, 1.13), p-값 < 0.0001 · HDq16 vs. 2q8 : -1.44글자 (-3.27, 0.39), p-값 0.0031 베이스라인부터 60주까지 BCVA LS 평균변화 차이(95% CI) · HDq12 vs. 2q8 : -0.88글자 (-2.67, 0.91), p-값 0.0003 · HDq16 vs. 2q8 : -1.76글자 (-3.71, 0.19), p-값 0.0122 ⇒HDq12 및 HDq16 투여는 2q8 투여 대비 비열등성을 입증 48주에 DRSS 점수가 베이스라인 대비 2단계이상 개선된 참가자 비율 · HDq12 vs. 2q8 투여 간 보정 차이 (95% CI): 1.98%(-6.61, 10.57) ⇒사전 지정된 비열등성 한계 15%에서 HDq12 투여는 2q8 투여 대비 비열등성을 입증 · HDq16 vs. 2q8 투여 간 보정 차이 (95% CI) : -7.52%(-16.88, 1.84) ⇒사전 지정된 비열등성 한계 15%에서 HDq16 투여는 2q8 투여 대비 비열등성을 입증하지 못하여 이에 대해 보완자료 제출함. (즉, DRSS의 개선 효과는 당뇨병성 망막병증(DR)의 주요 평가변수이

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량/투여기간	평가항목	결과
						므로 국내 적응증에는 해당사항 없음. 1차 유효성 평가변수인 BCVA에 대해서 시험군 모두 비열등성을 입증하여 당뇨병성 황반부종(DME) 치료에 영향을 끼치는 가장 중요한 유효성 평가변수를 직접적으로 개선하는 효과가 있음을 증명하였으므로 허가 타당함.)

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[PULSAR (20968)]

1) 임상시험설계

(1) 시험명

- 신생 혈관 연령-관련 황반 변성 환자에서 고용량 애플리버셉트의 유효성 및 안전성에 대한 무작위 배정, 이중 눈가림, 활성 대조, 제3상 임상시험

(2) 시험방법

- 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 활성 대조 시험으로서 투여 비경험 nAMD 참가자에서 애플리버셉트 HD 대 2 mg 요법의 유효성, 안전성 및 내약성을 평가한다. 시험은 스크리닝/베이스라인 시기, 92주 간 지속되는 투여 시기, 제96주 시험 종료 방문으로 구성된다. 참가자는 베이스라인 BCVA 및 지리적 위치에 따라 층화하여 각 층 내에서 투여군 분포가 균형을 이루도록 했다. 참가자는 3개 병행 투여군(2q8, HDq12, HDq16)에 1:1:1 비로 무작위 배정해 HD 또는 2 mg을 IVT 주사했다.
  - 애플리버셉트 2 mg 4주 간격 3회 초기 주사 후 8주마다 투여 (2q8)
  - 애플리버셉트 HD (8 mg; 70 μL) 4주 간격 3회 초기 주사 후 12주마다 투여 (HDq12)
  - 애플리버셉트 HD (8 mg; 70 μL) 4주 간격 3회 초기 주사 후 16주마다 투여 (HDq16)
- 시험 내에서 1개 눈만 투여할 수 있다. 활성 주사가 계획되어 있지 않은 방문에 위약 주사 절차를 수행했다. 제12주 비투여 방문에는 위약 주사 절차를 수행하지 않았다. 이후 제92주까지 모든 방문에서 모든 참가자가 배정된 투여군 및 용량 요법 수정 (DRM) 자격에 따라 활성 시험 투여 또는 위약 주사 절차(눈가림 목적)를 받았다.
- 두 애플리버셉트 HD 군에서 제16주부터 참가자는 용량 요법 수정 (DRM, 질병 진행에 대한 임상시험계획서 정의 기준) 기준이 충족될 경우 자신의 투여 간격을 배정된 12주 또는 16주 간격에서 단축할 수 있었다. 주사 간 최소 간격은 3개 병행 투여군 모두 8주였다.

<u>용량 요법 변경(DRM)</u>

눈가림 목적을 위해, 제 16 주부터 모든 방문 시 (IXRS 를 통해) 모든 시험대상자에 대해 DRM 을 위한 평가를 실시한다. 이들 평가에 기반하여, HD 군의 시험대상자는 치료 간격이 단축 또는 연장될 수 있다. 주사 사이의 최소 간격은 8 주가 될 것이며, 이는 애플리버셉트 HD로 무작위 배정된 시험대상자 중 8 주보다 큰 투여 간격을 감내할 수 없는 시험대상자를 위한 구제 용법으로 간주된다. 애플리버셉트 2 mg 군의 시험대상자는 전체 임상시험 동안 제 96 주의 눈가림 임상시험 종료 방문 시까지 고정된 q8 투여를 유지한다 (즉, DRM 평가 결과에 상관 없이 치료 간격을 변경하지 않았다).

<u>1 년차 : 베이스라인 ~ 제 48 주</u>

제 16 주부터, HD 군의 시험대상자는 다음 두 가지 DRM 기준이 모두 충족되는 경우 (아래에 기술하는 방문들에서) 투여 간격이 단축된다:

1. 제 12 주 대비 BCVA 소실 >5 자, 및
2. 제 12 주 대비 중심 망막 두께 (CRT) >25 μm 증가 또는 중심와 출혈이 새로 발생 또는 중심와 신생혈관이 새로 발생

제 12 주 측정이 활용 가능하지 않은 경우, 제 8 주 측정을 대신 사용해야 한다.
제 12 주와 제 8 주 측정이 둘 다 활용 가능하지 않은 경우, 제 4 주 측정을 대신 사용해야 한다
개별 참가자의 투여 간격을 다음과 같이 단축했다 (제16, 20, 24주):

- HDq12 군 또는 HDq16 군 : 제16주 또는 제20주에 DRM 기준을 충족할 경우 참가자는 해당 방문에 8 mg을 투여하고 이후 8 mg 매8주를 지속
- HDq16 군 : 제16주 또는 제20주에 DRM 기준을 충족하지 못했으나 제24주에 기준을 충족할 경우 참가자는 해당 방문에 8 mg을 투여하고 이후 8 mg 매 12주를 지속

제24주 이후 투여 방문에서 DRM 기준을 충족한 HDq12 군 참가자는 해당 방문에 계획된 용량을 투여한 뒤 8 mg 매8주를 지속했다. 24주 투여 방문에서 DRM 기준을 충족한 HDq16 군 참가자는 해당 방문에 계획된 용량을 투여한 뒤 16주 간격이었던 경우 8 mg 매12주를 지속하고 이미 12주 간격이었던 경우 8mg 매8주로 전환했다.

2 년차: 제 52 주 ~ 제 96 주

제 52 주부터 임상시험의 눈가림 부분 종료 (2 년차)까지, HD 군의 모든 시험대상자는 활성약 주사가 있는 방문에서 단축을 위한 DRM 기준이 충족되는 경우 간격이 4 주 간격 단위로 (최소한도 q8) 계속 단축된다 (1 년차에 대한 상기 기준 사용).
간격 단축 외에, 2 년차에 활성약 주사가 있는 방문에서 다음 DRM 기준이 충족되는 경우 HD 군의 모든 시험대상자 (1 년차에 간격이 단축된 HD 군 시험대상자 포함)는 간격 연장 (증분 4 주씩)에 적합할 수 있다:

1. 제 12 주 대비 BCVA 소실 <5 자, 및
2. OCT 에서 중심 영역 망막에 체액이 없음, 및
3. 새로 발생한 중심와 출혈 또는 중심와 신생혈관이 없음

간격의 단축 또는 연장에 대한 기준을 충족하지 않는 시험대상자는 투여 간격이 유지된다.
1 년차와 마찬가지로, 모든 치료군 (2q8 군 포함)의 모든 시험대상자는 눈가림 목적으로 IXRS 를 통해 모든 방문 시 두 DRM 기준 모두에 대해 평가를 받는다. 단, 투여 일정의 변경은 위에 기술한 바에 따라서만 시행된다. 2q8 치료군에 대해서는 어느 시점이든 투여 일정의 변경이 없다. 모든 해부학적 기준은 판독 센터 평가에 기반하지 않고 현장 평가/OCT 평가에 기반하였다.

(3) 약동학 설계

- 모든 참가자에서 약물 농도 측정을 위한 혈액 샘플을 첫 번째 투여 전 및 시험 기간 동안 사전 명시된 시점에 채취했다.
- 약 24 명의 시험대상자 (일본 시험기관에서 12 명의 일본인 시험대상자와 유럽 또는 미국 시험기관에서 12 명의 비-아시아인 시험대상자)에서 조밀 PK 혈액 수집이 있는 PK 하위시험이 포함되었다. 조밀 PK 검체를 스크리닝 방문, 주사 전 베이스라인 방문, 주사 후 4시간 (±30분 이내) 및 8시간 (±2시간 이내), 베이스라인 후 제2, 3, 5, 8, 15, 22일에 수집했다 (모두 베이스라인 투여 시간의 ±2 시간 이내).

2) 등록된 환자군 정보

(1) 주요 선정 기준

· 시험대상자 동의서 서명 시점에 50세 이상

· 시험안 평가 시 중심와를 침범한 중심와 부근 병변을 포함해 nAMD에 따른 활성 중심와밑 맥락막 혈관 신생 (CNV)

· CNV 총면적은 (전형적인 및 잠재적인 구성요소를 모두 포함) 시험안 총 병변 면적의 50%를 넘어야 한다.

· 시험안의 BCVA Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) 글자 점수 78 ~ 24 (Snellen 약 20/32 ~ 20/320에 해당)

· 주로 시험안의 nAMD 결과임이 확인된 BCVA 감소

· 광간섭 단층촬영에서 시험안 황반 중심부를 침범한 망막내액 (IRF) 및/또는 망막하액 (SRF)의 존재. 황반 중심부는 중심와를 중심으로 직경 1 mm의 원으로 정의했다.

· 남성 또는 여성

(2) 주요 제외 기준 (눈):

· 시험안의 CNV가 nAMD 이외의 원인으로 유발

· 시험안의 이전 또는 병발 조건:

› 시험안 총 병변 면적의 50% 이상을 차지하는 망막하 출혈 또는 중심와 아래 혈액이 1개 디스크 면적 이상.

› 시험안 총 병변 면적의 50% 넘게 차지하는 흉터 또는 섬유증

› 시험안 황반 중심부를 침범한 흉터, 섬유증, 또는 위축증

› 시험안 황반 중심부를 침범한 망막 색소상피 파열 또는 박리의 존재

› 형광 혈관조영술로 평가 시 시험안의 총 병변 면적 > 12 디스크 면적 (30.5 mm2, 혈액, 흉터, 혈관 신생 포함)

› 시험안의 조절되지 않는 녹내장 (녹내장 치료제의 투여에도 불구하고 안내압 [IOP] > 25 mmHg)

› 시험안의 특발성 또는 자가면역 포도막염 이력

› 생체 현미경 또는 광간섭 단층 촬영 (OCT)에서 중심 시력에 영향을 미치는 것으로 생각되는 시험안의 유리체 황반 견인 또는 망막전막

› 시험안의 2단계 이상 황반 천공 이력

› 망막 색소상피 위축증, 망막하 섬유증 또는 흉터, 유의한 황반 허혈을 포함하나 이에 국한되지 않으며 망막 유체 해소 후 BCVA의 개선을 불가능하게 하는 시험안 황반 중심의 구조적 손상

› 시험안의 여과 또는 튜브 션트 수술 이력 또는 매우 가능성 높은 향후 필요

› 시험안의 무수정체 또는 후낭이 없는 인공수정체 (스크리닝 전 30일 초과 시점에 이트륨-알루미늄-가넷 후낭 절제술의 결과로 발생한 경우는 예외)

› 굴절 수술이나 백내장 수술 전 시험안의 8 디옵터 이상 구면 근시

› 백내장을 포함하여 BCVA 평가, 안저 촬영, OCT 영상에 간섭하는 시험안의 유의한 매체 혼탁

› 시험안의 각막 이식 또는 각막 이영양증 이력

› 시험안의 BCVA 만성 제약을 동반한 불규칙 난시 또는 약시 이력

· 이전 또는 동반 상태:

a. 양쪽 중 어느 눈이든: 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 황반부종 또는 nAMD 이외의 다른 망막 혈관 질환에 대한 과거력이나 임상적 증거가 있는 경우.

b. 양쪽 중 어느 눈이든: 스크리닝/무작위 배정 시 안구외 또는 안구주위 감염 또는 염증 (전염성 안검염, 각막염, 공막염 또는 결막염 등)의 증거가 있는 경우.

c. 양쪽 중 어느 눈이든: 스크리닝 방문 전 12 주 (84 일) 이내에 안구내 염증/감염이 있는 경우.

d. 해당 눈이 임상시험 적합성에 대한 다른 기준을 모두 충족하더라도, 시각 기능이 있는 눈이 1 개뿐

인 경우 (예: 시력이 더 나쁜 쪽 눈의 BCVA 가 손가락 세기로 측정해야 하는 수준 이하인 경우).

e. 대조눈: 예후가 더 불량한 안구 상태.

· 조절되지 않은 혈압 (수축기 >160 mmHg 또는 확장기 >95 mmHg 로 정의됨).

· nAMD 에 대한 이전 또는 병용 요법으로 (실험적 또는 승인된, 항-VEGF 또는 다른 제제를 사용하는) 안구 (시험눈) 또는 전신 치료나 수술을 받은 경우 (예외: 건강 보조 식품 또는 비타민).

· 베이스라인 방문 (제 1 일) 전에 시험눈에 대해 (어떤 안구 투여 경로든) 아래의 약물 또는 절차를 사용한 이전 치료를 받은 경우:

a. 어느 시점이든 실험적 요법 (예: 항-안지오포이에틴/항-VEGF 이중-특이적 단클론 항체) 등 항-혈관신생 약물을 투여받은 경우.

b. 스크리닝 방문 전 16 주 (112 일) 이내에 지속형 스테로이드를 투여받았거나 또는 어느 시점이든 IVT 삽입물 이식, 유전자 요법 또는 세포 요법을 받은 경우.

c. 어느 시점이든 오크리플라스민 (제트리아®)을 투여받은 경우.

d. 어느 시점이든 유리체망막 수술 및/또는 공막쐼밀착술을 받은 경우.

e. 스크리닝 방문 전 90 일 이내에 다른 안구내 수술을 받은 경우.

f. 스크리닝 방문 전 90 일 이내에 범망막 레이저 광응고술 또는 황반 레이저 광응고술을 받은 경우.

g. 스크리닝 방문 전 30 일 이내에 시험눈에 대해 YAG 후낭 절개술을 받은 경우.

· 대조눈에 대해 아래와 같은 이전 치료를 받은 경우:

a. 스크리닝 방문 전 180 일 이내에 실험적 요법 (예: 항-안지오포이에틴/항-VEGF 이중-특이적 단클론 항체)을 투여받은 경우.

b. 어느 시점이든 IVT 삽입물 이식, 유전자 요법 또는 세포 요법을 받은 경우.

대조눈의 경우, 승인된 항-VEGF 요법을 사용한 이전 치료가 허용된다.

(3) 인구학적 통계

참가자의 인구통계학 및 시험안의 베이스라인 질병 특성은 전체 군에서 균형을 이루었다.

남성 및 여성 참가자 전체 비율은 각각 45.5% 및 54.5%였다. 전체적으로 평균 연령은 74.5 세였고 범위는 50-96세였다. 대부분의 참가자가 백인 (75.8%) 또는 아시아인이었고 (23.2%) 히스패닉 또는 라틴 민족이 아니었다 (96.1%).

(4) 기저질환 특성

다른 쪽 눈의 습성 AMD 이력이 전체 참가자의 3.8%에서 보고되었다. 참가자의 63.9%는 고혈압, 9.1%는 뇌혈관 질환, 14.1%는 허혈성 심질환, 4.5%는 간부전, 48.9%는 경증 신부전, 15.4%는 중등증 신부전 이력이 있었으며 중증 사례는 없었다 (누락 3.3%).

베이스라인에 평균 BCVA 점수는 59.6 글자였고 86.2%가 ETDRS 글자 점수 ≤ 73이며 41.7%가 ≤ 60 글자였다. 참가자는 일반적으로 CNV 크기 > 5 mm2였고, 평균 수치는 5.98~6.55 mm2 범위였다. 전체 군의 CST 평균 수치는 367.1~370.7 μm 범위였다. 베이스라인에 전체 투여군에서 평균을 낸 시험안 평균 IOP는 14.9 mmHg였다.

안구 병력 소견의 발생률은 2q8, HDq12, HDq16 군에서 동등했다. 전체에서 신생 혈관 연령-관련 황반 변성, 백내장, 연령 관련 황반 변성, 건성 연령 관련 황반 변성 및 백내장 수술이 가장 흔하게 (> 10%) 보고된 시험안의 안구 병력 소견이다.

안구 이외 병력 소견 발생률은 2q8, HDq12, HDq16 군에서 대체로 비슷했다. 전체적으로 92.1%의 참가자에서 최소 1건의 안구 이외 병력 소견이 있었다. 가장 흔하게 보고된 기관계 대분류는 (SOC, > 30%) 혈관 장애였고, 대사 및 영양 장애, 수술 및 의료 절차, 근골격계 및 결합조직 장애가 그 뒤를 이었다. 전

체 집단의 10% 이상에서 보고된 안구 이외 병력 소견은 고혈압 (61.4%), 고콜레스테롤혈증 (17.6%), 고지질혈증 (16.3%), 위식도 역류 질환 (12.7%), 갑상선 기능 저하증 (12.6%) 및 2형 당뇨병 (10.4%)이었다.

Table 7 AMD: 인구통계학 및 질병 특성 (PULSAR, FAS)

	2q8 N = 336 (100%)	HDq12 N = 335 (100%)	HDq16 N = 338 (100%)	All HD N = 673 (100%)	Total N = 1009 (100%)
Sex, n (%)					
Female	188 (56.0%)	182 (54.3%)	180 (53.3%)	362 (53.8%)	550 (54.5%)
Male	148 (44.0%)	153 (45.7%)	158 (46.7%)	311 (46.2%)	459 (45.5%)
Race, n (%)					
Asian	83 (24.7%)	74 (22.1%)	77 (22.8%)	151 (22.4%)	234 (23.2%)
Chinese	40 (11.9%)	31 (9.3%)	31 (9.2%)	62 (9.2%)	102 (10.1%)
Japanese	34 (10.1%)	31 (9.3%)	33 (9.8%)	64 (9.5%)	98 (9.7%)
Korean	9 (2.7%)	11 (3.3%)	12 (3.6%)	23 (3.4%)	32 (3.2%)
Other	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	2 (0.2%)
Black or African American	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)	4 (0.4%)
White	249 (74.1%)	256 (76.4%)	260 (76.9%)	516 (76.7%)	765 (75.8%)
Not reported	2 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (0.4%)	5 (0.5%)
Multiple	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino	12 (3.6%)	7 (2.1%)	9 (2.7%)	16 (2.4%)	28 (2.8%)
Not Hispanic or Latino	322 (95.8%)	322 (96.1%)	326 (96.4%)	648 (96.3%)	970 (96.1%)
Not reported	2 (0.6%)	6 (1.8%)	3 (0.9%)	9 (1.3%)	11 (1.1%)
Age (years)					
Mean (SD)	74.2 (8.8)	74.7 (7.9)	74.5 (8.5)	74.6 (8.2)	74.5 (8.4)
Median	74.0	75.0	75.0	75.0	75.0
Min, Max	50,96	52,93	53,95	52,95	50,96
Age group (years) , n (%)					
< 65	45 (13.4%)	26 (7.8%)	43 (12.7%)	69 (10.3%)	114 (11.3%)
≥ 65 to < 75	126 (37.5%)	137 (40.9%)	124 (36.7%)	261 (38.8%)	387 (38.4%)
≥ 75 to < 80	69 (20.5%)	77 (23.0%)	66 (19.5%)	143 (21.2%)	212 (21.0%)
≥ 80 to < 85	59 (17.6%)	59 (17.6%)	66 (19.5%)	125 (18.6%)	184 (18.2%)
≥ 85	37 (11.0%)	36 (10.7%)	39 (11.5%)	75 (11.1%)	112 (11.1%)
Fellow eye with history of wet AMD, n (%)					
No	321 (95.5%)	324 (96.7%)	326 (96.4%)	650 (96.6%)	971 (96.2%)
Yes	15 (4.5%)	11 (3.3%)	12 (3.6%)	23 (3.4%)	38 (3.8%)

See Definition of terms for treatment group description.
AMD = age-related macular degeneration, SD = standard deviation, FAS = Full analysis set
Source: Module 5.3.5.1, PULSAR W60 CSR, W48 Table 14.1.2 / 1

Table 8 AMD: 시험안의 베이스라인 질병 특성 **(PULSAR, FAS)**

	2q8 N = 336 (100%)	HDq12 N = 335 (100%)	HDq16 N = 338 (100%)	All HD N = 673 (100%)	Total N = 1009 (100%)
BCVA (ETDRS letters score)					
Mean (SD)	58.9 (14.0)	59.9 (13.4)	60.0 (12.4)	59.9 (12.9)	59.6 (13.3)
Median	62.0	62.0	61.0	62.0	62.0
Min, Max	24,78	24,78	24,78	24,78	24,78
Categorized BCVA, n (%)					
≤ 73 ETDRS letters score	287 (85.4%)	293 (87.5%)	290 (85.8%)	583 (86.6%)	870 (86.2%)
> 73 ETDRS letters score	49 (14.6%)	42 (12.5%)	48 (14.2%)	90 (13.4%)	139 (13.8%)
< 60 ETDRS letters score	136 (40.5%)	141 (42.1%)	144 (42.6%)	285 (42.3%)	421 (41.7%)
≥ 60 ETDRS letters score	200 (59.5%)	194 (57.9%)	194 (57.4%)	388 (57.7%)	588 (58.3%)
Geographic atrophy (as per reading center), n (%)					
No	328 (97.6%)	326 (97.3%)	326 (96.4%)	652 (96.9%)	980 (97.1%)
Yes	3 (0.9%)	3 (0.9%)	6 (1.8%)	9 (1.3%)	12 (1.2%)
Not available	5 (1.5%)	6 (1.8%)	6 (1.8%)	12 (1.8%)	17 (1.7%)
Polypoidal choroidal vascularization (as per reading center) [b], n (%)					
No	53 (15.8%)	54 (16.1%)	46 (13.6%)	100 (14.9%)	153 (15.2%)
Yes	54 (16.1%)	45 (13.4%)	42 (12.4%)	87 (12.9%)	141 (14.0%)
Not available	1 (0.3%)	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)	3 (0.3%)
Missing	228 (67.9%)	234 (69.9%)	250 (74.0%)	484 (71.9%)	712 (70.6%)
Central subfield retinal thickness (µm, as per reading center)					
n	335	335	336	671	1006
Mean (SD)	367.1 (133.6)	370.3 (123.7)	370.7 (132.7)	370.5 (128.2)	369.3 (130.0)
Median	343.0	348.0	340.0	345.0	344.0
Min, Max	142,1116	151,840	144,913	144,913	142,1116
Choroidal neovascularization size (mm^2, as per reading center)					
n	336	335	337	672	1008
Mean (SD)	6.3593 (5.0394)	5.9768 (4.8306)	6.5459 (5.5315)	6.2622 (5.1979)	6.2946 (5.1433)
Median	4.9970	4.8990	4.6980	4.8660	4.8885
Min, Max	0.148,24.129	0.115,30.023	0.000,28.650	0.000,30.023	0.000,30.023
Total lesion area (mm^2, as per reading center)					
n	336	335	336	671	1007
Mean (SD)	6.8647 (5.4145)	6.3820 (5.0664)	6.8814 (5.6514)	6.6321 (5.3691)	6.7097 (5.3827)
Median	5.4120	5.0260	5.0685	5.0320	5.2080
Min, Max	0.148,27.409	0.185,30.023	0.180,28.650	0.180,30.023	0.148,30.023
Choroidal neovascularization classification (as per reading center) [c], n (%)					
CNV less than 50% of lesion	0	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)	2 (0.2%)
Predominantly classic	71 (21.1%)	71 (21.2%)	67 (19.8%)	138 (20.5%)	209 (20.7%)
Minimally classic	61 (18.2%)	56 (16.7%)	68 (20.1%)	124 (18.4%)	185 (18.3%)
Occult only	192 (57.1%)	197 (58.8%)	186 (55.0%)	383 (56.9%)	575 (57.0%)
RAP	5 (1.5%)	4 (1.2%)	5 (1.5%)	9 (1.3%)	14 (1.4%)
PCV	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (0.9%)	4 (0.6%)	6 (0.6%)
Cannot grade	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
Not applicable	5 (1.5%)	6 (1.8%)	6 (1.8%)	12 (1.8%)	17 (1.7%)
NEI-VFQ-25 total score					
n	317	321	316	637	954
Mean (SD)	77.8082 (14.4206)	76.3575 (15.1213)	77.6670 (15.3980)	77.0071 (15.2613)	77.2733 (14.9843)
Median	80.4545	79.5076	81.8485	80.6439	80.5152
Min, Max	36.9167, 99.4318	24.2083, 98.1818	16.1667, 98.1818	16.1667, 98.1818	16.1667, 99.4318

BCVA = best corrected visual acuity, CNV = choroidal neovascularization, ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, FA = fluorescein angiography, FP = fundus photography, ICGA = indocyanine green angiography, IXRS = Interactive Response System, NEI-VFQ-25 = National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25, PCV = polypoidal choroidal vascularization, RAP = retinal angiomatous proliferation, SD = standard deviation

a Baseline categories per CRF used for analyses; 16 participants in the FAS were stratified differently, based on the site's data entry into IXRS at the screening visit (see Database errata in Section 16.4.2).

b PCV was diagnosed and characterized by ICGA measurements, which were optional and performed only at sites with the appropriate equipment.

c CNV was evaluated using FA/FP.

Source: Module 5.3.5.1, PULSAR W60 CSR, W48 Table 14.1.2 / 4

3) 시험목적

- 일차목적: nAMD 참가자에서 12주 또는 16주 간격의 애플리버셉트 8 mg (HD) 투여가 애플리버셉트 2 mg 매8주와 비교해 열등하지 않은 최고 교정 시력 (BCVA)의 변화를 제공하는지 결정
- 이차목적
  · 다른 시각 및 해부학적 반응 척도에 대한 HD의 영향을 애플리버셉트 2 mg 대비 결정
  · 시각 관련 삶의 질에 대한 HD의 유효성을 2 mg aflibercept 대비 평가
  · 애플리버셉트의 안전성 평가
  · 애플리버셉트의 약동학 (PK) 및 면역원성 평가
- 탐색적
  · 기능적 및 해부학적 반응 척도와 시각 관련 삶의 질에 대한 HD의 영향을 애플리버셉트 2 mg 대비 결정
  · 4주 간격 3회 초기 투여 후 12주마다 (q12) 또는 16주마다 (q16) 투여 시 HD의 효과 지속 시간을 평가
  · 2mg 투여에서 전환한 후 HD의 효과 지속 시간을 평가
  · 조밀 PK 채혈을 기반으로 시간 경과에 따른 혈장 농도 및 상응하는 애플리버셉트의 PK 변수 파악
  · 모든 참가자에서 PK와 선정된 전신 및 눈 반응 변수 간 관계 탐색

4) 평가변수

- 일차 유효성 평가변수:
  · 제48주 최고교정시력(BCVA) (ETDRS 글자 점수로 측정)의 베이스라인 대비 변화
- 주요 이차 유효성 평가변수
  · 제60주에 ETDRS 글자 점수로 측정한 BCVA의 베이스라인 대비 변화 (EP-SAP만)
  · 제16주에 중심부에 망막내액 (IRF) 및 망막하액 (SRF)이 없는 참가자 비율
- 추가 이차 유효성 평가변수
  · 제48주 BCVA가 베이스라인 대비 15글자 이상 증가한 참가자 비율
  · 제48주 BCVA가 69글자 이상인 참가자 비율
  · 제48주 CNV 크기의 베이스라인 대비 변화
  · 제48주 총 병변 면적의 베이스라인 대비 변화
  · 제48주에 중심부에 IRF 및 SRF가 없는 참가자 비율
  · 제48주 CST의 베이스라인 대비 변화
  · 제48주 National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (NEI-VFQ-25) 총점의 베이스라인 대비 변화

5) 표본크기

- 표본크기의 결정
  - 일차 평가변수 “베이스라인 대비 제 48 주 BCVA (ETDRS 글자)의 변화“에 대한 분석 (비열등성을 평가하기 위한 2 가지 비교: HDq12 대 2q8 및 HDq16 대 2q8)에 기반하여 계산하였다.
  - 다음과 같은 가정 하에 표본 크기를 계산하였다:

· 베이스라인 대비 BCVA 글자 점수의 변화는 정규 분포에 따른다.
· BCVA 의 평균 변화에 대한 HDq12 와 2q8 사이 및 HDq16 과 2q8 사이의 참 차이는 ‘0 자’ 이다.
· 잔차의 표준편차는 13.6 이다 (VIEW1/VIEW2 임상시험에서 공분산분석 (ANCOVA)의 잔차로부터 도출됨).
· 위계적 검정 전략하에서, 표본 크기가 치료군당 288 명의 평가 가능 시험대상자일 때 유의수준 0.025 의 단측 t-검정으로 비열등성을 평가하는 일차 평가변수에 대한 최초 귀무 가설 (2q8 대 HDq12)을 기각하기 위한 검정력은 94%가 된다. 두 일차 귀무 가설 (2q8 대 HDq12 및 2q8 대 HDq16) 모두를 기각

할 검정력은 88%이다. 원래 계획했던 (임상시험계획서 버전 3.0, 글로벌 2 차 변경 이전) 이전의 검정 전략하에서는, 표본 크기가 치료군당 288 명의 평가 가능 시험대상자일 때, 1.25% (=2.5%/2 본페로니 보정)의 유의수준에서 단측 t 검정으로 비열등성 (2q8 대 HDq12 및 2q8 대 HDq16)을 평가하는 일차 평가변수에 대한 각 귀무 가설을 기각하기 위한 검정력은 90%가 된다.

· 시험대상자의 약 10%가 제 48 주 (일차 평가변수 측정 시점) 전에 탈락할 것으로 가정한다. 따라서, 각 치료군당 약 320 명의 시험대상자가 무작위 배정되어야 하므로 총 표본 크기는 약 '960 명' 이 된다. 약 1600 명의 시험대상자를 스크리닝하면, 960 명의 시험대상자가 임상시험 중재술에 무작위 배정되고 각 치료군당 평가 가능 시험대상자는 288 명이 되어 평가 가능 시험대상자는 총 864 명이 될 것으로 추정된다.

6) 통계적 방법

- 분석군

시험 투여를 최소 1회 받은 모든 무작위 배정 참가자를 포함한 전체분석군 (FAS)을 이용해 유효성을 분석했다. 참가자는 무작위 배정된 대로 분석했다.

무작위 배정된 1011명 중 1009명 (99.8%)이 FAS에 포함되었다: 2q8 군에 336 명, HDq12 군에 335명, HDq16 군에 338 명.각 군에서 대부분의 참가자가 (2q8: 90.5%; HDq12: 92.3%, HDq16: 91.7%) 제60주 방문을 완료했으며 전체 군의 참가자 비율은 비슷했다. 가장 흔한 중단 원인은 참가자의 동의 철회 및 AE 였다.

- 통계적 가설

· 제48주 BCVA의 베이스라인 대비 변화에 대한 HDq12 vs. 2q8 (대조) 및 HDq16 vs. 2q8 (대조)의 비열등성 한계 : 4글자

H10: $\mu 1 \leq \mu 0-4$ vs. H11: $\mu 1 > \mu 0-4$ (즉, HDq12 vs. 2q8)

H30: $\mu 2 \leq \mu 0-4$ vs. H31: $\mu 2 > \mu 0-4$ (즉, HDq16 vs. 2q8)

여기서 $\mu 0$, $\mu 1$, $\mu 2$ 는 각각 2q8, HDq12 및 HDq16 에 대한 베이스라인 대비 제 48 주 BCVA 의 평균변화이다.

<u>비열등성 한계의 근거</u>

다른 적응증에 대한 항-VEGF 치료의 이전 임상시험에서, '5 자' 가 임상적으로 유의한 글자 차이로 간주되었다. 예를 들어, 실제 생활과 유사한 환경에서 AMD 에 대한 치료로 라니비주맙과 베바시주맙을 비교한 CATT 임상시험에서 BCVA 에 대한 비열등성 한계로 '5 자' 를 사용하였다. 최근, AMD 에 대한 제 3 상 대조 임상시험 (HARBOR(라니비주맙, AMD, PRN 임상) 및 HAWK(비오뷰주, AMD 임상) 및 HARRIER(비오뷰주, AMD 임상))에서는 이보다 감소된 '4 자' 가 비열등성 한계로 사용되었다.

· 제60주 BCVA의 베이스라인 대비 변화에 대한 HDq12 및 HDq16 투여군의 대조군 2q8 대비 비열등성 한계 : 4글자

H20: $\mu 1 \leq \mu 0-4$ vs. H21: $\mu 1 > \mu 0-4$ (즉, HDq12 vs. 2q8)

H40: $\mu 2 \leq \mu 0-4$ vs. H41: $\mu 2 > \mu 0-4$ (즉, HDq16 vs. 2q8)

여기서 $\mu 0$, $\mu 1$, $\mu 2$ 는 각각 2q8, HDq12 및 HDq16 에 대한 베이스라인 대비 제 60 주 BCVA 의 평균변화이다.

· 제16주에 중심부에 IRF 및 SRF가 없는 참가자 비율에 대한 우월성

H50: $p1 \leq p0$ vs. H51: $p1 > p0$ (즉, 전체 고용량군 vs. 2q8)

여기서 p0, p1 은 각각 2q8 및 전체 고용량군 (HDq12 및 HDq16)에서 제 16 주에 중심 영역 망막에서

IRF 및 SRF 가 없는 시험대상자의 비율이다. HDq12 및 HDq16 고용량군은 제 16 주까지 용량 용법이 동일하다.

· 베이스라인 대비 제 48 주 BCVA 의 변화 (우월성)

H60: $\mu 1 \leq \mu 0$ vs. H61: $\mu 1 > \mu 0$ (즉, HDq12 vs. 2q8)

H80: $\mu 2 \leq \mu 0$ vs. H81: $\mu 2 > \mu 0$ (즉, HDq16 vs. 2q8)

여기서 $\mu 0$, $\mu 1$, $\mu 2$ 는 각각 2q8, HDq12 및 HDq16 에 대한 베이스라인 대비 제 48 주 BCVA 의 평균변화이다.

· 베이스라인 대비 제 60 주 BCVA 의 변화 (우월성)

H70: $\mu 1 \leq \mu 0$ vs. H71: $\mu 1 > \mu 0$ (즉, HDq12 vs. 2q8)

H90: $\mu 2 \leq \mu 0$ vs. H91: $\mu 2 > \mu 0$ (즉, HDq16 vs. 2q8)

여기서 $\mu 0$, $\mu 1$, $\mu 2$ 는 각각 2q8, HDq12 및 HDq16 에 대한 베이스라인 대비 제 60 주 BCVA 의 평균변화이다.

다중성 보정

일차 및 주요 이차 평가변수의 검정에 대한 전체 계통별 제1종 오류를 0.025 (단측 검정)에서 통제했다. 일차 및 주요 이차 평가변수의 다중 비교에 대해 계층적 검정 절차로 보정했다. 이 접근법을 통해 계층에서 더 높은 순위에 있는 가설을 성공적으로 기각한 뒤 전체 알파 수준 0.025에서 가설 검정을 확인할 수 있었다.

베이스라인 BCVA 측정치가 공변량으로 포함되고, 치료군(HDq16 vs. 2q8 및 HDq12 vs. 2q8), 방문과 층화 변수지리적 위치 [일본 vs. 기타 지역] 및 베이스라인 BCVA [< 60 vs. ≥ 60])가 고정 인자로 포함되며, 베이스라인 BCVA와 방문 간 상호작용 및 치료와 방문 간 상호작용이 항으로 포함되는 반복 측정 혼합 모델 (MMRM)을 사용하였다.

전체 분석군 (FAS)로 일차 분석을 수행하고 참가자를 각자의 무작위 배정 투여군 내에서 분석했다 (투여간격 변경과 무관). 위에 서술한 분석을 보충 분석으로서 임상시험계획서 순응 세트 (PPS)에 대해 반복했다. 또한 2개 가설을 위에 설명한 MMRM을 이용해 검정하여 비열등성이 확정된 경우에 한해 일차 평가변수의 우월성을 평가하도록 했다.

민감도 분석으로서 최소 1개 베이스라인 후 값이 있고 제48주까지 베이스라인 후 BCVA 값에 누락이 없는 참가자에 대해 마지막 관측값 진행 대체법 (LOCF)을 수행했으며 공분산 분석 (ANCOVA)을 제48주 BCVA의 베이스라인 대비 변화에 적용했다. MAR을 가정한 또 다른 접근법을 대중 대체 (MI)를 이용해 수행했다. 누락된 데이터가 MAR이 아니라는 가정을 확인하기 위해 MI 분석을 기반으로 티핑 포인트 분석도 수행했다.

“제60주에 ETDRS 글자 점수로 측정한 BCVA의 베이스라인 대비 변화” (EP-SAP에 따른 EMA/PMDA 규제 제출만을 목적으로 함)는, 일차 평가변수와 동일한 방법으로 분석하였다.

“제 16 주에 중심 영역 망막에서 IRF 및 SRF 가 없는 시험대상자의 비율“은 지리적 지역 (일본 vs. 나머지 국가)과 베이스라인 BCVA (<60 vs. ≥60)에 따라 층화된 Cochran-Mantel-Haenszel 검정으로 분석하였다.

다른 모든 이차 유효성 평가변수는 기술적으로만 분석하였다. 연속형 변수는 일차 평가변수와 마찬가지로 반복 측정 모델에 기반하여 분석하였다. 이진형 평가변수는 Cochran-Mantel-Haenszel 방법론을 활용하여 분석하였다.

7) 유효성 결과

(1) 일차 유효성 평가변수

- 제48주 최고교정시력(BCVA) (ETDRS 글자 점수로 측정)의 베이스라인 대비 변화

- nAMD 참가자의 HDq12 투여는 일차 평가변수 “제48주 BCVA의 베이스라인 대비 변화” 및 주요 이차 평가변수 “제60주 BCVA의 베이스라인 대비 변화”에서 2q8 투여 대비 열등하지 않았다 (각각 p = 0.0009 및 p = 0.0002)
- nAMD 참가자의 HDq16 투여는 일차 평가변수 “제48주 BCVA의 베이스라인 대비 변화” 및 주요 이차 평가변수 “제60주 BCVA의 베이스라인 대비 변화”에서 2q8 투여 대비 열등하지 않았다 (각각 p = 0.0011 및 p < 0.0001)

(2) 주요 이차 유효성 평가변수

• 제60주에 ETDRS 글자 점수로 측정한 BCVA의 베이스라인 대비 변화 (EP-SAP만)

- nAMD 참가자의 HDq12 투여는 일차 평가변수 “제48주 BCVA의 베이스라인 대비 변화” 및 주요 이차 평가변수 “제60주 BCVA의 베이스라인 대비 변화”에서 2q8 투여 대비 열등하지 않았다 (각각 p = 0.0009 및 p = 0.0002)
- nAMD 참가자의 HDq16 투여는 일차 평가변수 “제48주 BCVA의 베이스라인 대비 변화” 및 주요 이차 평가변수 “제60주 BCVA의 베이스라인 대비 변화”에서 2q8 투여 대비 열등하지 않았다 (각각 p = 0.0011 및 p < 0.0001)

• 제16주에 중심부에 망막내액 (IRF) 및 망막하액 (SRF)이 없는 참가자 비율

- nAMD 참가자의 HD 투여는 주요 이차 평가변수 “제16주에 중심부에 IRF 및 SRF가 없는 참가자 비율”에서 2q8 투여보다 우월했다 (p = 0.0002).

• ETDRS 글자 점수로 측정한 BCVA의 베이스라인 대비 변화

제48주 (일차 유효성 평가변수) 및 제60주(주요 이차 유효성 평가변수)에 ETDRS 글자 점수로 측정한 BCVA의 베이스라인 대비 변화

EP-SAP에 따른 사전 명시 계층 검정 절차를 기반으로 할 때, HDq12 및 HDq16 투여는 제48주 (일차 유효성 평가변수) 및 제60주 (주요 이차 유효성 평가변수) BCVA 점수의 베이스라인 대비 변화에서 둘 다 2q8 투여 대비 비열등성을 입증했다. 베이스라인부터 제48주까지 BCVA의 LS 평균 변화는 (즉 추정한 보정 평균 변화) 6.06 글자 (HDq12) 및 5.89 글자 (HDq16) 대 7.03 글자 (2q8)였다. 비열등성 한계 4글자에서 비열등성 검정의 p-값은 HDq12 vs. 2q8(H10 관련)에서 0.0009, HDq16 vs. 2q8(H30 관련에서) 0.0011이었다.

Table 4 AMD: ETDRS 글자 점수로 측정한 BCVA 의 베이스라인 대비 변화, MMRM (PULSAR)

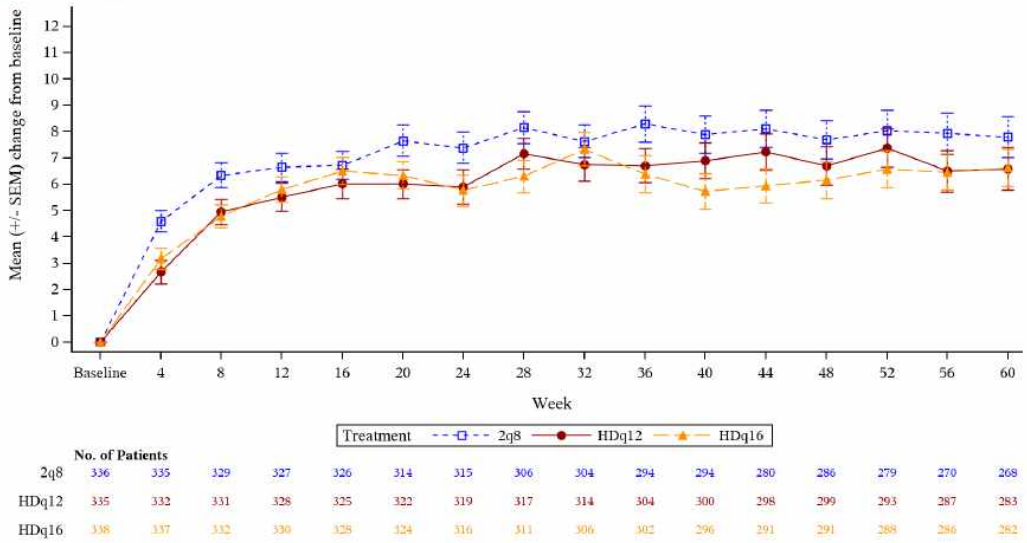
	Full analysis set		2q8 N = 336	HDq12 N = 335	HDq16 N = 338
Baseline	Mean BCVA [a]		58.9	59.9	60.0
Week 48	Number of subjects with Week 48 data		285	299	289
Primary efficacy endpoint	Change from baseline	- Arithmetic mean (SD) [a]	7.6 (12.2)	6.7 (12.6)	6.2 (11.7)
		- LS mean (SE)	7.03 (0.74)	6.06 (0.77)	5.89 (0.72)
	Contrast [b]			HDq12 - 2q8	HDq16 - 2q8
	Estimate for contrast (two-sided 95% CI) [c]		/	-0.97 (-2.87,0.92)	-1.14 (-2.97,0.69)
	p-value of one-sided test for non-inferiority at a margin of 4 letters		/	0.0009	0.0011
Week 60	Number of subjects with Week 60 data		268	283	282
Key secondary efficacy endpoint	Change from baseline	- Arithmetic mean (SD) [a]	7.8 (12.6)	6.6 (13.6)	6.6 (11.7)
		- LS mean (SE)	7.23 (0.68)	6.37 (0.74)	6.31 (0.66)
	Contrast [b]			HDq12 - 2q8	HDq16 - 2q8
	Estimate for contrast (two-sided 95% CI) [c]		/	-0.86 (-2.57,0.84)	-0.92 (-2.51,0.66)
	p-value of one-sided test for non-inferiority at a margin of 4 letters		/	0.0002	< 0.0001

See Definitions of terms for description of treatment arms.
BCVA = best corrected visual acuity, CI = confidence interval, DF = Degrees of freedom, ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, LS = least squares, SAP = statistical analysis plan, SD = standard deviation, SE = standard error
베이스라인 BCVA 측정값을 공변량으로, 투여군, 방문, 층화 변수 (지리적 위치 [일본 vs. 기타 지역]; 베이스라인 BCVA [< 60 vs. ≥ 60])를 고정 요인으로 하고, 베이스라인 BCVA 와 방문 간 상호작용 및 투여와 방문 간 상호작용 항이 있는 혼합 모델 반복 측정 (MMRM)을 이용
Kenward-Roger 근사치를 분모 자유도에 사용. 시험대상자 내 오차의 모델링을 위해 다음의 공분산 구조 사용: 미구조화 (제 48 주) 및 Toeplitz 이질성 (제 60 주).
병발 사건 (ICE)은 SAP 9.5, Table 9-12 에 설명한 대로 연속 평가변수에 대한 일차 관심모수 전략에 따라 처리
a 관찰된 평가를 기반으로 함.
b 대비에는 투여와 방문의 상호작용 항도 포함 (제 48 주, 집단 수준 요약에 대한 세부내용은 SAP Section 6.2.2.1 참조).
c MMRM 모델 기반 관심모수는 각각 HDq12 minus 2q8 및 HDq16 minus 2q8 의 차이에 대해 계산, 양측 95% CI.
Source: Module 5.3.5.1, PULSAR W60 CSR, W48 Table 14.2.1 / 1 and W60 Table 14.2.2/31

PPS에 대해 실시한 보충 분석의 유효성 결과는 FAS에 대한 일차 분석과 일치했다(W60 Table 14.2.2/32). 시간 경과에 따른 ETDRS 글자 점수로 측정한 BCVA의 산술평균 증가 (병발사건 [ICE] 전 관찰 사례 [OC]) 및 LS 평균 증가 (MMRM)는 제60주까지 전체 투여군에서 비슷했으며 약간의 산술적 차이는 임상적 관련성이 있다고 판단되지 않았다.

Figure 3 AMD: ETDRS 글자 점수로 측정한 BCVA 의 베이스라인부터 제 60 주까지 변화, (PULSAR, FAS)

A 산술평균의 변화, ICE 이전 OC

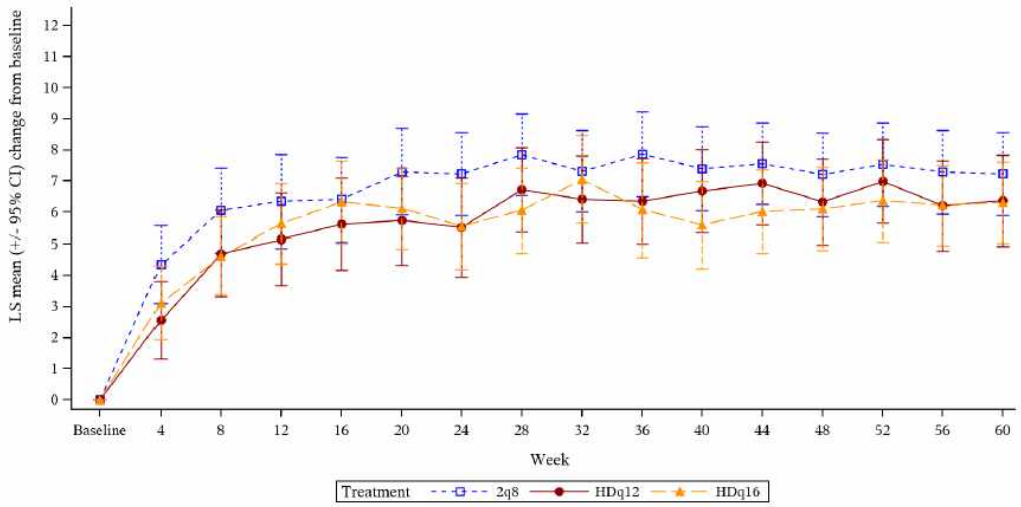


No. of Patients															
2q8	336	335	329	327	326	314	315	306	304	294	294	280	286	279	270	268
HDq12	335	332	331	328	325	322	319	317	314	304	300	298	299	293	287	283
HDq16	338	337	332	330	328	324	316	311	306	302	296	291	291	288	286	282

ICE 전 OC (관찰된 사례): SAP 설명대로 제외한 일차 관심모수에 대해 정의한 병발 사건 (ICE) 이후 관측치

Source: Module 5.3.5.1, PULSAR W60 CSR, W60 Figure 14.2.1/1

B LS-평균의 변화, MMRM



See Definitions of terms for description of treatment arms.

BCVA = best corrected visual acuity, ETDRS = Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study, FAS = full analysis set, LS = least squares, SAP = statistical analysis plan, SEM= standard error of the LS mean

베이스라인 BCVA 측정값을 공변량으로, 투여군, 방문, 층화 변수 (지리적 위치 [일본 vs. 기타 지역]; 베이스라인 BCVA [< 60 vs. ≥ 60])를 고정 요인으로 하고, 베이스라인 BCVA 와 방문 간 상호작용 및 투여와 방문 간 상호작용 항이 있는 혼합 모델 반복 측정 (MMRM)을 이용. Kenward-Roger 근사치를 분모 자유도에 사용. 시험대상자 내 오차의 모델링을 위해 다음의 공분산 구조 사용: Toeplitz 이질성

병발 사건 (ICE)은 SAP 9.5 의 Table 9-12 및 에 설명한 대로 연속 평가변수에 대한 일차 관심모수 전략에 따라 처리.

Source: Module 5.3.5.1, PULSAR W60 CSR, W60 Figure 14.2.1/1.1

민감도 분석

LOCF ANCOVA 및 다중 대체(MI) ANCOVA를 이용해 비열등성을 평가한 민감도 분석 결과는 MMRM을 이용한 일차 분석과 일치했다. 또한 티핑 포인트 분석을 수행해 MMRM 방법을 기반으로 한 비열등성 일차 분석이 MAR 가정의 이탈에 대해 확고함을 입증했다.

하위군 분석

모든 하위군 (성별, 연령군, 인종, 민족, 지리적 위치, 베이스라인 BCVA, 베이스라인 결절성 맥락막 혈관

신생)의 유효성 결과는 전체 집단 결과와 일치했다. 하위군 집단과 전체 집단 사이에 임상적으로 의미 있는 차이는 관찰되지 않았다.
(W60 Table 14.2.2/36 ~ W60 Table 14.2.2/42 참조)

• 중심부에 IRF 및 SRF가 없는 참가자 비율

제16주 (주요 이차 평가변수), 제48주(추가 이차 유효성 평가변수) 및 제60주(탐색적 유효성 평가변수)에 중심부에 IRF 및 SRF가 없는 참가자 비율

전체 투여군에서 중심부 건조 망막 (즉 IRF 또는 SRF 없음) 참가자 비율은 베이스라인부터 제60주까지 점차 증가했으며 2q8보다 HD 군의 증가가 두드러지게 나타났다.

Table 5 AMD: 중심부에 IRF 및 SRF 가 없는 참가자 비율 - 제 60 주까지 방문별 요약 통계, LOCF (전체분석군)

	Fluid status	2q8 N = 336	HDq12 N = 335	HDq16 N = 338	All HD N = 673
Baseline	Dry [a]	13/336 (3.9%)	8/335 (2.4%)	9/336 (2.7%)	17/671 (2.5%)
	Not dry [b]	323/336 (96.1%)	327/335 (97.6%)	327/336 (97.3%)	654/671 (97.5%)
	Missing or undetermined	0	0	2	2
Week 16 *Key second. endpoint*	Dry [a]	173/335 (51.6%)	205/333 (61.6%)	217/334 (65.0%)	422/667 (63.3%)
	Not dry [b]	162/335 (48.4%)	128/333 (38.4%)	117/334 (35.0%)	245/667 (36.7%)
	Missing or undetermined	1	2	4	6
Week 48	Dry [a]	199/335 (59.4%)	236/332 (71.1%)	223/334 (66.8%)	459/666 (68.9%)
	Not dry [b]	136/335 (40.6%)	96/332 (28.9%)	111/334 (33.2%)	207/666 (31.1%)
	Missing or undetermined	1	3	4	7
Week 60	Dry [a]	249/334 (74.6%)	247/331 (74.6%)	242/335 (72.2%)	489/666 (73.4%)
	Not dry [b]	85/334 (25.4%)	84/331 (25.4%)	93/335 (27.8%)	177/666 (26.6%)
	Missing or undetermined	2	4	3	7

ICE = intercurrent events, IRF = intraretinal fluid, LOCF = last observation carried forward, Num/Den = numerator/denominator, SAP = statistical analysis plan, SRF = subretinal fluid
LOCF ICE 이전 이용 가능한 최종 관측치를 이월해 누락 데이터를 대체하는 방법.
병발 사건(ICE)은 이항 평가변수에 대한 일차 관심모수 전략에 따라 처리했다 (Table 9-13, Section 9.5, SAP).
a 건조 = IRF 및 SRF 미검출로 정의
b 비-건조 = IRF 및/또는 SRF 검출로 정의
투여군에 대한 설명은 용어 정의 참조
Source: Module 5.3.5.1, PULSAR W60 CSR, W48 Table 14.2.2/15 and W60 Table 14.2.2/15

두 HD 군과 2 mg 군은 모두 동일하게 제16주 전 3회 초기 매달 투여를 받았고, 이 평가변수에 대해 통합 HDq12 및 HDq16을 2q8 군과 비교했다. 제16주에 통합 HD 군 참가자의 63.3%가 망막액 (IRF 및 SRF 부재)이 없었고, 2q8 군에서는 51.6%가 없었다. 통합 HD 군 대 2q8 투여 간 차이 (95% CI)는 11.733% 포인트였다 (5.263%, 18.204%). 우월성에 대한 단측 코크란 맨텔 헨젤 검정의 p 값은 0.0002였다. 따라서 사전에 명시한 계층적 검정 절차에 따라, 이 주요 이차 평가변수에 대해 통합 HD 군의 2q8 대비 우월성이 입증되었다.

제48주에도 비슷한 결과가 관찰되었으나 이 평가변수는 검정 계층의 일부가 아니었으므로 HD 투여에 유리한 p 값은 단지 명목 수치였다.

Table 6 AMD: 중심부에 IRF 및 SRF 가 없는 참가자 비율, LOCF (PULSAR)

	Full analysis set	2q8 N = 336	HDq12 N = 335	HDq16 N = 338	All HD N = 673
Week 16	Dry [a]	173/335 (51.6%)	205/333 (61.6%)	217/334 (65.0%)	422/667 (63.3%)
Key secondary efficacy endpoint	Contrast		*By Week 16, both HD groups had received identical treatment regimens and could thus be pooled for the statistical test.*		All HD - 2q8
	Difference (%) [b]				11.733 (5.263, 18.204)
	CMH test p-value [c]				0.0002
Week 48	Dry [a]	199/335 (59.4%)	236/332 (71.1%)	223/334 (66.8%)	
Additional secondary efficacy endpoint	Contrast		HDq12 - 2q8	HDq16 - 2q8	
	Difference (%) [b]		11.725 (4.527, 18.923)	7.451 (0.142, 14.760)	
	CMH test p-value [d]		0.0015	0.0458	

See Definitions of terms for description of treatment arms.
All HD = Pooled HDq12 and HDq16 groups; BCVA = best corrected visual acuity, CI = confidence interval, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel, HD = high dose, ICE = intercurrent events, IRF = intraretinal fluid, LOCF = last observation carried forward, SRF = subretinal fluid
ICE 는 이항 평가변수에 대한 일차 관심모수전략에 따라 처리했다 (Table 9-13, Section 9.5, SAP).
a 건조 = IRF 및 SRF 미검출로 정의
b HD 군 minus 2q8 차이와 양측 95% CI 를 지리적 위치 및 베이스라인 BCVA (< 60 vs. ≥ 60)로 보정한 맨텔 헨젤 가중 방법으로 계산해 양측 95% CI 와 함께 제시했다(SAP Section 6.2.3.1.2).
c 우월성에 대한 단측 CMH 검정의 p-값
d 양측 CMH 검정의 명목 p 값
Source: Module 5.3.5.1, PULSAR W60 CSR, W48 Table 14.2.2/1 and 14.2.3/17

PPS에 대해 LOCF를 이용해 실시한 보충 분석 결과는 LOCF를 이용한 FAS와 일치했다.

민감도 분석

OC를 이용한 민감도 분석 결과는 LOCF를 이용한 이차 평가변수의 분석과 일치했다.

하위군 분석

분석한 모든 하위군에서 (성별, 연령, 인종, 민족, 베이스라인 BCVA, 지리적 위치 및 베이스라인 결절성 맥락막 혈관 신생) 제16주에 중심부에 IRF 및 SRF가 없는 참가자 비율은 전체 집단 결과와 일치했다. 하위군 전체에서 약간의 변동성이 있었으며 일부 하위군은 규모가 너무 작아 결론을 도출할 수 없었다. 전체적으로 하위군 집단과 전체 집단 사이에 임상적으로 의미 있는 차이는 관찰되지 않았다. (W48 Tables 14.2.2/4 ~ 14.2.2/10 참조)

- 제48주 (추가 이차 유효성 평가변수) 및 제60주 (탐색적 유효성 평가변수)에 BCVA가 베이스라인 대비 15글자 이상 증가한 참가자 비율

제48주 및 제60주에 LOCF를 이용했을 때 베이스라인 대비 BCVA가 15글자 이상 증가한 참가자 비율은 3개 투여군에서 비슷했다(약 21%).

ICE 이전 OC 기반 결과는 LOCF를 이용한 결과와 일치했다.

- 제48주 (추가 이차 유효성 평가변수) 및 제60주 (탐색적 유효성 평가변수)에 ETDRS 글자 점수가 69점 이상인 참가자 비율

베이스라인에 ETDRS 글자 점수가 69 이상인 (약 20/40 Snellen에 해당) 참가자 비율은 3개 투여군 전체에서 비슷했다 (28.4% ~ 34.0%). 이후 이 비율은 제48주 (54.3% ~ 57.9%) 및 제60주 (54.6% ~ 58.2%)에 비슷한 수준까지 증가했다.

Table 15 AMD: 제 48 주에 ETDRS 글자 점수가 69 점 이상인 참가자 비율, LOCF (PULSAR, FAS)

	2q8 N = 336	HDq12 N = 335	HDq16 N = 338
Participants who achieved ≥ 69 letters, Num/Den (%)	194/335 (57.9%)	190/334 (56.9%)	183/337 (54.3%)
Contrast		HDq12 - 2q8	HDq16 - 2q8
Difference [a] % (two-sided 95% CI)		-0.182 (-6.565, 6.200)	-2.221 (-8.435, 3.994)
CMH test [b] p-value		0.9554	0.4834

See Definition of terms for treatment group description.

BCVA = best corrected visual acuity, CI = Confidence interval, ETDRS = Early Treatment Of Diabetic Retinopathy Study, LOCF = Last observation carried forward, FAS = full analysis set.

LOCF method for the last available observed value prior to ICE was carried forward to impute missing data

Intercurrent events (ICE) were handled according to primary estimand strategy for continuous endpoints as described in Table 9-12 in Section 9.5 of the SAP (applied on BCVA).

a Difference is HD groups minus 2q8 and CI was calculated using Mantel-Haenszel weighting scheme adjusted by geographical region and baseline BCVA (< 60 vs. ≥ 60) and is displayed with two-sided 95% CIs as described in SAP Section 6.2.3.1.2.

b Nominal p-value for the two-sided Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.

Source: Module 5.3.5.1, PULSAR W60 CSR, W48 Table 14.2.3/5

- 제48주 (추가 이차 유효성 평가변수) 및 제60주 (탐색적 유효성 평가변수) CNV 크기의 베이스라인 대비 변화

제48주에 베이스라인 대비 CNV의 평균 산술 변화는 2q8에서 -2.3934 (±5.2421) mm2, HDq12에서 -3.5530 (±5.0074) mm2 였다. HDq12 대 2q8 및 HDq16 대 2q8의 LS 평균 추정 투여 차이는 MMRM 이용 시 모두 HD 투여가 산술적으로 유리했다 (HDq12: -1.22 [95% CI: -1.94, 0.51]; HDq16: -0.48 [95% CI: -1.22, 0.27]). LOCF ANCOVA를 이용한 결과는 MMRM을 이용한 결과와 일치했다.

제60주에 베이스라인 대비 CNV의 산술평균 (±SD) 감소는 3개 투여군 전체에서 비슷한 정도로서 -3.6610 (±5.6624) mm2에서 -3.8795 (±5.4295) mm2 범위였다.

- 베이스라인부터 제48주 (추가 이차 유효성 평가변수) 및 제60주 (탐색적 유효성 평가변수)까지 총 병변 면적의 베이스라인 대비 변화

제48주에 총 병변 면적의 베이스라인 대비 평균 변화는 HD 군에서 감소, 2q8 군에서 증가였다. HDq12 대 2q8 및 HDq16 대 2q8의 추정 투여 차이는 MMRM 이용 시 HD 투여가 산술적으로 유리했다 (HDq12: -0.55 [95% CI: -1.04, -0.06]; HDq16: -0.44 [95% CI: -0.94, -0.06]).

LOCF ANCOVA 이용한 분석 결과는 MMRM 이용한 분석 결과와 일치했다.

제60주에 베이스라인 대비 총 병변 면적의 평균 (SD) 감소는 3개 투여군 전체에서 비슷한 정도로서 -0.3095 (3.1708) mm2에서 -0.5199 (2.8399) mm2 범위였다.

- 제48주 (추가 이차 유효성 평가변수) 및 제60주 (탐색적 유효성 평가변수)에 CST의 베이스라인 대비 변화

제48주에 CST의 베이스라인 대비 산술평균 변화는 모든 투여군에서 감소하였고, HD 군에서 2q8 군보다 감소 폭이 더 컸다. HDq12 대 2q8 및 HDq16 대 2q8의 추정 투여 차이는 MMRM 이용 시 HD 투여가 산술적으로 유리했다.

LOCF ANCOVA를 이용한 분석 결과는 MMRM을 이용한 분석 결과와 일치했다.

CST의 베이스라인 대비 평균 차이는 모든 군에서 시간 경과에 따라 유지되었고 비슷했으며 대체로 소폭인 산술적 차이는 임상적인 의미가 있다고 판단되지 않았다.

제60주에 베이스라인 대비 평균 감소는 제48주와 동일하게 유지되었다.

- 제48주 (추가 이차 유효성 평가변수) 및 제60주 (탐색적 유효성 평가변수) NEI-VFQ-25 총점의 베이스

라인 대비 변화

제48주 National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (NEI-VFQ-25) 총점의 베이스라인 대비 평균 변화는 모든 군에서 증가하였고, HD 군에서 2q8 군보다 산술적으로 낮았다. MMRM을 이용한 추정 투여 차이는 (95% CI) 두 비교 모두 소폭이며 임상적으로 유의하지 않았다: HDq12 대 2q8 (-0.72 [95% CI: -2.35, 0.90]) 및 HDq16 대 2q8 (-0.87 [95% CI: -2.55, 0.80]).

LOCF ANCOVA 이용한 분석 결과는 MMRM 이용한 분석 결과와 일치했다.

제60주에 베이스라인 대비 평균 (SD) 증가는 HDq12 군에서 3.65 (12.08), 2q8 군에서 5.10 (11.38)으로서 제48주와 비슷했으며 투여군 사이의 사소한 차이는 임상적으로 유의하지 않았다.

- 제36주부터 제48주 및 제48주부터 제60주 (탐색적 평가변수)까지 평균 BCVA의 베이스라인 대비 변화

제36주~제48주 및 제48주~제60주 평균 BCVA의 베이스라인 대비 관찰된 평균 변화는 일차 평가변수와 비슷했다.

LOCF 이용 시 제36주~제48주 및 제48주~제60주 평균의 베이스라인 대비 평균 변화도 비슷하게 관찰되었다.

- 제48주까지 및 제60주까지 (탐색적 평가변수) ≥ 5, ≥ 10 또는 ≥ 15 글자 증가 또는 감소한 참가자 비율

모든 투여군에서 글자가 증가한 참가자 비율이 글자가 감소한 참가자 비율보다 높았다. 5글자 이상 증가한 비율이 가장 높았다(전체 투여군에서 약 56% ~ 64%). HDq12 및 HDq16 군에서 비슷한 비율의 참가자가 10글자 이상 (약 39%) 또는 15글자 이상 (약 21%) 증가했다. 2q8 군은 10글자 이상 42.4%, 15글자 이상 22.1%였다. 투여군과 상관없이 제48주까지 5글자 이상 감소한 참가자는 소수였다. 제60주 결과는 제48주 결과와 비슷했다.

8) 안전성 결과

(1) 노출정도

제48주 방문까지 시험안의 활성 주사 평균 횟수는 2q8, HDq12, HDq16 군에서 각각 6.7, 5.9, 5.1회였다. 제60주까지 시험안의 활성 주사 평균 횟수는 2q8, HDq12, HDq16 투여군에서 각각 8.5, 6.9, 6.0회였다.

평균 투여 기간은 전체 군에서 비슷했다(약 57주).

HD 군에서 대부분(≥ 74%)의 참가자가 제60주까지 매12주(79.4%) 또는 매16주(76.6%)의 배정된 요법을 유지했다.

· HDq12 군에서 77.8%가 q12 투여 간격을 유지했고 22.26%가 투여 간격을 q8로 단축했다.

· HDq16 군에서 74.1%가 q16 또는 그보다 긴 투여 간격을 유지했고 11.3%가 간격을 q12로, 14.6%가 간격을 q8로 단축했다.

제60주에 38.5%의 HDq16 참가자에서 q20 투여 간격이 최종 의도 간격이었다.

Table 9 AMD: 제 **48** 주 및 제 **60** 주까지 시험안 투여 간격 요약 **(**제 **48** 주를 완료했다고 판단되는 **PULSAR** 안전성 분석군 참가자**)**

Figures denote number (percentage) of participants		2q8	HDq12	HDq16	All HD
Through Week 48 [a]		N = 309 (100%)	N = 316 (100%)	N = 312 (100%)	N = 628 (100%)
Maintained with dosing interval of	q12 or longer [b]	-	251 (79.4%)	272 (87.2%)	523 (83.3%)
	q16 [c]	-	-	239 (76.6%)	-
Last intended dosing interval [d]	q12 or longer	-	251 (79.4%)	271 (86.9%)	522 (83.1%)
	q16	-	-	239 (76.6%)	-
Shortened to q8 dosing interval	at Week 16	-	17 (5.4%)	10 (3.2%)	27 (4.3%)
	at Week 20	-	25 (7.9%)	21 (6.7%)	46 (7.3%)
Shortened dosing interval at anytime	any	-	65 (20.6%)	73 (23.4%)	138 (22.0%)
	to q8	-	65 (20.6%)	40 (12.8%)	105 (16.7%)
	to q12 (without shortening to q8)	-	-	33 (10.6%)	-
Through Week 60 [e]		N = 305 (100%)	N = 311 (100%)	N = 309 (100%)	N = 620 (100%)
Maintained with dosing interval of	q12 or longer [f]	-	242 (77.8%)	264 (85.4%)	506 (81.6%)
	q16 [g]	-	-	229 (74.1%)	-
Last intended dosing interval [h]	q12 or longer	-	263 (84.6%)	278 (90.0%)	541 (87.3%)
	q16 or longer	-	134 (43.1%)	239 (77.3%)	373 (60.2%)
	q20	-	-	119 (38.5%)	-
Shortened to q8 dosing interval	at Week 16	-	17 (5.5%)	10 (3.2%)	27 (4.4%)
	at Week 20	-	25 (8.0%)	20 (6.5%)	45 (7.3%)
Shortened dosing interval at anytime	any	-	69 (22.2%)	80 (25.9%)	149 (24.0%)
	to q8	-	69 (22.2%)	45 (14.6%)	114 (18.4%)
	to q12 (without shortening to q8)	-	-	35 (11.3%)	-

See Definition of terms for treatment group description.
Hyphen indicates categories that do not apply. Dosing for the 2q8 group was fixed at every 8 weeks after 5 initial monthly doses and the longest allowed dosing interval in the HDq12 group through Week 48 was 12 weeks.
a Study interventions given at Week 48 or beyond are not included.
b All subjects on q12 or q16 interval for whom it was not planned to have their interval shortened to q8 prior to Week 48.
c All subjects on q16 interval for whom it was not planned to have their interval shortened to q12 or q8 prior to Week 48.
d Assessed at the last visit on or before Week 48.
e Study interventions given at Week 60 or beyond are not included.
f All subjects on q12 or q16 interval for whom it was not planned to have their interval shortened to q8 prior to Week 60.
g All subjects on q16 interval for whom it was not planned to have their interval shortened to q12 or q8 prior to Week 60.
h Assessed at the last visit on or before Week 60.
Source: Module 5.3.5.1, PULSAR W60 CSR, W48 Table 14.1.4/2 and PULSAR W60 CSR, Week 60 Table 14.1.4/2

⇒ 용법・용량에서 최대 매5개월까지로 추가 조정할 수 있다는 문구 타당

(2) 이상사례

전체적으로 TEAE 참가자 비율 및 안구 TEAE와 안구 이외 TEAE의 각 TEAE 하위범주 내 참가자 비율은 전체 군에서 비슷했다.

HDq12 및 HDq16 군에서 보고된 TEAE는 2q8 군의 알려진 안전성 프로파일과 참가자의 의학적 배경 조건 및 고령과 일치했으며 임상적으로 의미 있는 불균형이 관찰되지 않았다. 또한 HD 군에서 2q8 군 대비 안전성 결과와 관련해 용량 반응이 관찰되지 않았다. 두 HD 투여는 모두 내약성이 우수했다.

Table 12 AMD: 제 60 주까지 AE 전체 요약 (PULSAR, SAF)

Number (%) of participants with	2q8 N=336 (100%)	HDq12 N=335 (100%)	HDq16 N=338 (100%)	All HD N=673 (100%)
Any TEAE*	263 (78.3%)	258 (77.0%)	278 (82.2%)	536 (79.6%)
Ocular in study eye	152 (45.2%)	142 (42.4%)	143 (42.3%)	285 (42.3%)
Non-ocular	201 (59.8%)	199 (59.4%)	207 (61.2%)	406 (60.3%)
Any TEAE related to study drug *	18 (5.4%)	20 (6.0%)	15 (4.4%)	35 (5.2%)
Ocular in study eye	13 (3.9%)	18 (5.4%)	13 (3.8%)	31 (4.6%)
Non-ocular	5 (1.5%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	5 (0.7%)
Any TEAE related to IVT injection procedure*	45 (13.4%)	38 (11.3%)	40 (11.8%)	78 (11.6%)
Ocular in study eye	41 (12.2%)	32 (9.6%)	39 (11.5%)	71 (10.5%)
Non-ocular	0	4 (1.2%)	1 (0.3%)	5 (0.7%)
Any TEAE related to protocol procedure*	22 (6.5%)	15 (4.5%)	13 (3.8%)	28 (4.2%)
Ocular in study eye	13 (3.9%)	9 (2.7%)	7 (2.1%)	16 (2.4%)
Non-ocular	8 (2.4%)	7 (2.1%)	6 (1.8%)	13 (1.9%)
Any TEAE leading to study drug discontinuation*	8 (2.4%)	5 (1.5%)	6 (1.8%)	11 (1.6%)
Ocular in study eye	2 (0.6%)	4 (1.2%)	4 (1.2%)	8 (1.2%)
Non-ocular	6 (1.8%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (0.4%)
Any serious TEAE*	59 (17.6%)	49 (14.6%)	49 (14.5%)	98 (14.6%)
Ocular in study eye	4 (1.2%)	7 (2.1%)	7 (2.1%)	14 (2.1%)
Non-ocular	53 (15.8%)	41 (12.2%)	41 (12.1%)	82 (12.2%)
Any study-drug-related serious TEAE*	4 (1.2%)	0	3 (0.9%)	3 (0.4%)
Ocular in study eye	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Non-ocular	4 (1.2%)	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)
Any serious TEAE related to IVT injection procedure*	2 (0.6%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)
Ocular in study eye	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (0.4%)
Non-ocular	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Any serious TEAE related to protocol procedure*	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Ocular in study eye	0	0	0	0
Non-ocular	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Any AE with outcome death	5 (1.5%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	5 (0.7%)

(3) 흔하게 발생한 이상사례

시험안의 TEAE

제60주까지 1개 이상 안구 TEAE가 있는 참가자 비율은 전체 군에서 비슷했다. 안구 TEAE의 유형 및 빈도에서 군 사이에 임상적으로 의미 있는 차이가 관찰되지 않았다.

3개 투여군 전체에서 가장 빈번하게 보고된 시험안의 안구 TEAE는 시력 약화였으며 이 TEAE를 경험한 환자 비율은 동등했다.

Table 13 AMD: 제 60 주까지 어느 투여군에서든 참가자의 1% 이상에서 발생한 시험안의 안구 TEAE (PULSAR, SAF)

숫자는 참가자 수 (%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 25.0	2q8 N = 336 (100%)	HDq12 N = 335 (100%)	HDq16 N = 338 (100%)	All HD N = 673 (100%)
Any such event	152 (45.2%)	142 (42.4%)	143 (42.3%)	285 (42.3%)
Eye disorders	128 (38.1%)	125 (37.3%)	125 (37.0%)	250 (37.1%)
Visual acuity reduced	21 (6.3%)	13 (3.9%)	20 (5.9%)	33 (4.9%)
Cataract	13 (3.9%)	16 (4.8%)	15 (4.4%)	31 (4.6%)
Retinal haemorrhage	15 (4.5%)	12 (3.6%)	13 (3.8%)	25 (3.7%)
Subretinal fluid	12 (3.6%)	11 (3.3%)	8 (2.4%)	19 (2.8%)
Vitreous floaters	13 (3.9%)	4 (1.2%)	14 (4.1%)	18 (2.7%)
Vitreous detachment	5 (1.5%)	7 (2.1%)	10 (3.0%)	17 (2.5%)
Macular thickening	3 (0.9%)	8 (2.4%)	7 (2.1%)	15 (2.2%)
Neovascular age-related macular degeneration	2 (0.6%)	8 (2.4%)	7 (2.1%)	15 (2.2%)
Conjunctival haemorrhage	6 (1.8%)	8 (2.4%)	6 (1.8%)	14 (2.1%)
Dry eye	8 (2.4%)	7 (2.1%)	6 (1.8%)	13 (1.9%)
Eye pain	3 (0.9%)	5 (1.5%)	5 (1.5%)	10 (1.5%)
Macular oedema	8 (2.4%)	2 (0.6%)	8 (2.4%)	10 (1.5%)
Age-related macular degeneration	2 (0.6%)	6 (1.8%)	3 (0.9%)	9 (1.3%)
Retinal pigment epithelial tear	3 (0.9%)	6 (1.8%)	3 (0.9%)	9 (1.3%)
Posterior capsule opacification	1 (0.3%)	3 (0.9%)	5 (1.5%)	8 (1.2%)
Dry age-related macular degeneration	5 (1.5%)	5 (1.5%)	2 (0.6%)	7 (1.0%)
Ocular hypertension	1 (0.3%)	3 (0.9%)	4 (1.2%)	7 (1.0%)
Retinal oedema	4 (1.2%)	3 (0.9%)	4 (1.2%)	7 (1.0%)
Macular fibrosis	5 (1.5%)	3 (0.9%)	3 (0.9%)	6 (0.9%)
Eye irritation	0	1 (0.3%)	4 (1.2%)	5 (0.7%)
Punctate keratitis	5 (1.5%)	1 (0.3%)	4 (1.2%)	5 (0.7%)
Epiretinal membrane	4 (1.2%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)
Photopsia	4 (1.2%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)
Detachment of macular retinal pigment epithelium	5 (1.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
Investigations	10 (3.0%)	15 (4.5%)	13 (3.8%)	28 (4.2%)
Intraocular pressure increased	9 (2.7%)	11 (3.3%)	10 (3.0%)	21 (3.1%)
General disorders and administration site conditions	12 (3.6%)	9 (2.7%)	10 (3.0%)	19 (2.8%)
Sensation of foreign body	7 (2.1%)	3 (0.9%)	4 (1.2%)	7 (1.0%)
Infections and infestations	8 (2.4%)	11 (3.3%)	4 (1.2%)	15 (2.2%)
Conjunctivitis	5 (1.5%)	7 (2.1%)	3 (0.9%)	10 (1.5%)
Injury, poisoning and procedural complications	8 (2.4%)	8 (2.4%)	6 (1.8%)	14 (2.1%)
Corneal abrasion	4 (1.2%)	4 (1.2%)	2 (0.6%)	6 (0.9%)

See Definitions of terms for description of treatment arms.

MedDRA=medical dictionary for regulatory activities, N = number of participants in a group, SAF = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event

역치 > 1%를 모든 투여군의 모든 기관계 대분류 및 대표용어에 적용했다. 역치를 충족한 기관계 대분류 및 대표용어는 통합 HD 군에서 빈도가 높은 순으로 분류했다. 역치를 충족했으나 기대표용어는 충족하지 못한 기관계 대분류는 제시하지 않았다. 전체 및 각 기관계 대분류별 최소 1 건의 TEAE 가 있는 참가자 수 (%)는 역치를 고려하지 않은 것이다.

→ 유리체 박리, 황반 비후, nAMD, 고안압이 2q8에 비해 HD군에서 높게 발생했으나, nAMD, 고안압 각 1건을 제외하고는 모두 시험약과 관련이 없는 것으로 평가됨.

(4) 강도별 이상사례

대부분의 안구 TEAE가 경증 또는 중등증이었다. 중증 안구 TEAE가 3명 (0.9%)의 2q8 군 참가자 및 6명 (0.9%)의 통합 HD 군 참가자에서 보고되었다.

망막 출혈은 1명 넘는 참가자에서 보고된 유일한 중증 TEAE이였다 (2q8 a및 HDq12 군에서 각각 1명, HDq16 군 2명).

시험약과 관련된 시험안의 안구 TEAE

시험자가 시험약과 관련 있다고 평가한 안구 TEAE가 있는 참가자 비율은 2q8 (3.6%) 및 HDq16 (3.8%)

군에서 비슷했으며 HDq12 군에서 산술적으로 더 높았다 (5.4%). 이 사건의 대부분은 1명에서 보고되었다. 해당 사건은 어느 투여군에서도 1% 이상 참가자에서 기록되지 않았다.

Table 20 AMD: Ocular TEAEs in the study eye related to the study drug through Week 60 (PULSAR, safety analysis set)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 25.0	2q8 N = 336 (100%)	HDq12 N = 335 (100%)	HDq16 N = 338 (100%)	All HD N = 673 (100%)
Number (%) of participants with at least one such adverse event	12 (3.6%)	18 (5.4%)	13 (3.8%)	31 (4.6%)
Eye disorders	7 (2.1%)	14 (4.2%)	11 (3.3%)	25 (3.7%)
Retinal pigment epithelial tear	1 (0.3%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)
Visual acuity reduced	0	3 (0.9%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)
Age-related macular degeneration	1 (0.3%)	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)
Eye pain	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
Retinal haemorrhage	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
Angle closure glaucoma	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Cataract	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Epiretinal membrane	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Glaucoma	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Iridocyclitis	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Maculopathy	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Neovascular age-related macular degeneration	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Ocular hypertension	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Rhegmatogenous retinal detachment	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Subretinal fibrosis	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Subretinal fluid	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Vitreous floaters	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Vitreous haemorrhage	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Macular degeneration	1 (0.3%)	0	0	0
Metamorphopsia	1 (0.3%)	0	0	0
Vision blurred	1 (0.3%)	0	0	0
Vitreal cells	1 (0.3%)	0	0	0
Investigations	3 (0.9%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)
Intraocular pressure increased	3 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (0.4%)
Visual acuity tests abnormal	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
General disorders and administration site conditions	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
Atrophy	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Injection site pain	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Injury, poisoning and procedural complications	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Intra-ocular injection complication	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Nervous system disorders	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Headache	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Infections and infestations	1 (0.3%)	0	0	0
Endophthalmitis	1 (0.3%)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (0.3%)	0	0	0
Pigmentation disorder	1 (0.3%)	0	0	0

MedDRA = medical dictionary for regulatory activities, N = number of participants in a group, TEAE = treatment-emergent adverse event.
See Definition of terms for treatment arms description.
Source: Module 5.3.5.1, PULSAR W60 CSR, Table 14.3.1/5

유리체내 주사 절차와 관련된 시험안의 안구 TEAE

시험자가 주사 절차와 관련 있다고 평가한 안구 TEAE가 있는 참가자 비율은 2q8 군 (12.2%) 및 통합 HD 군 (10.5%)에서 비슷했으며 대부분의 안구 TEAE가 1명에서만 보고되었다. 가장 흔한 TEAE는 (5명 이상 보고) 안내압 상승, 결막 출혈, 유리체 부유물, 눈 통증, 고안압증 및 이물감이었다.

기타 임상시험계획서 명시 절차와 관련된 시험안의 안구 TEAE

시험자가 임상시험계획서에서 요구하는 절차와 관련 있다고 평가한 눈 TEAE가 있는 참가자 비율은 2q8 군 (3.9%) 및 통합 HD 군 (2.4%)에서 비슷했으며 대부분의 TEAE가 1명에서만 보고되었다. 이 사건들 중 어느 투여군에서도 2명 넘는 참가자가 보고한 것은 없었다; 통합 HD 군에서 가장 흔한 사건은 각막 찰과상이었다 (4명, 0.6%).

안구 이외 TEAE
최소 1건의 안구 이외 TEAE가 있는 참가자 비율은 전체 군에서 비슷했다. TEAE 유형 및 빈도에서 군 사이에 임상적으로 의미 있는 차이가 관찰되지 않았다. 어느 투여군에서든 참가자의 >5%에서 보고된 유일한 안구 이외 TEAE는 COVID-19 및 비인두염이었다.
대부분의 안구 이외 TEAE가 경증 또는 중등증이었다. 중증 안구 이외 TEAE가 32명 (9.5%)의 2q8 군 참가자, 20명 (6.0%)의 HDq12 군 참가자, 15명 (4.4%)의 HDq16 군 참가자에서 보고되었다. 2개 HD 군 사이에서 용량 의존성이 관찰되지 않았다.
가장 흔한 중증 안구 이외 TEAE는 다음과 같다:
· 통합 HD 군: 폐렴 (4명), 울혈성 심부전, 흉통, 봉와직염, 급성 신우신염 및 골관절염 (각 2명)
· 2q8 군: 요로감염, 뇌경색 및 뇌혈관 사고 (각 2명).
나머지 모든 중증 안구 이외 TEAE는 1명에서 보고되었다.

시험약과 관련된 안구 이외 TEAE
시험자가 시험약과 관련 있다고 평가한 안구 이외 TEAE가 5명 (1.5%)의 2q8 군 참가자 및 5명 (0.7%)의 HD 통합군 참가자에서 보고되었다. 2명 이상 참가자가 보고한 유일한 TEAE는 심혈관계 사고였다 (2q8 군에서 2명). 두 심혈관계 사고는 모두 중대했다. (SAE 항 참조)
시험자가 주사 절차 또는 기타 임상시험계획서 요구 절차와 관련 있다고 평가한 안구 이외 TEAE가 소수의 참가자에서 보고되었으며 군 사이에 의미 있는 차이는 없었다.

주사 절차와 관련된 안구 이외 TEAE
주사 절차와 관련된 안구 이외 TEAE가 HD 군에서만 보고되었다: HDq12 군에서 4명 (1.2%)의 참가자 및 HDq16 군에서 1명 (0.3%)의 참가자. 이 TEAE들은 각 군에서 1명이 보고했다.

기타 임상시험계획서 명시 절차와 관련된 안구 이외 TEAE
기타 임상시험계획서 명시 절차와 관련된 안구 이외 TEAE가 2q8 군에서 8명 (2.4%)의 참가자 및 통합 HD 군에서 13명 (1.9%)의 참가자에서 보고되었다. 가장 빈번한 것은 구역 (2q8 군에서 3명 및 통합 HD 군에서 4명) 및 구토였다 (2q8 군에서 0명 및 통합 HD 군에서 4명). 임상시험계획서 명시 절차와 관련된 나머지 안구 이외 TEAE는 모두 각 군에서 1명 또는 2명이 보고했다.

(5) 사망
전체적으로 PULSAR 임상시험의 제60주까지 10건의 사망이 보고되었고 모두 AE와 관련 있었다. 치명적 결과를 동반한 AE가 있는 참가자 비율은 전체 투여군에서 비슷했다. 모든 치명적 결과 AE가 1명에서 보고되었고, 그 중 시험자가 시험약과 관련 있다고 평가한 것은 없었다. 치명적 결과 AE는 참가자의 의학적 배경 질환 및 고령과 일치했다.

Table 15 AMD: 제 60 주까지 치명적인 결과를 동반한 이상반응 (PULSAR, SAF)

숫자는 참가자 수 (%)

Preferred term MedDRA version 25.0	2q8 N = 336 (100%)	HDq12 N = 335 (100%)	HDq16 N = 338 (100%)	All HD N = 673 (100%)
Any such event	5 (1.5%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	5 (0.7%)
COVID -19 pneumonia	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Sepsis	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Metastatic neoplasm	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Non-small cell lung cancer	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Death	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Pneumonia aspiration	1 (0.3%)	0	0	0
Cardiac arrest	1 (0.3%)	0	0	0
Abdominal strangulated hernia	1 (0.3%)	0	0	0
Skull fracture	1 (0.3%)	0	0	0
Cerebral infarction	1 (0.3%)	0	0	0

See Definitions of terms for description of treatment arms.
AE = adverse events, COVID-19 = coronavirus disease 2019, MedDRA=medical dictionary for regulatory activities, N = number of participants in a group, SAF = safety analysis set
Source: Module 5.3.5.1, PULSAR W60 CSR, W60Table 14.3.1/80

Abdominal strangulated hernia 교액성 복부 탈장

(6) 중대한 이상반응

시험안의 중대한 안구 TEAE

시험안의 중대한 안구 TEAE가 있는 참가자 비율은 모든 투여군에서 낮았고 2q8 군이 HD 군보다 산술적으로 적었다. 망막 출혈 (HDq12 및 HDq16 군에서 각 2명), 망막 박리 (HDq12 군에서 2명), 안내압 상승(HDq12 군에서 2명)을 제외한 모든 중대한 안구 TEAE가 1명에서 보고되었다. 사건의 대부분이 시험약의 일시 중지나 중단할 필요 없이 해소되었다.

폐쇄각 녹내장은 시험약과 관련 있는 것으로 평가된 유일한 TEAE였다 (HDq16 군에서 1명).

Table 16 AMD: 제 60 주까지 시험안의 중대한 안구 TEAE (PULSAR, SAF)

숫자는 참가자 수 (%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 25.0	2q8 N = 336 (100%)	HDq12 N = 335 (100%)	HDq16 N = 338 (100%)	All HD N = 673 (100%)
Any such event	4 (1.2%)	7 (2.1%)	7 (2.1%)	14 (2.1%)
Eye disorders	3 (0.9%)	5 (1.5%)	6 (1.8%)	11 (1.6%)
Retinal haemorrhage	1 (0.3%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)
Retinal detachment	1 (0.3%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (0.4%)
Angle closure glaucoma	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Cataract	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Dry age-related macular degeneration	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Vitreous haemorrhage	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Investigations	0	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)
Intraocular pressure increased	0	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Skin laceration	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Infections and infestations	1 (0.3%)	0	0	0
Endophthalmitis	1 (0.3%)	0	0	0

See Definitions of terms for description of treatment arms.
HD = high dose, MedDRA=medical dictionary for regulatory activities, N = number of participants in a group, SAF = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event

중대한 안구 이외 TEAE

중대한 안구 이외 TEAE가 있는 참가자 비율은 전체 군에서 비슷했다. 폐렴 (HDq12군에서 4명) 및 요로감염 (2q8 군에서 4명)을 제외하고 각각의 중대한 안구 이외 TEAE는 어느 투여군에서든 1-3명에서 보

고되었다.

모든 중대한 안구 이외 TEAE가 시험약과 무관한 것으로 평가되었으나 6건은 예외였다: 뇌혈관계 사고 (2q8 군에서 2명), 급성 심근경색 (2q8 군에서 1명), 심근경색 (HDq16 군에서 1명), 폐 색전증 (HDq16 군에서 1명), 고혈압 (2q8 군에서 1명). 이 사건들은 연령, 심장병증 고혈압, 당뇨병, 신부전, 이상지질혈증, 심방세동 병력, 선행하는 허혈성 뇌질환으로 인해 허혈성 (혈전색전성) 사건 위험이 높은 참가자에서 발생했다.

Table 25 AMD: Listing of non-ocular serious drug related TEAEs through Week 60 (PULSAR, safety analysis set)

Adverse event (preferred term) Patient ID, group	Intensity	Days *	Action with the study drug	Outcome	Age in years	Relevant non-ocular medical history
Cerebrovascular accident (ID# 240010004)** 2q8	Severe	10/179	Drug withdrawn	Not resolved	92	Arterial hypertension, ischemic cardiopathy, acute subendocardial infarction, dyslipidemia, hyperuriciemia, renal insufficiency, atrial fibrillation, diabetes mellitus II, venous insufficiency
Cerebrovascular accident (ID# 380030005)** 2q8	Severe	11/40	Interrupted	Resolved	77	Stroke, hyperlipidemia, venous insufficiency, hypertension, dysuria, diabetes mellitus type II
Acute myocardial infarction (ID# 540220005)** 2q8	Severe	45/326/	Interrupted	Resolving	79	Hypertension, malignant kidney neoplasms, thrombocytopenia, left ventricular hypertrophy, atrial premature beats, first degree atrioventricular block, incomplete right bundle branch block
Hypertension (D# 200010001)** 2q8	Severe	21/416/	No change	Resolved	84	Dyslipidemia, hyperuricemia, type 2 diabetes mellitus, benign prostatic hyperplasia
Myocardial infarction (ID# 540060002)** HDq16	Moderate	78/249	Interrupted	Not resolved	68	High blood pressure, hyperlipidemia, brain glioma, lacunar cerebral infarction, diabetes mellitus
Pulmonary embolism (ID# 140600007)** HDq16	Severe	12/46	No change	Resolved	68	Brain tumor, seizure disorder, hypertension, high cholesterol, steatosis of liver, prediabetic, kidney tumor

* Days after the preceding dose / days after the first dose
** Module 5.3.5.1, PULSAR W60 CSR, Section 15
ID = identification
Source: Module 5.3.5.1, PULSAR W60 CSR, Listing 14.3.2/1 and Section 15

(7) 시험약 중단으로 이어진 TEAE

시험안의 안구 TEAE

PULSAR 임상시험에서 제60주까지 시험약 중단으로 이어진 안구 TEAE 참가자 비율은 낮았으며 전체 투여군에서 비슷했다: 2q8 군에서 2명 (0.6%) 및 각 HD 군에서 4명(1.2%). 망막 출혈 (HDq12군에서 2명)을 제외하고 TEAE는 어느 투여군에서든 1명에서만 보고되었다.

Table 26 AMD: TEAEs resulting in discontinuation of study drug through Week 60 (PULSAR, safety analysis set)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 25.0	2q8 N = 336 (100%)	HDq12 N = 335 (100%)	HDq16 N = 338 (100%)	All HD N = 673 (100%)
Ocular TEAEs in the study eye				
Number (%) of participants with at least one such adverse event [a]	2 (0.6%)	4 (1.2%)	4 (1.2%)	8 (1.2%)
Eye disorders	2 (0.6%)	3 (0.9%)	4 (1.2%)	7 (1.0%)
Retinal haemorrhage	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (0.4%)
Age-related macular degeneration	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Iridocyclitis	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Retinal detachment	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Subretinal fluid	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Macular hole	1 (0.3%)	0	0	0
Visual acuity reduced	1 (0.3%)	0	0	0
Infections and infestations	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Conjunctivitis	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)

안구 이외 TEAE

PULSAR 임상시험에서, 시험약 중단으로 이어진 모든 안구 이외 TEAE가 1명에서만 보고되었으며 참가자의 의학적 배경 질환과 일치했다.

(8) 기관계 분류 또는 증후군별 이상반응 분석

안내염

안내염 관련 TEAE가 있는 참가자 비율은 낮았고 (2q8 군: 1.2%, 통합 HD 군: 0.7%) 대부분의 TEAE가 1명에서만 보고되었다. 대부분의 사건이 중대하지 않았고, 중증도 경증이었다; 2q8 군에서 1명이 중대한 중증 내안구염 TEAE (2q8 군)를 경험했으며 시험약과는 무관하나 유리체내 주사 절차와 관련 있는 것으로 평가되었다.

군 사이에 임상적으로 의미 있는 차이는 없었고, 폐쇄성 망막혈관염 사례는 보고되지 않았다. 대부분의 안내염 사례는 해소되었거나 해소 중이었고, 1건 (홍채모양체염)을 제외하고는 시험약 중단으로 이어지지 않았다.

안내압 상승

IOP 상승 관련 TEAE 참가자 비율은 낮았다 (2q8 군: 3.0%, 통합 HD 군: 3.9%).

2건의 중대한 TEAE가 보고되었다 (HDq12 군).

- SAE 1건은 첫 번째 주사 후 약 3개월, 선행 주사 후 39일에 발생했다 (안내압 수치는 시험기관에서 보고하지 않음). 중증도 중등증이었으며 시험약, 유리체내 주사, 임상시험계획서 요구 절차와 무관한 것으로 평가되었다. 시험약의 용량 요법 변경이나 수정 투여 없이 2일 이내에 해소되었다
- 다른 SAE는 주사 후 30분에 발생했으며 (46 mmHg) 중증도 중증으로 판단되었고 유리체내 주사와 관련 있는 것으로 평가되었다. 다중천자를 수행하였고 사건은 시험약 용량 요법의 변경 없이 당일 해소되었다.

사전 명시 IOP 범주에서 군 사이에 임상적으로 의미 있는 차이는 없었다. 제60주까지 전체 투여군에서 시험안의 IOP 주사 전 평균 변화는 임상적으로 유의미하게 증가하지 않았다.

망막 색소상피 파열

시험안의 망막 색소상피 파열 TEAE가 있는 참가자 비율은 2q8 군 (0.9%, 3명)과 통합 HD 군 (1.3%, 9

명; HDq12군 1.8%(6명), HDq16군 0.9%(3명))에서 비슷했다. 모든 사건이 경증이나 중등증이었고 중대하지 않았다. 시험자가 시험약과 관련 있다고 평가한 TEAE가 2q8 군 참가자 1명 및 통합 HD 군 참가자 4명에서 보고되었다. 이 중 1건이 유리체내 주사 절차와 관련 있는 것으로 판단되었다. 시험 영구 중단으로 이어진 사건은 없었다.

망막 파열/박리
시험안의 망막 박리 또는 망막 파열 TEAE가 3명 (0.9%)의 각 HD 군 참가자 및 1명 (0.3%)의 2q8 군 참가자에서 보고되었다.
망막 박리 참가자 5명 중 4명에서 4건이 중대했다 (2q8 군에서 1건, HDq12 군에서 2건, HDq16 군에서 1건). 모두 시험약이나 유리체내 주사와 무관한 것으로 평가되었다.
2건의 망막 파열은 모두 중대하지 않았고 시험약이나 유리체내 주사와 무관한 것으로 평가되었다

백내장
시험안의 백내장 관련 TEAE가 있는 참가자 비율은 2q8 군 (6.0%)과 통합 HD 군 (5.9%)에서 비슷했다. 특히 백내장은 빈번한 병력 소견으로서 53.9%의 2q8 참가자 및 55.7%의 통합 HD 군 참가자에서 보고되었다.
HDq16 군에서 1명이 시험약과 관련 있는 것으로 판단되는 백내장을 경험했고 3명이 (2q8 1명 및 HDq16에서 2명(백내장 1건, 핵성 백내장 1건)) 주사 절차와 관련 있는 것으로 판단되는 백내장을 경험했다. 시험 중단으로 이어진 백내장은 없었다.

과민반응
과민반응 관련 TEAE가 있는 참가자 비율은 2q8 군 (0.9%)과 통합 HD 군 (1.6%)에서 비슷했다. 모든 사건이 중대하지 않았고, 경증 또는 중등증이었으며, 시험자는 시험약과 무관하다고 평가했다. 보고된 사건에는 각막 부종, 눈 부종, 눈꺼풀 부종, 안와 주위 부종, 소양증, 발진, 눈꺼풀의 종창 및 두드러기가 포함된다.

판정된 APTC 사건 및 동맥 혈전색전증 사건
잠재적인 동맥 혈전색전증 사건을 눈가림된 판정 위원회에서 APTC 기준에 따라 평가했다. 투여 후 발생한 판정된 APTC 동맥 혈전색전증 사건이 있는 참가자 비율은 낮았고 2q8 군 (2.4%)이 통합 HD 군 (0.4%)보다 산술적으로 높았다. 대부분의 사건이 1명에서만 보고되었다 (급성 관상동맥 증후군, 심정지, 뇌경색, 뇌혈관 사고, 사망, 심근경색).

또한 모든 동맥 혈전색전증 사건을 분석했다. 이 사건들의 발생률에서 2q8 군 (3.4%)과 통합 HD 군 (2.7%) 사이에 임상적으로 관련 있는 차이는 없었다. 협심증을 제외하고 대부분의 사건이 1-2명에서 보고되었다. 대부분의 사건이 경증에서 중등증이었으며, 해소 결과를 나타냈다.

정맥 혈전색전증 사건
정맥 혈전색전증 사건과 관련 있는 TEAE 참가자 비율은 낮았다 (2q8 군: 0.6%; 통합 HD 군: 1.0%). 4건의 중대한 TEAE가 보고되었다: 2건의 폐 색전증 (2q8 및 HDq16 군에서 각 1명), 폐 혈전증 (HDq16 군에서 1명) 및 사지 정맥 혈전증 (HDq12군). 이 중 1건인 HDq16군 참가자의 중대한 폐 색전증 TEAE는 시험약과 관련 있는 것으로 시험자는 평가했다. 나머지 사건은 모두 시험약과 무관한 것으로 평가되었다.

고혈압

고혈압 관련 TEAE 참가자 비율은 2q8 군이 (4.8%) 통합 HD 군보다 (6.7%) 산술적으로 낮았으나, 혈압의 다른 분석에서 상응하는 결과가 없었던 점을 고려할 때 이 차이는 임상적으로 유의하다고 판단되지 않는다. 특히 각 군에서 약 60%의 참가자가 고혈압 병력이 있었고(2q8에서 58.0%, HDq12에서 65.1%, HDq16에서 61.2%), 고혈압 TEAE를 나타낸 참가자의 절반 이상이 고혈압 병력이 있었다.

대부분의 사건이 중대하지 않았으나, 중대한 TEAE가 3명에서 보고되었다(2q8군에서 1명[0.3%], HDq12군에서 2명[0.3%]).

- 2q8 군 84세 참가자의 고혈압 사건은 중증이었으며 시험약과 관련 있는 것으로 평가되었다. 1주일 이내 해소되었고 시험약 중단으로 이어지지 않았다.
- 나머지 2건은 시험약이나 주사 절차와 무관한 것으로 평가되었다.

제60주까지 수축기 및 확장기 평균 혈압에서 베이스라인 대비 유의한 증가는 없었다. 오히려 모든 방문의 모든 투여군에서 평균 감소가 관찰되었으며 범위는 수축기 혈압 -0.8 mmHg~-5.1 mmHg, 확장기 혈압 -0.5 mmHg ~ -3.2 mmHg였다.

사전 정의된 투여 후 발생한 임상적으로 유의할 가능성이 있는 수축기 및 확장기 혈압 수치의 참가자 비율은 2q8 군과 HD 군에서 비슷했다.

안구 이외 출혈

안구 이외 출혈과 관련된 TEAE 참가자 비율은 통합 HD 군(1.8%)이 2q8 군(3.6%)보다 산술적으로 낮았다. 시험자가 시험약과 관련 있다고 평가한 사건은 없었다. 대부분의 사건이 중대하지 않았고, 경증이며, 해소되었다.

중대한 TEAE가 2q8 군 (실혈성 빈혈, 위장관 상부 출혈, 출혈성 방광염) 및 HDq16 군 (비출혈)에서 보고되었으며 참가자의 병발 질환과 관련 있을 가능성이 높았다.

모든 중대한 안구 이외 출혈이 시험약을 중단할 필요 없이 해소되었다. 모두 참가자의 의학적 병발 조건과 관련되었을 가능성이 높았다.

비점막 소견

HDq16 군 참가자 2명에서 비출혈 TEAE가 발생했다. 1건은 중대했으며 시험자가 시험약이나 임상시험 계획서 절차와 무관하다고 판단했다. 사건은 투여 요법의 변경 없이 5일 이내 해소되었다. 두 번째 환자는 중대하지 않은 중등증 비출혈 사건을 경험했으며 시험 투여의 변경 없이 해소되었다.

양측 요법

양측 투여가 필요한 참가자는 대체로 나이가 더 많고 안구 및 전신 질환 (뇌혈관 및 신장 장애)이 더 진행된 단계였다. 통합 HD 군에서 양측 투여를 받은 참가자의 61.0%가 75세 이상이었다. 각각의 단측 투여 참가자 비율은 48.4%였다. 다른 쪽 눈의 nAMD 이력이 보고된 비율은 통합 HD 군 양측 투여 참가자에서 45.6%, 단측 투여 참가자에서 9.3%였다. 뇌혈관 장애 및 중등증 또는 중증 신장애 이력이 있는 참가자 비율은 양측 투여 참가자가 단측 투여 참가자보다 높았다 (통합 HD 군의 심혈관 장애: 양측 투여의 11.0% vs. 단측 투여의 8.0%; 통합 HD 군의 중등증 또는 중증 신장애: 양측 투여의 21.4% vs. 단측 투여의 16.4%).

시험안의 안구 TEAE

81명의 2q8 군 참가자 및 136명의 통합 HD 군 참가자가 양측 투여를 받았다. 시험안의 안구 TEAE 빈도는 단측 HD 투여 참가자와 다른 항-VEGF 또는 애플리버셉트 2 mg을 다른 쪽 눈에 투여한 양측 투여 참가자에서 동등했다.

Table 39 AMD: Ocular TEAEs in the study eye by uni- vs bilateral treatment through Week 60: number of participants (PULSAR, safety analysis set)*

	Unilateral treatment				Bilateral treatment			
Primary system organ class Preferred term MedDRA version 25.0	**2q8** N=255 (100%)	**HDq12** N=273 (100%)	**HDq16** N=264 (100%)	**All HD** N=537 (100%)	**2q8** N=81 (100%)	**HDq12** N=62 (100%)	**HDq16** N=74 (100%)	**All HD** N=136 (100%)
Number (%) of participants with at least one such adverse event	113 (44.3%)	113 (41.4%)	113 (42.8%)	226 (42.1%)	39 (48.1%)	29 (46.8%)	30 (40.5%)	59 (43.4%)
Eye disorders	94 (36.9%)	99 (36.3%)	99 (37.5%)	198 (36.9%)	34 (42.0%)	26 (41.9%)	26 (35.1%)	52 (38.2%)
Age-related macular degeneration	1 (0.4%)	4 (1.5%)	2 (0.8%)	6 (1.1%)	1 (1.2%)	2 (3.2%)	1 (1.4%)	3 (2.2%)
Cataract	8 (3.1%)	14 (5.1%)	11 (4.2%)	25 (4.7%)	5 (6.2%)	2 (3.2%)	4 (5.4%)	6 (4.4%)
Dry eye	7 (2.7%)	5 (1.8%)	2 (0.8%)	7 (1.3%)	1 (1.2%)	2 (3.2%)	4 (5.4%)	6 (4.4%)
Eye irritation	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)	0	0	2 (2.7%)	2 (1.5%)
Eye pain	2 (0.8%)	5 (1.8%)	3 (1.1%)	8 (1.5%)	1 (1.2%)	0	2 (2.7%)	2 (1.5%)
Dry age-related macular degeneration	5 (2.0%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	5 (0.9%)	0	2 (3.2%)	0	2 (1.5%)
Macular oedema	6 (2.4%)	1 (0.4%)	8 (3.0%)	9 (1.7%)	2 (2.5%)	1 (1.6%)	0	1 (0.7%)
Macular thickening	3 (1.2%)	6 (2.2%)	6 (2.3%)	12 (2.2%)	0	2 (3.2%)	1 (1.4%)	3 (2.2%)
Neovascular age-related macular degeneration	2 (0.8%)	6 (2.2%)	6 (2.3%)	12 (2.2%)	0	2 (3.2%)	1 (1.4%)	3 (2.2%)
Ocular hypertension	0	3 (1.1%)	2 (0.8%)	5 (0.9%)	1 (1.2%)	0	2 (2.7%)	2 (1.5%)
Photopsia	2 (0.8%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)	2 (2.5%)	0	1 (1.4%)	1 (0.7%)
Posterior capsule opacification	1 (0.4%)	1 (0.4%)	5 (1.9%)	6 (1.1%)	0	2 (3.2%)	0	2 (1.5%)
Punctate keratitis	5 (2.0%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	4 (5.4%)	4 (2.9%)
Retinal depigmentation	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (2.5%)	0	0	0
Retinal haemorrhage	12 (4.7%)	10 (3.7%)	11 (4.2%)	21 (3.9%)	3 (3.7%)	2 (3.2%)	2 (2.7%)	4 (2.9%)
Retinal pigment epithelial tear	2 (0.8%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	5 (0.9%)	1 (1.2%)	3 (4.8%)	1 (1.4%)	4 (2.9%)
Subretinal fluid	11 (4.3%)	8 (2.9%)	6 (2.3%)	14 (2.6%)	1 (1.2%)	3 (4.8%)	2 (2.7%)	5 (3.7%)
Vision blurred	1 (0.4%)	0	0	0	2 (2.5%)	0	0	0
Visual acuity reduced	14 (5.5%)	9 (3.3%)	17 (6.4%)	26 (4.8%)	7 (8.6%)	4 (6.5%)	3 (4.1%)	7 (5.1%)
Vitreous detachment	2 (0.8%)	7 (2.6%)	7 (2.7%)	14 (2.6%)	3 (3.7%)	0	3 (4.1%)	3 (2.2%)
Vitreous floaters	9 (3.5%)	3 (1.1%)	11 (4.2%)	14 (2.6%)	4 (4.9%)	1 (1.6%)	3 (4.1%)	4 (2.9%)
Xerophthalmia	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)	2 (2.5%)	0	0	0
Infections and infestations	5 (2.0%)	8 (2.9%)	4 (1.5%)	12 (2.2%)	3 (3.7%)	3 (4.8%)	0	3 (2.2%)
Conjunctivitis	3 (1.2%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)	7 (1.3%)	2 (2.5%)	3 (4.8%)	0	3 (2.2%)
Investigations	10 (3.9%)	11 (4.0%)	10 (3.8%)	21 (3.9%)	0	4 (6.5%)	3 (4.1%)	7 (5.1%)
Intraocular pressure increased	9 (3.5%)	8 (2.9%)	8 (3.0%)	16 (3.0%)	0	3 (4.8%)	2 (2.7%)	5 (3.7%)
Visual acuity tests abnormal	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)	0	1 (1.6%)	1 (1.4%)	2 (1.5%)

MedDRA = medical dictionary for regulatory activities, N = number of participants in a group, uni = unilateral; SOC = system organ class
*Ocular TEAEs in the study eye where the frequency of a preferred term is > 1 participant in any group in the bilaterally treated participants.
The bilateral treatment group includes all participants with at least one anti-VEGF treatment in the fellow eye during study. All adverse events are considered, including the ones that occurred before first fellow eye injection
The unilateral treatment group includes all participants without anti-VEGF treatment in the fellow eye during study.
See Definition of terms for treatment arms description.
Source: Module 5.3.5.3, PH-42736, Table 3.3.1.1/1

안구 이외 TEAE

안구 이외 TEAE는 양측 투여 HD 참가자에서 (통합 HD 군: 68.4%) 단측 투여 HD 참가자보다 (통합 HD

군: 58.3%) 빈번하게 보고되었다. 2q8 군의 TEAE 빈도는 단측과 양측 투여 참가자에서 비슷했다.
양측 대 단측 투여와 관련 있는 TEAE 참가자 전체 비율에서 군 간 차이가 있음에도 불구하고 양측 투여 참가자의 안전성 데이터에 대한 검토에서 임상적으로 의미 있는 변화 패턴은 관찰되지 않았다. 보고된 사건은 nAMD 치료를 받는 노인 집단과 일치했다.

Table 40 AMD: Non-ocular TEAEs by uni- vs bilateral treatment through Week 60: number of participants (PULSAR, safety analysis set)*

	Unilateral treatment				Bilateral treatment			
Primary system organ class Preferred term MedDRA version 25.0	2q8 N=255 (100%)	HDq12 N=273 (100%)	HDq16 N=264 (100%)	All HD N=537 (100%)	2q8 N=81 (100%)	HDq12 N=62 (100%)	HDq16 N=74 (100%)	All HD N=136 (100%)
Number (%) of participants with at least one such event	154 (60.4%)	159 (58.2%)	154 (58.3%)	313 (58.3%)	47 (58.0%)	40 (64.5%)	53 (71.6%)	93 (68.4%)
Blood and lymphatic system disorders	4 (1.6%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)	2 (2.5%)	0	0	0
Anaemia	3 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)	2 (2.5%)	0	0	0
Cardiac disorders	15 (5.9%)	5 (1.8%)	17 (6.4%)	22 (4.1%)	1 (1.2%)	5 (8.1%)	3 (4.1%)	8 (5.9%)
Angina pectoris	0	0	3 (1.1%)	3 (0.6%)	0	2 (3.2%)	0	2 (1.5%)
Cardiac failure congestive	0	0	0	0	0	2 (3.2%)	0	2 (1.5%)
Gastrointestinal disorders	27 (10.6%)	35 (12.8%)	28 (10.6%)	63 (11.7%)	6 (7.4%)	6 (9.7%)	10 (13.5%)	16 (11.8%)
Vomiting	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	4 (0.7%)	1 (1.2%)	0	3 (4.1%)	3 (2.2%)
General disorders and administration site conditions	16 (6.3%)	12 (4.4%)	6 (2.3%)	18 (3.4%)	0	4 (6.5%)	5 (6.8%)	9 (6.6%)
Fatigue	4 (1.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	2 (2.7%)	2 (1.5%)
Hepatobiliary disorders	3 (1.2%)	3 (1.1%)	0	3 (0.6%)	1 (1.2%)	2 (3.2%)	1 (1.4%)	3 (2.2%)
Cholelithiasis	0	0	0	0	0	2 (3.2%)	0	2 (1.5%)
Immune system disorders	1 (0.4%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	5 (0.9%)	1 (1.2%)	0	2 (2.7%)	2 (1.5%)
Seasonal allergy	1 (0.4%)	0	0	0	1 (1.2%)	0	2 (2.7%)	2 (1.5%)
Infections and infestations	68 (26.7%)	75 (27.5%)	80 (30.3%)	155 (28.9%)	25 (30.9%)	14 (22.6%)	26 (35.1%)	40 (29.4%)
Asymptomatic COVID-19	5 (2.0%)	6 (2.2%)	7 (2.7%)	13 (2.4%)	1 (1.2%)	2 (3.2%)	4 (5.4%)	6 (4.4%)
COVID-19	9 (3.5%)	16 (5.9%)	21 (8.0%)	37 (6.9%)	7 (8.6%)	3 (4.8%)	10 (13.5%)	13 (9.6%)
Herpes zoster	4 (1.6%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)	0	0	2 (2.7%)	2 (1.5%)
Nasopharyngitis	14 (5.5%)	11 (4.0%)	20 (7.6%)	31 (5.8%)	2 (2.5%)	3 (4.8%)	1 (1.4%)	4 (2.9%)
Urinary tract infection	8 (3.1%)	7 (2.6%)	11 (4.2%)	18 (3.4%)	4 (4.9%)	0	2 (2.7%)	2 (1.5%)
Viral infection	0	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)	0	0	2 (2.7%)	2 (1.5%)
Injury, poisoning and procedural complications	27 (10.6%)	15 (5.5%)	21 (8.0%)	36 (6.7%)	5 (6.2%)	7 (11.3%)	4 (5.4%)	11 (8.1%)
Contusion	3 (1.2%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	4 (0.7%)	1 (1.2%)	2 (3.2%)	0	2 (1.5%)
Fall	7 (2.7%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)	1 (1.2%)	2 (3.2%)	2 (2.7%)	4 (2.9%)
Metabolism and nutrition disorders	16 (6.3%)	5 (1.8%)	13 (4.9%)	18 (3.4%)	5 (6.2%)	4 (6.5%)	4 (5.4%)	8 (5.9%)
Gout	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (2.5%)	0	0	0
Hyponatraemia	0	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)	2 (2.5%)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	32 (12.5%)	33 (12.1%)	30 (11.4%)	63 (11.7%)	11 (13.6%)	8 (12.9%)	8 (10.8%)	16 (11.8%)
Arthralgia	4 (1.6%)	8 (2.9%)	5 (1.9%)	13 (2.4%)	1 (1.2%)	2 (3.2%)	2 (2.7%)	4 (2.9%)
Back pain	14 (5.5%)	12 (4.4%)	12 (4.5%)	24 (4.5%)	4 (4.9%)	3 (4.8%)	2 (2.7%)	5 (3.7%)
Neck pain	1 (0.4%)	0	0	0	2 (2.5%)	0	1 (1.4%)	1 (0.7%)
Osteoarthritis	3 (1.2%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	6 (1.1%)	1 (1.2%)	0	2 (2.7%)	2 (1.5%)
Nervous system disorders	19 (7.5%)	21 (7.7%)	19 (7.2%)	40 (7.4%)	6 (7.4%)	6 (9.7%)	4 (5.4%)	10 (7.4%)
Dizziness	5 (2.0%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	4 (0.7%)	2 (2.5%)	0	1 (1.4%)	1 (0.7%)
Headache	6 (2.4%)	5 (1.8%)	6 (2.3%)	11 (2.0%)	1 (1.2%)	2 (3.2%)	1 (1.4%)	3 (2.2%)
Psychiatric disorders	2 (0.8%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	6 (1.1%)	0	1 (1.6%)	6 (8.1%)	7 (5.1%)
Anxiety	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0	3 (4.1%)	3 (2.2%)
Depression	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)	0	0	2 (2.7%)	2 (1.5%)
Reproductive system and breast disorders	4 (1.6%)	4 (1.5%)	5 (1.9%)	9 (1.7%)	2 (2.5%)	0	2 (2.7%)	2 (1.5%)
Benign prostatic hyperplasia	3 (1.2%)	2 (0.7%)	4 (1.5%)	6 (1.1%)	0	0	2 (2.7%)	2 (1.5%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	11 (4.3%)	11 (4.0%)	11 (4.2%)	22 (4.1%)	1 (1.2%)	3 (4.8%)	4 (5.4%)	7 (5.1%)
Dermatitis	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)	0	2 (3.2%)	1 (1.4%)	3 (2.2%)
Vascular disorders	14 (5.5%)	23 (8.4%)	14 (5.3%)	37 (6.9%)	4 (4.9%)	6 (9.7%)	10 (13.5%)	16 (11.8%)
Hypertension	9 (3.5%)	17 (6.2%)	11 (4.2%)	28 (5.2%)	3 (3.7%)	2 (3.2%)	7 (9.5%)	9 (6.6%)
Hypotension	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	2 (3.2%)	1 (1.4%)	3 (2.2%)

MedDRA = medical dictionary for regulatory activities, N = number of participants in a group, uni = unilateral; SOC = system organ class
*Non-ocular TEAEs where the frequency of a preferred term is > 1 participant in the bilaterally treated All HD group
See Definition of terms for treatment arms description.
The bilateral treatment group includes all participants with at least one anti-VEGF treatment in the fellow eye during study. All adverse events are considered, including the ones that occurred before first fellow eye injection
The unilateral treatment group includes all participants without anti-VEGF treatment in the fellow eye during study.
Source: Module 5.3.5.3, PH-42736, Table 3.3.1.1/7

(9) 임상실험실 결과
어느 군에서도 혈액학, 화학, 소변분석 변수에 임상적으로 의미 있는 경향은 나타나지 않았다

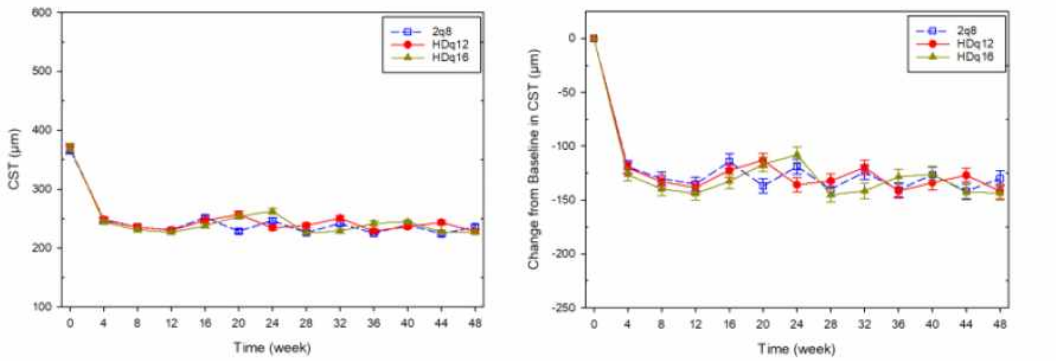
(10) 활력징후, 신체 소견, 기타 안전성 관련 관찰
어느 군에서도 활력징후, ECG, 또는 IOP에 임상적으로 의미 있는 경향은 나타나지 않았다.

8) 약동학 결과
총 1011명이 무작위 배정되어 934명이 PK 분석군에, 793명이 AAS(ADA 분석군)에 포함되었다.
PKAS의 모든 참가자에서 약물 농도 측정을 위한 혈액 샘플을 첫 번째 투여 전 및 시험 기간 동안 사전 명시된 시점에 채취했다. 시험에는 조밀 PK 하위시험도 포함되어 2명의 일본인 참가자 (HDq12+HDq16 군에서 각 1명), 6 명 및 11명의 비 일본인 참가자 (2q8 및 HDq12+HDq16 군에서 각각)에서 전신 약물 농도 및 PK 평가를 위한 조밀 혈액 샘플을 채취했다.
초기 애플리버셉트 2 mg (2q8) 또는 애플리버셉트 8 mg (HDq12와 HDq16 통합) 투여 후, 혈장 내 유리 애플리버셉트의 농도-시간 프로파일은 약물이 안구 공간에서 전신 순환계로 흡수됨에 따라 농도가 증가하는 초기 단계 (중앙값 t_{max} 1.05 및 1.93일) 후 이어지는 단일 지수 제거 단계를 특징으로 한다. 보정 결합 애플리버셉트의 농도-시간 프로파일은 유리 애플리버셉트 대비 더 느린 C_{max} 도달 (중앙값 t_{max} 14일, 2q8 및 HD 투여)을 특징으로 한다. C_{max} 도달 후 두 용량군 모두 투여 간격 4주가 끝날 때까지 농도-시간 프로파일이 약간 감소했다.
애플리버셉트 IVT 용량이 2 mg에서 8 mg으로 증가함에 따라 (용량 4배 증가) 유리 애플리버셉트의 C_{max} 및 AUC_{last} 중앙값은 C_{max} 의 경우 용량 비례 방식보다 약간 더 적게 (약 3배), AUC_{last} 는 용량 비례 방식보다 크게 (약 7배) 증가했다. 보정 결합 애플리버셉트 의 평균 C_{max} 및 AUC_{last} 는 용량 비례보다 적게 증가했다 (약 3배).

9) 약력학 결과

2q8, HDq12, HDq16은 각 초기 q4w 투여 후 4주부터 제12주까지 CST를 베이스라인 대비 비슷하게 감소시켰으며 이어 CST 반응의 감소가 마지막 초기 q4w 투여 후 8주, 즉 제16주에 시작되었다. 각 후속 유지 투여 간격 동안 CST의 베이스라인 대비 변화에서 나타난 소폭의 변동은 모든 용량 요법에서 48주까지 시간 경과에 따라 약화되었으며 상이한 투여군 사이에서 미미한 산술적 차이만 관찰되었다.

Figure 3–13: nAMD 참가자에 aflibercept 2q8, HDq12 및 HDq16 유리체강 내 투여 후 시간 경과에 따른 절대 CST 의 평균 (SE) 변화 (왼쪽 패널) 및 CST 의 베이스라인 대비 변화 (오른쪽 패널) (PULSAR)



2q8 = 2 mg aflibercept every 8 weeks following 3 initial monthly doses, CST = central subfield thickness, HDq12 = aflibercept 8 mg administered every 12 weeks following 3 initial monthly doses, HDq16 = aflibercept 8 mg administered every 16 weeks, after 3 initial injections at 4-week intervals, LOCF = last observation carried forward, nAMD = neovascular age-related macular degeneration

Note: results from the FAS are presented. The LOCF method was used for imputing missing values.

Source: Module 5.3.5.1 PULSAR W60 CSR, Table 14.2.3/22.

10) 면역원성 결과

48주 애플리버셉트 IVT 투여 기간 동안, 투여 후 발생한 항약물 항체 (TE ADA) 발생률은 2q8, HDq12, HDq16 투여군에서 각각 4/273 (1.5%), 11/283 (3.9%), 9/277 (3.2%)였고, 반응은 모두 낮았다 (<1000). ADA 분석 양성인 샘플에서 중화 활성이 입증된 경우는 없었다.

투여 후 발생한 ADA 참가자의 안전성 프로파일에 대해 안내염, 과민반응, 발진, 소양증, 두드러기 같은 면역원성과 관련 가능성이 있는 반응을 검토한 결과, ADA 양성인 HDq12 군 참가자 1명에서 중대하지 않은 홍채염이 보고되었다 (경증, 해소됨, 시험약 중단으로 이어지지 않음). ADA 양성 참가자에서 다른 면역원성 반응은 보고되지 않았다. 전체적으로 투여 후 발생한 ADA는 안전성 프로파일에 유의한 영향을 미치지 않았다.

[PHOTON (VGFTe-HD-DME-1934)]

1) 임상시험설계

(1) 시험명

- 당뇨병성 황반 부종 환자에서 고용량 애플리버셉트의 유효성 및 안전성을 평가한 무작위 배정, 이중 눈가림, 활성 대조, 제2/3상 임상시험

(2) 시험방법

- 황반 중심 침범이 있는 당뇨병성 황반 부종 (DME) 참가자에서 고용량 (8 mg, HD) 애플리버셉트 대 애플리버셉트 2 mg 의 유효성 및 안전성을 평가한 진행 중인 제2/3상, 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림 시험이다.

시험은 스크리닝/베이스라인 시기, 투여 시기, 제96주의 시험 종료 방문으로 구성된다.

약 640명의 적합한 참가자를 3개 투여군에 1:2:1 비로 다음과 같이 무작위 배정하도록 계획했다. 베이스라인 CRT(<400 μm, ≥400 μm), 이전 DME 치료(예, 아니오) 및 지리적 지역(기타 국가, 일본)을 기준으로 층화하였다.

1. 2q8: 애플리버셉트 2 mg 5회 초기 매달 투여 후 매 8주마다 투여(160명)
2. HDq12: 애플리버셉트 HD 3회 초기 매달 투여 후 매 12주마다 투여(320명)
3. HDq16: 애플리버셉트 HD 3회 초기 매달 투여 후 매 16주마다 투여(160명)

활성 주사가 계획되어 있지 않은 모든 방문에서 위약 주사를 실시했다. 모든 참가자를 제96주까지 4주마다 추적 조사했다.

눈가림을 위해 용량 요법 조절 (DRM)에 대한 평가를 제16주부터 모든 참가자에서 모든 방문에 수행했다. 이 평가를 기반으로 HD 군 참가자는 투여 간격을 줄이거나 (1년차 및 2년차) 늘릴 수 있었다 (2년차). 주사 간 최소 간격은 8주였다. 애플리버셉트 2 mg 군 참가자는 시험이 끝날 때까지 고정 q8 투여를 유지했다 (즉 DRM 평가 결과에 상관없이 투여 간격을 조절하지 않았다).

제1년 : 베이스라인 ~ 제 52 주

제 16 주부터, HD 군의 시험대상자는 다음 두 가지 DRM 기준이 모두 충족되는 경우 (아래에 기술하는 방문들에서) 투여 간격이 단축된다:

1. 지속적이거나 악화되는 DME와 관련하여 제 12 주부터 BCVA 소실 >10 자, 및
2. 제 12 주부터 중심 망막 두께 (CRT) >50 μm 증가

(이러한 기준에 대한 CRT의 변화는 현장에서 평가되었다.)

개별 참가자의 투여 간격을 다음과 같이 단축했다 (제16, 20, 24주):

· HDq12 군 또는 HDq16 군, 제16주 또는 제20주에 DRM 기준을 충족할 경우 참가자는 해당 방문에 8 mg을 투여하고 이후 8 mg 매8주를 지속

· HDq16 군, 제16주 또는 제20주에 DRM 기준을 충족하지 못했으나 제24주에 기준을 충족할 경우 참가자는 해당 방문에 8 mg을 투여하고 이후 8 mg 매 12주를 지속

제24주 이후 투여 방문에서 DRM 기준을 충족한 HDq12 군 참가자는 해당 방문에 계획된 용량을 투여한 뒤 8 mg 매8주를 지속했다. 투여 방문에서 DRM 기준을 충족한 HDq16 군 참가자는 해당 방문에 계획된 용량을 투여한 뒤 16주 간격이었던 경우 8 mg 매12주를 지속하고 이미 12주 간격이었던 경우 8mg 매8주로 전환했다.

제2년 : 제 52 주 ~ 제 96 주

52주부터 연구 종료(2년)까지 HD군의 모든 참가자는 1년차에 대한 상기 DRM 기준을 사용하여 투약 방문에서 단축에 대한 DRM 기준이 충족되는 경우 간격을 4주 간격으로 계속 단축된다. 1년 차와 마찬가지로 모든 치료군의 참가자에 대한 최소 투여 간격은 8주마다이다.

간격 단축 외에도, 2 년차에 활성약 주사가 있는 방문에서 다음 DRM 기준이 모두 충족되는 경우, HD 군의 모든 참가자 (1 년차에 간격이 단축된 HD 군 참가자 포함)는 간격 연장 (4주 단위)에 적합할 수 있

다:

1. 12주부터 BCVA에서 <5 문자 손실 및
2. SD-OCT에서 CRT <300 μm(또는 Spectralis SD-OCT에서 <320 μm)

간격 단축이나 연장 기준을 충족하지 못한 참가자는 투여 간격을 그대로 유지해야 했다.

1 년차와 마찬가지로, 모든 치료군 (2q8 군 포함)의 모든 참가자자는 눈가림 목적으로 IXRS 를 통해 모든 방문 시 두 DRM 기준 모두에 대해 평가를 받는다. 단, 투여 일정의 변경은 HDq12 또는 HDq16 치료군으로 무작위 배정된 환자에 대해서만 위에 기술한 바에 따라서만 시행된다. 2q8 치료군에 대해서는 어느 시점이든 투여 일정의 변경이 없다.

<약동학 설계>

약 24 명의 시험대상자 (군당 8명, 일본인 시험대상자 절반과 비-일본인 시험대상자 절반)에서 조밀 PK 하위시험에 포함되도록 계획되었다. 조밀 PK 검체를 스크리닝 방문, 주사 전 베이스라인 방문, 주사 후 4시간 (±30분 이내) 및 8시간 (±2시간 이내), 베이스라인 후 제2, 3, 5, 8, 15, 22일에 수집했다 (모두 베이스라인 투여 시간의 ±2 시간 이내).

2) 등록된 환자군 정보

(1) 주요 선정 기준

- 1형 또는 2형 당뇨병이 있는 18세 이상 남녀 (법적 연령이 18세를 초과하는 경우 해당 국가의 법적 성인 연령)
- 스크리닝 방문 시 판독 센터에서 결정한 CRT ≥ 300 μm (또는 Spectralis에서 ≥ 320 μm)인 시험안 중앙 침범 DME
- 주로 DME에 기인하는 것으로 결정된 시력 감퇴를 동반하는 시험안의 BCVA 조기 치료 당뇨병성 망막병증 시험 (ETDRS) 글자 점수 78 ~ 24 (대략 Snellen 20/32 ~ 20/320에 해당)

(2) 주요 제외 기준

- 어느 쪽 눈이든 당뇨병 이외 원인에 의한 황반 부종 증거
- 시험안의 활동성 증식성 당뇨병성 망막병증
- 스크리닝 방문 전 12주 (84일) 이내 범망막 레이저 광응고술 또는 황반 레이저 광응고술
- 스크리닝 방문 전 12주 (84일) 이내 시험안의 유리체내 (IVT) 항 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 투여 (애플리버셉트, 라니비주맙, 베바시주맙, 브롤루시주맙, 페가타닙 나트륨)
- 어느 시점에든 어느 눈에든 과거 IVT 연구용 제제 (예: 항-ang-2/항-VEGF-이중 특이 단클론 항체, 유전자 요법 등)
- 스크리닝 방문 전 16주 (112일) 이내 시험안의 안구내 또는 안구 주위 코르티코스테로이드 사용 또는 어느 시점에든 ILUVIEN® 또는 OZURDEX® IVT 이식
- 시험안의 유리체망막 수술 이력 (공막 동률술 포함)
- 시험안의 안내압 (IOP) ≥ 25 mmHg
- 스크리닝 방문 전 12주 (84일) 이내 어느 쪽 눈이든 안내염/감염
- 생체현미경이나 광간섭 단층촬영에서 중심 시력에 영향을 미치는 것으로 생각되는 시험안의 유리체 황반 견인 또는 망막 전막 발견
- 망막 색소 상피 위축, 망막하 섬유증 또는 흉터, 유의한 황반 허혈, 조직화된 경질 삼출물을 포함해 황반 부종 해소 후 BCVA의 개선을 방해할 가능성이 높은 시험안 황반 중심의 구조적 손상
- 매체 혼탁, 형광 염료 알레르기, 정맥 접근 불가능 등 시험안의 촬영, 형광 혈관조영술, 스펙트럼 영역 광간섭 단층촬영이 불가능
- 이전의 전신 (정맥 [IV]) 항-VEGF 투여

· 헤모글로빈 A1c (HbA1c) > 12%로 정의한 조절되지 않는 당뇨병
· 조절되지 않는 BP (수축기>160 mmHg 또는 확장기> 95 mmHg로 정의). 참가자는 적절한 BP 조절을 위해 동맥 고혈압에 대해 항고혈압 효과가 알려진 제제를 최대 3개까지 투여할 수 있다. 이 제한은 참가자의 일차 적응증이 혈압 조절이 아닌 경우에도 고혈압 치료에 사용할 수 있는 약물에 적용된다. 혈액에 영향을 미치는 것으로 알려진 약물의 최근 변경은 스크리닝 전 12주 (84일) 간 안정적이어야 한다

(3) 시험집단

무작위 배정된 660명 중 658명 (99.7%)이 FAS에 포함되었다: 2q8 군에 167명, HDq12 군에 328명, HDq16 군에 163명.

각 군에서 대부분의 참가자가 (2q8: 92.8%; HDq12: 87.8%, HDq16: 92.7%) 제60주 방문을 완료했으며 전체 군에서 참가자 비율이 비슷했다. 중단의 가장 흔한 이유는 참가자의 동의 철회와 사망이었다.

(4) 인구학적 통계정보 및 베이스라인 질병 특성

전체적으로 2q8, HDq12, HDq16 군은 연령, 성별, 인종, 민족, 베이스라인 질병 특성을 포함한 인구통계학 범주에서 균형을 이루었으며 약간의 예외는 임상적으로 유의하다고 판단되지 않았다.

Table 23 DME: 인구통계학 및 베이스라인 특성 (PHOTON, FAS)

		2q8 (N=167)	HDq12 (N=328)	HDq16 (N=163)	All HD (N=491)	Total (N=658)
Age	Mean (SD)	63.0 (9.78)	62.1 (11.13)	61.9 (9.50)	62.0 (10.61)	62.3 (10.41)
(years)	Median	64.0	63.0	62.0	63.0	63.0
	Q1 : Q3	56.0 : 70.0	55.0 : 70.0	55.0 : 68.0	55.0 : 70.0	56.0 : 70.0
	Min : Max	38 : 90	24 : 87	37 : 83	24 : 87	24 : 90
Age category	< 55 years	29 (17.4%)	77 (23.5%)	38 (23.3%)	115 (23.4%)	144 (21.9%)
n (%)	≥ 55 - < 65 years	63 (37.7%)	108 (32.9%)	54 (33.1%)	162 (33.0%)	225 (34.2%)
	≥ 65 - < 75 years	54 (32.3%)	107 (32.6%)	57 (35.0%)	164 (33.4%)	218 (33.1%)
	≥ 75 years	21 (12.6%)	36 (11.0%)	14 (8.6%)	50 (10.2%)	71 (10.8%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	31 (18.6%)	54 (16.5%)	34 (20.9%)	88 (17.9%)	119 (18.1%)
n (%)	Not Hispanic or Latino	133 (79.6%)	266 (81.1%)	126 (77.3%)	392 (79.8%)	525 (79.8%)
	Not Reported	3 (1.8%)	8 (2.4%)	3 (1.8%)	11 (2.2%)	14 (2.1%)
Race n (%)	American Indian or Alaska Native	0	2 (0.6%)	0	2 (0.4%)	2 (0.3%)
	Asian	30 (18.0%)	48 (14.6%)	23 (14.1%)	71 (14.5%)	101 (15.3%)
	Black or African American	18 (10.8%)	35 (10.7%)	9 (5.5%)	44 (9.0%)	62 (9.4%)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	White	112 (67.1%)	231 (70.4%)	128 (78.5%)	359 (73.1%)	471 (71.6%)
	Other	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	Not Reported	4 (2.4%)	6 (1.8%)	1 (0.6%)	7 (1.4%)	11 (1.7%)
Sex	Female	75 (44.9%)	118 (36.0%)	64 (39.3%)	182 (37.1%)	257 (39.1%)
n (%)	Male	92 (55.1%)	210 (64.0%)	99 (60.7%)	309 (62.9%)	401 (60.9%)
Geographical region, n (%)	Japan	20 (12.0%)	37 (11.3%)	17 (10.4%)	54 (11.0%)	74 (11.2%)
	Rest of World	147 (88.0%)	291 (88.7%)	146 (89.6%)	437 (89.0%)	584 (88.8%)
Duration of diabetes	N	167	327	162	489	656
	Mean (SD)	15.9 (10.04)	15.1 (9.96)	15.7 (10.67)	15.3 (10.20)	15.5 (10.15)
(years) [b]	Median	15.2	14.0	14.4	14.2	14.5
	Q1 : Q3	8.9 : 21.0	7.2 : 21.3	6.3 : 22.1	6.9 : 21.3	7.2 : 21.3
	Min : Max	1 : 61	0 : 51	0 : 54	0 : 54	0 : 61
Diabetes type	Type I	11 (6.6%)	18 (5.5%)	9 (5.5%)	27 (5.5%)	38 (5.8%)
n (%)	Type II	156 (93.4%)	310 (94.5%)	154 (94.5%)	464 (94.5%)	620 (94.2%)
	Insulin Dependent	84 (50.3%)	150 (45.7%)	85 (52.1%)	235 (47.9%)	319 (48.5%)
	Non-Insulin Dependent	73 (43.7%)	160 (48.8%)	68 (41.7%)	228 (46.4%)	301 (45.7%)
NEI-VFQ-25	N	166	328	163	491	657
total score at baseline	Mean (SD)	76.65 (15.889)	76.79 (17.316)	77.86 (15.578)	77.15 (16.751)	77.02 (16.527)
	Median	79.62	81.41	80.79	81.40	80.64
	Q1 : Q3	66.44 : 90.17	66.54 : 90.74	68.45 : 90.49	67.08 : 90.68	67.08 : 90.42
	Min : Max	29.2 : 98.2	15.1 : 100.0	18.6 : 99.4	15.1 : 100.0	15.1 : 100.0

See Definition of terms for treatment group description.
max=maximum; min=minimum; FAS = Full analysis set, N=number; NEI-VFQ-25=National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire; Q=quartile; SD=standard deviation; SBP=systolic blood pressure.
The percentage was based on the number of participants in each treatment group as denominator.
b Date of randomization – date of initial diagnosis.
Source: Module 5.3.5.1, PHOTON W60 CSR, W48 Table 14.1.2.1

2q8, HDq12 및 HDq16 군은 시험안의 베이스라인 질병 특성에서 균형을 이루었다. 베이스라인에 대부분의 참가자가 BCVA 점수 73글자 이하였고 전체 평균 BCVA 점수는 62.5 글자였다; 베이스라인에 73글자를 초과한 참가자는 HDq12 군이 더 많았다. 참가자를 IWRS에 들어온 순서대로 스크리닝 CRT로 층화했

으며 대부분 (58.1%) CRT ≥ 400 micron이었다; 베이스라인 평균 CRT는 전체 군에서 균형을 이루었으며 평균은 449.1 ~ 460.3 micron으로 다양했다. 전체 투여군에서 대부분의 참가자가 경증에서 중등증의 당뇨병성 망막병증이었으며 (DRSS 레벨 47 이상 대비 43 이하) HDq16 군에 조금 더 많았다.
대부분의 참가자가 (> 98%) 시험안의 안과 및 수술 이력을 보고했으며 비율은 전체 군에서 비슷했다. MedDRA 대표용어로 가장 빈번하게 보고된 안구 장애는 당뇨병성 망막 부종, 당뇨병성 망막병증 및 백내장이었다. 모든 참가자가 안구 이외 병력 또는 수술 이력을 보고했으며 가장 빈번하게 보고된 용어는 2형 당뇨병과 고혈압이었다.

참고

표 3-15 당뇨망막병증 중증도 척도

12-레벨 스케일	정의	오리지널 DRSS
1	DR 없음	10
2	미세동맥류만 있음	20
3	경증 NPDR	35
4	중등증 NPDR	43
5	중등증 중증 NPDR	47
6	중증 NPDR	53
7	경증 PDR	61
8	중등증 PDR	65
9	고위험 PDR	71
10	매우 고위험 PDR	75
11	진행된 PDR	81
12	매우 진행된 PDR	85

DR= 당뇨망막병증, DRSS= 당뇨망막병증 중증도 척도, NPDR= 비증식성 DR, PDR= 증식성 DR, PRP= 범 망막광 응고

출처: (Staurenghi et al 2018)

Table 24 DME: 시험안의 베이스라인 질병 특성 (PHOTON, FAS)

				2q8 (N=167)	HDq12 (N=328)	HDq16 (N=163)	All HD (N=491)	Total (N=658)
BCVA			N	167	328	163	491	658
(ETDRS letter score)			Mean (SD)	61.5 (11.22)	63.6 (10.10)	61.4 (11.76)	62.9 (10.72)	62.5 (10.86)
			Median	63.0	65.0	64.0	65.0	65.0
			Q1 : Q3	54.0 : 70.0	57.0 : 72.0	55.0 : 71.0	56.0 : 71.0	56.0 : 71.0
			Min : Max	24 : 78	27 : 79	29 : 78	27 : 79	24 : 79
Baseline BCVA category			≤ 73 letters	147 (88.0%)	269 (82.0%)	140 (85.9%)	409 (83.3%)	556 (84.5%)
			> 73 letters	20 (12.0%)	59 (18.0%)	23 (14.1%)	82 (16.7%)	102 (15.5%)
CRT (μm)			N	167	327	163	490	657
			Mean (SD)	457.2 (144.00)	449.1 (127.39)	460.3 (117.84)	452.9 (124.29)	454.0 (129.48)
			Median	417.0	431.0	432.0	431.0	430.0
			Q1 : Q3	346.0 : 532.0	359.0 : 518.0	371.0 : 540.0	362.0 : 526.0	360.0 : 528.0
			Min : Max	260 : 1014	229 : 1309	255 : 926	229 : 1309	229 : 1309
			Missing	0	1	0	1	1
CRT category	per reading center [a]		< 400 μm	72 (43.1%)	134 (40.9%)	65 (39.9%)	199 (40.5%)	271 (41.2%)
			≥ 400 μm	95 (56.9%)	194 (59.1%)	98 (60.1%)	292 (59.5%)	387 (58.8%)
	per IWRS (used for stratification) [b]		< 400 μm	69 (41.3%)	138 (42.1%)	69 (42.3%)	207 (42.2%)	276 (41.9%)
			≥ 400 μm	98 (58.7%)	190 (57.9%)	94 (57.7%)	284 (57.8%)	382 (58.1%)
Diabetic Retinopathy Severity Score (DRSS)			10	0	1 (0.3%)	2 (1.2%)	3 (0.6%)	3 (0.5%)
			12	0	2 (0.6%)	0	2 (0.4%)	2 (0.3%)
			14	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.6%)	2 (0.4%)	3 (0.5%)
			15	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.2%)
			20	3 (1.8%)	13 (4.0%)	2 (1.2%)	15 (3.1%)	18 (2.7%)
			35	66 (39.5%)	121 (36.9%)	66 (40.5%)	187 (38.1%)	253 (38.4%)
			43	34 (20.4%)	59 (18.0%)	36 (22.1%)	95 (19.3%)	129 (19.6%)
			47	17 (10.2%)	46 (14.0%)	15 (9.2%)	61 (12.4%)	78 (11.9%)
			53	22 (13.2%)	34 (10.4%)	11 (6.7%)	45 (9.2%)	67 (10.2%)
			61	9 (5.4%)	20 (6.1%)	9 (5.5%)	29 (5.9%)	38 (5.8%)
			65	4 (2.4%)	11 (3.4%)	9 (5.5%)	20 (4.1%)	24 (3.6%)
			71	1 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (1.2%)	3 (0.6%)	4 (0.6%)
			75	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
			90 (non-gradable)	9 (5.4%)	18 (5.5%)	10 (6.1%)	28 (5.7%)	37 (5.6%)
Prior DME treatment n (%)	per EDC [c]		Yes	74 (44.3%)	143 (43.6%)	71 (43.6%)	214 (43.6%)	288 (43.8%)
			No	93 (55.7%)	185 (56.4%)	92 (56.4%)	277 (56.4%)	370 (56.2%)
	per IWRS (used for stratification) [d]		Yes	76 (45.5%)	149 (45.4%)	72 (44.2%)	221 (45.0%)	297 (45.1%)
			No	91 (54.5%)	179 (54.6%)	91 (55.8%)	270 (55.0%)	361 (54.9%)

See Definition of terms for treatment group description.

; BCVA=best corrected visual acuity; CRT=central retinal thickness; DME=Diabetic macular edema; DRSS=Diabetic Retinopathy Severity Score; EDC=electronic data capture; ETDRS=early treatment diabetic retinopathy study; HD=high dose; IWRS=interactive web response system; max=maximum; min=minimum; n=number; Q=quartile; SD=standard deviation.

a Baseline values; used for subgroup analyses;

b Reflects site's entry of reading center values from screening visit into IWRS; 10 participants were stratified incorrectly, based on incorrect data entry in IWRS.

c Used for subgroup analyses

d Reflects entry of prior DME treatment information by site into IWRS; 47 participants had data entered inconsistently between IWRS and EDC.

The percentage was based on the number of participants in each treatment group as denominator.

Source: Module 5.3.5.1, PHOTON W60 CSR, W48 Table 14.1.2.3

3) 시험목적

- 일차목적: 애플리버셉트 HD 매 12주 또는 매 16주 투여가 애플리버셉트 2 mg 매 8주 투여 대비 열등

하지 않은 최고 교정 시력 (BCVA)을 제공하는지 여부를 결정
● 이차목적:
· 애플리버셉트 HD vs. 2 mg 가 해부학적 및 기타 시각적 반응 척도에 미치는 영향을 결정
· 애플리버셉트 (HD 및 2 mg)의 안전성, 면역원성 및 약동학 (PK) 평가

4) 평가변수
(1) 유효성 평가변수
- 일차 평가변수:
· 제48주 BCVA의 베이스라인 대비 변화 (ETDRS 글자 점수로 측정)
- 주요 이차 평가변수
· 제48주에 당뇨병성 망막병증 중증도 척도(DRSS)가 2단계 이상 개선된 참가자 비율
· 제60주 BCVA의 베이스라인 대비 변화 (ETDRS 글자 점수로 측정) (EP-SAP만)
- 추가 이차 평가변수
· 제48주 BCVA가 베이스라인 대비 15글자 이상 증가한 참가자 비율
· 제48주 BCVA가 69글자 이상인 참가자 비율
· 제48주에 중심와에 유체가 없는 참가자 비율
· 제48주 CRT의 베이스라인 대비 변화
· 제48주 형광 혈관조영술 (FA)에서 누출이 없는 참가자 비율
· 제48주 NEI-VFQ-25 총점의 베이스라인 대비 변화

5) 표본크기
샘플 크기 계산은 1차 평가변수, 2개의 pairwise 비교에서 48주에 BCVA의 베이스라인으로부터의 변화를 기반으로 한다. (1) HDq12 대 2q8; (2) HDq16 대 2q8. 비열등성 마진은 4자로 정의된다.
원래 검정 전략(개정안 4 이전)에서 각 치료군에 대해 9.07 문자의 표준 편차를 가정하면(Brown, 2015), 각 비교에 대해 단측 알파=0.0125(=0.025/2)로 비열등성을 입증하기 위해 군당 129명의 환자 샘플 크기는 2-sample t-테스트를 사용하여 90% 검정력을 제공한다. 0.025(단측)의 전체 family-wise 유형 I 오류율이 유지된다. 19%의 탈락률을 허용하면 군당 160명의 환자가 각 pairwise 비교에 대해 90% 검정력을 제공해야 한다. 그러나 안전성 데이터베이스에 대한 규제 요건을 충족하기 위해 HDq12군의 표본 크기가 두 배가 되었다. 그 결과 3개군(군 2q8, HDq16 및 HDq12에 대해 각각 160명, 160명 및 320명의 환자)에 대해 총 640명의 환자가 생성되었다. 따라서 이러한 샘플 크기에서 pairwise 비교의 검정력은 HDq16 대 2q8의 경우 90%, HDq12 대 2q8의 경우 약 97%이다. 제안된 다중 검정 절차로 각 일차 가설을 기각할 수 있는 검정력은 적어도 그만큼 높을 것이다.
그러나 현재의 계층적 검정 절차에서는 위에 표시된 것과 동일한 가정을 사용하여 3개군에 대해 총 640명의 환자 샘플크기는 유의 수준 0.025에서 단측 t-검정으로 비열등성을 평가하는 1차 평가변수에 대한 귀무가설 H10을 기각하는 데 98%의 검정력을 제공하고 이후에 귀무가설 H30을 기각하는 데 92%의 검정력을 제공한다.

6) 통계적 방법
● 분석군
시험 투여를 최소 1회 받은 모든 무작위 배정 참가자를 포함한 전체분석군 (FAS)을 이용해 유효성을 분석했다. 참가자는 무작위 배정된 대로 분석했다.
● 유효성 통계분석
· 제48주 BCVA의 베이스라인 대비 변화에 대한 HDq12 vs. 2q8 (대조) 및 HDq16 vs. 2q8 (대조)의 비열

등성 한계 : 4글자

H10: $\mu 1 \leq \mu 0-4$ vs. H11: $\mu 1 > \mu 0-4$ (즉, HDq12 vs. 2q8)

H30: $\mu 2 \leq \mu 0-4$ vs. H31: $\mu 2 > \mu 0-4$ (즉, HDq16 vs. 2q8)

여기서 $\mu 0$, $\mu 1$, $\mu 2$ 는 각각 2q8, HDq12 및 HDq16 에 대한 베이스라인 대비 제 48 주 BCVA 의 평균변화이다.

비열등성 한계의 근거

애플리버셉트 2q8로 치료받은 DME 환자에 대한 VIVID 및 VISTA 연구의 통합 데이터 분석에 따르면, 48주차 BCVA의 베이스라인 대비 평균 변화는 10.4(95% CI: 9.41에서 11.4) 문자였다. 이 신뢰 구간의 하한을 사용하면 4글자의 비열등성(NI) 한계는 추정 위약과 비교할 때 애플리버셉트 2q8의 치료 효과를 50%(57.5%) 이상 보존할 것이다. 가짜/위약 치료를 포함하는 연구에서 레이저 치료 그룹에 비해 시력 상실 환자의 비율이 더 큰 것으로 나타났기 때문에 위약 그룹의 평균 시력 변화가 0글자라는 가정은 보수적인 것으로 간주된다(Blankenship, 1979)(Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1985).

BCVA 평가변수에 대한 비열등성 마진의 임상적 관련성과 관련하여, 다른 적응증에서 항-VEGF 요법을 사용한 이전 연구에서는 5자의 차이를 임상적으로 관련 있는 것으로 간주했다. 예를 들어 당뇨병성 망막병증에 대한 CLARITY(Sivaprasad, 2017) 연구(애플리버셉트와 범망막 광응고술 비교)와 nAMD에 대한 CATT 연구(CATT Research Group, 2011)(라니비주맙과 베바시주맙 비교)는 BCVA에서 5글자의 비열등성 마진을 사용했다. 최근 nAMD를 연구하는 통제된 3상 임상 시험(HARBOR 연구 [Ho, 2014] 및 [Dugel, 2019])은 4글자의 감소된 마진을 기반으로 했다.

· 제60주 BCVA의 베이스라인 대비 변화에 대한 HDq12 및 HDq16 투여군의 대조군 2q8 대비 비열등성 한계 : 4글자

H20: $\mu 1 \leq \mu 0-4$ vs. H21: $\mu 1 > \mu 0-4$ (즉, HDq12 vs. 2q8)

H40: $\mu 2 \leq \mu 0-4$ vs. H41: $\mu 2 > \mu 0-4$ (즉, HDq16 vs. 2q8)

여기서 $\mu 0$, $\mu 1$, $\mu 2$ 는 각각 2q8, HDq12 및 HDq16 에 대한 베이스라인 대비 제 60 주 BCVA 의 평균변화이다.

· 48주차에 DRSS가 2단계 이상 개선된 환자 비율(비열등성 한계 : 15%)

H50: $p1 \leq p0-0.15$ vs. H51: $p1 > p0-0.15$ (즉, HDq12 vs. 2q8)

H60: $p2 \leq p0-0.15$ vs. H61: $p2 > p0-0.15$ (즉, HDq16 vs. 2q8)

여기서 p0, p1, p2는 각각 2q8, HDq12 및 HDq16에 대해 48주차에 DRSS가 2단계 이상 개선된 환자의 비율이다.

비열등성 한계의 근거

VISTA 및 VIVID 연구의 증거에 따르면 전체 참가자군에서 기저 당뇨병성 망막병증의 중증도가 개선되었으며, 애플리버셉트 치료 참가자의 약 1/3이 52주 동안의 DRSS 점수에서 2단계 이상의 개선을 달성했다. 이것은 두 3상 연구에서 레이저 대조군에 비해 15%에서 26% 사이의 차이를 나타낸다. 라니비주맙과 가짜 대조군을 비교한 RISE 및 RIDE 연구에서 0.3mg군 참가자의 39%와 37%가 52주까지 2단계 이상의 개선을 달성했으며 대조군의 비율 차이는 30%를 초과했다. DME가 없는 당뇨병성 망막병증 참가자를 대상으로 진행 중인 3상 애플리버셉트 IVT PANORAMA 연구의 추가 증거에 따르면 52주차에 가짜군의 15.0%와 비교하여, 2mg Q8 및 Q16군에서 각각 참가자의 79.9%와 65.2%가 DRSS가 2단계 이상 개선되었다. 따라서 15%의 비열등성을 사용하는 것이 보수적이다.

· 베이스라인 대비 제 48 주 BCVA 의 변화 (우월성)
H70: $\mu 1 \leq \mu 0$ vs. H71: $\mu 1 > \mu 0$ (즉, HDq12 vs. 2q8)
H90: $\mu 2 \leq \mu 0$ vs. H91: $\mu 2 > \mu 0$ (즉, HDq16 vs. 2q8)
여기서 $\mu 0$, $\mu 1$, $\mu 2$ 는 각각 2q8, HDq12 및 HDq16 에 대한 베이스라인 대비 제 48 주 BCVA 의 평균변화이다.
· 베이스라인 대비 제 60 주 BCVA 의 변화 (우월성)
H80: $\mu 1 \leq \mu 0$ vs. H81: $\mu 1 > \mu 0$ (즉, HDq12 vs. 2q8)
H100: $\mu 2 \leq \mu 0$ vs. H101: $\mu 2 > \mu 0$ (즉, HDq16 vs. 2q8)
여기서 $\mu 0$, $\mu 1$, $\mu 2$ 는 각각 2q8, HDq12 및 HDq16 에 대한 베이스라인 대비 제 60 주 BCVA 의 평균변화이다.

다중성 보정
규제당국마다 제출 요건이 다르기 때문에 2개 중추적 시험에 2가지 별개의 검정 전략을 적용했다: 글로벌 계획 (G-SAP) 및 EMA 및 PMDA 요건을 충족하도록 설계된 계획 (EP-SAP).
일차 및 주요 이차 평가변수의 검정에 대한 전체 계통별 제1종 오류를 0.025 (단측 검정)에서 통제했다. 일차 및 주요 이차 평가변수의 다중 비교에 대해 계층적 검정 절차로 보정했다. 이 접근법을 통해 계층에서 더 높은 순위에 있는 가설을 성공적으로 기각한 뒤 전체 알파 수준 0.025에서 가설 검정을 확인할 수 있었다.

일차 유효성 평가변수 분석
FAS 및 무작위 배정된 투여군을 기반으로 반복 측정 혼합 모델 (MMRM)을 이용해 일차 유효성 변수 (베이스라인부터 제48주까지 BCVA 변화)를 분석했다. 모델에는 베이스라인 BCVA가 공변량으로, 투여군, 베이스라인 CRT 범주 (판독 센터) ($< 400 \mu m$, $\geq 400 \mu m$), 과거 DME 치료 (전자 데이터 수집 [EDC]에 의거) (예, 아니요), 지리적 위치 (일본, 기타 지역), 방문이 고정변수로 포함되었으며 투여 대 방문 및 베이스라인 BCVA 대 방문 간 상호작용 항이 있었다. Kenward-Roger 근사를 분모 자유도에 사용했다. 민감도 분석에는 LOCF로 누락 데이터를 대체하는 공변량 분석, 다중 대체 (MI) 분석, 티핑 포인트 분석이 포함되었다; 보충 분석에는 PPS를 이용한 일차 평가변수에 대한 MMRM 모델이 포함되었다.

이차 유효성 평가변수 분석
주요 이차 평가변수인 제60주 BCVA의 베이스라인 대비 변화 (EP-SAP만)를 일차 평가변수에 대한 것과 일치하는 모델로 분석했다.
제60주 BCVA의 베이스라인 대비 변화에 대한 우월성 검정을 수행하고 계층에 배치했다.
주요 이차 유효성 평가변수를 (제48주에 당뇨병성 망막병증 중증도 척도 [DRSS] 점수가 2단계 이상 개선된 참가자 비율) 베이스라인 CRT, 과거 DME 치료, 지리적 위치로 층화한 코크란 맨텔 헨젤 (CMH) 방법으로 분석했다. 비열등성에 대한 주요 이차 가설 (비열등성 한계 15%)을 양측 95% CI를 기반으로 계층 검정 절차에 따라 검정했다. 비열등성 한계로 추정한 투여 차이에 대한 95% CI 하한을 비교해 비열등성을 평가했다.
해당하는 경우 베이스라인부터 제48주 또는 제60주까지 예정된 각 방문에 모든 추가 이차 유효성 변수를 기술 분석했다. 이 기술 분석은 일차 및 주요 이차 유효성 변수에 대해 설명한 것과 동일한 방식으로 유효성 변수 및 양측 95% CI에 대한 통계 검정 (명목 p 값)을 포함할 수 있다. 사건까지 걸린 시간 변수를 카플란 마이어 방법으로 분석했다. 추가 이차 유효성 분석에서 다중성 보정은 하지 않았다.

7) 유효성 결과

(1) 1차 유효성평가 변수

EP-SAP에 따라 계층적 검정 절차에 포함된 일차 및 주요 이차 유효성 평가변수의 결과를 요약했다. 계층에서 첫 5개 확인 검정은 (H10, H20, H30, H40, H50) 알파 수준 0.025 (단측 검정)에서 통계적으로 유의했다.

- DME 참가자의 HDq12 투여는 일차 평가변수인 "제48주 BCVA의 베이스라인 대비 변화" 및 주요 이차 평가변수인 "제60주 BCVA의 베이스라인 대비 변화"에서 2q8 투여 대비 열등하지 않았다 (각각 $p < 0.0001$ 및 $p = 0.0003$)
- DME 참가자의 HDq16 투여는 일차 평가변수인 "제48주 BCVA의 베이스라인 대비 변화" 및 주요 이차 평가변수인 "제60주 BCVA의 베이스라인 대비 변화"에서 2q8 투여 대비 열등하지 않았다 (각각 $p = 0.0031$ 및 $p = 0.0122$)

(2) 주요 2차 유효성평가변수

- DME 참가자의 HDq12 투여는 주요 이차 평가변수인 "제48주 DRSS 점수의 2단계 이상 개선 참가자 비율"에서 2q8 투여 대비 열등하지 않았다 (신뢰구간 하한 -6.61% 비열등성 한계 초과).

- 제48주 (일차 유효성 평가변수) 및 제60주(주요 이차 유효성 평가변수)에 ETDRS 글자 점수로 측정한 BCVA의 베이스라인 대비 변화

EP-SAP를 기반으로 사전 명시된 계층적 검정 절차에 따라, HDq12 및 HDq16 투여는 제48주 및 제60주 BCVA 점수의 베이스라인 대비 변화에서 2q8 투어에 대한 비열등성을 입증했다.

베이스라인부터 제48주까지 BCVA의 베이스라인 대비 LS 평균 변화는 8.10 글자 (HDq12), 7.23 글자 (HDq16), 8.67 글자 (2q8 군)였다. BCVA의 베이스라인 대비 LS 평균 변화의 차이(95% CI)는 각각 HDq12 및 HDq16에서 2q8 대비 -0.57 (-2.26, 1.13) 및 -1.44 (-3.27, 0.39)였다. 비열등성 한계 4글자에서 비열등성 검정의 p-값은 < 0.0001 (H10) (HDq12 vs. 2q8), 및 0.0031 (H30) (HDq16 vs. 2q8)이었다.

Table 9 DME: 시험안 BCVA 점수의 베이스라인 대비 변화 (ETDRS 글자), MMRM (PHOTON)

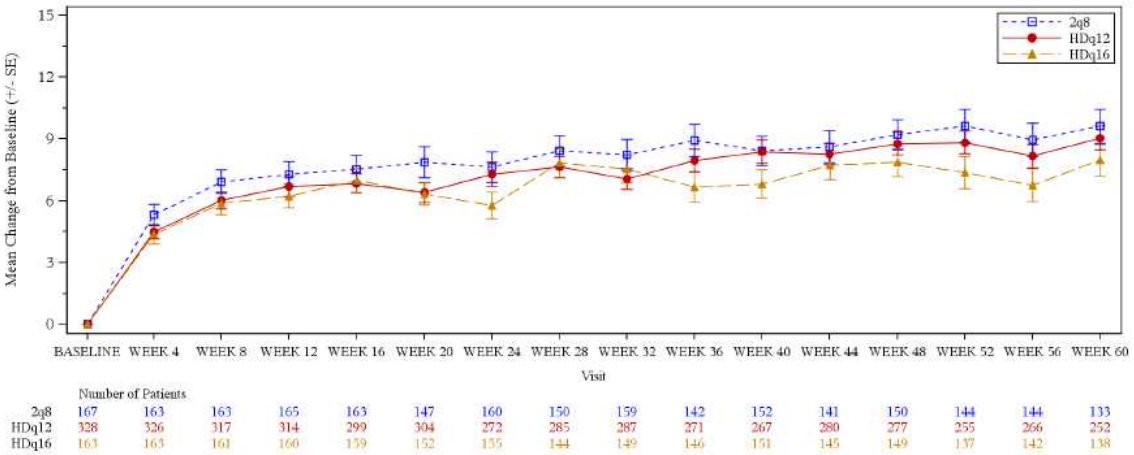
	Full analysis set		2q8 N = 167	HDq12 N = 328	HDq16 N = 163
Baseline	Mean BCVA		61.47	63.63	61.44
Week 48	Number of participants with Week 48 data		150	277	149
Primary efficacy endpoint	Change from baseline	- Arithmetic mean (SD)	9.21 (8.99)	8.77 (8.95)	7.86 (8.38)
		- LS mean (SE)	8.67 (0.73)	8.10 (0.61)	7.23 (0.71)
	Contrast [a]			HDq12 - 2q8	HDq16 - 2q8
	Estimate for contrast (two-sided 95% CI) [b]		/	-0.57 (-2.26, 1.13)	-1.44 (-3.27, 0.39)
	p-value of one-sided test for non-inferiority at a margin of 4 letters		/	< 0.0001	0.0031
Week 60	Number of subjects with Week 60 data		133	252	138
Key secondary efficacy endpoint	Change from baseline	- Arithmetic mean (SD)	9.62 (9.58)	9.05 (9.27)	7.96 (9.14)
		- LS mean (SE)	9.40 (0.77)	8.52 (0.63)	7.64 (0.75)
	Contrast [a]			HDq12 - 2q8	HDq16 - 2q8
	Estimate for contrast (two-sided 95% CI) [b]		/	-0.88 (-2.67, 0.91)	-1.76 (-3.71, 0.19)
	p-value of one-sided test for non-inferiority at a margin of 4 letters		/	0.0003	0.0122

See Definitions of terms for description of treatment arms.
BCVA = Best corrected visual acuity; CI = confidence interval; CRT = Central retinal thickness; DME = Diabetic macular edema; EDC = electronic data capture; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; FAS = full analysis set; LS = least square; MMRM = mixed model for repeated measurements; SE = standard error; SD = standard deviation
베이스라인 BCVA 측정값을 공변량으로, 투여군 및 층화 변수 (지리적 위치 [일본 vs. 기타 지역]; 베이스라인 CRT (판독 센터) [< 400 µm vs. ≥ 400 µm], DME 에 대한 이전 치료 (EDC; [예 vs.아니요])를 고정 요인으로 하고, 베이스라인과 방문 간 상호작용 및 투여와 방문 간 상호작용 항이 있는 MMRM 이용. Kenward-Roger 근사치를 분모 자유도에 사용.
병발 사건 (ICE) 은 SAP Table 1 에 따라 처리
a 대비에도 투여와 방문의 상호작용 항도 포함
b MMRM 모델 기반 관심모수는 각각 HDq12 minus 2q8 및 HDq16 minus 2q8 의 차이에 대해 계산, 양측 95% CI.
Source: Module 5.3.5.1, PHOTON W60 CSR, Table 14.2.1.1, 14.2.1.6, 14.2.1.1a and 14.2.1.6a

PPS에 대해 수행한 보충 유효성 분석 결과는 FAS의 일차 분석과 일치했다.
시간 경과에 따른 ETDRS 글자 점수로 측정한 BCVA의 산술평균 증가 (병발사건 [ICE] 이전 관찰 사례 [OC]) 및 LS 평균 증가 (MMRM)는 제60주까지 전체 투여군에서 비슷했으며 약간의 산술적 차이는 임상적 유의성이 있다고 판단되지 않았다.

Figure 5 DME: 제 60 주까지 시험안 BCVA 점수 (ETDRS 글자)의 베이스라인 대비 변화 (PHOTON, FAS)

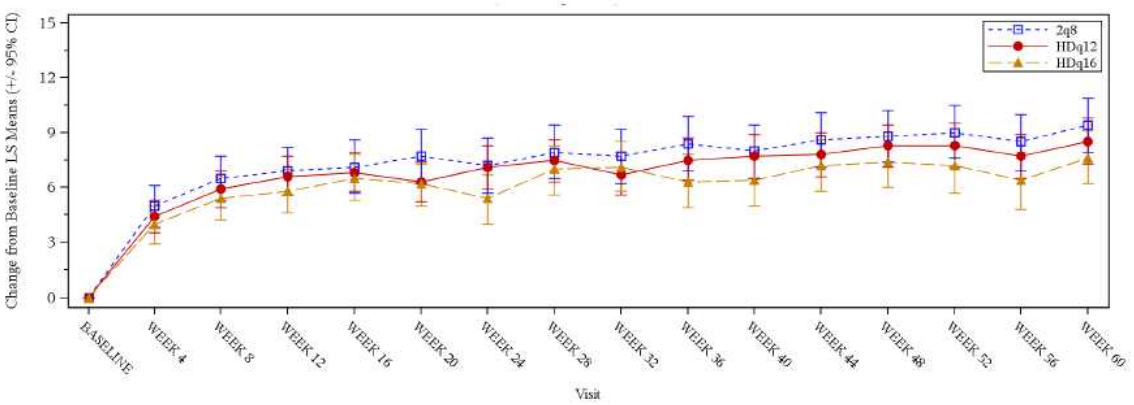
A 산술 평균 변화, ICE 이전 OC



Number of Patients																
2q8	167	163	163	165	163	147	160	150	159	142	152	141	150	144	144	133
HDq12	328	326	317	314	299	304	272	285	287	271	267	280	277	255	266	252
HDq16	163	163	161	160	159	152	155	144	149	146	151	145	149	137	142	138

OC: Observations after an ICE defined for the primary estimand were excluded.
Source: Module 5.3.5.1, PHOTON W60 CSR, Figure 14.2.1.1

B LS-평균 변화



See Definitions of terms for description of treatment arms.
BCVA = best-corrected visual activity; CI = confidence interval; CRT = central retinal thickness; EDC = electronic data capture; ETDRS = Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study; FAS = full analysis set; HD = high dose; LS = least square; OC = observed cases, SAP = statistical analysis plan; SE = standard error.
Intercurrent events (ICE) were handled according to Table 1 of SAP. Least square mean (LSM) was generated from a mixed model for repeated measurements (MMRM) with baseline BCVA measurement as a covariate, treatment group and the stratification variables (geographic region [Japan vs. Rest of World]; baseline CRT (from reading center) [< 400 µm vs. ≥ 400 µm], prior treatment for DME (per EDC) [yes vs. no]) as fixed factors, and terms for the interaction between baseline and visit and the interaction between treatment and visit. A Kenward-Roger approximation was used for the denominator degrees of freedom. An unstructured covariance structure was used to model the within-subject error.
Source: Module 5.3.5.1, PHOTON W60 CSR, Figure 14.2.1.3a

민감도 분석

LOCF ANCOVA 및 다중 대체(MI) ANCOVA를 이용한 민감도 분석 결과는 MMRM을 이용한 일차 분석과 일치했다. 또한 티핑 포인트 분석을 통해 MMRM 방법을 기반으로 한 비열등성 일차 분석이 MAR 가정의 이탈에 대해 확고함을 확인했다.

하위군 분석

제48주 및 제60주에 BCVA의 베이스라인 대비 변화에 대한 분석한 모든 하위군 (성별, 연령군, 인종, 민족, 지리적 위치, 베이스라인 BCVA, 베이스라인 CRT 범주 및 이전 DME 치료)의 결과는 대체로 전체 집단 결과와 일치했다. 하위군 전체에서 약간의 변동이 있었으나 몇몇 하위군은 규모가 너무 작아 결론을 도출할 수 없었다. 하위군 집단과 전체 집단 사이에서 임상적으로 의미 있는 차이는 관찰되지 않았다. (48주차 CSR Post-text Tables 14.2.1.3 ~ 14.2.1.4, 60주차 CSR Post-text Tables 14.2.1.3a ~ 14.2.1.4a 참조)

- 제48주 (주요 이차 유효성 평가변수) 및 제 60주 (탐색적 유효성 평가변수)에 DRSS 점수가 2단계 이상 개선된 참가자 비율

사전 명시한 계층 검정 절차에 따라, 사전 명시 비열등성 한계 15% 이용 시 주요 이차 평가변수 (제48주에 DRSS 점수가 2단계 이상 개선된 참가자 비율)와 관련해 HDq12는 2q8에 대한 비열등성을 입증했으나 HDQ16은 입증하지 못했다. CMH-가중 추정치, 보정 차이(95% CI) 는 2q8 대비 1.98% (-6.61, 10.57) (HDq12) 및 -7.52% (-16.88, 1.84) (HDq16)였다.

재60주에 DRSS 점수가 2단계 이상 개선된 참가자 비율에서도 비슷한 결과가 보고되었다.

Table 10 DME: DRSS 점수가 베이스라인 대비 2 단계 이상 개선된 참가자 비율, LOCF (PHOTON, FAS)

		Participants with a ≥ 2-step Improvement from baseline in DRSS [% (n/N)]	Adjusted difference (%) 2-sided (95% CI) [a]
Week 48 *Key secondary efficacy endpoint*	**HDq12** (N=328)	29.0% (90/310)	1.98 (-6.61, 10.57)
	HDq16 (N=163)	19.6% (30/153)	-7.52 (-16.88, 1.84)
	2q8 (N=167)	26.6% (42/158)	--
Week 60 *Exploratory efficacy endpoint*	**HDq12** (N=328)	31.3% (97/310)	1.87 (-6.88, 10.63)
	HDq16 (N=163)	22.2% (34/153)	-7.47 (-17.05, 2.12)
	2q8 (N=167)	29.1% (46/158)	--

See Definitions of terms for description of treatment arms.
CI = confidence interval; CRT = central retinal thickness; DRSS = Diabetic Retinopathy Severity Scale; FAS = full analysis set, LOCF = last observation carried forward; N = number of participants; SAP = Statistical analysis plan
Intercurrent events (ICE) were handled according to Table 1 of SAP. LOCF= the last observation prior to an ICE defined for the primary estimand was used to impute subsequent and/or missing or non-gradable data. Participants were considered as non-responders if all post-baseline measurements were missing or non-gradable.
[a] Difference with CI was calculated using Mantel-Haenszel weighting scheme adjusted for stratification factors (baseline CRT (from reading center) [< 400 µm, ≥ 400 µm], prior DME treatment [yes, no], geographical region [Rest of world, Japan]). The non-inferiority margin was set at 15%.
Missing or ungradable baseline was not included in the denominator.
Source: Module 5.3.5.1, PHOTON W60 CSR, Table 14.2.2.1 and 14.2.2.1a

민감도 분석

제48주 및 제60주에 관찰된 사례 (OC)를 이용한 민감도 분석 결과는 LOCF를 이용한 이차 평가변수 분석과 일치했다.

하위군 분석

제48주 및 제60주에 DRSS 점수가 2단계 이상 개선된 참가자에 대한 분석한 모든 하위군 (성별, 연령군, 인종, 민족, 베이스라인 BCVA, 지리적 위치, 베이스라인 CRT 범주 및 과거 DME 치료)의 결과는 대체로 전체 집단 결과와 일치했다. 하위군 사이에 변동성이 있었으며 일부 하위군은 크기가 너무 작아 결론을 도출할 수 없었다. 하위군 집단과 전체 집단 사이에 임상적으로 의미 있는 차이는 발견되지 않았다.

- 제48주 (추가 이차 유효성 평가변수) 및 제60주 (탐색적 유효성 평가변수)에 베이스라인 대비 15글자 이상 증가한 참가자 비율

제48주에 LOCF 이용 시 BCVA가 베이스라인 대비 15글자 이상 증가한 참가자 비율은 18.7% 및 16.6%였고 (각각 HDq12 및 HDq16 군) 2q8 군은 23.0%였다. ICE 이전 OC를 기반으로 한 결과는 LOCF를 이용한 결과와 일치했다.
제60주에 BCVA가 베이스라인 대비 15글자 이상 증가한 참가자 비율은 21.5% 및 16.0%였고 (각각 HDq12 및 HDq16 군) 2q8 군은 26.1%였다.
이 변수에서 더 낮은 값이 관찰된 것은 베이스라인 BCVA가 최대 78글자인 참가자가 포함되면서 생긴 천장 효과에 기인할 가능성이 있다. (→베이스라인 BCVA 최대 73글자 이상 환자 비율이 2q8군 12.0%에 비해 HDq12군 18.0%, HDq16군 14.1%로 높았음) HDq16 군에서 더 낮은 수치가 나타나기는 했으나 (2q8 군에서 > 20.0% 와 비교하여 16.0%) 일차 평가변수에서 BCVA에 대한 HDq16의 2q8 대비 비열등성이 입증되었으므로 투여군 사이에서 전반적으로 증가/감소한 글자 수는 균형을 이루었다).(≥ 5, ≥ 10 또는 ≥ 15 글자 증가 또는 감소한 참가자 비율 항 참조)

- 제48주 (추가 이차 유효성 평가변수) 및 제60주 (탐색적 유효성 평가변수)에 BCVA가 69글자 이상인 참가자 비율

제48주에 LOCF 이용 시 BCVA가 69글자 이상인 (≥ 20/40 Snellen에 해당) 참가자 비율은 전체 투여군에서 비슷했다 (62.6% ~ 65.3%).
제60주에 결과는 제48주에 얻은 결과와 비슷했다 (참가자의 60.6% ~ 64.7%).
ICE 이전 OC를 기반으로 한 결과는 LOCF를 이용한 결과와 일치했다.

- 제48주 (추가 이차 유효성 평가변수) 및 제60주 (탐색적 유효성 평가변수)에 중심와에 유체가 없는 참가자 비율

제48주에 전체 투여군에서 높은 비율의 참가자가 중심와에 유체가 없는 것으로 평가되었다 (중앙판독센터에서 평가 시 IRF 및 SRF 없음) (2q8: 54.5%, HDq12: 58.5%, HDq16: 43.8%). ICE 이전 OC를 기반으로 한 결과는 LOCF를 이용한 결과와 일치했다.
제60주에 유체가 없는 참가자 비율은 제48주보다 약간 더 높았다: HDq12 및 HDq16 군 각각 61.8% 및 58.0%, (2q8 군은 68.5%).

- 제48주 및 제60주 (탐색적 유효성 평가변수)에 중심부(center subfield)에 유체가 없는 참가자 비율

제48주에 중심부에 유체가 없는(IRF 및 SRF 부재) 참가자 비율은 2q8군에서 21.8%, HDq12군에서 27.4%, HDq16군에서 14.8%였다. 제60주에 중심부에 유체가 없는 참가자 비율은 2q8군에서 29.7%, HDq12군에서 23.1%, HDq16군에서 15.4%였다.
제48주 및 제60주에 OC를 이용해 중심부에 유체가 없는 참가자 하위군에 대해 수행한 민감도 분석은 LOCF 분석과 일치했다.

- 제48주 (추가 이차 유효성 평가변수) 및 제60주 (탐색적 유효성 평가변수)에 중심 망막 두께(CRT)의 베이스라인 대비 변화

전체적으로 제48주에 CRT의 베이스라인 대비 LS 평균(SE) 변화는 (중앙 판독 센터에서 평가) -176.77 (5.73) 및 -148.84 (9.45) (각각 HDq12 및 HDq16 군)이었고, 2q8 군에서는 -164.85 (8.79)였다.
제60주까지 CRT의 산술평균 및 LS 평균 변화는 모든 군에서 비슷했다. 시력에 대한 비열등성이 입증된 점을 감안할 때 약간의 산술적 차이는 임상적 유의성이 있다고 판단되지 않았다. LOCF ANCOVA를 이용한 결과는 MMRM 이용 결과와 일치했다.

- 제48주 (추가 이차 유효성 평가변수) 및 제60주 (탐색적 유효성 평가변수)에 형광 혈관조영술상의 누출이 없는 참가자의 비율

제48주에 중앙판독센터에서 평가한 형광 혈관조영술상의 누출이 없는 참가자 비율은 LOCF 이용 시 전반적으로 3개 투여군 전체에서 매우 낮았다: HDq12 및 HDq16 군에서 각각 7.6% 및 0.7%,; 2q8 군에서 2.5%.
제48주에 ETDRS 격자 내에서 형광 누출 총 면적의 베이스라인 대비 변화는 HDq12 군에서 가장 컸고 (-13.9 mm2) HDq16 및 2q8 군에서 비슷했다 (각각 -9.4 mm2 및 -9.2 mm2).
제60주에 결과는 제48주에 얻은 결과와 비슷했다.
ICE 이전 OC를 기반으로 한 결과는 LOCF 이용 결과와 일치했다.

- 제48주 (추가 이차 유효성 평가변수) 및 제60주 (탐색적 유효성 평가변수)에 NEI-VFQ-25 총점의 베이스라인 대비 변화

베이스라인에 NEI-VFQ-25 총점의 평균값은 3개 투여군에서 비슷해 76.6 ~ 77.9 범위였다.
전체적으로 제48주 NEI-VFQ-25 총점의 베이스라인 대비 LS 평균 증가는 4.06 및 2.94였고 (각각 HDq12 및 HDq16 군), 2q8 군에서 2.82였다.
LOCF ANCOVA를 이용한 결과는 MMRM 이용 결과와 일치했다.
제60주에 점수 결과는 제48주에 얻은 것과 비슷했다.

- 제48주 및 제60주 (탐색적 유효성 평가변수)에 DRSS 점수가 3단계 이상 개선된 참가자 비율

제48주에 DRSS 점수가 3단계 이상 개선된 참가자 비율은 11.9% 및 9.2%, 2q8 군에서 14.6% 였다.
제60주에 비율은 모든 투여군에서 약간 증가했다: 2q8 군의 17.7%였고 HDq12 및 HDq16 군에 각각 15.2% 및 10.5%였다.
제48주 및 제60주에 DRSS 점수가 3단계 이상 개선된 참가자 비율에 대한 민감도 분석은 OC를 이용했을 때 LOCF 분석과 일치했다.

→ 2단계 이상 DRSS 개선 결과와 유사하게 HDq16군에서 개선된 환자의 비율이 낮았음.

- 제36주부터 제48주까지 및 제48주부터 제60주까지 (탐색적 유효성 평가변수) 평균 BCVA의 베이스라인 대비 변화

제36주부터 제48주까지 및 제48주부터 제60주까지 평균 BCVA 점수의 평균값은 전체 투여군에서 비슷했으며 (약 70글자) 베이스라인 대비 변화도 전체 투여군에서 비슷했다 (7 ~ 9). LOCF 기반 결과는 ICE 이전 OC를 이용한 결과와 일치했다.

제48주 및 제60주 (탐색적 유효성 평가변수)에 ≥ 5, ≥ 10 또는 ≥ 15 글자 증가 또는 감소한 참가자 비율
제48주 및 제60주에 전체 투여군에서 BCVA 글자가 증가한 참가자가 더 많았으며 5글자 이상 증가한 비율이 가장 높았다 (전체 투여군에서 약 65% ~ 71%).
제48주에 10글자 또는 15글자 이상 증가한 참가자 비율은 HDq12 (40.5% 및 18.7%) 및 HDq16 군이 (35.0% 및 16.6%) 2q8 군보다 (49.1% 및 23.0%) 산술적으로 더 낮았다. 제48주까지 5글자 이상 감소한 참가자는 투여군과 상관없이 소수였다 (약 3% ~ 6%). 제60주 결과도 비슷했다.

8) 안전성 결과

(1) 노출정도

시험 첫 48주 동안 2q8 군 참가자는 평균 7.7회의 활성 주사를 받은 반면 (가능 횟수 8회 중) HDq12 군은 5.7회, HDq16 군은 4.9회 활성 주사를 받았다 (가능한 횟수는 각각 6회 또는 5회). 제60주까지 SAF 군의 활성 주사 평균 횟수는 각각 2q8, HDq12, HDq16 투여군에서 9.5 (가능한 10회 중), 6.6, 5.9회였다 (가능한 횟수는 각각 7회 또는 6회).

대부분의 HD 군 참가자가 12주 또는 16주의 목표 간격을 유지할 수 있었다 (HDq12 및 HDq16 각각에 대해 91.0% 및 89.1%). 통합 HD 군에서 91.4%의 참가자가 12주 이상의 투여 간격을 유지했다. 또한 HDq16 군에서 81.61%의 참가자가 16주 투여 간격을 유지했다.

제60주에 34.2%의 HDq16 군 참가자에서 최종 의도 간격은 q20 투여 간격이었다.

평균 투여 기간은 전체 군에서 비슷했다 (약 57주).

Table 12: Summary of Treatment Exposure in Study Eye Through Week 60 (Safety Analysis Set)

	2q8 (N=167)	HDq12 (N=328)	HDq16 (N=163)	All HD (N=491)
Total number of active injections	1592	2167	957	3124
Total number of sham injections	727	2264	1342	3606
Number of active injections per patient, n (%)				
1	2 (1.2%)	2 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (0.6%)
2	0	7 (2.1%)	1 (0.6%)	8 (1.6%)
3	0	11 (3.4%)	3 (1.8%)	14 (2.9%)
4	2 (1.2%)	10 (3.0%)	2 (1.2%)	12 (2.4%)
5	2 (1.2%)	5 (1.5%)	11 (6.7%)	16 (3.3%)
6	1 (0.6%)	18 (5.5%)	138 (84.7%)	156 (31.8%)
7	4 (2.4%)	256 (78.0%)	3 (1.8%)	259 (52.7%)
8	6 (3.6%)	18 (5.5%)	3 (1.8%)	21 (4.3%)
9	10 (6.0%)	1 (0.3%)	1 (0.6%)	2 (0.4%)
10	140 (83.8%)	0	0	0
Summary of active injections				
N	167	328	163	491
Mean (SD)	9.5 (1.42)	6.6 (1.26)	5.9 (0.82)	6.4 (1.19)
Median	10.0	7.0	6.0	7.0
Q1 : Q3	10.0 : 10.0	7.0 : 7.0	6.0 : 6.0	6.0 : 7.0
Min : Max	1 : 10	1 : 9	1 : 9	1 : 9
Treatment duration (weeks) [a]				
N	167	328	163	491
Mean (SD)	57.79 (9.727)	56.48 (12.524)	58.45 (8.471)	57.13 (11.369)
Median	60.00	60.00	60.10	60.00
Q1 : Q3	59.90 : 60.60	59.90 : 60.70	60.00 : 60.60	59.90 : 60.70
Min : Max	4.0 : 67.0	4.0 : 75.0	4.0 : 69.0	4.0 : 75.0

Abbreviations: 2q8= Aflibercept 2 mg administered every 8 weeks after 5 initial injections at 4-week intervals; HDq12= High dose aflibercept 8 mg administered every 12 weeks after 3 initial injections at 4-week intervals; HDq16= High dose aflibercept 8 mg administered every 16 weeks after 3 initial injections at 4-week intervals; All HD= Pooled HDq12 and HDq16 groups; Q1=quartile 1; Q3= quartile 3; min=minimum; max=maximum; N,n=number; SD=standard deviation.

[a] Treatment Duration = (Last study treatment [active or sham] date - First study treatment [active or sham] date + 28 days)/7.

The percentage was based on the number of patients in each treatment group as a denominator.

Study drugs given at week 60 or beyond were not included in this table.

Patients in the HD groups could have had their interval shortened if protocol-specified criteria were met.

Source: PTT 14.1.4.1a

(2) 이상사례

전체적으로 TEAE 참가자 비율은 HD 군이 2q8 군보다 산술적으로 더 높았으나 안구 TEAE 및 안구 이외 TEAE의 각 TEAE 하위범주에서 참가자 비율은 전체 군에서 비슷했다.

HDq12 및 HDq16 군에서 보고된 TEAE는 2q8 군의 알려진 안전성 프로파일 및 참가자의 배경 질환 및

고령과 일치했으며 임상적으로 의미 있는 불균형이 관찰되지 않았다. 새로운 안전성 실마리정보가 식별되지 않았다. 또한 안전성 결과와 관련해 HD 군에서 2q8 군 대비 용량 반응이 관찰되지 않았다. 두 HD 투여는 모두 내약성이 우수했다.

Table 8 DME: Summary of adverse events through Week 60 (PHOTON, safety analysis set)

Number of participants, n (%), with	2q8 N = 167 (100%)	HDq12 N = 328 (100%)	HDq16 N = 163 (100%)	All HD N = 491 (100%)
Any TEAE*	124 (74.3%)	247 (75.3%)	128 (78.5%)	371 (76.4%)
Ocular in study eye	49 (29.3%)	118 (36.0%)	56 (34.4%)	174 (35.4%)
Non-ocular TEAE	96 (57.5%)	195 (59.5%)	104 (63.8%)	299 (60.9%)
Any study drug related TEAE*	3 (1.8%)	6 (1.8%)	1 (0.6%)	7 (1.4%)
Ocular in study eye	3 (1.8%)	6 (1.8%)	0	6 (1.2%)
Non-ocular	0	0	1 (0.6%)	1 (0.2%)
Any injection procedure related TEAE*	19 (11.4%)	45 (13.7%)	13 (8.0%)	58 (11.8%)
Ocular in the study eye	16 (9.6%)	42 (12.8%)	13 (8.0%)	55 (11.2%)
Non-ocular	0	2 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (0.6%)
Any TEAE related to protocol procedure*	2 (1.2%)	6 (1.8%)	0	6 (1.2%)
Ocular in study eye	0	2 (0.6%)	0	2 (0.4%)
Non-ocular	3 (1.8%)	4 (1.2%)	0	4 (0.8%)
Any serious TEAE*	36 (21.6%)	65 (19.8%)	29 (17.8%)	94 (19.1%)
Ocular in study eye	1 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (0.6%)
Non-ocular	32 (19.2%)	61 (18.6%)	27 (16.6%)	88 (17.9%)
Any study drug related serious TEAE*	0	0	0	0
Any serious TEAE related to IVT injection procedure*	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Ocular in study eye	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Non-ocular	0	0	0	0
Any serious TEAE related to protocol procedure*	0	0	0	0
Any TEAE leading to discontinuation of study drug*	3 (1.8%)	9 (2.7%)	2 (1.2%)	11 (2.2%)
Ocular in study eye	0	2 (0.6%)	0	2 (0.4%)
Non-ocular	3 (1.8%)	7 (2.1%)	2 (1.2%)	9 (1.8%)
Any death*	5 (3.0%)	9 (2.7%)	4 (2.5%)	13 (2.6%)
Any TEAE	5 (3.0%)	8 (2.4%)	3 (1.8%)	11 (2.2%)
Any post-treatment AE	0	1 (0.3%)	1 (0.6%)	2 (0.4%)

AE = adverse event; IVT = intravitreal; N = number of participants; TEAE = treatment-emergent adverse event
* This includes events in the fellow eye.
See Definition of terms for treatment arms description.
Source: Module 5.3.5.1, PHOTON W60 CSR, Table 14.3.1.1a

(3) 가장 흔한 TEAE

시험안의 안구 TEAE

제60주까지 최소 1개 안구 TEAE가 있는 참가자 비율은 전체 군에서 비슷했다.

시험안에서 가장 흔하게 보고된 (≥3%) 안구 TEAE는 결막 출혈 및 안내압 상승 (2q8 군), 유리체 부유물, 결막 출혈, 유리체 박리 (HDq12 군), 결막 출혈, 망막 출혈, 점상 각막염 (HDq16 군)이다. TEAE 유형 및 빈도에서 군 사이에 임상적으로 의미 있는 차이가 관찰되지 않았다.

점상각막염(punctate keratitis) TEAE는 1명의 (0.6%) 2q8 군 참가자 및 5명의 (1.5%) HDq12 군 참가자, 6명의 (3.7%) HDq16 군 참가자에서 발생했다. 모든 점상각막염 사례가 경증이었고 시험약과 무관했다. HDq16 군의 점상각막염 1건은 주사 절차와 관련 있는 것으로 판단되었다.

Table 19 DME: 제 60 주까지 어느 투여군에서든 참가자의 1% 이상에서 발생한 시험안의 안구 TEAE (PHOTON, SAF)

숫자는 참가자 수 (%)

Primary System Organ Class Preferred Term MedDRA Version 25.0	2q8 N=167 (100%)	HDq12 N=328 (100%)	HDq16 N=163 (100%)	All HD N=491 (100%)
Any such event	49 (29.3%)	118 (36.0%)	56 (34.4%)	174 (35.4%)
Eye disorders	43 (25.7%)	108 (32.9%)	54 (33.1%)	162 (33.0%)
Cataract	3 (1.8%)	9 (2.7%)	9 (5.5%)	18 (3.7%)
Cataract nuclear	2 (1.2%)	2 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (0.6%)
Cataract subcapsular	1 (0.6%)	5 (1.5%)	0	5 (1.0%)
Conjunctival haemorrhage	6 (3.6%)	14 (4.3%)	7 (4.3%)	21 (4.3%)
Corneal erosion	0	1 (0.3%)	2 (1.2%)	3 (0.6%)
Diabetic retinal oedema	3 (1.8%)	9 (2.7%)	3 (1.8%)	12 (2.4%)
Diabetic retinopathy	1 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (1.2%)	3 (0.6%)
Dry eye	1 (0.6%)	4 (1.2%)	3 (1.8%)	7 (1.4%)
Epiretinal membrane	3 (1.8%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Eye irritation	1 (0.6%)	2 (0.6%)	2 (1.2%)	4 (0.8%)
Eye pain	4 (2.4%)	9 (2.7%)	1 (0.6%)	10 (2.0%)
Keratitis	0	0	2 (1.2%)	2 (0.4%)
Macular oedema	2 (1.2%)	3 (0.9%)	1 (0.6%)	4 (0.8%)
Ocular hypertension	1 (0.6%)	4 (1.2%)	0	4 (0.8%)
Posterior capsule opacification	2 (1.2%)	0	2 (1.2%)	2 (0.4%)
Punctate keratitis	1 (0.6%)	5 (1.5%)	6 (3.7%)	11 (2.2%)
Retinal aneurysm	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.2%)
Retinal exudates	2 (1.2%)	1 (0.3%)	1 (0.6%)	2 (0.4%)
Retinal haemorrhage	1 (0.6%)	0	6 (3.7%)	6 (1.2%)
Vision blurred	3 (1.8%)	4 (1.2%)	2 (1.2%)	6 (1.2%)
Visual acuity reduced	3 (1.8%)	3 (0.9%)	2 (1.2%)	5 (1.0%)
Visual impairment	1 (0.6%)	4 (1.2%)	2 (1.2%)	6 (1.2%)
Vitreous detachment	3 (1.8%)	10 (3.0%)	4 (2.5%)	14 (2.9%)
Vitreous floaters	4 (2.4%)	18 (5.5%)	6 (3.7%)	24 (4.9%)
Vitreous haemorrhage	1 (0.6%)	6 (1.8%)	2 (1.2%)	8 (1.6%)
Infections and infestations	3 (1.8%)	1 (0.3%)	2 (1.2%)	3 (0.6%)
Conjunctivitis	1 (0.6%)	0	2 (1.2%)	2 (0.4%)
Injury, poisoning and procedural complications	2 (1.2%)	4 (1.2%)	1 (0.6%)	5 (1.0%)
Corneal abrasion	2 (1.2%)	3 (0.9%)	1 (0.6%)	4 (0.8%)
Investigations	7 (4.2%)	7 (2.1%)	1 (0.6%)	8 (1.6%)
Intraocular pressure increased	6 (3.6%)	7 (2.1%)	1 (0.6%)	8 (1.6%)

See Definitions of terms for description of treatment arms.

HD = high dose, MedDRA = medical dictionary for regulatory activities, N = number of participants; SAF = safety analysis set; TEAE = treatment-emergent adverse event

→ 백내장과 점상각막염이 HD군에서 더 많이 발생하였으나, 시험약과 관련없는 것으로 평가되었음.

대부분의 안구 TEAE가 경증 또는 중등증이었다. 중증 안구 TEAE가 1명 (0.6%)의 2q8 군 참가자와 2명 (0.6%)의 HDq12 군 참가자, 1명 (0.6%)의 HDq16 군 참가자 에서 보고되었다.

시험안의 시험약 관련 안구 TEAE

시험자가 시험약과 관련 있는 것으로 평가한 안구 TEAE가 3명 (1.8%)의 2q8 군 참가자 및 6명 (1.8%)의 HDq12 군 참가자에서 보고되었다. IOP 상승을 제외하면 (3명 [0.9%]의 HDq12 군 참가자에서 보고), 시험자가 시험약과 관련 있는 것으로 평가한 모든 안구 TEAE가 1명에서 보고되었다.

Table 11 DME: Ocular TEAEs related to study drug in the study eye through Week 60 (PHOTON, safety analysis set)

Primary System Organ Class Preferred Term MedDRA Version 25.0	2q8 N = 167 (100%)	HDq12 N = 328 (100%)	HDq16 N = 163 (100%)	All HD N = 491 (100%)
Number (%) of participants with at least one such adverse event	3 (1.8%)	6 (1.8%)	0	6 (1.2%)
Eye disorders	3 (1.8%)	4 (1.2%)	0	4 (0.8%)
Iritis	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Ocular hypertension	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Retinal artery stenosis	1 (0.6%)	0	0	0
Vision blurred	1 (0.6%)	0	0	0
Vitreous detachment	1 (0.6%)	0	0	0
Vitreous floaters	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Vitreous opacities	1 (0.6%)	0	0	0
Vitritis	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Investigations	1 (0.6%)	3 (0.9%)	0	3 (0.6%)
Intraocular pressure decreased	1 (0.6%)	0	0	0
Intraocular pressure increased	0	3 (0.9%)	0	3 (0.6%)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = Treatment-emergent adverse event; N = number of participants.
See Definition of terms for treatment arms description.
Source: Module 5.3.5.1, PHOTON W60 CSR, Table 14.3.1.3.1a

시험안의 주사 절차 관련 안구 TEAE

시험자가 주사 절차와 관련 있는 것으로 평가한 안구 TEAE 참가자 비율은 전체 투여군에서 비슷했으며 대부분의 안구 TEAE가 1명에서만 보고되었다. 가장 흔한 TEAE는 (≥ 1%) 결막 출혈 (모든 군), 유리체 부유물 (HDq12 군), 안구 통증 (HDq12 군), IOP 상승(모든 군)이다.

Table 12 DME: Ocular TEAEs in the study eye related to injection procedure through Week 60 (PHOTON, safety analysis set)

Primary System Organ Class Preferred Term MedDRA Version 25.0	2q8 N = 167 (100%)	HDq12 N = 328 (100%)	HDq16 N = 163 (100%)	All HD N = 491 (100%)
Number of Patients with at Least One Such AE, n (%)	16 (9.6%)	42 (12.8%)	13 (8.0%)	55 (11.2%)
Eye disorders	11 (6.6%)	34 (10.4%)	12 (7.4%)	46 (9.4%)
Conjunctival haemorrhage	6 (3.6%)	10 (3.0%)	5 (3.1%)	15 (3.1%)
Eye irritation	1 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (0.6%)
Eye pain	1 (0.6%)	7 (2.1%)	1 (0.6%)	8 (1.6%)
Foreign body sensation in eyes	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Keratopathy	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Lacrimation increased	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Ocular discomfort	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.6%)	2 (0.4%)
Ocular hypertension	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Punctate keratitis	0	0	1 (0.6%)	1 (0.2%)
Retinal artery occlusion	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Retinal vascular disorder	0	2 (0.6%)	0	2 (0.4%)
Vision blurred	0	1 (0.3%)	1 (0.6%)	2 (0.4%)
Visual impairment	0	1 (0.3%)	1 (0.6%)	2 (0.4%)
Vitreous detachment	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.6%)	2 (0.4%)
Vitreous floaters	1 (0.6%)	7 (2.1%)	1 (0.6%)	8 (1.6%)
Vitreous haemorrhage	0	2 (0.6%)	0	2 (0.4%)
Vitritis	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
General disorders and administration site conditions	0	3 (0.9%)	0	3 (0.6%)
Injection site irritation	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Injection site pain	0	2 (0.6%)	0	2 (0.4%)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (0.6%)
Corneal abrasion	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.6%)	2 (0.4%)
Intraocular injection complication	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Investigations	4 (2.4%)	5 (1.5%)	1 (0.6%)	6 (1.2%)
Intraocular pressure increased	4 (2.4%)	5 (1.5%)	1 (0.6%)	6 (1.2%)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = Treatment-emergent adverse event; N = number of participants.
See Definition of terms for treatment arms description.
Source: Module 5.3.5.1, PHOTON W60 CSR, Table 14.3.1.4.1a

시험안의 임상시험계획서 명시 절차 관련 안구 TEAE

시험자가 임상시험계획서 절차와 관련 있는 것으로 평가한 2건의 안구 TEAE (결막 출혈, 주사 부위 자극)가 2명 (0.6%)의 HDq12 군 참가자에서 보고되었다.

안구 이외 TEAE

제60주까지 최소 1건의 안구 이외 TEAE가 있는 참가자 비율은 전체 군에서 비슷했다. 군 사이에서 TEAE 유형 및 빈도에 임상적으로 의미 있는 차이는 관찰되지 않았다.

대부분의 안구 이외 TEAE가 경증 또는 중등증이었다. 중증 안구 이외 TEAE가 23명 (13.8%)의 2q8 군 참가자 및 61명 (12.4%)의 통합 HD 군 참가자에서 보고되었다. 중증 안구 이외 TEAE는 주로 심장 장애 기관계 대분류에서 보고되었다.

시험약 관련 안구 이외 TEAE

시험자가 시험약과 관련 있다고 평가한 1건 (0.6%)의 안구 이외 TEAE (열공성 경색)가 HDq16 군에서 보고되었다. 2q8 또는 HDq12 군에서는 제60주까지 시험약 관련 안구 이외 TEAE가 보고되지 않았다.

유리체내 주사 절차 관련 안구 이외 TEAE

제60주까지 유리체내 주사 절차 관련 안구 이외 TEAE가 3명 (0.6%, 모두 통합 HD 군)에서 보고되었다. TEAE에는 구역, 구토 및 두통이 포함되었다.

임상시험계획서 명시 절차 관련 안구 이외 TEAE

제60주까지 임상시험계획서 명시 절차 관련 안구 이외 TEAE가 2명 (1.2%)의 2q8 군 참가자 및 4명 (0.8%)의 통합 HD 군 참가자에서 보고되었다. 이 TEAE는 오심, 혈관 천자 부위 혈종, 조영제 알레르기, 시술 후 소양증, 발진 및 정맥 파열이다.

(4) 사망

제60주까지 18건의 사망이 있었으며 전체 투여군에 고르게 분포했다. 모두 SAE와 관련이 있었다. 시험자가 시험약이나 주사 절차와 관련 있는 것으로 평가한 치명적 결과 AE는 없었다. 전체적으로 사망은 의학적 병발 조건, 고령과 관련된 이러한 조건의 합병증, 당뇨병 환자 집단과 일치했다.

Table 13 DME: Number of participants with AEs with fatal outcome through Week 60 (PHOTON, safety analysis set)

Primary System Organ Class Preferred Term MedDRA Version 25.0	2q8 N = 167 (100%)	HDq12 N = 328 (100%)	HDq16 N = 163 (100%)	All HD N = 491 (100%)
Number (%) of participants with at least one such adverse event	5 (3.0%)	9 (2.7%)	4 (2.5%)	13 (2.6%)
Cardiac disorders	3 (1.8%)	3 (0.9%)	3 (1.8%)	6 (1.2%)
Cardiac arrest	2 (1.2%)	2 (0.6%)	0	2 (0.4%)
Cardio-respiratory arrest	0	0	1 (0.6%)	1 (0.2%)
Left ventricular failure	0	0	1 (0.6%)	1 (0.2%)
Myocardial infarction	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.6%)	2 (0.4%)
General disorders and administration site conditions	0	2 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (0.6%)
Death	0	2 (0.6%)	0	2 (0.4%)
Sudden Death	0	0	1 (0.6%)	1 (0.2%)
Infections and infestations	0	2 (0.6%)	0	2 (0.4%)
COVID-19	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Pneumonia	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Metabolism and nutrition disorders	1 (0.6%)	0	0	0
Diabetic metabolic decompensation	1 (0.6%)	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Endometrial cancer	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Renal and urinary disorders	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Acute kidney injury	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)

AE = adverse event; COVID-19 = Coronavirus Disease 2019; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
See Definition of terms for treatment arms description.
Source: Module 5.3.5.1, PHOTON W60 CSR, Table 14.3.1.17a

(5) 중대한 이상반응

시험안의 중대한 안구 TEAE

제60주까지 5건의 중대한 안구 TEAE가 4명에서 보고되었다. 2q8 군에서 궤양성 각막염 1명, HDq12 군에서 피막하 백내장 및 IOP 상승 각 1명, HDq16 군에서 망막 박리 및 유리체 출혈 1명이었다. 시험자가 시험약과 관련 있는 것으로 평가한 경우는 없었고, 1건의 중대한 TEAE (IOP 상승)에 대해 시험자는 주사 절차와 관련 있다고 평가했다. 모든 사건이 해소되었다. 시험약 용량은 변경하지 않았으나 예외적으로 망막 박리 사건은 시험약 일시 중단으로 이어졌다.

중대한 안구 이외 TEAE

중대한 안구 이외 TEAE 참가자 비율은 전체 군에서 비슷했다. 대부분의 중대한 안구 이외 TEAE가 1명에서 보고되었다.

가장 빈번하게 보고된 중대한 안구 이외 TEAE는 다음과 같다 (3명 이상):

· 2q8 군 (N=167): 급성 좌심실 부전

· 통합 HD 군 (N=491): 급성 심근경색, 심정지, 관상동맥 질환, 심근경색, COVID-19, Covid-19 폐렴, 폐렴, 저혈당증, 뇌혈관 사고, 급성 신장 손상 및 급성 호흡부전

시험자가 시험약과 관련 있는 것으로 평가한 경우는 없었다. 보고된 중대한 안구 이외 TEAE는 배경 당뇨병, 고령, 참가자의 병발 질환과 일치했다.

Table 14 DME: Non-ocular serious TEAEs events in ≥ 2 participants in any treatment group through Week 60 (PHOTON, safety analysis set)

Primary System Organ Class Preferred Term MedDRA Version 25.0	2q8 N = 167 (100%)	HDq12 N = 328 (100%)	HDq16 N = 163 (100%)	All HD N = 491 (100%)
Number of Patients with at Least One Such AE, n (%)	32 (19.2%)	61 (18.6%)	27 (16.6%)	88 (17.9%)
Cardiac disorders	9 (5.4%)	20 (6.1%)	7 (4.3%)	27 (5.5%)
Acute left ventricular failure	3 (1.8%)	2 (0.6%)	0	2 (0.4%)
Acute myocardial infarction	2 (1.2%)	5 (1.5%)	2 (1.2%)	7 (1.4%)
Cardiac arrest	2 (1.2%)	3 (0.9%)	0	3 (0.6%)
Cardiac failure	1 (0.6%)	2 (0.6%)	0	2 (0.4%)
Coronary artery disease	1 (0.6%)	2 (0.6%)	2 (1.2%)	4 (0.8%)
Coronary artery stenosis	0	2 (0.6%)	0	2 (0.4%)
Myocardial infarction	2 (1.2%)	4 (1.2%)	3 (1.8%)	7 (1.4%)
Infections and infestations	11 (6.6%)	14 (4.3%)	2 (1.2%)	16 (3.3%)
COVID-19	0	3 (0.9%)	1 (0.6%)	4 (0.8%)
COVID-19 pneumonia	2 (1.2%)	3 (0.9%)	0	3 (0.6%)
Cellulitis	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.2%)
Gangrene	2 (1.2%)	0	0	0
Pneumonia	1 (0.6%)	4 (1.2%)	0	4 (0.8%)
Sepsis	2 (1.2%)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	5 (3.0%)	3 (0.9%)	4 (2.5%)	7 (1.4%)
Hyperkalaemia	0	0	2 (1.2%)	2 (0.4%)
Hypoglycaemia	0	2 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (0.6%)
Hyponatraemia	2 (1.2%)	0	0	0
Nervous system disorders	2 (1.2%)	5 (1.5%)	6 (3.7%)	11 (2.2%)
Cerebrovascular accident	0	2 (0.6%)	3 (1.8%)	5 (1.0%)
Renal and urinary disorders	2 (1.2%)	9 (2.7%)	2 (1.2%)	11 (2.2%)
Acute kidney injury	2 (1.2%)	5 (1.5%)	1 (0.6%)	6 (1.2%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (1.8%)	5 (1.5%)	2 (1.2%)	7 (1.4%)
Acute respiratory failure	2 (1.2%)	1 (0.3%)	2 (1.2%)	3 (0.6%)
Pulmonary embolism	0	2 (0.6%)	0	2 (0.4%)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory
See Definition of terms for treatment arms description.
Source: Module 5.3.5.1, PHOTON W60 CSR, Table 14.3.1.9.3a

(6) 시험약 중단으로 이어진 TEAE

시험안의 안구 TEAE

제60주까지 HDq12 군에서 2명이 시험약 중단으로 이어진 안구 TEAE를 나타냈다. 이 사건은 홍채염과 시각 장애이다.

안구 이외 TEAE

안구 이외 TEAE가 3명 (1.8%)의 2q8 군 참가자 및 9명 (1.8%)의 통합 HD 군 참가자에서 시험약 중단으로 이어졌다. 이 사건들은 다음과 같다:

· 2q8: 실혈성 빈혈, 심정지, 급성 당낭염, 뇌병증, 고관절 골절, 다장기부전 증후군, 독성 신장 병증
· HDq12: 급성 신장 손상, 급성 심근경색, 대동맥 협착증, 심정지, 사망, 자궁내막암, 뇌혈관 사고
· HDq16: 뇌혈관 사고, 위장관 신생물

실혈성 빈혈은 참가자가 괴사 조직이 확인된 시술 후 감염 사건에 대한 치료 절차로서 왼쪽 팔꿈치에 절개 배액술을 받은 후에 발생했다. 이 사건은 고령, 배경 당뇨병, 참가자의 임상적 병발 조건과 일치했다. 특정한 안전성 경향이 관찰되지 않았고 대부분의 사건이 1명에서 보고되었다.

(7) 기관계 대분류 또는 증후군별 이상반응 분석

안내염

안내염 관련 TEAE 참가자 비율은 낮았고 (2q8 군: 0.6%, 통합 HD 군: 1.0%) 모든 TEAE가 1명에서 보고되었다. 모든 사건이 중대하지 않았고 경증 또는 중등증이었다. 홍채염 1건을 제외한 모든 사건이 해소되었다. 군 사이에 임상적으로 의미 있는 차이가 없었고, 내안구염 또는 폐쇄성 망막혈관염 사례가 보고되지 않았다. 홍채모양체염 사건 참가자 1명은 시험약을 일시 중지했고, 홍채염 사건 참가자 1명은 시험약을 영구 중단했다. 시험안의 나머지 모든 안내염 사건은 참가자가 시험약을 계속해서 투여했다.

Table 15 DME: TEAEs of intraocular inflammation in the study eye through Week 60: number of participants (PHOTON, safety analysis set)

Preferred Term MedDRA Version 25.0	2q8 N = 167 (100%)	HDq12 N = 328 (100%)	HDq16 N = 163 (100%)	All HD N = 491 (100%)
Number (%) of participants with at least one such adverse event	1 (0.6%)	4 (1.2%)	1 (0.6%)	5 (1.0%)
Iridocyclitis	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	5 (1.0%)
Iritis	0	1 (0.3%)	1 (0.6%)	1 (0.2%)
Uveitis	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Vitreal cells	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Vitritis	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = Treatment-emergent adverse event.
See Definition of terms for treatment arms description.
Source: Module 5.3.5.3, PH-42736, Table 3.3.1.3 / 40

안내압 상승

IOP 상승 관련 TEAE를 보고한 참가자 비율은 2q8 (4.2%) 군이 통합 HD 군 (2.4%)보다 산술적으로 더 높았다. 모든 사건이 경증 또는 중등증이었고 1건을 제외한 모두가 중대하지 않았다.

HDq12 군 참가자 1명이 중증도 중등증의 중대한 안내압 상승 TEAE를 경험했다. 이 사건은 시험약과 무관하며 유리체내 주사 절차와 관련 있는 것으로 시험자는 평가했다. 사건은 전방 천자 후 당일 해소되었으며 투여가 중단되지 않았다.

사전 명시 IOP 범주에서 군 사이에 임상적으로 의미 있는 차이는 없었다. 제60주까지 시험안의 주사 전 IOP 평균 상승은 1 mmHg를 초과하지 않았다.

Table 16 DME: TEAEs of intraocular pressure increase in the study eye through Week 60: number of participants (PHOTON, safety analysis set)

Preferred Term MedDRA Version 25.0	2q8 N = 167 (100%)	HDq12 N = 328 (100%)	HDq16 N = 163 (100%)	All HD N = 491 (100%)
Number (%) of participants with at least one such adverse event	7 (4.2%)	11 (3.4%)	1 (0.6%)	12 (2.4%)
Intraocular pressure increased	6 (3.6%)	7 (2.1%)	1 (0.6%)	8 (1.6%)
Ocular hypertension	1 (0.6%)	4 (1.2%)	0	4 (0.8%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = Treatment-emergent adverse event.
See Definition of terms for treatment arms description.
Source: Module 5.3.5.3, PH-42736, Table 3.3.1.3 / 31

Table 17 DME: Number of participants meeting intraocular pressure increase criteria in study eye at any visit through Week 60 (PHOTON, safety analysis set)

Analysis category (number of participants)	2q8 N = 167 (100%)	HDq12 N = 328 (100%)	HDq16 N = 163 (100%)	All HD N = 491 (100%)
Increase ≥ 10 mmHg in pre-dose intraocular pressure from baseline	4 (2.4%)	12 (3.7%)	6 (3.7%)	18 (3.7%)
> 21 mmHg pre-dose measurement	31 (18.6%)	57 (17.4%)	28 (17.2%)	85 (17.3%)
≥ 25 mmHg pre-dose measurement	2 (1.2%)	12 (3.7%)	3 (1.8%)	15 (3.1%)
≥ 35 mmHg pre-dose or post-dose measurement	2 (1.2%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)

HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = Treatment-emergent adverse event.
See Definition of terms for treatment arms description.
Source: Module 5.3.5.1, PHOTON W60 CSR, Table 14.3.5.3.12a

망막 색소상피 파열

망막 색소상피 파열 사례는 없었다. 망막 색소상피 파열은 일반적으로 DME와 관련이 없다.

망막 파열/박리

시험안에서 1건의 중대한 망막 박리 TEAE가 HDq16 군에서 보고되었다. 중대한 TEAE는 시험약이나 주사 절차와 무관한 것으로 시험자는 평가했다. 사건은 2회 주사 후 발생했으며 시험약을 일시 중지했다. 사건이 해소된 뒤 참가자는 투여를 지속했다.

망막 파열 TEAE가 보고되지 않았다.

백내장

백내장 관련 TEAE가 있는 참가자 비율은 2q8 군 (4.8%)과 통합 HD 군 (6.5%)에서 비슷했다. 특히 백내장은 빈번한 병력 소견으로서 33.5%의 2q8 군 참가자 및 36.0%의 통합 HD 군 참가자에서 보고되었다. 1건의 중대한 TEAE가 보고되었으며 (피막하 백내장) 시험자는 시험약이나 주사 절차와 무관하며 시험약 투여 전 백내장 진단에 의한 중첩이 있는 것으로 평가하였다. 나머지 모든 TEAE는 중대하지 않았고, 경증 또는 중등증이었다.

Table 18 DME: TEAEs of cataract in the study eye through Week 60: number of participants (PHOTON, safety analysis set)

Preferred Term MedDRA Version 25.0	2q8 N =167 (100%)	HDq12 N=328 (100%)	HDq16 N=163 (100%)	All HD N=491 (100%)
Number (%) of participants with at least one such adverse event	8 (4.8%)	19 (5.8%)	13 (8.0%)	32 (6.5%)
Cataract	3 (1.8%)	9 (2.7%)	9 (5.5%)	18 (3.7%)
Cataract cortical	1 (0.6%)	3 (0.9%)	1 (0.6%)	4 (0.8%)
Cataract nuclear	2 (1.2%)	2 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (0.6%)
Cataract subcapsular	1 (0.6%)	5 (1.5%)	0	5 (1.0%)
Posterior capsule opacification	2 (1.2%)	0	2 (1.2%)	2 (0.4%)

MedDRA =Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = Treatment-emergent adverse event.
See Definition of terms for treatment arms description.
Source: Module 5.3.5.3, PH-42736, Table 3.3.1.3 / 29

과민반응

과민반응 관련 TEAE 참가자 비율은 낮았다 (2q8 군: 1.2%, 통합 HD 군: 1.4%). 모든 사건이 경증이었고 시험자는 시험약과 무관하다고 평가했다. 보고된 사건에는 결막 부종, 각막 부종, 소양증, 발진, 얼굴 종창, 눈꺼풀의 종창 및 혀 종창이 포함되었다.

판정된 APTC 사건 및 동맥 혈전색전증 사건

눈가림된 판정위원회에서 APTC 기준에 따라 잠재적인 동맥 혈전색전증 사건을 평가했다. 투여 후 발생한 판정된 APTC 동맥 혈전색전증 사건이 있는 참가자 비율은 낮았고, 2q8 군 (3.6%)과 통합 HD 군 (4.5%)에서 비슷했다. 참가자의 1% 이상에서 보고된 판정된 APTC 사건은 급성 심근경색 (모든 군), 심정지 (2q8 군), 뇌혈관 사고 (HDq16 군) 및 심근경색 (모든 군)이었다.

Table 20 DME: Adjudicated TEAEs APTC arterial thromboembolic events through Week 60: number of participants (PHOTON, safety analysis set)

Preferred term MedDRA Version 25.0	2q8 N=167 (100%)	HDq12 N=328 (100%)	HDq16 N=163 (100%)	All HD N=491 (100%)
Number (%) of participants with at least one such adverse event	6 (3.6%)	13 (4.0%)	9 (5.5%)	22 (4.5%)
Acute myocardial infarction	2 (1.2%)	5 (1.5%)	2 (1.2%)	7 (1.4%)
Cardiac arrest	2 (1.2%)	0	0	0
Cerebrovascular accident	0	2 (0.6%)	3 (1.8%)	5 (1.0%)
Coronary artery disease	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Death	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Lacunar infarction	0	0	1 (0.6%)	1 (0.2%)
Myocardial infarction	2 (1.2%)	4 (1.2%)	3 (1.8%)	7 (1.4%)
Sudden death	0	0	1 (0.6%)	1 (0.2%)
Transient ischaemic attack	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = Treatment-emergent adverse event.
See Definition of terms for treatment arms description.
Source: Module 5.3.5.3, PH-42736, Table 3.3.1.3 / 39

추가로 모든 동맥 혈전색전증 사건을 분석했다. 동맥 혈전색전증 사건이 있는 참가자 비율은 낮았고 (2q8 군: 6.0%, 통합 HD 군: 6.5%) 대부분의 사건이 참가자의 2% 미만에서 보고되었다.

Table 21 DME: TEAEs of arterial thromboembolic events through Week 60: number of participants (PHOTON, safety analysis set)

Preferred term MedDRA Version 25.0	2q8 N = 167 (100%)	HDq12 N = 328 (100%)	HDq16 N = 163 (100%)	All HD N = 491 (100%)
Number (%) of participants with at least one such adverse event	10 (6.0%)	18 (5.5%)	14 (8.6%)	32 (6.5%)
Acute coronary syndrome	1 (0.6%)	0	0	0
Acute myocardial infarction	2 (1.2%)	5 (1.5%)	2 (1.2%)	7 (1.4%)
Angina pectoris	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.2%)
Angina unstable	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Arteriosclerosis coronary artery	1 (0.6%)	0	0	0
Blood creatine phosphokinase abnormal	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Blood creatine phosphokinase increased	2 (1.2%)	0	0	0
Carotid artery disease	1 (0.6%)	0	0	0
Cerebrovascular accident	0	2 (0.6%)	3 (1.8%)	5 (1.0%)
Coronary artery disease	3 (1.8%)	4 (1.2%)	2 (1.2%)	6 (1.2%)
Coronary artery occlusion	0	1 (0.3%)	1 (0.6%)	2 (0.4%)
Coronary artery stenosis	0	2 (0.6%)	0	2 (0.4%)
Electrocardiogram ST segment elevation	0	0	1 (0.6%)	1 (0.2%)
Lacunar infarction	0	0	1 (0.6%)	1 (0.2%)
Myocardial infarction	2 (1.2%)	5 (1.5%)	3 (1.8%)	8 (1.6%)
Myocardial ischaemia	1 (0.6%)	0	2 (1.2%)	2 (0.4%)
Transient ischaemic attack	0	2 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (0.6%)
Troponin increased	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = Treatment-emergent adverse event.
See Definition of terms for treatment arms description.
Source: Module 5.3.5.3, PH-42736, Table 3.3.1.3 / 38

정맥 혈전색전증 사건

정맥 혈전색전증 사건의 발생률은 낮았다: 폐 색전증 2명 및 심부정맥 혈전증 1명 (모두 HDq12 군). 심부정맥 혈전증은 중대하지 않았다; 폐 색전증 사건은 둘 다 중대했다. 이 중 시험약과 관련된다고 판단되는 사건은 없었다.

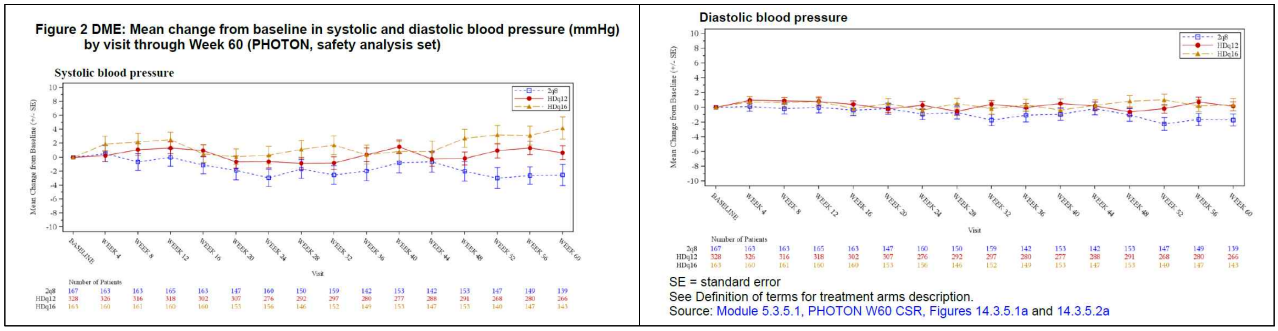
정맥 혈전색전증 사건 (VTE) 참가자는 VTE (폐 색전증, 심부정맥 혈전증) 이력, 비만, 적혈구 증가증, 울혈성 심부전, 40세 초과 연령, 당뇨병 등 VTE 발달의 강력한 위험 요인을 포함한 병력이 있었다.

고혈압

고혈압 관련 TEAE가 있는 참가자 비율은 2q8 군 (13.8%)과 통합 HD 군 (14.3%)에서 균형을 이루었다. 중대한 TEAE가 2q8 군 참가자 2명에서 보고되었으며 (고혈압, 응급성 고혈압증), HDq12 군에서 1명 (응급성 고혈압증) 및 HDq16 군에서 2명 (고혈압, 고혈압 위급)이었다.

제60주까지 베이스라인 대비 혈압 평균 상승은 수축기 및 확장기 혈압에 대해 각각 3 mmHg 및 1 mmHg 미만이었고, 상승은 임상적으로 의미 있는 경향으로 판단되지 않았다. 수축기 및 확장기 혈압에 대해 임상적으로 유의할 가능성이 있는 투여 후 발생한 사전 정의 수치를 나타낸 참가자 비율은 전체 군에서 비슷했다.

특히 각 군에서 참가자의 70% 이상이 고혈압 병력이 있었다((2q8: 76,6%, HDq12: 75.6%, HDq16: 76.1%). 임상 배경에서 혈압의 소폭 변동은 여러 개의 병발 질환이 있는 당뇨병 집단에서 예상되는 결과이다.



안구 이외 출혈

안구 이외 출혈 관련 TEAE가 있는 참가자 비율은 2q8 군 (3.6%)과 통합 HD 군 (1.4%)에서 비슷했다. 중대한 TEAE가 2q8 군 (지주막하 출혈) 및 HDq12 군 (절개 부위 출혈, 직장출혈, 지주막하 출혈, 혈종)에서 보고되었다. 시험자가 시험약과 관련 있다고 평가한 사건은 없었으며 대부분 참가자의 병발 질환과 관련되었을 가능성이 높았다.

비점막 소견

비점막 사건을 보고한 참가자는 없었다.

양측 요법

예상할 수 있듯이 양측 투여 참가자는 편측 투여 참가자보다 당 조절이 더 불량하고 소혈관의 혈관 질환 발생률이 더 높았다. 헤모글로빈 A1c > 8%가 양측 투여 HD 참가자의 42.3% 및 편측 투여 HD 참가자의 31.5%에서 보고되었다. 따라서 양측 투여 참가자에서 편측 투여 참가자보다 베이스라인 DRSS ≥ 53 비율이 더 높아 (통합 HD 군: 11.9% vs. 4.4%) 전신 소혈관의 당뇨병성 혈관 질환의 존재를 시사했다.

시험안의 안구 TEAE 발생률은 애플리버셉트 HD 단측 투여 참가자 군과 다른 쪽 눈에 애플리버셉트 2 mg을 투여한 양측 투여 참가자 군에서 동등했다.

Table 25 DME: Ocular TEAEs in the study eye by uni- vs bilateral treatment through Week 60: number of participants (PHOTON, safety analysis set)*

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 25.0	Unilateral treatment 2q8 N=59 (100%)	 HDq12 N=122 (100%)	 HDq16 N=59 (100%)	 All HD N=181 (100%)	Bilateral treatment 2q8 N=108 (100%)	 HDq12 N=206 (100%)	 HDq16 N=104 (100%)	 All HD N=310 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event	20 (33.9%)	40 (32.8%)	18 (30.5%)	58 (32.0%)	29 (26.9%)	78 (37.9%)	38 (36.5%)	116 (37.4%)
Eye disorders	17 (28.8%)	36 (29.5%)	17 (28.8%)	53 (29.3%)	26 (24.1%)	72 (35.0%)	37 (35.6%)	109 (35.2%)
Cataract	1 (1.7%)	3 (2.5%)	3 (5.1%)	6 (3.3%)	2 (1.9%)	6 (2.9%)	6 (5.8%)	12 (3.9%)
Cataract nuclear	0	1 (0.8%)	1 (1.7%)	2 (1.1%)	2 (1.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
Cataract subcapsular	0	0	0	0	1 (0.9%)	5 (2.4%)	0	5 (1.6%)
Conjunctival haemorrhage	1 (1.7%)	4 (3.3%)	2 (3.4%)	6 (3.3%)	5 (4.6%)	10 (4.9%)	5 (4.8%)	15 (4.8%)
Corneal erosion	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	2 (1.9%)	3 (1.0%)
Diabetic retinal oedema	1 (1.7%)	1 (0.8%)	1 (1.7%)	2 (1.1%)	2 (1.9%)	8 (3.9%)	2 (1.9%)	10 (3.2%)
Diabetic retinopathy	1 (1.7%)	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	0	2 (1.9%)	2 (0.6%)
Dry eye	0	2 (1.6%)	1 (1.7%)	3 (1.7%)	1 (0.9%)	2 (1.0%)	2 (1.9%)	4 (1.3%)
Eye irritation	0	0	0	0	1 (0.9%)	2 (1.0%)	2 (1.9%)	4 (1.3%)
Eye pain	3 (5.1%)	4 (3.3%)	0	4 (2.2%)	1 (0.9%)	5 (2.4%)	1 (1.0%)	6 (1.9%)
Keratitis	0	0	0	0	0	0	2 (1.9%)	2 (0.6%)
Ocular hypertension	0	0	0	0	1 (0.9%)	4 (1.9%)	0	4 (1.3%)
Punctate keratitis	0	1 (0.8%)	1 (1.7%)	2 (1.1%)	1 (0.9%)	4 (1.9%)	5 (4.8%)	9 (2.9%)
Retinal haemorrhage	0	0	2 (3.4%)	2 (1.1%)	1 (0.9%)	0	4 (3.8%)	4 (1.3%)
Visual acuity reduced	1 (1.7%)	1 (0.8%)	1 (1.7%)	2 (1.1%)	2 (1.9%)	2 (1.0%)	1 (1.0%)	3 (1.0%)
Visual impairment	0	2 (1.6%)	0	2 (1.1%)	1 (0.9%)	2 (1.0%)	2 (1.9%)	4 (1.3%)
Vitreous detachment	1 (1.7%)	3 (2.5%)	1 (1.7%)	4 (2.2%)	2 (1.9%)	7 (3.4%)	3 (2.9%)	10 (3.2%)
Vitreous floaters	3 (5.1%)	5 (4.1%)	3 (5.1%)	8 (4.4%)	1 (0.9%)	13 (6.3%)	3 (2.9%)	16 (5.2%)
Vitreous haemorrhage	0	3 (2.5%)	1 (1.7%)	4 (2.2%)	1 (0.9%)	3 (1.5%)	1 (1.0%)	4 (1.3%)
Infections and infestations	2 (3.4%)	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	1 (0.9%)	0	2 (1.9%)	2 (0.6%)
Conjunctivitis	1 (1.7%)	0	0	0	0	0	2 (1.9%)	2 (0.6%)
Injury, poisoning and procedural complications	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	2 (1.9%)	3 (1.5%)	1 (1.0%)	4 (1.3%)
Corneal abrasion	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	2 (1.9%)	2 (1.0%)	1 (1.0%)	3 (1.0%)
Investigations	4 (6.8%)	3 (2.5%)	1 (1.7%)	4 (2.2%)	3 (2.8%)	4 (1.9%)	0	4 (1.3%)
Intraocular pressure increased	3 (5.1%)	3 (2.5%)	1 (1.7%)	4 (2.2%)	3 (2.8%)	4 (1.9%)	0	4 (1.3%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = Treatment-emergent adverse event.
See Definition of terms for treatment arms description.
* Ocular TEAEs in the study eye where the frequency of a preferred term is > 1 participant in any group in the bilaterally treated participants.
The bilateral treatment group includes all participants with at least one anti-VEGF treatment in the fellow eye during study. All adverse events are considered, including the ones that occurred before first fellow eye injection.
The unilateral treatment group includes all participants without anti-VEGF treatment in the fellow eye during study.
Source: Module 5.3.5.3, PH-42736, Table 3.3.1.1 / 3

⇒ 당뇨성 망막 부종이 HDq12의 양측 투여 참가자에서 편측 투여 참가자보다 높게 발생하였으나, 양측 투여 참가자가 편측 투여 참가자보다 당뇨병성 혈관질환 발생률이 더 높다는 회사의 설명은 타당하다고 판단됨. 점상 각막염이 HDq16의 양측 투여 참가자에서 편측 투여 참가자보다 높게 발생하였으나 시험약과 관련없는 이상사례였음.

(8) 임상실험실 결과

안전성 실험실 측정을 베이스라인 및 제48주에 수행했다.

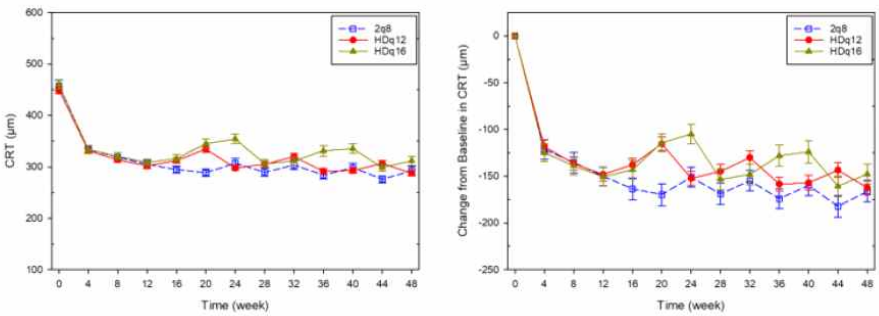
제48주까지 어느 군에서도 혈액학, 화학, 소변분석, HbA1c 변수에 임상적으로 의미 있는 경향이 나타나지 않았다.

(9) 활력징후, 신체 소견, 기타 안전성 관련 관찰
제48주까지 어느 군에서도 활력징후 및 ECG에서 임상적으로 의미 있는 경향이 나타나지 않았다.

9) 약동학 결과
총 660명이 무작위 배정되었고 648명이 PK 분석군에, 541명이 AAS에 포함되었다.
전신 약물 농도 측정 (PK) 및 ADA를 위한 혈액 샘플을 첫 번째 투여 전 및 시험 기간 중 사전 명시된 시점에 채취했다. 시험에는 조밀 PK 하위시험도 포함되었으며 전신 약물 농도 및 PK 평가를 위한 조밀 채혈을 3명 및 6명의 일본인 참가자 (각각 2q8 및 HDq12+HDq16), 8명 및 17명의 비-아시아인 참가자 (각각 2q8 및 HDq12+HDq16 군)에서 수행했다.
초기 애플리버셉트 IVT 2 mg (2q8) 또는 애플리버셉트 HD8 mg (HDq12 및 HDq16 통합) 투여 후, 혈장 내 유리 애플리버셉트의 농도-시간 프로파일은 약물이 안구 공간에서 전신 순환계로 흡수됨에 따라 농도가 증가하는 초기 단계 (최고 농도 시간 중앙값 (t_{max}) 0.268 ~ 0.965 일)에 이어지는 단일 지수 제거 단계를 특징으로 한다. 혈장 내 보정 결합 애플리버셉트의 농도-시간 프로파일은 유리 애플리버셉트 대비 느린 C_{max} 도달을 특징으로 한다. C_{max} 도달 후 농도-시간 프로파일의 안정기는 거의 투여 간격 종료 시점까지 유지되었다.
애플리버셉트IVT 용량이 2 mg에서 8 mg으로 늘면서 (용량 4배 증가) 유리 애플리버셉트의 평균 C_{max} 및 AUC_{last}는 용량 비례 방식보다 크게 증가했다 (약 12 ~ 14배). 반대로 보정 결합 애플리버셉트의 평균 C_{max} 및 AUC_{last}는 용량 비례보다 약간 더 적게 증가했다 (약 3~4배).

10) 약력학 결과
애플리버셉트 2 mg 및 두 애플리버셉트 HD IVT 용량군은 각 초기 q4w 투여 후 4주부터 제12주까지 CRT를 베이스라인 대비 비슷하게 감소시켜 용량 반응이 없음을 시사했다. HDq12 및 HDq16에서 3회 초기 q4w 투여 시 CRT 반응의 소실이 마지막 초기 q4w 투여 후 8주 (즉, 제16주)에 시작되었으며 다음 번 투여 (HDq12 (제20주) 및 HDq16 (제24주))까지 지속되었다. 이와 대조적으로 2q8 요법에 무작위 배정된 참가자는 2회 추가 초기 q4w 투여를 받았다 (총 5회 초기 q4w 투여). 이 초기 투여는 2q8에서 제20주에 제16주 대비 평균 CRT의 베이스라인 대비 지속적인 감소를 제공한 반면 HDq12 및 HDq16에서 CRT 반응의 소실은 이 동일한 기간 동안 발생했다.

Figure 3–14:DME 참가자에 aflibercept 2q8, HDq12 및 HDq16 유리체내 투여 후 시간 경과에 따른 절대 CRT 의 평균 (SE) 변화 (왼쪽 패널) 및 CRT 의 베이스라인 대비 변화 (오른쪽 패널) (PHOTON)



2q8 = 2 mg aflibercept every 8 weeks following 3 initial monthly doses, CRT = central retinal thickness, DME = diabetic macular edema, HDq12 = aflibercept 8 mg administered every 12 weeks following 3 initial monthly doses, HDq16 = aflibercept 8 mg administered every 16 weeks following 3 initial monthly doses, LOCF = last observation carried forward, SE = standard error
Note: results from the FAS are presented. The LOCF method was used for imputing missing values.

Source: Module 5.3.5.1 PHOTON W60 CSR, Table 14.2.3.4.4

11) 면역원성 결과

애플리버셉트 IVT 투여 48주 동안 TE ADA 발생률은 2q8, HDq12 및 HDq16 투여군에서 각각 0/137 (0%), 3/263 (1.1%) 및 2/141 (1.4%)이었다. 투여 후 강화된 ADA 반응은 관찰되지 않았다. 모든 투여 후 발생한 반응이 확정적이지 않았고 최대 역가가 낮았으며 NAb 양성 반응이 관찰되지 않았다
애플리버셉트 HD의 투여를 받고, 치료 후 ADA 반응이 발생한 5명의 참가자 중에서 1명의 참가자는 유리체염의 TEAE를, 다른 1명의 참가자는 홍채염의 TEAE가 있었다. 안구내 염증이 유리체내 투여된 애플리버셉트에서 관찰된 약물이상반응임을 감안할 때 이러한 이상사례와 면역원성의 연관성은 불분명하다. 전체적으로 투여 후 발생한 ADA는 안전성 프로파일에 유의한 영향을 미치지 않았다.

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

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- nAMD 집단에 대한 PULSAR 시험의 유효성 결과에 따르면 HDq12 및 HDq16 요법은 48주 투여 기간 동안 지속적인 유효성을 제공하며 두 요법 모두 일차 유효성 평가변수인 제48주 BCVA의 베이스라인 대비 변화에서 2q8에 대한 비열등성을 충족했다. 48주 동안 HDq12 또는 HDq16에 배정된 대부분의 참가자가 자신의 12주 (79%) 및 16주 (77%) 투여 간격을 유지했으며 DRM이 필요하지 않았다. 제60주에 비슷한 비율이 관찰되었다 (각각 78% 및 74%).
- PHOTON 시험 결과에 따르면 DME 참가자에서 HDq12 및 HDq16 요법의 유효성이 확인되었으며 두 요법은 모두 일차 유효성 평가변수인 제48주 BCVA의 베이스라인 대비 변화에서 2q8에 대한 비열등성을 충족했다. 48주 동안 대부분의 참가자가 자신의 HDq12 (91%) 및 HDq16 (89%) 요법을 유지했으며 DRM이 필요하지 않았다. 제60주에 비슷한 비율이 관찰되었다 (각각 90% 및 86%).
- 애플리버셉트 HD 매12주 또는 매16주 투여는 nAMD 및 DME 참가자의 BCVA 개선에서 애플리버셉트 2 mg 대비 열등하지 않았으며 대부분의 애플리버셉트 HD 투여 참가자가 자신의 무작위 배정 투여 일정인 매12주 또는 매16주를 유지했다.
- 애플리버셉트 HD 매12주 또는 매16주 투여는 기타 해부학 평가변수에서 BCVA 평가변수에 대해 기술된 비열등성과 일치하는 개선을 제공했다. 이 평가변수에는 망막 유체가 없는 비율과 CRT의 평균 변화가 포함되었다.
- HDq12 및 HDq16 투여는 제48주에 DRSS의 2단계 이상 개선에서 모두 효과적이었다; HDq12 요법은 이 주요 이차 평가변수에 대해 애플리버셉트 2q8 대비 열등하지 않았다.
- HD 군의 이러한 결과는 더 긴 투여 간격을 배경으로 달성되었으며 애플리버셉트 2 mg 매8주 투여와 비교해 60주 동안 주사 횟수에서 임상적으로 의미 있는 감소를 제공했다.
- 전체적으로 제60주의 유효성 결과는 제48주와 일치했다.

- PULSAR 및 PHOTON 시험 데이터는 AMD 및 DME에 대해 제안된 애플리버셉트 8 mg 유리체내 주사 용량 요법을 지지한다.
- 애플리버셉트 HD는 현재 표준 치료인 애플리버셉트 2 mg의 확립된 유효성 및 안전성 프로파일을 유지하면서 AMD 및 DME 환자의 투여 빈도 감소에 대한 실질적인 의학적 미충족 요구를 해결한다. 투여 간격 연장은 환자, 간병인, 보건의료 전문가 및 보건의료체계의 부담을 줄여준다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- PULSAR 및 PHOTON 임상시험에서 대부분의 참가자가 제60주까지 자신의 용량 요법을 유지할 수 있었다.
- PULSAR 및 PHOTON에서 제60주까지 안구 및 안구 이외 TEAE의 성격 및 빈도는 전체 투여군에서 비슷했다. HD 군에서 AE와 투여 빈도 사이에 임상적으로 유의한 일관된 관련성이 관찰되지 않았다 (HDq12 vs. HDq16에서 AE 빈도/중증도가 증가하지 않음). 대부분의 TEAE가 중증도 경증이나 중등증이었고 시험약 영구 중단으로 이어지지 않았다. 사건은 대체로 기저 질환, 연령, 동반 이환, 그리고 광범위한 임상 경험을 기반으로 한 유리체내 애플리버셉트의 알려진 안전성 프로파일과 일치했다. 애플리버셉트 HD 및 2 mg는 둘 다 대체로 내약성이 우수하며 투여 중단율이 낮다.
- PULSAR 및 PHOTON 임상시험에서 중대한 안구 TEAE 발생률은 낮으며 사건은 주로 1명에서 발생했고 시험약을 중단할 필요 없이 해소되었다. 두 시험의 투여군에서 안내염 비율은 낮았다.
- 제60주까지 모든 투여군에서 시험안의 투여 전 안내압의 베이스라인 대비 변화 평균 또는 중앙값에 임상적으로 의미 있는 경향이 없었고 사전 정의 안내압 기준을 충족한 참가자 비율은 전체 투여군에서 동등했다.
- 심장 및 신경계 장애 대기관 분류에 속하는 TEAE를 포함해 중대한 안구 이외 TEAE가 전체 투여군에서 비슷한 빈도로 보고되었다. 투여 후 발생한 APTC 판정 동맥 혈전색전증 사건 발생률은 낮았고 대체로 전체 투여군에서 비슷했다.
- 제60주까지 발생한 사망은 시험약 또는 시험 절차와 관련 있는 것으로 판단되지 않았다.
- 면역원성은 전체 투여군에서 낮았고 NAb 분석에서 중화항체 (NAb)가 검출되지 않았다. 이 결과는 애플리버셉트 2 mg을 사용한 nAMD 및 DME 임상시험 결과와 비슷하다. 양성 ADA 참가자의 TEAE 분석은 과민반응을 시사하지 않았다. 전체적으로 투여 후 발생한 ADA는 전신 안전성 프로파일에 유의한 영향을 미치지 않았다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 유효성
  - nAMD에 대한 3상 임상시험(PULSAR)에서 베이스라인 대비 BCVA의 평균 변화를 비교한 결과 고용량 아일리아주 12주 투여간격 및 16주 투여간격은 활성 대조약인 2mg 아일리아주 8주 투여간격에 대한 비열등성을 입증하였음. 또한 제16주차에 중심부에 IRF 및 SRF가 없는 참가자 비율에서 통합 고용량 아일리아주는 2mg 아일리아주에 비해 우월성을 입증하였음.
  - 고용량 아일리아주 12주 투여군은 60주까지 77.8%가 투여간격을 유지하였음. 16주 투여군은 60주까지 74.1% 가 투여간격을 유지했고, 38.5%는 투여간격을 20주로 연장하였음.
  - DME에 대한 2/3상 임상시험(PHOTON)에서 베이스라인 대비 BCVA의 평균 변화를 비교한 결과 고용량 아일리아주 12주 투여간격 및 16주 투여간격은 활성 대조약인 2mg 아일리아주 8주 투여간격

에 대한 비열등성을 입증하였음.

- DME에 대한 2/3상 임상시험(PHOTON)에서 12주 투여군은 60주까지 90.3%가 투여간격을 유지하였음. 16주 투여군은 60주까지 85.5%가 투여간격을 유지했고, 34.2%는 투여간격을 20주로 연장하였음.

- 안전성
  - 고용량 애플리버셉트 투여는 내약성이 우수했음. 이상사례는 기허가된 아일리아주 2mg 안전성 프로파일과 일치하였고 새로운 안전성 실마리 정보는 확인되지 않았음. 가장 흔한 약물이상반응은 백내장, 유리체 부유물, 결막 출혈, 유리체 박리, 안압 상승이었음.
  - 주요 이상반응을 종합적으로 평가한 결과, 대상환자군에서 발생한 이상반응은 대부분 관리 가능하였음.
  - 이 약 투여 시 발생한 유익성이 위해성을 상회하였다고 판단됨.
- 3건의 2상/3상 임상시험을 종합하여 평가한 결과, 신청 적응증 대한 타당성은 인정되며 이는 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항에 적절히 반영되었음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 : 2023.08.18.
- 유럽 : 2024.01.05.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가 품목 아일리아주사 2mg 국내 허가사항 참조