의약품 품목변경허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2025.09.01.</td><td>접수번호</td><td>20250157568</td></tr>
<tr><td colspan="2">변경신청사항</td><td colspan="3">효능·효과 추가(망막정맥폐쇄성 황반 부종에 의한 시력 손상의 치료) 등</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">아일리아프리필드시린지8밀리그램(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">용액주사제
1 프리필드시린지(0.184 밀리리터) 중 애플리버셉트 21.03 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="3">기
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2025.08.27.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">1. 신생혈관성 (습성) 연령 관련 황반 변성의 치료
2. 당뇨병성 황반 부종에 의한 시력 손상의 치료</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">(중략)
이 약의 권장용량은 8 mg (이 약 0.07 mL와 동일) 이다. 신생혈관성 (습성) 연령 관련 황반 변성과 당뇨병성 황반 부종 적응증에 대한 용법용량은 동일하다.
이 약은 첫 3개월 동안 매월 1회 주사하고 이후 시력 및/또는 해부학적 검사 결과에 대한 의사의 판단에 근거하여 투여간격을 최대 매 16주로 연장할 수 있다.
(이하생략)</td></tr>
<tr><td rowspan="5">변경
허가
사항</td><td>변경허가일자</td><td colspan="3">2026.02.26.</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>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">유럽(EMA) : 2024.03.12. 최초허가, 2026.01.15. 적응증 추가</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품허가과</td><td>허가담당자</td><td>박지혜 심사원, 도희정 연구관, 박현정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 김영은 주무관, 진미령 연구관, 김호정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>-</td><td>GMP
담당자</td><td>-</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 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

1. 신생혈관성 (습성) 연령 관련 황반 변성의 치료 2. 당뇨병성 황반 부종에 의한 시력 손상의 치료 3. 망막정맥폐쇄성 황반 부종에 의한 시력 손상의 치료(중심망막정맥폐색, 망막분지정맥폐색, 절반망막정맥폐색)

○ 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 프리필드시린지는 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. 1. 신생혈관성 (습성) 연령 관련 황반 변성 및 당뇨병성 황반 부종 이 약의 권장용량은 8 mg (이 약 0.07 mL와 동일) 이다. 치료를 시작하는 환자에게 이 약을 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 24주까지 연장할 수 있다(사용상의 주의사항 14. 전문가를 위한 정보 중 3) 임상적 유효성 및 안전성 항 참조).
이 약으로 치료를 전환하는 환자는 이 약의 첫번째 주사 후 시력 및/또는 해부학적 검사결과에 근거하여 치료 간격을 연장할 수 있다.
시력 및/또는 해부학적 검사결과가 악화되는 경우, 의사의 판단에 따라 치료 간격을 단축해야 하며 유지 요법의 최소 투여 간격은 4주로 한다. 검사결과 지속적인 치료로 이득을 얻지 못할 경우, 이 약 투여를 중단한다.
이 약을 4주 투여 간격으로 3회를 초과하여 연속으로 투여한 경우는 치료적 확증 임상시험에서 연구되지 않았다. 이용가능한 자료는 일부 환자에서 4주 투여 간격으로 3회 초과 연속 투여를 지지하나, 이는 제한적이다.
모니터링 방문 일정은 환자의 반응에 근거하여 의사의 판단에 따라 결정되어야 한다.

2. 망막 정맥 폐색(중심망막정맥폐색, 망막분지정맥폐색, 절반망막정맥폐색)
이 약의 권장용량은 8 mg (이 약 0.07 mL와 동일) 이다.
치료를 시작하는 환자에게 이 약을 첫 3개월 동안 매월 1회 주사하고 이후 시력 및/또는 해부학적 검사결과에 대한 의사의 판단에 근거하여 투여간격을 연장할 수 있다.
이 약으로 치료를 전환하는 환자는 이 약의 첫번째 주사 후 시력 및/또는 해부학적 검사결과에 근거하여 치료 간격을 연장할 수 있다.
시력 및/또는 해부학적 검사결과가 악화되는 경우, 치료 간격은 단축되어야 한다. 최소 투여 간격은 4주로 한다. 검사결과 지속적인 치료로 이득을 얻지 못할 경우, 이 약 투여를 중단한다.
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 혈전 색전증 사건을 포함한 전신 이상사례가 보고되었으며 이론적으로 VEGF 억제제에 의해 나타날 수 있는 이상사례이다.

3. 이상사례

1) 안전성 프로파일 요약

4건의 2상/3상 임상시험에서 안전성군은 이 약을 투여한 환자 1,808명으로 구성되었다.

이 약의 유리체 내 주사 2,515건 중 1건에서 주사 절차와 관련된 중대한 약물이상반응이 발생했으며 백내장, 안구 내압 증가, 망막 열상, 안구내염이 포함되었다(2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 참조). 이 약을 투여받은 환자의 최소 2%에서 가장 빈번하게 관찰된 약물이상반응은 백내장(7.1%), 시력 저하(4.3%), 결막 출혈(4.0%), 안구 내압 증가(3.8%), 유리체 박리(3.5%), 유리체 부유물(3.2%) 및 망막 출혈(2.8%)이었다.

임상시험 CANDELA, PULSAR, PHOTON 및 QUASAR에서 관찰된 안전성 프로파일은 이 약과 아일리아 2 mg을 투여받은 환자에서 그리고 신생혈관성 연령 관련 황반 변성(nAMD), 당뇨병성 황반 부종(DME), 망막 정맥 폐색(RVO) 환자에서 유사했다.

2) 약물이상반응 표

아래의 안전성 데이터는 이 약의 신생혈관성 연령 관련 황반 변성(nAMD), 당뇨병성 황반 부종(DME) 및 망막 정맥 폐색(RVO) 적응증에 대한 2상/3상 임상시험에서 보고

된 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, DME 또는 RVO 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	안구내염
	유리체 부유물	망막 색소 상피 열상	눈꺼풀 자극
	유리체 박리	망막 색소 상피 박리	
	유리체 출혈	포도막염	
	망막 출혈	홍채염	
	시력 저하	홍채 섬모체염	
	눈 통증	유리체염	
	결막 출혈	피질 백내장	
	점상 각막염	핵성 백내장	
	각막 찰과상	피막하 백내장	
		각막 미란	
		시야 흐림	
		주사 부위 통증	
		눈 이물감	
		눈물 분비 증가	
		주사 부위 출혈	
		결막 충혈	
		수정체 혼탁	
		눈꺼풀 부종	
		안 충혈	
		주사 부위 자극	
		망막 변성	
		각막 부종	

* 과민반응 보고에는 발진, 소양증, 두드러기가 포함되었다.

3) 시판 후 관찰
다음의 약물이상반응이 애플리버셉트의 유리체 내 주사 시에 시판 후 관찰에서 확

인되었다.
- 안구 질환: 공막염
4) 다음과 같은 아일리아 2 mg의 약물이상반응이 이 약에서도 예상된다고 간주되나 이 약의 임상시험에서 보고되지는 않았다:
눈의 이상 감각, 각막 내피 결손, 전방 발적, 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), 당뇨병성 황반 부종(DME), 또는 망막 정맥 폐색(RVO) 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 제한적이다. 동물 시험에서 생식 독성이 나타났

다. 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 증가할 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).

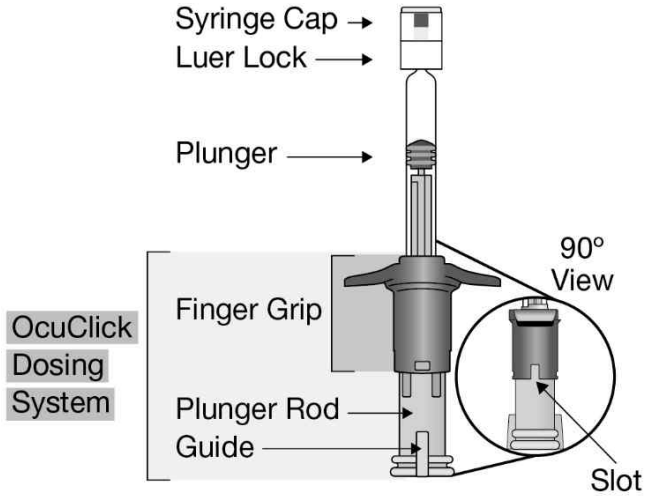
11. 적용상의 주의
1) 이 약을 다른 의약품과 혼합해서는 안된다.
2) 이 약은 일회 투여용으로만 사용하고 한 프리필드시린지는 한 쪽 눈에만 사용한다. 한 프리필드시린지에서 여러 번 용량을 취할 경우 오염과 뒤따르는 감염의 위험성이 증가할 수 있다.
3) 패키지 또는 구성품의 사용기한이 경과되었거나, 손상 또는 변형된 경우 사용하지 않는다.

4) 프리필드시린지의 라벨을 확인하여 이 약의 함량이 올바른지 확인한다.

5) 사용 전 미개봉된 이 약의 블리스터팩은 24시간까지 실온(25° C / 77° F)에서 보관할 수 있다.

6) 유리체 내 주사에는 30G x ½인치 주사바늘을 사용해야 한다. 권장되는 30G x ½인치 보다 작은 크기의 주사바늘(더 높은 Gauge)을 사용하면 주사 시 소요되는 힘(injection force)이 증가할 수 있으므로 권장되지 않는다.

7) 조작 방법



(1) 이 약을 투여할 준비가 되면 상자를 열고 블리스터 팩을 제거한다. 내용물의 무균성을 유지하면서 블리스터 팩을 주의하여 개봉한다. 주사바늘을 조립할 준비가 될 때까지 시린지를 무균 트레이에 보관한다.

(2) 단계 2-9의 수행은 무균조작법을 이용한다.

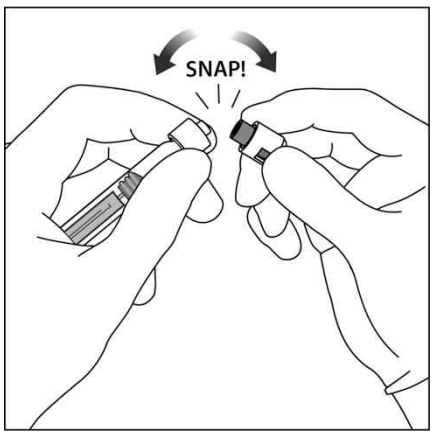
멸균 블리스터팩으로부터 시린지를 꺼낸다.

(3) 미립자가 있거나, 흐리거나 색이 변한 경우 그 프리필드시린지는 사용하지 않는다.

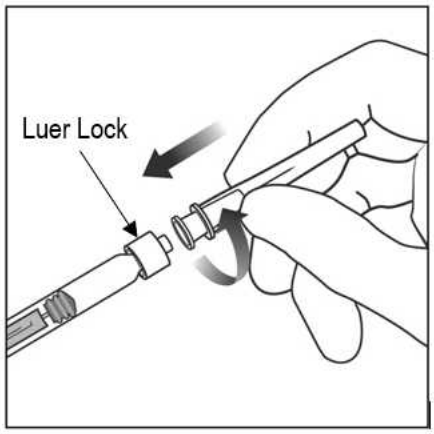
프리필드시린지에 손상이 있거나 느슨하거나, 시린지 캡이 루어락(Luer-lock)에서 분리된 경우 사용하지 않는다.

(4) 한 손으로 시린지를 잡고 다른 손의 엄지와 검지로 시린지 캡을 잡아 시린지 캡을 (돌리지 말고) 꺾어서 제거한다.

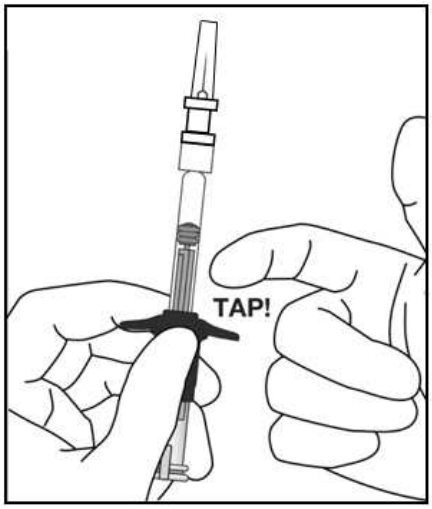
주의: 플런저 로드를 뒤로 당기지 않는다.



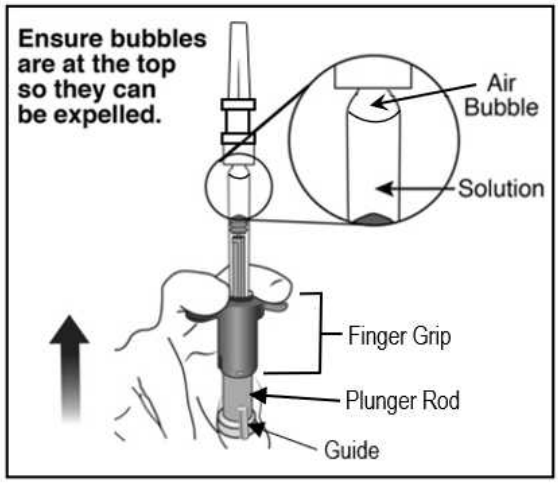
(5) 30G x ½인치 주사바늘을 루어락 시린지 끝에 단단하게 돌려 고정한다.



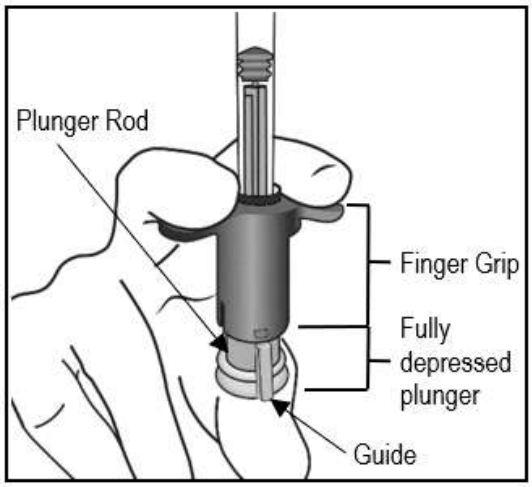
(6) 주사바늘이 위쪽으로 향하도록 시린지를 잡고, 시린지에 거품이 있는지 확인한다. 거품이 있으면 거품이 위로 올라갈 때까지 시린지를 부드럽게 두드린다.



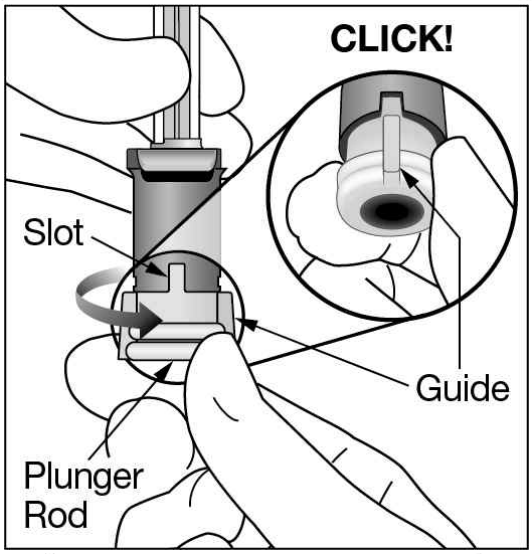
(7) 시린지는 용량 표시선이 없다. 다음의 단계에서 기계적으로 용량을 설정하도록 설계되었기 때문이다.
프라이밍 및 용량 설정을 위해 다음의 단계를 따른다.
거품을 모두 제거하고 과량의 약물을 배출시키기 위해, 플런저 로드가 멈출 때까지 천천히 민다.



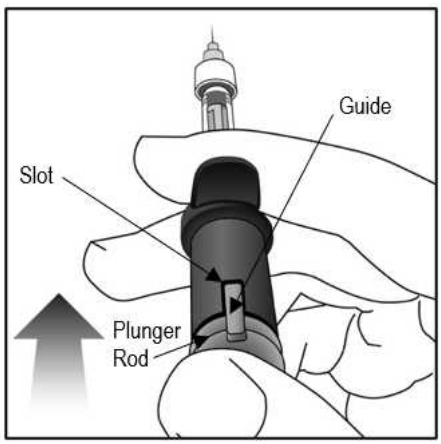
즉, 플런저 로드가 핑거 그립에 도달할 때까지 민다.



(8) 플런저 로드의 가이드가 슬롯과 정렬될 때까지 플런저 로드의 끝을 시계 방향 또는 반시계 방향으로 90도 돌린다. 이 때 "딸깍"하는 소리가 난다.
주의: 이제 장치는 투여할 준비가 되었다. 눈에 투여하기 전에 플런저 로드를 누르지 않는다.



(9) 바늘을 안구 주사 부위에 삽입한다.
플런저 로드가 멈출 때까지, 즉 가이드가 슬롯 내에 완전히 들어갈 때까지 플런저 로드를 밀어 넣어 용액을 주입한다. 일단 가이드가 슬롯 내에 있으면 추가적인 압력을 가하지 않는다. 시린지에 소량의 잔여 용액이 남아있는 것이 정상이다.



(10) 프리필드시린지는 일회용으로만 사용한다. 주사 이후 사용한 시린지는 폐기한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

이 약은 2~8℃에서 냉장 보관하며 얼리지 않는다.
차광을 위해 프리필드시린지를 원래의 상자와 블리스터 포장에 보관한다.

13. 기타

1) 각 프리필드시린지는 겉보기 충전 용량 0.184 mL를 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.

약력학적 효과는 156주 동안 전반적으로 유지되었다.

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

유효성 결과	주	아일리아	아일리아	아일리아

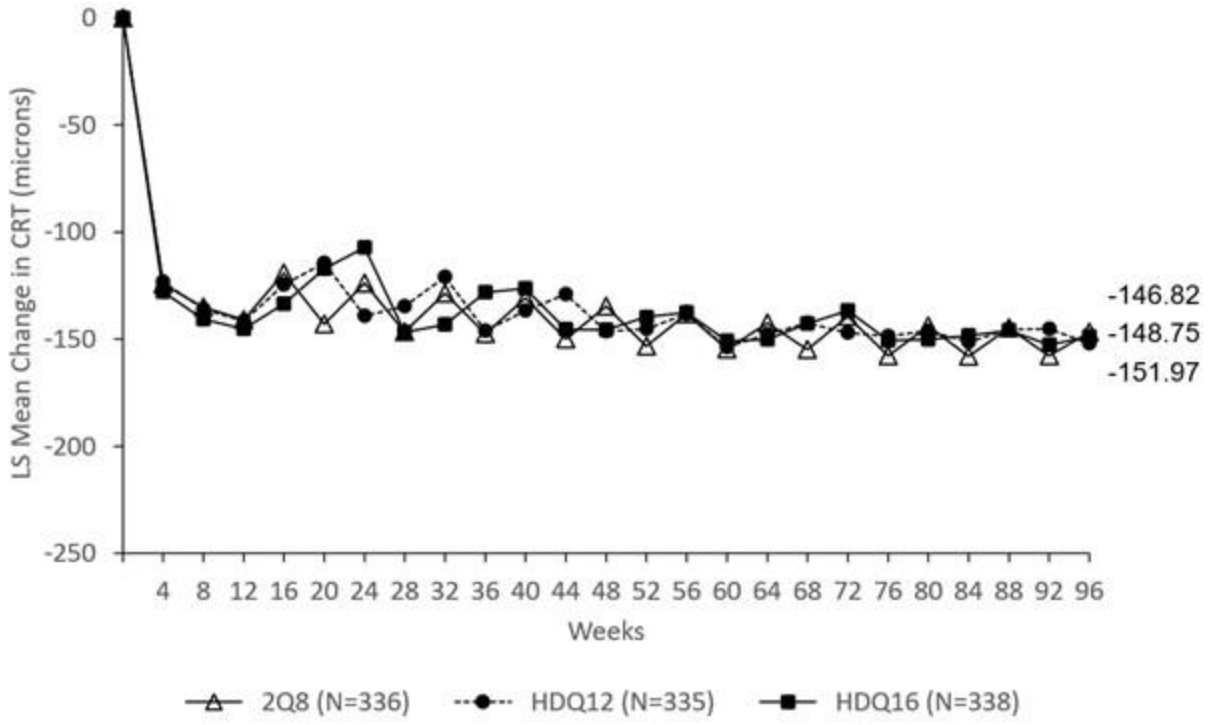
		HDQ12 (N = 335)	HDQ16 (N = 338)	2Q8 (N = 336)
베이스라인 대비 총 병변 면적의 변화 [mm^2]				
산술평균 (SD), 관측치	48	-0.4 (2.9)	-0.2 (3.1)	0.1 (3.6)
LS 평균 (SE) [A]		-0.46 (0.19)	-0.35 (0.20)	0.09 (0.22)
LS 평균 차이 [A, B] (95% CI)		-0.55 (-1.04, -0.06)	-0.44 (-0.94, 0.06)	
산술평균 (SD), 관측치	60	-0.5 (2.8)	-0.4 (3.2)	-0.3 (3.2)
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)	
산술평균 (SD), 관측치	96	-0.3 (3.3)	-0.3 (3.2)	-0.2 (3.4)
LS 평균 (SE) [A]		-0.43 (0.20)	-0.42 (0.20)	-0.18 (0.20)
LS 평균 차이 (95% CI) [A, B]		-0.25 (-0.72, 0.21)	-0.24 (-0.71, 0.22)	

[A)] LS 평균, CI 및 p-value는 베이스라인 측정값을 공변량으로, 투여군을 요인으로, 무작위배정에 사용한 계층화 계수 (지리적 지역, 범주형 베이스라인 BCVA) 및 방문을 고정 요인으로 하고, 방문과 베이스라인 측정값 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 96주까지 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.

약력학적 효과는 156주 동안 전반적으로 유지되었다.

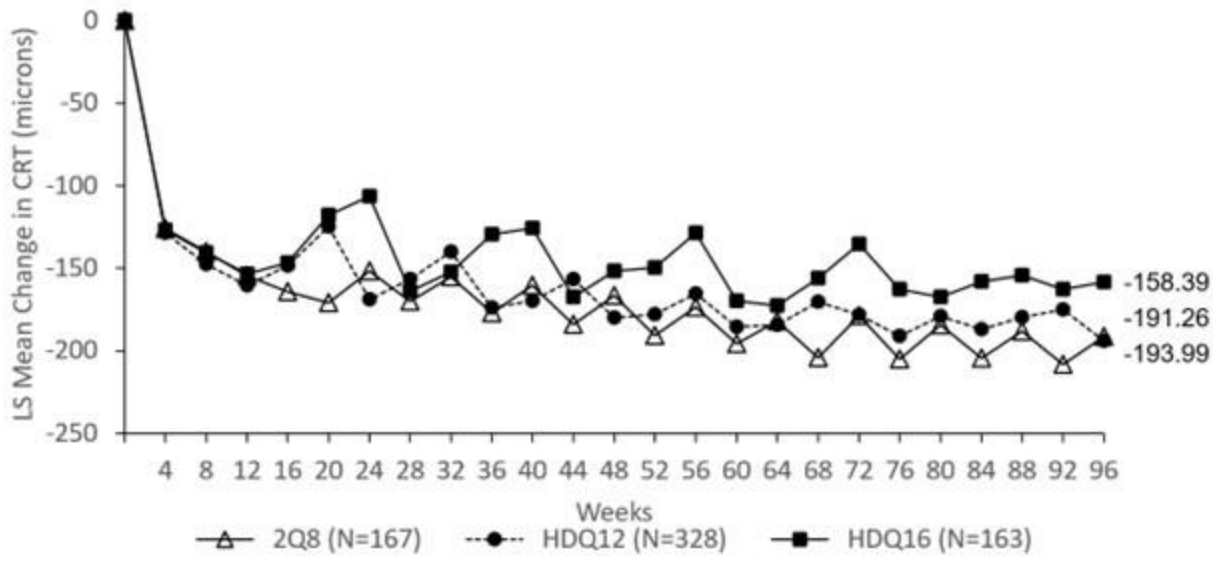
표 3. PHOTON 임상시험에서 약력학적 파라미터 (전체 분석군, FAS)

유효성 결과	주	아일리아 HDQ12 (N = 328)	아일리아 HDQ16 (N = 163)	아일리아 2Q8 (N = 167)
베이스라인 대비 누출면적[A]의 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)
	96	-12.8 (10.98)	-9.4 (10.61)	-11.9 (11.26)

A) 형광안저혈관조영술(fluorescein angiography) 측정에 근거함

SD: 표준편차

그림 2. PHOTON 임상시험에서 베이스라인 대비 96주까지 CRT의 LS 평균 변화(전체 분석군, FAS)



(3) 망막 정맥 폐색에 의한 황반 부종 (RVO)

RVO에서 망막 허혈이 발생하고 VEGF를 방출시키는 신호가 발생한 결과 밀착연접이 불안정해지고 내피세포의 증식이 촉진된다. VEGF의 상향 조절은 혈액 망막 장벽의 손상과 관련이 있으며 이 혈관 투과성 증가에 따라 망막 부종, 내피세포 성장 및 혈관신생이 촉진된다.

QUASAR 임상시험에는 치료경험이 없는 망막정맥폐색에 의한 황반 부종 환자를 등록했다. 3가지 평행 투여군 중 하나에 환자를 1:1:1 비율로 배정했다:

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

② 아일리아 8 mg을 4주 간격으로 5회 초기 주사 후 8주마다 투여(HD/5),

③ 아일리아 2 mg을 4주 간격으로 투여 (2 mg).

HD/3 및 HD/5 군 환자는 시력 및 해부학적 검사결과에 따라 16주 및 24주부터 더 빈번한 투여 요법(4주 간격)으로 이동할 수 있었다. 시력 및 해부학적 기준에 근거하여 HD/3군은 32주부터, HD/5군은 40주부터 투여 간격 연장이 허용되었다.

32주부터 투여 간격이 연장된 경우, 2 mg군 환자는 시력 및 해부학적 검사결과에 따라 40주부터 더 빈번한 투여 요법으로 이동할 수 있었다.

모든 투여군에서 최소 주사 간격은 4주였다.

표 4. QUASAR 임상시험에서 약력학적 파라미터 (전체 분석군, FAS)

유효성 결과	주	아일리아 HD/3 (N = 293)	아일리아 HD/5 (N = 298)	아일리아 2 mg (N = 301)
베이스라인 대비 CRT 변화 [microns]				
산술평균 (SD), 관측치	36	-365.9 (239.9)	-351.0 (225.4)	-397.3 (257.7)
LS 평균 (SE) [A]		-370.9 (3.1)	-369.5 (2.3)	-370.8 (3.9)
LS 평균 차이 (95% CI) [A, B]		-0.1 (-10.0, 9.8)	1.2 (-7.7, 10.2)	
산술평균 (SD), 관측치	64	-355.5 (239.5)	-339.8 (229.6)	-373.0 (252.1)
LS 평균 (SE) [A]		-361.1 (4.3)	-353.3 (4.1)	-353.7 (5.2)
LS 평균 차이 (95% CI) [A, B]		-7.4 (-20.7, 5.9)	0.5 (-12.6, 13.5)	

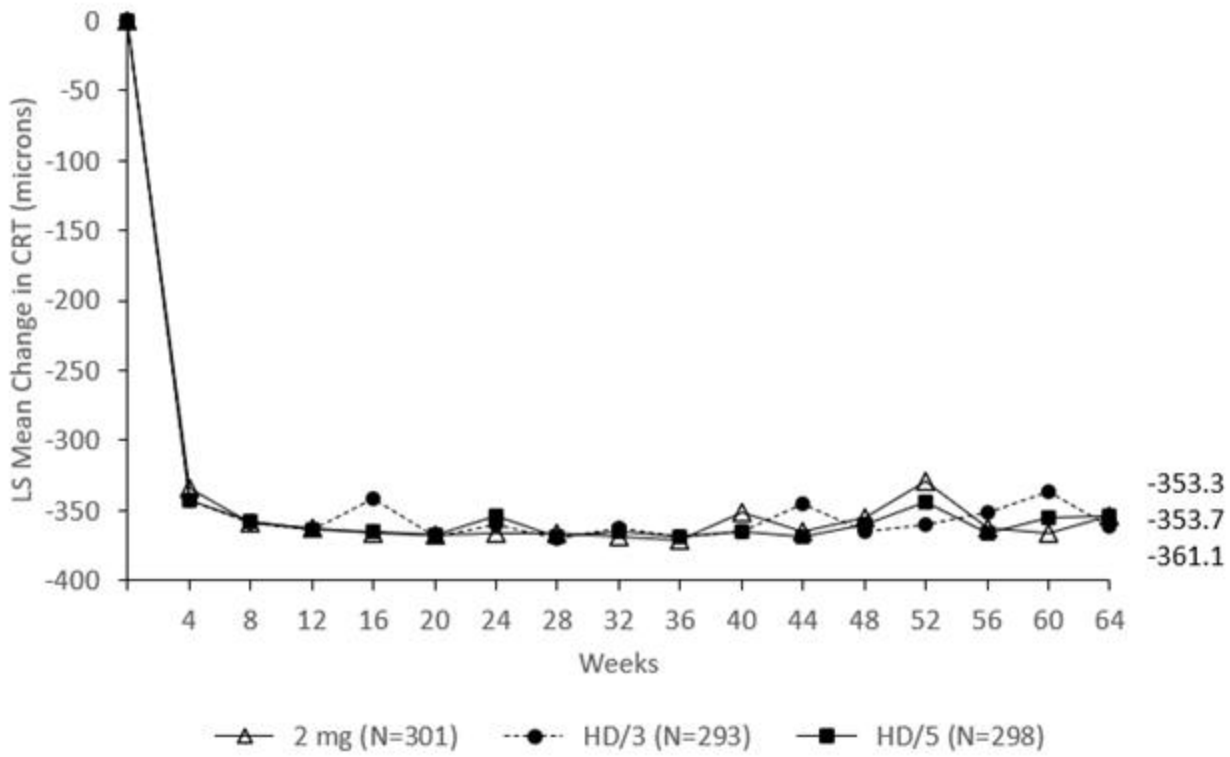
[A)] LS 평균, CI 및 p-value는 베이스라인 CRT 측정값을 공변량으로, 투여군을 요인으로, 무작위배정에 사용한 계층화 계수 (지리적 지역, 범주형 베이스라인 BCVA, RVO 유형) 및 방문을 고정 요인으로 하고, 방문과 베이스라인 CRT 간 상호작용, 방문과 투여 간 상호작용을 조건으로 한 MMRM을 기반으로 한다.

[B)] 절대 차이는 각각 아일리아 HD/3 또는 HD/5 군에서 2 mg 군을 뺀 값이다.

CI: 신뢰구간; CRT: 중심 망막 두께; LS: 최소제곱; SD: 표준편차; SE: 표준오차

그림 3. QUASAR 임상시험에서 베이스라인 대비 64주까지 CRT의 LS 평균 변화(전

체 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 나타났으며 이 효과는 96주까지 유지되었다.
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%는 투여간격을 16주으로 연장했고, HDQ16군 환자의 38.5%는 투여간격을 20주로 연장했다.
96주차에 HDQ12 및 HDQ16 통합군 환자의 71.0%가 16주 이상의 투여간격을, 46.8%가 20주 이상의 투여간격을, 27.8%가 24주 투여간격을 달성했다.
48주까지 투여를 마친 HDQ12-, HDQ16- 및 2Q8-군 환자의 주사 횟수 중앙값(평균)은 각각 6.0(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 각각 7.0(7.1), 6.0(6.2) 및 9.0(8.8) 였다.
96주까지 투여를 마친 HDQ12-, HDQ16- 및 2Q8-군 환자의 주사 횟수 중앙값(평균)은 각각 9.0(9.7), 8.0(8.2) 및 13.0(12.8) 였다.
156주 투여를 마친 HDQ12- 및 HDQ16-군 환자의 주사 횟수 중앙값(평균)은 각각 13.0 (13.5) 및 11.0 (12.2) 였다.

표 5. PULSAR 임상시험의 유효성 결과

유효성 결과	주	아일리아 HDQ12 (N = 335)	아일리아 HDQ16 (N = 338)	아일리아 2Q8 (N = 336)
ETDRS 글자 점수로 측정한 베이스라인 대비 BCVA의 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)	
p-value (4글자 한계 단측 비열등성 검정) [A, B]		0.0002	<0.0001	
산술평균 (SD), 관측치	96	5.9 (14.2)	5.6 (13.7)	7.4 (13.8)
LS 평균 (SE) [A]		5.59 (0.77)	5.52 (0.75)	6.60 (0.73)
LS 평균 차이 [A, B] (95% CI)		-1.01 (-2.82, 0.80)	-1.08 (-2.87, 0.71)	
Nominal p-value (4글자 한계 단측 비열등성 검정) [A, B]		0.0006	0.0007	
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%)	
비율 (LOCF)	96	22.2%	22.8%	24.2%
보정된 비율 차이 [B, C] (95% CI)		-2.4% (-8.4%, 3.6%)	-2.0% (-8.0%, 4.1%)	

[A] LS 평균, CI 및 p-value는 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

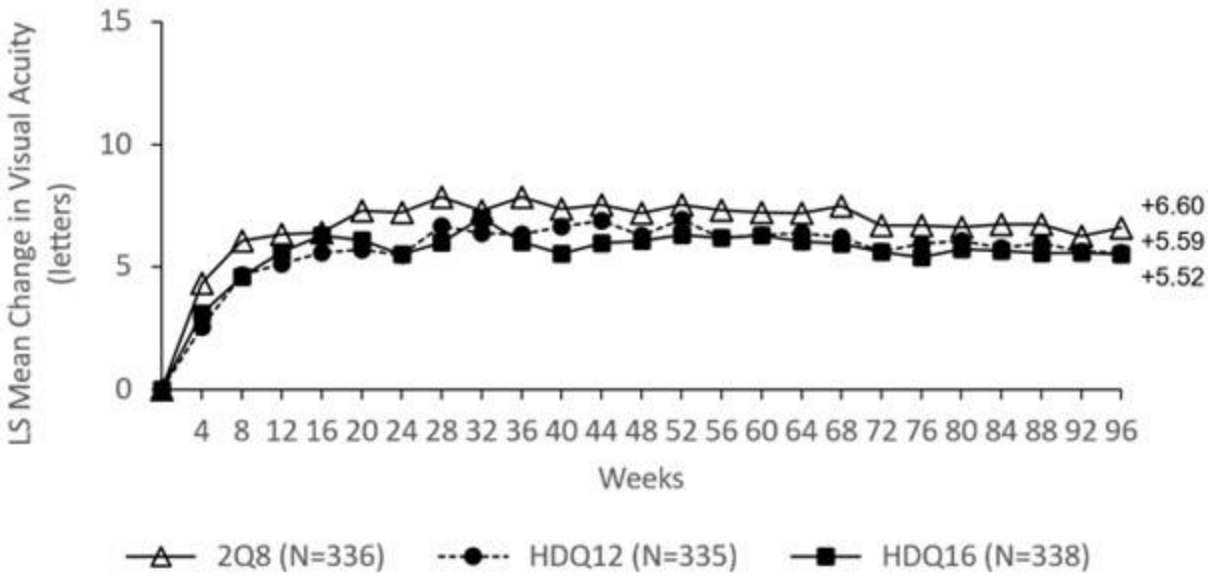
[D] 전체 분석군 (Full Analysis Set)

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

치료 간격은 사전에 지정된 탐색적 방법으로 분석됨

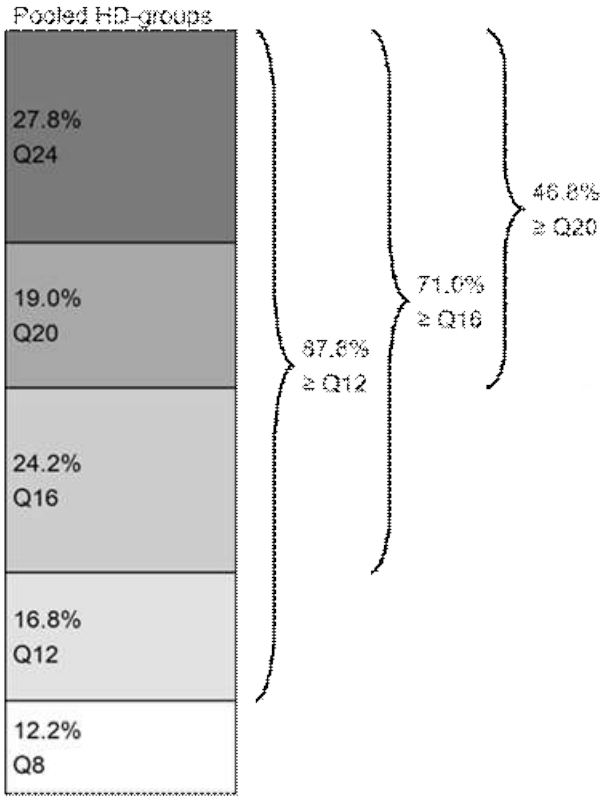
그림 4. PULSAR 임상시험에서 ETDRS 글자 점수로 측정한 베이스라인 대비 96주까

지 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.

그림 5. 96주차 최종 의도된 투여 간격



PULSAR 연장 단계 결과

임상시험의 주요 단계가 끝나는 시점인 96주차에, 환자들은 60주, 오픈라벨, 연장 단

계에 등록할 수 있었다. 기존에 HDQ12 및 HDQ16군에 배정된 환자 417명이 현재 투여 간격으로 아일리아 8mg을 계속 투여받았다. 시험 시작 시 기존에 2Q8군에 배정된 환자 208명은 12주 투여 간격으로 시작하여 아일리아 8mg으로 전환하였다. 시력 및/또는 해부학적 검사결과에 대한 의사의 판단에 근거하여 투여 간격을 추가로 조정할 수 있었다.

기존에 HDQ12 및 HDQ16군에 배정된 환자에서 아일리아 8mg의 치료 효과는 3년(156주)동안 전반적으로 유지되었다. 156주차에 베이스라인 대비 BCVA의 LS 평균 변화는 +3.41 글자, CRT의 LS 평균 변화는 -148.05 microns 였다.

기존에 2Q8군에 배정된 환자에서 아일리아 8mg의 치료 효과는 유사하였다. 156주차에 베이스라인 대비 BCVA의 LS 평균 변화는 +4.58 글자, CRT의 LS 평균 변화는 -145.21 microns 였다.

아일리아 8mg으로 전환하고 156주차를 완료한 환자의 주사 횟수 중앙값(평균)은 60주의 시험 연장 단계 내에 아일리아 8 mg으로 전환 후 5.0(4.9) 였다.

연장 단계의 전반적인 안전성 프로파일은 주요 단계에서 관찰된 것과 유사했다.

표 6. 156주차 PULSAR 연장 단계 임상시험의 유효성 결과

유효성 결과	HDQ12에서 아일리아 8mg 유지 (N = 185)	HDQ16에서 아일리아 8mg 유지 (N = 190)	기존 2Q8에서 아일리아 8mg 전환 (N = 208)
베이스라인 대비 BCVA 변화 (LS 평균)	+3.57 글자	+3.23 글자	+4.58 글자
베이스라인 대비 CRT 변화 (LS 평균)	-148.42 microns	-147.54 microns	-145.21 microns
최종 의도된 투여 간격 [A]			
≥12주	76.2%	78.4%	78.5%
≥16주	53.5%	62.1%	42.5%
≥20주	37.8%	42.6%	16.1%
24주	23.8%	24.2%	NA [B]

[A] 156주차 완료한 환자 기준

[B] 연구 설계/연구 기간으로 인해 기존 2Q8군으로 무작위 배정된 환자에게는 해당사항 없음

(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 HDQ16군의 환자들은 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, 그

리고
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 나타났으며 이 효과는 96주까지 유지되었다.
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.
96주차에 HDQ12 및 HDQ16 통합군 환자의 72.4%가 16주 이상의 투여간격을, 44.3%가 20주 이상의 투여간격을, 26.8%가 24주 투여간격을 달성했다.
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 마친 HDQ12-, HDQ16- 및 2Q8-군 환자의 주사 횟수 중앙값(평균)은 각각 7.0(7.0), 6.0(6.0) 및 10.0(9.8) 였다.
96주 투여를 마친 HDQ12-, HDQ16- 및 2Q8-군 환자의 주사 횟수 중앙값(평균)은 각각 9.0(9.5), 8.0(7.8) 및 14.0(13.8) 였다.
156주 투여를 마친 HDQ12- 및 HDQ16-군 환자의 주사 횟수 중앙값(평균)은 각각 13.0 (13.2) 및 11.0 (11.4) 였다.

표 7. 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)	
p-value (4글자 한계 단측 비열등성 검정) [A, B]		0.0003	0.0122	
산술평균 (SD), 관측치	96	8.82 (9.93)	7.50 (9.86)	8.41 (11.10)
LS 평균 (SE) [A]		8.15 (0.63)	6.59 (0.77)	7.70 (0.89)
LS 평균 차이 [A, B] (95% CI)		0.45 (-1.55, 2.45)	-1.11 (-3.27, 1.05)	
Nominal p-value (4글자 한계 단측 비열등성 검정) [A, B]		<0.0001	0.0044	
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%)	
비율 (LOCF)	96	24.5%	19.6%	26.1%
보정된 비율 차이 [B, C] (95% CI)		-1.88% (-10.03%, 6.28%)	-7.07% (-15.94%, 1.80%)	

[A] LS 평균, CI 및 p-value는 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.

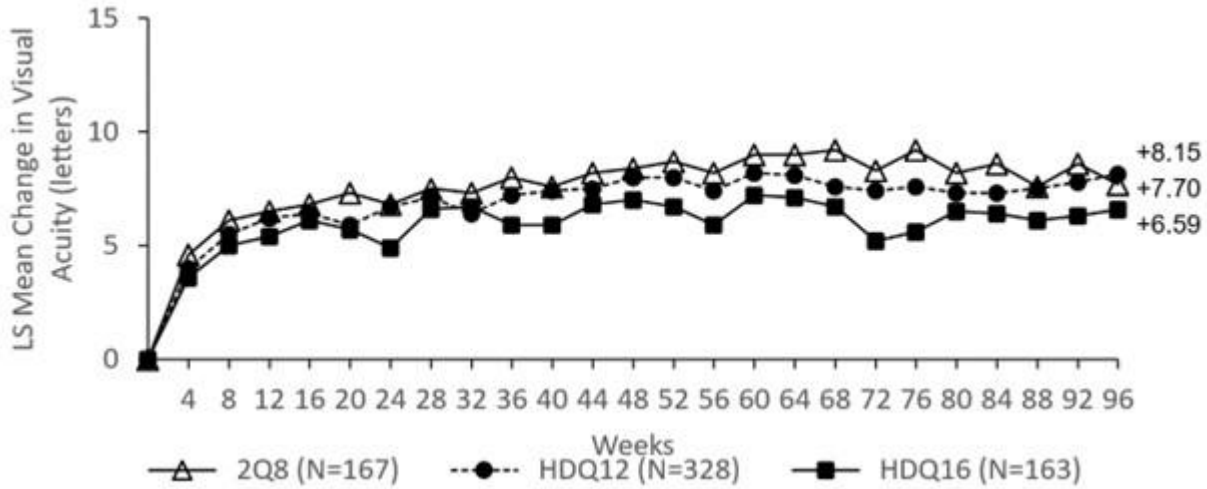
[B] 절대 차이는 각각 아일리아 HDQ12 또는 HDQ16군에서 2Q8-군을 뺀 값이다.

[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
치료 간격은 사전에 지정된 탐색적 방법으로 분석됨

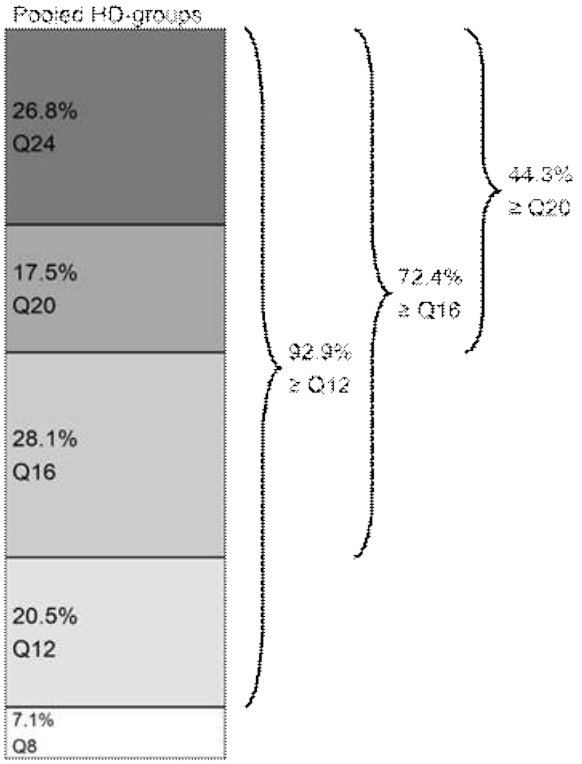
그림 6. PHOTON 임상시험에서 ETDRS 글자 점수로 측정한 베이스라인 대비 96주까지 BCVA의 LS 평균 변화(전체 분석군, FAS)



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.

그림 7. 96주차 최종 의도된 투여 간격



PHOTON 연장 단계 결과

임상시험의 주요 단계가 끝나는 시점인 96주차에, 환자들은 60주, 오픈라벨, 연장 단계에 등록할 수 있었다. 기존에 HDQ12 및 HDQ16군에 배정된 환자 195명이 현재 투여 간격으로 아일리아 8mg을 계속 투여받았다. 시험 시작 시 기존에 2Q8군에 배정된 환자 70명은 12주 투여 간격으로 시작하여 아일리아 8mg으로 전환하였다. 시력 및/또는 해부학적 검사결과에 대한 의사의 판단에 근거하여 투여 간격을 추가로 조정할 수 있었다.

기존에 HDQ12 및 HDQ16군에 배정된 환자에서 아일리아 8mg의 치료 효과는 3년(156주)동안 전반적으로 유지되었다. 156주차에 베이스라인 대비 BCVA의 LS 평균 변화는 +7.2 글자, CRT의 LS 평균 변화는 -192.4 microns 였다.

기존에 2Q8군에 배정된 환자에서 아일리아 8mg의 치료 효과는 유사하였다. 156주차에 베이스라인 대비 BCVA의 LS 평균 변화는 +6.5 글자, CRT의 LS 평균 변화는 -197.4 microns 였다.

아일리아 8mg으로 전환하고 156주차를 완료한 환자의 주사 횟수 중앙값(평균)은 60주의 시험 연장 단계 내에 아일리아 8 mg으로 전환 후 5.0(4.8) 였다.

연장 단계의 전반적인 안전성 프로파일은 주요 단계에서 관찰된 것과 유사했다.

표 8. 156주차 PHOTON 연장 단계 임상시험의 유효성 결과

유효성 결과	HDQ12에서 아일리아 8mg 유지	HDQ16에서 아일리아 8mg 유지	2Q8에서 아일리아 8mg 전환

	(N = 103)	(N = 49)	(N = 70)
베이스라인 대비 BCVA 변화 (LS 평균)	+6.8 글자	+8.1 글자	+6.5 글자
베이스라인 대비 CRT 변화 (LS 평균)	190.3 microns	198.1 microns	197.4 microns
최종 의도된 투여 간격 [A]			
≥12주	85.4%	91.8%	82.8%
≥16주	62.1%	81.6%	50.0%
≥20주	40.8%	63.3%	19.0%
24주	20.4%	42.9%	NA [B]

[A] 156주차 완료한 환자 기준

[B] 연구 설계/연구 기간으로 인해 기존 2Q8군으로 무작위 배정된 환자에게는 해당사항 없음

(3) 망막 정맥 폐색에 의한 황반 부종 (RVO)

이 약의 안전성 및 유효성은 치료 경험이 없는 망막정맥폐색에 의한 황반 부종 환자를 대상으로 한 무작위배정, 다기관, 이중눈가림, 활성 대조 임상시험(QUASAR)에서 평가했다. 3가지 평행 투여군 중 하나에 환자를 1:1:1 비율로 배정했다:

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

② 아일리아 8 mg을 4주 간격으로 5회 초기 주사 후 8주마다 투여(HD/5),

③ 아일리아 2 mg을 4주 간격으로 투여 (2 mg).

HD/3 및 HD/5 군 환자는 시력 및 해부학적 검사결과에 따라 16주 및 24주부터 더 빈번한 투여 요법(4주 간격)으로 이동할 수 있었다. 시력 및 해부학적 기준에 근거하여 HD/3군은 32주부터, HD/5군은 40주부터 투여 간격 연장이 허용되었다.

32주부터 투여 간격이 연장된 경우, 2 mg군 환자는 시력 및 해부학적 검사결과에 따라 40주부터 더 빈번한 투여 요법으로 이동할 수 있었다.

모든 투여군에서 최소 주사 간격은 4주였다.

양측성 질환이 있는 환자는 아일리아 2 mg 또는 다른 항-VEGF 약제를 반대쪽 눈에 투여할 수 있었다.

환자의 연령은 23-95세였으며 평균 65.9세였다.

각각 HD/3군 및 HD/5군에 무작위배정된 환자의 약 57%(168/293) 및 57%(170/298)가 만 65세 이상이었으며 약 26%(76/293) 및 25%(74/298)는 만 75세 이상이었다.

등록된 환자 중 425명(48%)은 CRVO/HRVO, 467명(52%)은 BRVO 였다. 하위유형당 환자의 비율은 투여군 전반에서 유사했다.

1차 유효성 평가변수는 36주차에 ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) 글자 점수로 측정한 베이스라인 대비 최대 교정 시력 (BCVA)의 평균 변화였다.

아일리아 8mg (HD/3 및 HD/5 통합군) 투여는 1차 유효성 평가변수인 '36주차에 ETDRS 글자 점수로 측정한 베이스라인 대비 최대 교정 시력 (BCVA)의 평균 변화'에서 아일리아 2mg 투여 대비 비열등하고 임상적으로 동등한 것으로 나타났다.

또한 아일리아 8mg (HD/3 및 HD/5 통합군) 투여는 2차 유효성 평가변수인 '64주차에 베이스라인 대비 활성 주사 횟수'에서 아일리아 2mg 투여 대비 비열등하고 임

상적으로 동등한 것으로 나타났으며, 각각 3.2회 및 2.2회 적은 주사 횟수를 필요로 했다.

표 9. QUASAR 임상시험의 유효성 결과

유효성 결과	주	아일리아 HD/3 (N = 293)	아일리아 HD/5 (N = 298)	아일리아 2 mg (N = 301)
ETDRS 글자 점수로 측정한 베이스라인 대비 BCVA의 변화 [C]				
산술평균 (SD), 관측치	36	17.0 (11.8)	19.1 (11.2)	17.8 (13.1)
LS 평균 (SE) [A]		17.4 (0.7)	18.3 (0.6)	17.5 (0.7)
LS 평균 차이 [A, B] (95% CI)		-0.1 (-2.0, 1.9)	0.8 (-1.1, 2.7)	
p-value (4글자 한계 단측 비열등성 검정) [A, B]		<0.0001	<0.0001	
산술평균 (SD), 관측치	64	17.3 (12.7)	19.2 (13.0)	17.4 (14.6)
LS 평균 (SE) [A]		17.8 (0.7)	18.1 (0.8)	17.3 (0.8)
LS 평균 차이 [A, B] (95% CI)		0.5 (-1.6, 2.7)	0.7 (-1.5, 2.9)	
CRVO/HRVO [F]				
산술평균 (SD), 관측치	36	16.5 (12.7)	18.6 (12.6)	16.2 (14.7)
LS 평균 (SE) [A]		16.6 (1.1)	17.2 (1.2)	15.9 (1.2)
LS 평균 차이 [A, B] (95% CI)		0.6 (-2.6, 3.9)	1.3 (-2.0, 4.5)	
산술평균 (SD), 관측치	64	16.5 (13.8)	19.0 (14.9)	14.8 (16.8)
LS 평균 (SE) [A]		17.2 (1.2)	17.2 (1.4)	15.2 (1.3)
LS 평균 차이 [A, B]		2.0 (-1.5, 5.6)	2.1 (-1.7, 5.8)	

(95% CI)				
BRVO [F]				
산술평균 (SD), 관측치	36	17.4 (10.9)	19.5 (10.0)	19.4 (11.0)
LS 평균 (SE) [A]		18.3 (0.8)	19.2 (0.7)	19.0 (0.8)
LS 평균 차이 [A, B] (95% CI)		-0.8 (-2.9, 1.4)	0.2 (-1.9, 2.2)	
산술평균 (SD), 관측치	64	18.1 (11.8)	19.3 (11.2)	20.1 (11.4)
LS 평균 (SE) [A]		18.4 (0.9)	18.8 (0.9)	19.6 (0.8)
LS 평균 차이 [A, B] (95% CI)		-1.1 (-3.5, 1.2)	-0.8 (-3.1, 1.5)	
ETDRS 글자점수가 69점 이상인 환자 (약 20/40 Snellen에 해당) [D]				
비율(OC)	36	72.7%	76.2%	67.8%
	64	70.4%	75.4%	70.2%
베이스라인 대비 BCVA에서 15글자 이상 증가한 환자 [D]				
비율(OC)	36	58.8%	64.9%	59.8%
	64	61.7%	67.1%	60.4%
베이스라인 대비 BCVA에서 15글자 이상 감소한 환자 [C]				
비율(OC)	36	1.2%	0.0%	1.5%
	64	1.2%	1.3%	2.4%
황반 중심부에 IRF 및 SRF가 없는 환자 [D]				
비율(OC)	36	81.2%	81.8%	83.7%
	64	76.3%	71.3%	66.0%
활성 주사 횟수				
산술평균 (SD), 관측치 [D]	36	6.1 (0.6)	6.9 (0.5)	8.8 (0.8)
LS 평균 (SE) [E]		6.1 (0.0)	6.9 (0.0)	8.8 (0.0)
LS 평균 차이 [E, B] (95%		-2.7	-1.8	

CI)		(-2.8, -2.6)	(-1.9, -1.7)	
산술평균 (SD), 관측치 [D]	64	8.4 (1.2)	9.4 (1.0)	11.7 (1.6)
LS 평균 (SE) [E]		8.5 (0.1)	9.5 (0.1)	11.7 (0.1)
LS 평균 차이 [E, B] (95% CI)		-3.2 (-3.5, -3.0)	-2.2 (-2.4, -2.0)	
p-value (양측 우월성 검증) [G, B]		<0.0001	<0.0001	

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

[B)] 절대 차이는 각각 아일리아 HD/3 또는 HD/5 군에서 2 mg 군을 뺀 값이다.

[C)] 전체 분석군 (Full Analysis Set)

[D)] 안전성 분석군 (Safety Analysis Set); 개별 시점에 완료자로 간주된 환자

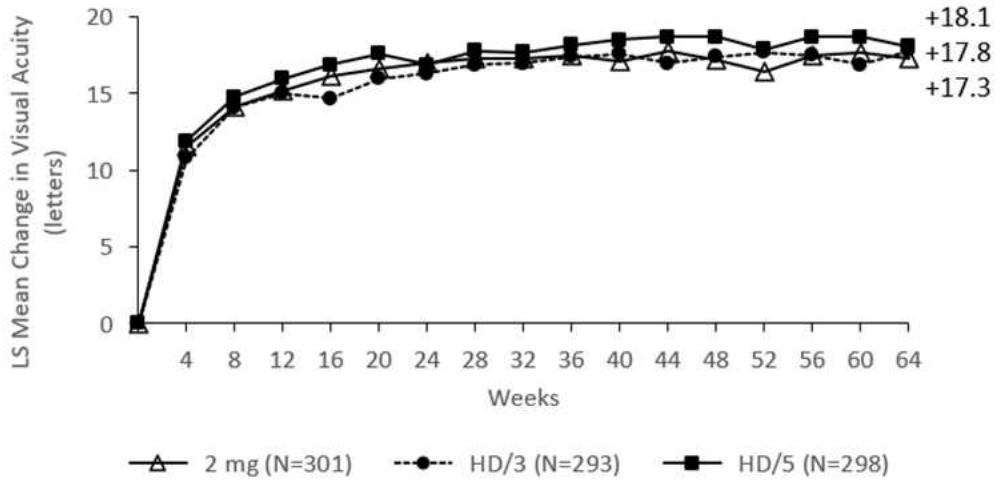
[E)] LS 평균 및 CI는 각 대치된 데이터세트에 베이스라인 BCVA, 베이스라인 황반 중심부 두께(CST), 무작위배정에 사용된 층화 변수(지리적 지역, 범주형 베이스라인 BCVA, RVO 유형)에 대해 보정한 선형 회귀모델을 적용한 다중 대치 절차 및 Rubin의 규칙을 사용한 결과 통합에 근거했다.

[F)] CRVO/HRVO 환자 수는 HD/3, HD/5, 2 mg 투여군에서 각각 134, 139, 152명이었다. BRVO 환자 수는 HD/3, HD/5, 2 mg 투여군에서 각각 159, 159, 149명이었다.

[G)] p-value는 다중 대체(imputation) 절차에 기반하여, 각 대치된 데이터세트에 베이스라인 BCVA, 베이스라인 CST, 무작위배정에 사용된 층화 변수(지리적 지역, 범주형 베이스라인 BCVA, RVO 유형)에 대해 보정한 비모수 순위 공분산 분석을 한 다중 대치 절차 및 Rubin의 규칙을 사용한 결과 통합에 근거했다.

CI: 신뢰구간; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; OC; observed cases, 주요 추정 전략에 따라 중간 사건 발생 후의 데이터는 제외; LS: 최소제곱; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurements; SD: 표준편차; SE: 표준오차

그림 8. QUASAR 임상시험에서 ETDRS 글자 점수로 측정한 베이스라인 대비 64주까지 BCVA의 LS 평균 변화(전체 분석군, FAS)



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

유효성은 전반적으로 64주까지 유지되었다.

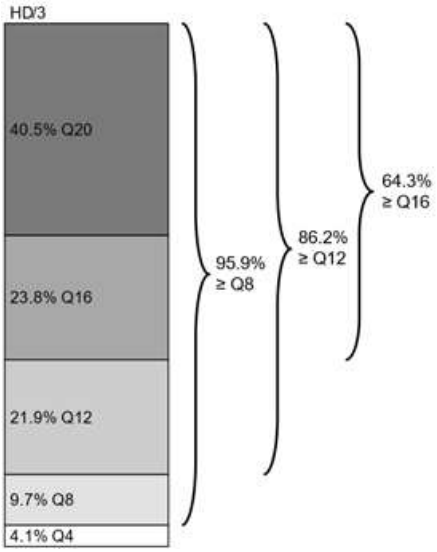
사전 지정된 2차 평가변수인 '8 mg Q8W군에서36주차까지 Q8W로만 투여받은 시험대상자'의 경우, HD/3군 환자 88.5%와 HD/5군 환자 93.4%가 기존에 무작위배정된 투여 간격인 8주를 유지하였고, 시력 및 해부학적 검사결과를 유지하였다.

36주차에 HD/3군 환자 93.9%가 시력 및 해부학적 검사결과를 유지하면서 최종 의도된 투여 간격이 8주 이상이었다.

64주차에 HD/3군 환자 56.1%가 시력 및 해부학적 검사결과를 유지하면서 16주의 투여 간격을 완료했다.

64주차에 HD/3군 환자 40.5%가 시력 및 해부학적 검사결과를 유지하면서 최종 의도된 투여 간격이 20주이었다.

그림 9. 64주차 최종 의도된 투여 간격



약동학적 특성

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 당뇨병성 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 축적비율 1.2), 이후 더 이상의 축적은 관찰되지 않았다.

이 약동학적 결과는 망막정맥폐색에 의한 황반 부종 환자의 데이터와 일치했다.

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 평가되었다. 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.

1.3 허가조건 (변경 항목만 작성)

○ 해당사항 없음

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2025.09.01.	2025.09.02.
보완요청일자	(1차) 2025.11.05. (2차) 2026.02.02.	(1차) 2025.11.03. (2차) 2026.01.29.
보완접수일자	(1차) 2026.01.09. (2차) 2026.02.11.	(1차) 2026.01.12. (2차) 2026.02.12.
최종처리일자	2026.02.26.	2026.02.25.

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

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

구분 \ 제출자료	자료번호																																						비고
	1	2																3						4						5				6		7	8	
		가								나								가			나																		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
제출자료 1.	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○	
제출자료 2.	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	△	×	○	×	○	○	
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	
면제사유	4. 바목, 5. 가목, 다목: 작용기전 및 투여방법이 동일하며 기허가시 제출된 자료로 갈음																																				

○ 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(제조 중에 사용되는 물질에 대한 자료 포함)
      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

라. 발암성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타 독성시험자료

1) 항원성시험

2) 면역독성시험

3) 국소독성시험(국소내성시험 포함)

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. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료(기타 WHO 가이드라인 및 공정서 수재내용 등의 자료 등)

8. 기타 해당 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 이번 신청은 ‘아일리아프리필드시린지8밀리그램(애플리버셉트)’ 및 ‘아일리아주8밀리그램(애플리버셉트)’에서 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항 변경신청 건임.
- 주요 변경 내용은 다음과 같음
  - 새로운 효능·효과인 ‘망막정맥폐쇄성 황반 부종에 의한 시력 손상의 치료(중심망막정맥폐색, 망막분지정맥폐색, 절반망막정맥폐색)’ 추가 및 이와 관련 용법·용량, 사용상의 주의사항 변경
  - 기허가된 적응증인 ‘신생혈관성(습성) 연령 관련 황반 변성의 치료’ 및 ‘당뇨병성 황반 부종에 의한 시력 손상의 치료’의 용법·용량 중 투여간격 변경 및 최종 핵심 임상시험 결과보고서 제출에 따른 사용상의 주의사항 변경

[약어 및 정의]

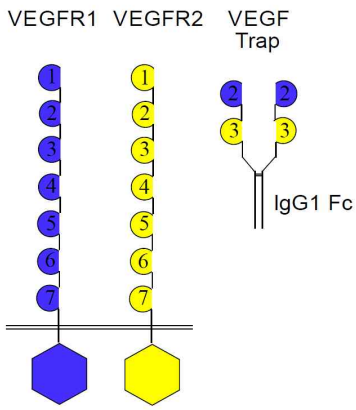
- 신생혈관성 연령 관련 황반 변성(nAMD)
- 당뇨병성 황반 부종(DME)
- 망막 정맥 폐색(RVO)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 아일리아프리필드시린지8밀리그램(애플리버셉트), 아일리아주8밀리그램(애플리버셉트)
- 명칭 : 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



1.2. 기원 및 개발경위

- 효능·효과 변경
  - 적응증 추가(망막정맥폐쇄성 황반 부종에 의한 시력 손상의 치료)
- 용법·용량 변경

- 적응증 추가에 따른 용법·용량 변경
- 신생혈관성(습성) 연령 관련 황반 변성 및 당뇨병성 황반 부종에서 최대 투여간격 변경(20주 → 24주)
- 신생혈관성(습성) 연령 관련 황반 변성 및 당뇨병성 황반 부종에서 최소 투여간격 변경(8주 → 4주)

• 사용상의 주의사항 변경
- 적응증 추가 및 안전성 정보 갱신 등

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

• 망막정맥폐쇄성 황반 부종

RVO(망막정맥폐쇄)는 눈의 망막 혈관에 영향을 미치는 질병으로 인한 시력 상실의 가장 흔한 원인 중 하나이다(Rogers et al. 2010). RVO의 두 가지 주요 유형은 망막에서 혈액을 배출하는 단일 중심 정맥이 막히는 CRVO와, 망막 중심 정맥의 분지 중 하나 이상이 막히는 BRVO이다. 덜 흔한 아형으로는 상반구 또는 하반구에서 나오는 분지가 막히는 HRVO가 있으며, CRVO 및 BRVO의 특징을 공유한다. 모든 아형은 눈에서 정맥 배출 장애를 초래하여 정맥압 상승, 동맥 관류 감소, 망막 허혈을 초래할 수 있다(Brown et al. 2013 ,Korobelnik et al. 2014, Ogura et al. 2014). 망막 비관류의 한 가지 결과는 VEGF 생성의 증가이다(Aiello et al. 1994). RVO가 있는 눈의 수액 내 VEGF 수치는 정상보다 100배 이상 높을 수 있다(Noma et al. 2011). VEGF 발현 증가는 혈관 투과성, 황반 부종, 망막 출혈 및 신생 혈관 형성으로 이어질 수 있다(Brown et al. 2013 ,Korobelnik et al. 2014 ,Ogura et al. 2014). RVO로 인한 중심 황반부 부종 환자는 시력을 잃고 치료하지 않으면 시력 예후가 종종 좋지 않다(Holz et al. 2013).

RVO에 따른 황반부 부종의 병리학에서 VEGF가 수행하는 역할 때문에 VEGF는 치료 전략에서 중요한 약물 표적이 되었다(Ogura et al. 2014, Heier et al. 2014). Aflibercept 2mg를 포함한 IVT 항-VEGF제의 사용이 이 증상에 대한 치료 표준이 되었다.

충족되지 않은 의료적 요구

그러나 현재 사용 가능한 항-VEGF 치료법은 대부분의 환자에게 빈번하고 만성적인 정맥 내 주사를 수반하며, 이는 환자와 보호자에게 상당한 치료 부담을 초래한다. 따라서 기존 표준 치료법(항-VEGF 치료법)과 비교했을 때 유리한 이점/위험 프로파일을 유지하면서도 투여 간격을 연장할 수 있는 새로운 치료법에 대한 상당한 미충족 수요가 여전히 존재한다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

• 사용상의 주의사항 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

• 해당없음

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

• 해당없음

3. 안정성에 관한 자료

• 해당없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음(기허가시 제출된 자료로 갈음)

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당없음(기허가된 아일리아주사(애플리버셉트) 및 아일리아프리필드시린지(애플리버셉트)에 제출된 자료로 갈음)

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출(허가국 : 유럽)

6.2. 임상시험자료집 개요

- PULSAR 임상시험의 156주 최종 임상시험 결과보고서 제출
- PHOTON 임상시험의 156주 최종 임상시험 결과보고서 제출
- RVO 적응증 추가를 위하여 1건의 3상 임상시험(QUASAR) 제출

QUASAR는 승인된 2mg aflibercept 치료와 비교하여 고용량(8mg) aflibercept를 IVT로 투여했을 때의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위, 이중맹검, 3군, 활성 대조 임상시험이다.

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과
[22153] 망막정맥폐색에 따른 황반부종에 대한 Aflibercept 8mg의 유효성 및 안전성을 평가하는 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조, 3상 연구(Randomized, Double-Masked, Active-Controlled, Phase 3 Study of the Efficacy and Safety of Aflibercept 8 mg in Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion)							
3상	22153	이중눈가림, 무작위배정, 활성대조군 임상	망막정맥폐쇄성 황반부종 환자 894명 (1:1:1 배정)	- 2q4군: 2mg을 32주까지 4주간격 투여 - 8q8/3군: 8mg을 4주간격으로 3회 투여 후 8주간격 또는 이상으로 투여 - 8q8/5군: 8mg을 4주간격으로 5회 투여 후 8주간격 또는 이상으로 투여	64주까지의 결과 제출	- 유효성: 베이스라인 대비 36주 시점의 BCVA 수치 변화량 - 안전성	- 일차 유효성 평가변수인 베이스라인 대비 36주차 BCVA 변화량은 4글자 비열등성 한계값을 사용하여 8q8/3 및 8q8/5군을 2q4 군과 비교해 비열등성을 입증함 - 안전성 프로파일은 군간 유사하였음

[22153(QUASAR)]

1) 임상시험 설계

(1) 시험명

망막정맥폐색에 따른 황반부종에 대한 Aflibercept 8mg의 유효성 및 안전성을 평가하는 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조, 3상 연구

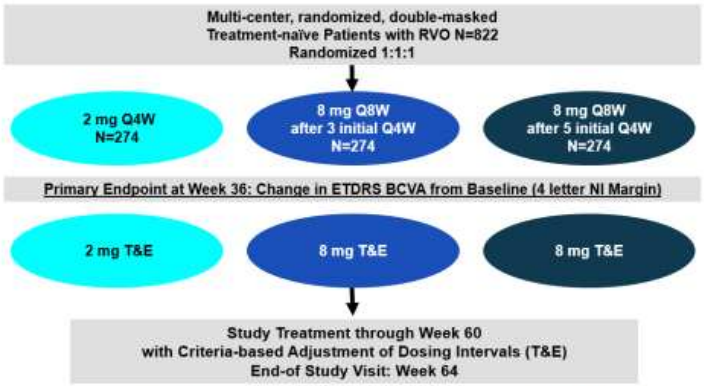
(2) 시험방법

시험대상자는 3개의 평행 치료군에 1:1:1의 비율로 무작위 배정되었습니다. 층화는 치료군 전체에 RVO 아형(BRVO, HRVO 또는 CRVO)이 균등하게 분포되도록 하였습니다.

- 2q4: 32주까지 4분기마다 aflibercept 2mg을 투여하고, 이후 치료 반응에 따라 치료 간격을 조정
- 8q8/3: Aflibercept 8 mg을 3회의 초기 Q4 복용량으로 투여한 후 치료 간격을 Q8로 연장하고 DRM 기준에 따라 간격을 조정 가능(Table 2).
- 8q8/5: Aflibercept 8mg을 5회의 초기 Q4 복용량으로 투여한 후 치료 간격을 Q8로 연장하고 DRM 기준에 따라 간격을 조정 가능(Table 2).

Figure 1 QUASAR: Study flow diagram

Sample sizes as planned in the protocol are given.



BCVA = best-corrected visual acuity, ETDRS = Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study, NI = non-inferiority, Q4W = every 4 weeks, Q8W = every 8 weeks, RVO = retinal vein occlusion, T&E = treat and extend

Table 1 QUASAR: Dosing

Dosing intervals could be adjusted as specified in Table 2.

	Day 1	Wk4	Wk8	Wk12	Wk16	Wk20	Wk24	Wk28	Wk32	Wk36 prim. EP	Wk40	Wk44	Wk48	Wk52	Wk56	Wk60	Wk64 sec. EP
2q4	x	x	x	x	x	x	x	x	x	T&E	----------→						*no injections at Wk 64*
8q8/3	x	x	x	o	x	o	x	o	x	T&E	----------→						
8q8/5	x	x	x	x	x	o	x	o	x	o	x	T&E	----------→				

x = active injectiono = sham injectiongrey shading = reference visit for dose regimen modifications
See Definitions of terms for explanation of treatment groups
prim. EP = primary endpoint, sec. EP = key secondary endpoint, T&E = treat and extend, Wk = week.

Table 2QUASAR: Dose regimen modifications (DRMs)

	Possible start	Criteria
Shortening	2q4:Week 408q8/3:Week 168q8/5:Week 24	• BCVA loss > 5 letters from reference visit* **and** • CST increase > 50 µm from reference visit*
Extending	2q4:Week 328q8/3:Week 328q8/5:Week 40	• BCVA loss < 5 letters from reference visit* **and** • CST < 320 µm (incl. Bruch's membrane)< 300 µm (excl. Bruch's membrane)

* Reference visit2q4:Week 208q8/3:Week 128q8/5:Week 20
See Definitions of terms for explanation of treatment groups
BCVA = best corrected visual acuity, CST = central subfield thickness, DRM = dose regimen modification
Source: Module 5.3.5.1, QUASAR W36 CSR, Section 3

2) 등록된 환자군 정보

(1) 시험 대상자 수

822명을 계획하였으며 총 894명이 무작위 배정됨

- 2q4군 302명, 8q8/3군 294명, 8q8/5군 298명

Table 4-1: Disposition in overall study: Week 36 (all randomized participants)

Number of subjects	2q4	8q8/3	8q8/5	All 8 mg	Total
Randomized, n (%)	302 (100.0%)	294 (100.0%)	298 (100.0%)	592 (100.0%)	894 (100.0%)
Treated, n (%)	301 (99.7%)	293 (99.7%)	298 (100.0%)	591 (99.8%)	892 (99.8%)
Completed study until Week 36, n (%)	287 (95.0%)	278 (94.6%)	273 (91.6%)	551 (93.1%)	838 (93.7%)
Did not complete study until Week 36, n (%)	14 (4.6%)	13 (4.4%)	23 (7.7%)	36 (6.1%)	50 (5.6%)[a]
Primary reason					
Withdrawal by subject	8 (2.6%)	8 (2.7%)	16 (5.4%)	24 (4.1%)	32 (3.6%)
Lost to follow-up	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (0.7%)	6 (0.7%)
Death	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	5 (0.8%)	7 (0.8%)
Adverse event	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)
Protocol deviation	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Physician decision	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)

Table 4-3: Analysis sets at Week 36 (all randomized participants)

	2q4 N=302 (100%)	8q8/3 N=294 (100%)	8q8/5 N=298 (100%)	All 8mg N=592 (100%)	Total N=894 (100%)
Participants valid for FAS, n (%)	301 (99.7%)	293 (99.7%)	298 (100.0%)	591 (99.8%)	892 (99.8%)
Excluded from FAS, n (%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
Study intervention not administered	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
Participants valid for SAF, n (%)	301 (99.7%)	293 (99.7%)	298 (100.0%)	591 (99.8%)	892 (99.8%)
Excluded from SAF, n (%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
Study intervention not administered	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
Participants valid for PKS, n (%)	299 (99.0%)	290 (98.6%)	294 (98.7%)	584 (98.6%)	883 (98.8%)
Excluded from PKS, n (%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	4 (1.3%)	8 (1.4%)	11 (1.2%)
Study intervention not administered	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
No valid PK measurement after first dose	2 (0.7%)	3 (1.0%)	4 (1.3%)	7 (1.2%)	9 (1.0%)

(2) 시험대상군

• 주요 선정기준

- 18세 이상
- 망막정맥폐색(BRVO, HRVO, CRVO)에 따른 황반부종으로, 검진 시점 기준 16주(112일) 이내에 진단된 환자(연구 대상안 기준)
- BCVA 글자 점수 73~24 (20/40 ~ 20/320)인 환자(연구 대상안 기준)
- BCVA 저하가 주로 망막정맥폐색에 기인한 것으로 판단되는 환자(연구 대상안 기준)
- OCT에서 평균 CST가 Bruch's 막을 제외할 경우 ≥300 ㎛, 포함할 경우 ≥320 ㎛ 인 환자(연구 대상안 기준)

• 주요 제외기준

- 연구 대상안에서 BCVA 또는 영상 평가(예: fundus photography, OCT)에 영향을 주는 중요한 눈의 안쪽(media) 혼탁(백내장 포함)
- 연구 대상안에서 백내장 제거 또는 후방 캡슐 결손(스크리닝 전 30일 이전에 yttrium-aluminum-garnet 후방 캡슐 절제술로 인한 경우 제외)
- 치료 중인 녹내장(IOP >25 mmHg) 또는 연구 대상안에서 녹내장 수술 필요성
- 연구 대상안 또는 다른안에서 12주(84일) 이내에 안구 내외 염증/감염(전방 또는 유리체)
- 연구 대상안 또는 다른안에서 안구 외 또는 주위 염증/감염(감염성 눈꺼풀염, 각막염, 강막염, 결막염 포함)

기타 질환

- 검진 또는 베이스라인 시점 기준 혈압 조절 실패(수축기 >160 mmHg 또는 이완기 >95 mmHg)
- 검진 시점 기준 HbA1c >12%인 조절되지 않은 당뇨병
- 검진 시점 또는 베이스라인 시점 기준 24주(168일) 이내 뇌졸중 또는 심근경색 병력
- 연구 대상안에서 다음 약물 또는 절차의 이전 치료:

a. 항혈관신생제(항혈관신생인자/항VEGF 이중 특이성 단클론 항체 포함) 또는 실험적 치료
b. 검진 시점 기준 4주(28일) 이내의 국소 스테로이드 또는 16주(112일) 이내의 안구 내/주위 스테로이드 또는 임플란트 사용
c. 연구 대상안에서 언제든 안구 내/주위 임플란트, 유전자 치료, 또는 세포 치료의 이전 치료
d. 언제든 ocriplasmin 치료
e. 언제든 유리체망막 수술(강막 고정 포함)
f. 검진 시점 기준 12주(84일) 이내의 안구 내 수술(백내장 수술 포함)
g. 망막 레이저 광응고 치료의 이전 치료

기타 임상 연구 경험

- 검진 시점 또는 이전 연구 개입 후 30일 또는 5개 반감기 중 더 긴 기간 이내의 다른 임상 연구 참여(비타민 및 미네랄 제외)

(3) 인구학적 특성/기저질환 특성

3개 치료군은 전체적으로 균형이 잘 잡혔으며, 인구통계학적 특성, 일반 베이스라인 질환 특성, 연구 대상안 베이스라인 질환 특성에서 치료군 간 임상적으로 유의미한 차이는 없었습니다.

- 성별 분포: 남성 52.2%, 여성 47.8%
- 평균 연령: 65.9세(23~95세 범위)
- 인종 분포: 백인 59.2%, 아시아인 32.4%
- 민족: 비히스패닉 또는 비라티노 89.0%

Table 4-4: Demographics and disease characteristics (full analysis set)

	2q4 N = 301 (100%)	8q8/3 N = 293 (100%)	8q8/5 N = 298 (100%)	All 8 mg N = 591 (100%)	Total N = 892 (100%)
Sex, n (%)					
Female	144 (47.8%)	136 (46.4%)	146 (49.0%)	282 (47.7%)	426 (47.8%)
Male	157 (52.2%)	157 (53.6%)	152 (51.0%)	309 (52.3%)	466 (52.2%)
Race, n (%)					
American Indian or Alaska Native	0	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)	2 (0.2%)
Asian	101 (33.6%)	91 (31.1%)	97 (32.6%)	188 (31.8%)	289 (32.4%)
Black or African American	8 (2.7%)	7 (2.4%)	9 (3.0%)	16 (2.7%)	24 (2.7%)
Multiple	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Not reported	13 (4.3%)	22 (7.5%)	11 (3.7%)	33 (5.6%)	46 (5.2%)
White	178 (59.1%)	173 (59.0%)	177 (59.4%)	350 (59.2%)	528 (59.2%)
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino	22 (7.3%)	25 (8.5%)	14 (4.7%)	39 (6.6%)	61 (6.8%)
Not Hispanic or Latino	267 (88.7%)	254 (86.7%)	273 (91.6%)	527 (89.2%)	794 (89.0%)
Not reported	12 (4.0%)	14 (4.8%)	11 (3.7%)	25 (4.2%)	37 (4.1%)
Age at enrollment (years)					
n	301	293	298	591	892
Mean (SD)	65.9 (11.7)	65.8 (11.5)	65.8 (11.5)	65.8 (11.5)	65.9 (11.6)
Median (Min, Max)	67.0 (27, 89)	67.0 (23, 95)	66.0 (38, 92)	67.0 (23, 95)	67.0 (23, 95)
Age group (years), n (%)					
<55	47 (15.6%)	54 (18.4%)	53 (17.8%)	107 (18.1%)	154 (17.3%)
≥55 to <65	78 (25.9%)	71 (24.2%)	75 (25.2%)	146 (24.7%)	224 (25.1%)
≥65 to <75	103 (34.2%)	92 (31.4%)	96 (32.2%)	188 (31.8%)	291 (32.6%)
≥75	73 (24.3%)	76 (25.9%)	74 (24.8%)	150 (25.4%)	223 (25.0%)
Body mass index (kg/m²)					
n	300	291	294	585	885
Mean (SD)	27.40 (5.53)	27.55 (5.11)	27.61 (5.02)	27.58 (5.06)	27.52 (5.22)
Median (Min, Max)	27.00 (14.8, 60.8)	27.00 (16.4, 43.3)	27.10 (14.9, 48.6)	27.00 (14.9, 48.6)	27.00 (14.8, 60.8)
Systolic blood pressure (mmHg)					
n	301	293	298	591	892
Mean (SD)	135.38 (11.45)	135.22 (11.74)	134.76 (11.83)	134.99 (11.78)	135.12 (11.66)
Median (Min, Max)	135.50 (98.0, 160.0)	135.50 (98.0, 158.5)	134.50 (105.5, 177.0)	135.00 (98.0, 177.0)	135.00 (98.0, 177.0)
Diastolic blood pressure (mmHg)					
n	301	293	298	591	892
Mean (SD)	79.36 (7.74)	79.76 (8.16)	79.98 (8.01)	79.87 (8.08)	79.70 (7.97)
Median (Min, Max)	80.50 (57.0, 96.5)	80.00 (53.0, 96.0)	80.50 (56.0, 99.0)	80.50 (53.0, 99.0)	80.50 (53.0, 99.0)

	2q4 N = 301 (100%)	8q8/3 N = 293 (100%)	8q8/5 N = 298 (100%)	All 8 mg N = 591 (100%)	Total N = 892 (100%)
Prior fellow eye treatment, n (%)					
Yes	3 (1.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)	6 (0.7%)
Aflibercept	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	2 (0.2%)
Bevacizumab	2 (0.7%)	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)	4 (0.4%)
Ranibizumab	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)
Medical history of hypertension, n (%)					
Yes	187 (62.1%)	192 (65.5%)	196 (65.8%)	388 (65.7%)	575 (64.5%)
Medical history of diabetes, n (%)					
Yes	61 (20.3%)	53 (18.1%)	52 (17.4%)	105 (17.8%)	166 (18.6%)
Medical history of cerebrovascular disease, n (%)					
Yes	19 (6.3%)	25 (8.5%)	15 (5.0%)	40 (6.8%)	59 (6.6%)
Medical history of ischaemic heart disease, n (%)					
Yes	28 (9.3%)	22 (7.5%)	23 (7.7%)	45 (7.6%)	73 (8.2%)
Medical history of renal impairment, n (%)					
Normal	180 (59.8%)	193 (65.9%)	196 (65.8%)	389 (65.8%)	569 (63.8%)
Mild	94 (31.2%)	75 (25.6%)	76 (25.5%)	151 (25.5%)	245 (27.5%)
Moderate	16 (5.3%)	16 (5.5%)	17 (5.7%)	33 (5.6%)	49 (5.5%)
Severe	3 (1.0%)	3 (1.0%)	5 (1.7%)	8 (1.4%)	11 (1.2%)
Missing	8 (2.7%)	6 (2.0%)	4 (1.3%)	10 (1.7%)	18 (2.0%)
Medical history of hepatic impairment, n (%)					
No	288 (95.7%)	278 (94.9%)	287 (96.3%)	565 (95.6%)	853 (95.6%)
Yes	13 (4.3%)	15 (5.1%)	11 (3.7%)	26 (4.4%)	39 (4.4%)
NEI-VFQ-25 total score					
n	301	293	298	591	892
Mean (SD)	78.979 (15.816)	79.395 (15.014)	78.148 (16.027)	78.766 (15.532)	78.838 (15.620)
Median	82.880	82.420	83.095	82.730	82.840
(Min, Max)	(23.04, 100.00)	(32.33, 100.00)	(21.82, 100.00)	(21.82, 100.00)	(21.82, 100.00)

망막정맥폐색 유형별 진단 비율은 BRVO 52.4%, CRVO 35.7%, HRVO 12.0% 였습니다. 전반적으로, 2q4, 8q8/3 및 8q8/5 그룹은 연구 대상안의 특정 베이스라인 질환 특성에 대해 균형 있게 분포되었습니다. (Table 4-5 참조)

모든 치료 그룹을 통한 ETDRS letter score 평균 BCVA는 54.9 (13.8) letters였으며, ETDRS letter score <60 letters를 가진 참가자는 55.7%, ≥60 letters를 가진 참가자는 44.3%였습니다.

모든 치료 그룹을 통한 베이스라인 연구 대상안의 안압 평균값은 14.7 (3.1) mmHg였으며, CST 평균값은 628.8 (228.5) μm 였습니다.

다음과 같은 치료 그룹 간 차이점(>5%)이 관찰되었습니다:

- CRVO 유형은 2q4 그룹(38.9%)에서 8q8/3 및 8q8/5 그룹(33.8% 및 34.2%)보다 reading center 평가에 따라 약간 더 흔했습니다. 그러나 RVO 유형은 무작위배정 시 조사자 평가를 사용한 계층 할당에서 모든 치료 그룹 간 균형 있게 분포되었습니다.
- 모든 치료 그룹의 대부분의 참가자는 FA 검사에서 perifoveal 및 parafoveal 허혈을 보였지만, 2q4 그룹(59.1%)에서 All 8 mg 그룹(65.0%)보다 약간 적었습니다.
- 베이스라인 CST 값은 2q4 그룹(651.0 μm) 에서 8q8/3 및 8q8/5 그룹 (626.1 및 609.2 μm) 보다 약간

높았습니다.

Table 4-5: Baseline disease characteristics of the study eye (full analysis set)

	2q4 N = 301 (100%)	8q8/3 N = 293 (100%)	8q8/5 N = 298 (100%)	All 8 mg N = 591 (100%)	Total N = 892 (100%)
RVO type[a]					
BRVO	149 (49.5%)	159 (54.3%)	159 (53.4%)	318 (53.8%)	467 (52.4%)
CRVO	117 (38.9%)	99 (33.8%)	102 (34.2%)	201 (34.0%)	318 (35.7%)
HRVO	35 (11.6%)	35 (11.9%)	37 (12.4%)	72 (12.2%)	107 (12.0%)
RVO Type (used for stratified randomization)[b]					
BRVO	174 (57.8%)	172 (58.7%)	175 (58.7%)	347 (58.7%)	521 (58.4%)
CRVO / HRVO	127 (42.2%)	121 (41.3%)	123 (41.3%)	244 (41.3%)	371 (41.6%)
BCVA (ETDRS letters score)					
n	301	293	298	591	892
Mean (SD)	54.1 (14.3)	55.2 (13.6)	55.4 (13.4)	55.3 (13.5)	54.9 (13.8)
Median (min, max)	58.0 (24, 73)	57.0 (24, 73)	58.0 (18, 74)	58.0 (18, 74)	58.0 (18, 74)
Categorized BCVA (ETDRS letters score), n (%)					
<60	166 (55.1%)	163 (55.6%)	168 (56.4%)	331 (56.0%)	497 (55.7%)
≥60	135 (44.9%)	130 (44.4%)	130 (43.6%)	260 (44.0%)	395 (44.3%)
Intraocular pressure (mmHg)					
n	301	293	298	591	892
Mean (SD)	14.6 (3.1)	14.7 (3.1)	14.7 (3.0)	14.7 (3.1)	14.7 (3.1)
Median (min, max)	14.0 (6, 24)	15.0 (7, 24)	14.0 (7, 26)	15.0 (7, 26)	14.5 (6, 26)
CST (μm)					
n	300	293	298	591	891
Mean (SD)	651.0 (240.0)	626.1 (230.2)	609.2 (213.3)	617.6 (221.8)	628.8 (228.5)
Median (min, max)	603.5 (302, 1601)	575.0 (272, 1499)	569.0 (268, 1424)	574.0 (268, 1499)	581.0 (268, 1601)
Presence of perifoveal and parafoveal ischemia by FA, n (%)					
No	72 (23.9%)	56 (19.1%)	62 (20.8%)	118 (20.0%)	190 (21.3%)
Yes	178 (59.1%)	199 (67.9%)	185 (62.1%)	384 (65.0%)	562 (63.0%)
undetermined	28 (9.3%)	24 (8.2%)	29 (9.7%)	53 (9.0%)	81 (9.1%)
missing	23 (7.6%)	14 (4.8%)	22 (7.4%)	36 (6.1%)	59 (6.6%)
Total area of macular ischemia (not considering the FAZ) by FA (mm^2)					
n	257	247	250	497	754
Mean (SD)	4.204 (4.804)	4.681 (4.831)	4.643 (4.909)	4.662 (4.866)	4.506 (4.847)
Median (min, max)	2.900 (0.00, 28.08)	3.910 (0.00, 26.86)	3.255 (0.00, 24.20)	3.810 (0.00, 26.86)	3.300 (0.00, 28.08)
Presence of retinal areas of non-perfusion outside the macula by FA, n (%)					
No	72 (23.9%)	67 (22.9%)	64 (21.5%)	131 (22.2%)	203 (22.8%)
Yes	189 (62.8%)	197 (67.2%)	193 (64.8%)	390 (66.0%)	579 (64.9%)
undetermined	27 (9.0%)	18 (6.1%)	28 (9.4%)	46 (7.8%)	73 (8.2%)
missing	13 (4.3%)	11 (3.8%)	13 (4.4%)	24 (4.1%)	37 (4.1%)

3) 시험목적

이 임상시험의 일차 목적은 RVO에 이차적인 황반부종(BRVO, HRVO 또는 CRVO) 치료 경험이 없는 시험대상자를 대상으로 애플리버셉트 2 mg 대비 HD 애플리버셉트의 유효성(베이스라인 대비 BCVA의 변화로 비열등성을 평가), 안전성 및 내약성을 조사하는 것이었습니다.

4) 평가변수

일차 유효성 평가변수는 36주차 ETDRS 글자 점수로 측정한 BCVA의 베이스라인 대비 변화이며 주요 보조 유효성 평가변수는 베이스라인부터 64주까지의 활성 주사 횟수였습니다.

Objectives	Endpoints
Primary	
• To determine if treatment with aflibercept 8 mg Q8 provides non-inferior BCVA change compared to aflibercept 2 mg Q4	**Primary Endpoint:** • Change from baseline in BCVA measured by the ETDRS letter score at Week 36
Secondary - Efficacy	
• To determine if treatment with aflibercept 8 mg Q8 requires less injections compared to aflibercept 2 mg Q4	**Key Secondary Endpoint:** • Number of active injections from baseline to Week 64[1] **Secondary Endpoint:** • Number of active injections from baseline to Week 36
• To determine the effect of aflibercept 8 mg Q8 compared to aflibercept 2 mg Q4 on other visual and anatomic measures of response	**Secondary Endpoints:** • Change from baseline in BCVA measured by the ETDRS letter score at Week 44[2] • Change from baseline in BCVA measured by the ETDRS letter score at Week 64 • Participant gaining at least 15 letters in BCVA from baseline at Weeks 36 and 64 • Participant achieving an ETDRS letter score of at least 69 (approximate 20/40 Snellen equivalent) at Weeks 36 and 64 • Participant having no IRF and no SRF in the center subfield at Weeks 36 and 64 • Change from baseline in CST at Weeks 36 and 64
• To assess the efficacy of aflibercept 8 mg Q8 compared to aflibercept 2 mg aflibercept Q4 on vision-related QoL	• Change from baseline in NEI-VFQ-25 total score at Weeks 36 and 64
Secondary - Safety	
• To evaluate the safety of aflibercept 8 mg Q8 compared to aflibercept 2 mg aflibercept Q4	• Occurrence of TEAEs and SAEs through Weeks 36 and 64
Secondary - Other	
• To evaluate duration of effect of aflibercept 8 mg Q8 compared to aflibercept 2 mg aflibercept Q4	• Participants dosed only Q8 through Week 36 in the 8 mg Q8 group • Participant having last treatment interval ≥12 or of 16 weeks at Week 64 • Participant having next intended interval ≥12, ≥16 or of 20 weeks at Week 64
• To evaluate the PK of aflibercept 8 mg Q8 compared to aflibercept 2 mg aflibercept Q4	• Systemic exposure to aflibercept as assessed by plasma concentrations of free, adjusted bound and total aflibercept from baseline through Weeks 36 and 64

5) 통계분석방법

(1) 대상자 수 설정

대상자 수 계산은 주 유효성 추정량 및 그 평가변수인 베이스라인 대비 ETDRS letter score로 측정된 36주차 BCVA 변화량에 기반합니다. 8 mg/5 그룹과 2 mg 그룹에 대한 대상자 수는 다음 가정하에 계산되었습니다.

- 베이스라인 대비 BCVA letter score의 변화량은 정규 분포를 따릅니다.
- 8 mg/5 그룹과 2 mg 그룹 간 평균 BCVA 변화량의 진정한 차이는 0 letter입니다.
- 표준 편차는 두 치료 그룹 모두에서 12.5입니다(통합된 GALILEO 및 COPERNICUS 데이터 분석에 기반).

8 mg/3 그룹과 2 mg 그룹에 대한 유사한 가정도 적용되었습니다. 그룹당 246명의 평가 가능한 대상자는 계층적 순서의 첫 번째 및 두 번째 검정 문제에서 가설을 기각하는 데 약 90%의 검정력을 제공하며, 1-sided t-test에서 유의 수준은 0.025입니다.

36주차(주 종점)의 약 10%의 참가자가 탈락할 것으로 예상됩니다. 따라서 각 그룹당 약 274명의 참가자가 무작위 배정되어 총 약 822명의 참가자가 필요합니다.

BRVO 및 CRVO/HRVO에 대한 탐색적 하위군 분석을 용이하게 하기위해, 각 RVO 유형(CRVO 또는

HRVO vs. BRVO)별 최소 40%의 참가자, 즉 329명의 참가자가 무작위 배정될 예정입니다. 이 샘플 크기로, 8 mg aflibercept와 2 mg aflibercept의 차이 95% CI가 각 하위군에서 5 letters의 마진을 배제할 확률은 약 90%(위 가정 하)에 달합니다.

<비열등성 마진(4글자) 설정의 타당성>

본 연구에서는 ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) letter score를 사용하여 BCVA(최적 교정 시력)를 측정합니다. ETDRS 차트는 14줄의 decreasing size letters로 구성되며, 각 줄에는 5개의 동일한 크기의 letters가 포함됩니다. 3줄마다 시각 각이 2배 감소하므로, 5 letters(1줄) 미만의 ETDRS 점수 차이는 임상적으로 의미가 없음으로 간주됩니다. 따라서, 4 letters NI 마진은 aflibercept 8 mg 프로그램의 다른 지표에서도 이미 승인된 바 있습니다.

(2) 통계적 방법

주요 분석은 FAS (Full Analysis Set)를 사용하여 수행될 것입니다. 참가자들은 DRM(용량 조정 기준) 기준에 따른 용량 간격의 수정 여부에 관계없이 원래 무작위 배정된 개입 그룹 내에서 분석될 것입니다.

주요 유효성 평가 변수에 대한 분석을 위해, 베이스라인 BCVA 측정치를 공변량으로 하고, 치료 그룹(2q4 vs 8q8/3 vs 8q8/5), 방문 횟수(36주까지), 그리고 계층화 변수(지역[일본 vs APAC vs 유럽 vs 미국], 베이스라인 BCVA 범주화[<60 vs ≥60], RVO 유형[CRVO/HRVO vs BRVO])를 고정 요인으로 하는 반복 측정용 혼합 모델(MMRM)이 사용될 예정입니다. 또한 베이스라인과 방문(36주까지) 간 및 치료와 방문(36주까지) 간의 상호작용이 포함될 예정입니다.

주요 추정량 및 치료 중단과 같은 중도 사건에 대한 접근 방식에 따라, 결측된 BCVA(최적 교정 시력) 측정치는 명시적으로 보간(imputation)되지 않을 것입니다. 대신, 결측된 BCVA 측정치는 Missing at Random(MAR)으로 가정하고, MMRM(반복 측정용 혼합 모델)이 결측 데이터를 고려하여 치료 효과에 대한 더 견고한 추정치를 제공할 것입니다.

요약 표에는 각 치료 그룹의 참가자 수, 최소제곱 평균(Least-Square Mean, LSmean) 변화량(범주형 공변량은 관찰된 값으로 가중치 적용), (비조정) 평균 변화량 및 표준편차(SD), 베이스라인 평균이 포함될 것입니다. 비열등성 및 우월성 테스트를 위해 LSmean 변화량으로 표현된 추정치, 검정 통계량, 자유도, 및 해당 p-값이 제시될 것입니다. 또한, 양측 95% 신뢰 구간이 제공될 것입니다.

6) 유효성 결과

- 일차 유효성 평가변수인 36주차 베이스라인 대비 BCVA 변화량은 4글자 비열등성 한계값을 사용하여 8q8/3 및 8q8/5군은 2q4 군과 비교해 비열등성을 보였습니다. 일차 유효성 평가변수 결과의 견고성은 보완 분석 및 민감도 분석에 의해 뒷받침되었습니다.
- 36주차에 평가된 추가 유효성 평가변수 및 탐색적 유효성 평가변수는 HD 그룹 및 2q4 그룹에서 유사한 결과를 보였으며, 이는 시각 및 해부학적 반응 측정(BCVA에서 5, 10, 또는 15글자 이상 증가한 참가자 비율, ETDRS 글자 점수가 69 이상인 참가자, 중심 하부영역에 망막 유체 없는 참가자, 36주간 지속된 유체 없는 망막; 베이스라인 대비 CST 변화량, 망막 허혈 영역 변화량, 형광색소 누출 영역 변화량)과 시각 관련 삶의 질 측정(베이스라인 대비 NEI-VFQ-25 총점 변화량)을 포함했습니다.
- HD aflibercept는 평균 6.1회 및 6.9회(8q8/3 및 8q8/5 그룹 각각) 만으로도 2mg aflibercept 8.8회 주사와 유사한 효과를 나타냈습니다.
- 일차 유효성 평가변수의 탐색적 하위군 분석은 BRVO 및 CRVO/HRVO로 진단된 망막 부종을 가진 참가자 간에 임상적으로 중요한 차이를 드러내지 않았습니다. 전반적으로 RVO 유형 하위군에서 유효성 결과는 전체 인구의 결과와 일치했습니다.
- 베이스라인 BCVA, 등록 시 연령, 성별, 지리적 지역, 민족, 인종, 베이스라인 CST에 따른 일차 유효성 평가변수의 다른 하위군 분석은 설명 수준에서 수행되었으며, 하위군 분석 또는 전체 인구와의 분석

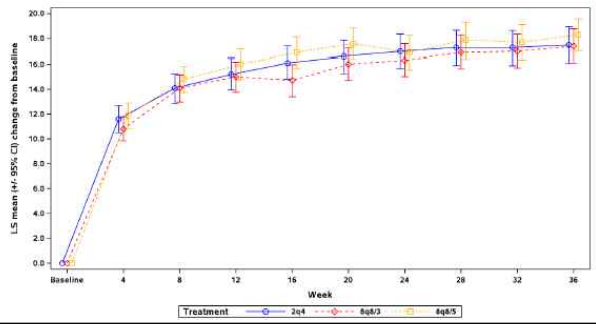
에서 임상적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았습니다.

일차 유효성 평가변수 : 베이스라인 대비 36주 시점의 ETDRS letter score 변화
일차 유효성 평가변수인 36주차 베이스라인 대비 BCVA 변화량은 4글자 비열등성 한계값을 사용하여 8q8/3 및 8q8/5군은 2q4 군과 비교해 비열등성을 보였습니다. 36주차 베이스라인 대비 BCVA의 최소제곱(LS) 평균 변화량은 17.4글자(8q8/3) 및 18.3글자(8q8/5)였으며, 2q4 그룹에서는 17.5글자였습니다.
Week 36 베이스라인 대비 BCVA LS 평균 변화량 차이(95% CI 포함)는 8q8/3 vs. 2q4에서 -0.1 (-2.0, 1.9) letters, 8q8/5 vs. 2q4에서 0.8 (-1.1, 2.7) letters였습니다. 4 letters 마진에서의 비열등성 검정 p-value는 8q8/5 vs. 2q4(계층적 검정 절차의 통계적 가설 1) 및 8q8/3 vs. 2q4(계층적 검정 절차의 통계적 가설 2) 모두 <0.0001였습니다.

Table 5-1: Change from baseline in BCVA measured by the ETDRS letter score at Week 36 in the study eye, MMRM (full analysis set)

	2q4 N = 301	8q8/3 N = 293	8q8/5 N = 298
Baseline mean [a]	54.1	55.2	55.4
Number of participants with Week 36 data (included/excluded due to ICE)	264/17	260/12	248/18
Arithmetic mean (SD) change from baseline [a]	17.8 (13.1)	17.0 (11.8)	19.1 (11.2)
LS mean (SE) change from baseline	17.5 (0.7)	17.4 (0.7)	18.3 (0.6)
Contrast [b]		8q8/3 -2q4	8q8/5 -2q4
Estimate for contrast and two-sided 95% CI [c]		-0.1 (-2.0, 1.9)	0.8 (-1.1, 2.7)
p-value of one-sided test for non-inferiority at a margin of 4 letters		<.0001	<.0001

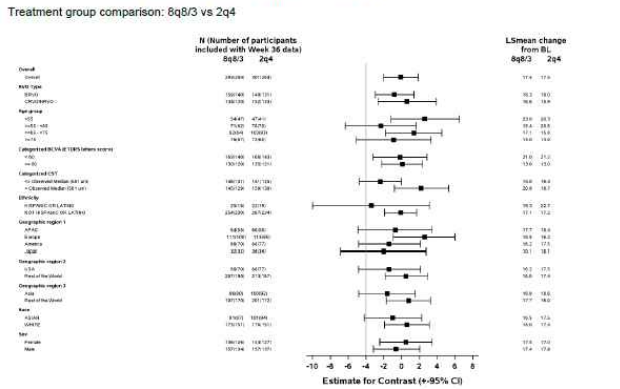
Figure 5-1: LS mean change from baseline in BCVA measured by the ETDRS letter score in study eye by visit through Week 36, MMRM (full analysis set)

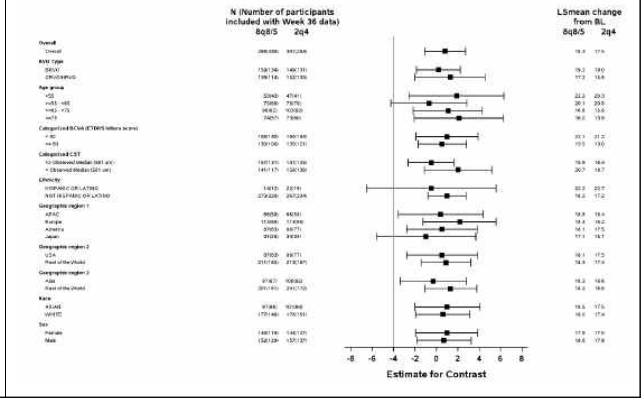


• 민감도 분석
일차 유효성 평가변수에 대한 민감도 분석은 LOCF (Last Observation Carried Forward) 기반 자료 및 MAR (Missing at Random) 가정 하의 MI (Multiple Imputation) 적용하여 수행되었습니다. 이러한 민감도 분석 결과는 FAS에서 MMRM을 사용한 주요 분석 결과와 일치했습니다.

• 하위군 분석
사전 정의된 다양한 하위군에서 일차 유효성 평가변수의 분석 결과는 전체 결과와 일치했습니다.
치료군별 하위군 분석

Figure 5-3 Forest plot: Change from baseline in BCVA measured by the ETDRS letter score by subgroups at Week 36 (full analysis set)





RVO 유형별 분석
다양한 RVO 유형 간에 중대한 차이는 관찰되지 않았습니다. BRVO 참가자에서 Week 36 베이스라인 대

비 BCVA의 ETDRS 글자 점수 LS 평균 변화량은 2q4, 8q8/3 및 8q8/5 그룹에서 각각 19.0, 18.3 및 19.2 글자로 나타났으며, CRVO/HRVO 참가자에서는 각각 15.9, 16.6 및 17.2 글자로 나타났습니다.

Table 5-8: Change from baseline in BCVA measured by the ETDRS letter score at Week 36, MMRM by RVO Type (full analysis set)

RVO Type	BRVO			CRVO/HRVO		
	2q4 N = 149	8q8/3 N = 159	8q8/5 N = 159	2q4 N = 152	8q8/3 N = 134	8q8/5 N = 139
Baseline mean [a]	57.3	58.6	58.5	51.0	51.3	51.8
Number of participants with Week 36 data (included/excluded due to ICE)	131/8	140/5	134/11	133/9	120/7	114/7
Arithmetic mean (SD) change from baseline [a]	19.4 (11.0)	17.4 (10.9)	19.5 (10.0)	16.2 (14.7)	16.5 (12.7)	18.6 (12.6)
LS mean (SE) change from baseline	19.0 (0.8)	18.3 (0.8)	19.2 (0.7)	15.9 (1.2)	16.6 (1.1)	17.2 (1.2)
Contrast [b]		8q8/3 - 2q4	8q8/5 - 2q4		8q8/3 - 2q4	8q8/5 - 2q4
Estimate for contrast and two-sided 95% CI [c]		-0.8 (-2.9, 1.4)	0.2 (-1.9, 2.2)		0.6 (-2.6, 3.9)	1.3 (-2.0, 4.5)
Nominal p-value of one-sided test for non-inferiority at a margin of 4 letters		0.0018	<.0001		0.0027	0.0008

이차 유효성 평가변수

① 베이스라인부터 Week 36까지의 활성 주사 횟수

8q8/3 및 8q8/5 그룹에는 2q4 그룹(8.8회 활성 주사)에 비해 유의하게 적은 활성 주사가 투여되었습니다(각각 6.1회 및 6.9회).

Table 5-2: Number of active injections from baseline to Week 36, Main Analysis (full analysis set)

	2q4 (N=301)	8q8/3 (N=293)	8q8/5 (N=298)
LS mean (SE) number of active injections	8.8 (0.0)	6.1 (0.0)	6.9 (0.0)
Contrast [a]		8q8/3 - 2q4	8q8/5 - 2q4
Estimate for contrast and two-sided 95% CI [a]		-2.7 (-2.8, -2.6)	-1.8 (-1.9, -1.7)
p-value [b]		<.0001	<.0001

② 베이스라인 대비 Week 36에서 BCVA가 15글자 이상 증가한 대상자

베이스라인 대비 Week 36에서 BCVA가 15글자 이상 증가한 참가자의 비율은 2q4 및 8q8/3 그룹에서 유사했습니다(각각 59.8% 및 58.8%) 그리고 8q8/5 치료 그룹에서 약간 높았습니다(64.9%); 치료 그룹 간 작은 수치적 차이는 임상적으로 의미가 없었습니다.

Table 5-3: Proportion of participants gaining at least 15 letters in BCVA from baseline at Week 36, OC excluding values after ICE (full analysis set)

Visual and anatomic measures	2q4 N=301 Num/Den (%)	8q8/3 N=293 Num/Den (%)	8q8/5 N=298 Num/Den (%)
Participants who gained at least 15 letters	158/264 (59.8%)	153/260 (58.8%)	161/248 (64.9%)

ICE = intercurrent events; IRF = intraretinal fluid; OC = observed cases; SRF = subretinal fluid

③ 베이스라인 대비 Week 36에서 ETDRS letter score 69 이상 달성한 대상자

Week 36에 ETDRS letter score 69자 이상을 달성한 참가자 비율은 8q8/3 그룹 72.7%, 8q8/5 그룹 76.2%, 2q4 그룹 67.8% 였습니다.

Table 5-4: Proportion of participants achieving ETDRS letter score of at least 69 at Week 36, OC excluding values after ICE (full analysis set)

Visual and anatomic measures	2q4 N=301 Num/Den (%)	8q8/3 N=293 Num/Den (%)	8q8/5 N=298 Num/Den (%)
Participants who achieved letter score of at least 69 letters	179/264 (67.8%)	189/260 (72.7%)	189/248 (76.2%)

④ 베이스라인 대비 Week 36에서 중심 하부영역에 IRF 및 SRF가 없는 대상자

Week 36에서 중심 하부영역에 망막 유체(IRF 및 SRF)가 없는 대상자의 비율은 높았습니다(>80%). 그리고 3개 치료 그룹 간 유사했습니다; 치료 그룹 간 작은 수치적 차이는 임상적으로 의미가 없었습니다.

Table 5-5: Proportion of participants having no retinal fluid in the central subfield at Week 36, OC excluding values after ICE (full analysis set)

Visual and anatomic measures	2q4 N=301 Num/Den (%)	8q8/3 N=293 Num/Den (%)	8q8/5 N=298 Num/Den (%)
Participants with no IRF and no SRF in central subfield	221/264 (83.7%)	211/260 (81.2%)	202/247 (81.8%)

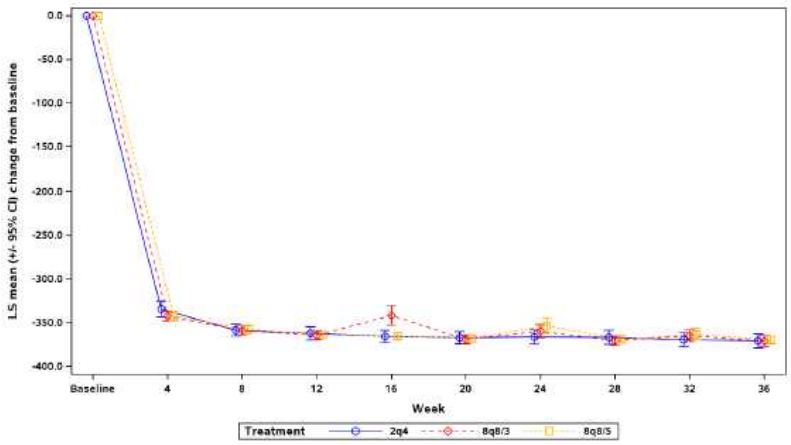
⑤ 36주 시점의 베이스라인 대비 CST 변화

모든 군에서 Week 36에 베이스라인 대비 유사한 LS 평균 감소량이 관찰되었습니다(2q4: -370.8 μm, 8q8/3: -370.9 μm, 8q8/5: -369.5 μm). FAS에서 MMRM을 기반으로 한 베이스라인 대비 Week 36 CST의 LS 평균 변화량 차이(95% CI)는 적었습니다.

Table 5-6: Change from baseline in CST (μm) at Week 36, MMRM (full analysis set)

	2q4 N = 301	8q8/3 N = 293	8q8/5 N = 298
Baseline mean [a]	651.0	626.1	609.2
Number of participants with Week 36 data (included/excluded due to ICE)	262/17	260/11	247/18
Arithmetic mean (SD) change from baseline [a]	-397.3 (257.7)	-365.9 (239.9)	-351.0 (225.4)
LS mean (SE) change from baseline	-370.8 (3.9)	-370.9 (3.1)	-369.5 (2.3)
Contrast [b]		8q8/3 - 2q4	8q8/5 - 2q4
Estimate for contrast and two- sided 95% CI [c]		-0.1 (-10.0, 9.8)	1.2 (-7.7, 10.2)
P-value [d]		0.9804	0.7863

Figure 5-2: Least-squares mean change from baseline in CST (um) by visit, MMRM (full analysis set)



⑥ 베이스라인 대비 Week 36 NEI-VFQ-25* 총점 변화량

* NEI-VFQ-25 : National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25의 약자로, 미국 국립안과연구소(NEI)에서 개발한 시각 기능 평가 도구입니다. 이 질문지는 환자의 일상생활에서 시각 기능이 어떻게 영향을 미치는지 평가하기 위해 설계되었습니다. 25개의 질문으로 구성되어 있으며, 총점은 0~100점 범위로, 높은 점수는 더 나은 시각 기능과 삶의 질을 의미합니다.

3개 치료 그룹의 베이스라인 평균 NEI-VFQ-25 총점은 유사했으며, 78.15에서 79.39까지 범위를 보였습니다. 모든 그룹에서 Week 36에 베이스라인 대비 평균 증가량이 관찰되었으며, 치료 그룹 간 일반적으로 작은 수치적 차이는 임상적으로 의미 있는 것으로 고려되지 않았습니다.

Table 5-7: Change from baseline in NEI-VFQ-25 total score at Week 36, ANCOVA (full analysis set)

	2q4 N = 301	8q8/3 N = 293	8q8/5 N = 298
Baseline mean [a]	78.98	79.39	78.15
Number of participants with Week 36 data (included/excluded due to ICE)	263/17	259/12	249/17
Arithmetic mean (SD) change from baseline [b]	6.00 (13.03)	5.65 (11.37)	7.32 (12.50)
LS mean (SE) change from baseline	6.27 (0.67)	5.91 (0.61)	6.92 (0.63)
Contrast		8q8/3 - 2q4	8q8/5 - 2q4
Estimate for contrast and two- sided 95% CI [c]		-0.36 (-2.1, 1.40)	0.65 (-1.2, 2.45)
P-value [d]		0.6869	0.4792

⑦ 베이스라인부터 Week 36까지 Q8로만 투여받은 대상자

All 8 mg 그룹 중 총 501명(90.9%)이 Week 36까지 8주 간격(Q8) 투여를 유지하며 시각 및 해부학적 결과를 유지했습니다.

7) 안전성 결과

(1) 노출

Table 4-8: Exposure to study intervention in the study eye through Week 36 (safety analysis set)

	2q4 N = 301 (100%)	8q8/3 N = 293 (100%)	8q8/5 N = 298 (100%)	All 8 mg N = 591 (100%)
Total number of active injections, n	2564	1746	1991	3737
Total number of sham injections, n	0	789	524	1313
Number of active injections, n (%)				
1	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (0.7%)
2	2 (0.7%)	1 (0.3%)	5 (1.7%)	6 (1.0%)
3	6 (2.0%)	3 (1.0%)	4 (1.3%)	7 (1.2%)
4	2 (0.7%)	5 (1.7%)	3 (1.0%)	8 (1.4%)
5	4 (1.3%)	17 (5.8%)	12 (4.0%)	29 (4.9%)
6	4 (1.3%)	241 (82.3%)	19 (6.4%)	260 (44.0%)
7	7 (2.3%)	10 (3.4%)	243 (81.5%)	253 (42.8%)
8	27 (9.0%)	14 (4.8%)	10 (3.4%)	24 (4.1%)
9	247 (82.1%)	0	0	0
Number of active injections				
n	301	293	298	591
Mean (SD)	8.5 (1.4)	6.0 (0.8)	6.7 (1.1)	6.3 (1.0)
Median (min, max)	9.0 (1, 9)	6.0 (1, 8)	7.0 (1, 8)	6.0 (1, 8)
Number of sham injections, n (%)				
0	301 (100.0%)	5 (1.7%)	21 (7.0%)	26 (4.4%)
1	0	23 (7.8%)	30 (10.1%)	53 (9.0%)
2	0	29 (9.9%)	247 (82.9%)	276 (46.7%)
3	0	236 (80.5%)	0	236 (39.9%)
Number of sham injections				
n	301	293	298	591
Mean (SD)	0.0 (0.0)	2.7 (0.7)	1.8 (0.6)	2.2 (0.8)
Median (min, max)	0.0 (0, 0)	3.0 (0, 3)	2.0 (0, 2)	2.0 (0, 3)
Total amount of active study drug (mg)				
n	301	293	298	591
Mean (SD)	17.0 (2.8)	47.6 (6.6)	53.4 (8.5)	50.5 (8.2)
Median (min, max)	18.0 (2, 18)	48.0 (8, 64)	56.0 (8, 64)	48.0 (8, 64)
Duration of treatment (weeks)				
n	301	293	298	591
Mean (SD)	34.78 (5.20)	35.23 (4.18)	34.32 (5.87)	34.77 (5.12)
Median (min, max)	36.00 (4.0, 39.1)	36.00 (4.0, 42.1)	36.00 (4.0, 38.0)	36.00 (4.0, 42.1)

36주차까지의 평균 활성 주사 횟수(SAF 인구 기준)는 2q4 치료군 8.5회, 8q8/3 치료군 6.0회, 8q8/5 치료군 6.7회 였습니다. 36주차 완료자(838명) 기준 평균 활성 주사 횟수는 2q4 치료군 8.8회, 8q8/3 치료군 6.1회, 8q8/5 치료군 6.9회 였습니다.

Table 4-9: Proportion of participants with specific treatment intervals through Week 36 (safety analysis set; only participants considered as completers for Week 36)

	2q4 N = 287 (100%)	8q8/3 N = 278 (100%)	8q8/5 N = 273 (100%)	All 8 mg N = 551 (100%)
Participants with Q8 or longer dosing interval through Week 36 [a]		246 (88.5%)	255 (93.4%)	501 (90.9%)
Participants with Q4 as the last intended dosing interval [b]	70 (24.4%)	17 (6.1%)	18 (6.6%)	35 (6.4%)
Participants with Q8 as the last intended dosing interval [b]	217 (75.6%)	69 (24.8%)	255 (93.4%)	324 (58.8%)
Participants with Q12 as the last intended dosing interval [b]		192 (69.1%)		
Participants shortened to Q4 dosing interval anytime		32 (11.5%)	18 (6.6%)	50 (9.1%)
Participants shortening dosing interval at W16		17 (6.1%)		
Participants shortening dosing interval at W24		10 (3.6%)	13 (4.8%)	23 (4.2%)
Participants shortening dosing interval at W32		5 (1.8%)	5 (1.8%)	10 (1.8%)

36주차 완료자 중 모든 8 mg 그룹의 90.9%는 Q8 이상의 투여 간격을 유지했습니다.

32주차부터 DRM 기준을 충족한 2q4 및 8q8/3군의 참가자는 투여 간격을 각각 Q8 및 Q12로 연장할 수 있었습니다. 36주차 기준 2q4군 75.6%, 8q8/5군 93.4%가 8주간격으로 투여하고 있었습니다. 반면 8q8/3군 93.4%가 8주보다 긴 간격(24.8% Q8, 69.1% Q12)으로 투여하고 있었습니다. 8q8/5 그룹은 40주차까지 투여 간격 연장이 허용되지 않았습니다.
모든 8 mg군의 10% 미만에서 Q4 투여 간격으로 단축 기준을 충족했습니다. 2q4 그룹은 40주차까지 투여 간격 단축이 허용되지 않았습니다.
다양한 RVO 유형(CRVO/HRVO 및 BRVO) 간 연구 개입 노출에 유의미한 차이는 관찰되지 않았습니다.

(2) 이상사례
36주차까지의 비안과 관련 TEAE 발생률은 치료군 간 유사했으며, 안구 관련 TEAE 발생률은 8q8/3 그룹(39.9%)에서 8q8/5 그룹(32.6%) 및 2q4 그룹(32.6%)보다 약간 높았습니다. 보고된 대부분의 TEAE는 경미한 정도였으며 관찰 기간 내에 해결/해결 중이었으며 임상시험을 영구적으로 중단할 필요가 없었습니다.

Table 5-9: Adverse events: overall summary of number of participants (safety analysis set)

	2q4 N=301 (100%)	8q8/3 N=293 (100%)	8q8/5 N=298 (100%)	All 8mg N=591 (100%)
Number (%) of participants with adverse events				
Any AE	206 (68.4%)	200 (68.3%)	203 (68.1%)	403 (68.2%)
Any pre-treatment AE	25 (8.3%)	28 (9.6%)	30 (10.1%)	58 (9.8%)
Any TEAE	201 (66.8%)	196 (66.9%)	190 (63.8%)	386 (65.3%)
Any post-treatment AE	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	5 (0.8%)
Any ocular TEAE	98 (32.6%)	117 (39.9%)	97 (32.6%)	214 (36.2%)
Study eye	85 (28.2%)	103 (35.2%)	86 (28.9%)	189 (32.0%)
Fellow eye	47 (15.6%)	49 (16.7%)	41 (13.8%)	90 (15.2%)
Any non-ocular TEAE	151 (50.2%)	138 (47.1%)	152 (51.0%)	290 (49.1%)
Any intervention-related TEAE	7 (2.3%)	14 (4.8%)	7 (2.3%)	21 (3.6%)
Any ocular intervention-related TEAE	6 (2.0%)	12 (4.1%)	6 (2.0%)	18 (3.0%)
Study eye	6 (2.0%)	12 (4.1%)	6 (2.0%)	18 (3.0%)
Fellow eye	0	0	0	0
Any non-ocular intervention-related TEAE	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)
Any TEAE related to injection procedure	20 (6.6%)	38 (13.0%)	25 (8.4%)	63 (10.7%)
Any ocular TEAE related to injection procedure	19 (6.3%)	38 (13.0%)	25 (8.4%)	63 (10.7%)
Study eye	19 (6.3%)	38 (13.0%)	25 (8.4%)	63 (10.7%)
Fellow eye	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Any non-ocular TEAE related to injection procedure	1 (0.3%)	0	0	0
Any TEAE related to protocol-required procedure	6 (2.0%)	9 (3.1%)	11 (3.7%)	20 (3.4%)
Any ocular TEAE related to protocol-required procedure	3 (1.0%)	5 (1.7%)	6 (2.0%)	11 (1.9%)
Study eye	3 (1.0%)	5 (1.7%)	6 (2.0%)	11 (1.9%)
Fellow eye	0	0	0	0
Any non-ocular TEAE related to protocol-required procedure	3 (1.0%)	4 (1.4%)	5 (1.7%)	9 (1.5%)
Any TEAE related to commercial aflibercept 2mg (of fellow eye)	0	0	0	0
Any TEAE leading to discontinuation of intervention	4 (1.3%)	2 (0.7%)	4 (1.3%)	6 (1.0%)
Any ocular TEAE leading to discontinuation of intervention	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
Study eye	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
Fellow eye	0	0	0	0
Any non-ocular TEAE leading to discontinuation of intervention	3 (1.0%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	5 (0.8%)
Any TEAE related to medical device	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Any ocular TEAE related to medical device	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Study eye	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Fellow eye	0	0	0	0
Any non-ocular TEAE related to medical device	0	0	0	0
Any TEAE of special interest	9 (3.0%)	1 (0.3%)	5 (1.7%)	6 (1.0%)
Any TEAE of APTC events	5 (1.7%)	0	3 (1.0%)	3 (0.5%)
Any TEAE of hypertension	14 (4.7%)	24 (8.2%)	24 (8.1%)	48 (8.1%)
Any TEAE of intraocular inflammation of study eye	4 (1.3%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)
Any TEAE of nasal mucosal finding	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)
Maximum intensity for any ocular TEAE				
Study eye				
Mild	58 (19.3%)	76 (25.9%)	66 (22.1%)	142 (24.0%)
Moderate	21 (7.0%)	25 (8.5%)	17 (5.7%)	42 (7.1%)
Severe	6 (2.0%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	5 (0.8%)
Fellow eye				
Mild	33 (11.0%)	35 (11.9%)	34 (11.4%)	69 (11.7%)
Moderate	14 (4.7%)	13 (4.4%)	7 (2.3%)	20 (3.4%)
Severe	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)

	2q4 N=301 (100%)	8q8/3 N=293 (100%)	8q8/5 N=298 (100%)	All 8mg N=591 (100%)
Maximum intensity for any non-ocular TEAE				
Mild	84 (27.9%)	86 (29.4%)	95 (31.9%)	181 (30.6%)
Moderate	51 (16.9%)	38 (13.0%)	45 (15.1%)	83 (14.0%)
Severe	16 (5.3%)	14 (4.8%)	12 (4.0%)	26 (4.4%)
Any SAE	34 (11.3%)	25 (8.5%)	32 (10.7%)	57 (9.6%)
Any pre-treatment SAE	2 (0.7%)	0	5 (1.7%)	5 (0.8%)
Any TESAE	32 (10.6%)	24 (8.2%)	26 (8.7%)	50 (8.5%)
Any post-treatment SAE	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (0.7%)
Any ocular SAE	8 (2.7%)	4 (1.4%)	4 (1.3%)	8 (1.4%)
Study eye	8 (2.7%)	3 (1.0%)	4 (1.3%)	7 (1.2%)
Fellow eye	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Any non-ocular SAE	26 (8.6%)	22 (7.5%)	28 (9.4%)	50 (8.5%)
Any ocular TESAE	7 (2.3%)	4 (1.4%)	4 (1.3%)	8 (1.4%)
Study eye	7 (2.3%)	3 (1.0%)	4 (1.3%)	7 (1.2%)
Fellow eye	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Any non-ocular TESAE	25 (8.3%)	21 (7.2%)	22 (7.4%)	43 (7.3%)
Any intervention-related TESAE	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
Any ocular intervention-related TESAE	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
Study eye	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
Fellow eye	0	0	0	0
Any non-ocular intervention-related TESAE	0	0	0	0
Any TESAE related to injection procedure	4 (1.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
Any ocular TESAE related to injection procedure	4 (1.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
Study eye	4 (1.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
Fellow eye	0	0	0	0
Any non-ocular TESAE related to injection procedure	0	0	0	0
Any TESAE related to protocol-required procedure	0	0	0	0
Any TESAE related to commercial aflibercept 2mg (of fellow eye)	0	0	0	0
Any TESAE related to medical device	0	0	0	0
Any TESAE of special interest	6 (2.0%)	1 (0.3%)	4 (1.3%)	5 (0.8%)
Any TESAE of APTC events	4 (1.3%)	0	3 (1.0%)	3 (0.5%)
Any TESAE of hypertension *	1 (0.3%)	0	0	0
Any TESAE of intraocular inflammation of study eye *	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Any TESAE of nasal mucosal finding *	1 (0.3%)	0	0	0
Maximum intensity for any ocular TESAE				
Study eye				
Mild	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
Moderate	4 (1.3%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (0.7%)
Severe	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
Fellow eye				
Severe	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Maximum intensity for any non-ocular TESAE				
Mild	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	5 (0.8%)
Moderate	10 (3.3%)	8 (2.7%)	9 (3.0%)	17 (2.9%)
Severe	14 (4.7%)	11 (3.8%)	10 (3.4%)	21 (3.6%)
Total number of deaths	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	5 (0.8%)
Any AE with outcome death	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	5 (0.8%)
Any pre-treatment AE with outcome death	0	0	0	0
Any TEAE with outcome death	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (0.7%)
Any post-treatment AE with outcome death	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)

(3) 흔하게 발생하는 이상사례/ 기관계별 이상사례 분석
Table 5-10은 36주까지 연구 대상안에서 발생한 ocular TEAEs(안과 부작용)의 각 치료 그룹별 상위 10개 가장 빈번한 PT입니다.

Table 5-10: Number (%) of participants with ocular TEAEs in the study eye: 10 most frequent PTs in each treatment group with their associated SOCs: (safety analysis set)

Primary System Organ Class Preferred term MedDRA version 27.1	2q4 N=301 (100%)	8q8/3 N=293 (100%)	8q8/5 N=298 (100%)	All 8mg N=591 (100%)
Number (%) of participants with at least one such adverse event	85 (28.2%)	103 (35.2%)	86 (28.9%)	189 (32.0%)
Eye disorders	73 (24.3%)	90 (30.7%)	70 (23.5%)	160 (27.1%)
Cataract	9 (3.0%)	5 (1.7%)	10 (3.4%)	15 (2.5%)
Conjunctival haemorrhage	6 (2.0%)	10 (3.4%)	7 (2.3%)	17 (2.9%)
Dry eye	6 (2.0%)	4 (1.4%)	5 (1.7%)	9 (1.5%)
Epiretinal membrane	6 (2.0%)	3 (1.0%)	7 (2.3%)	10 (1.7%)
Punctate keratitis	5 (1.7%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	6 (1.0%)
Conjunctivitis allergic	4 (1.3%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	5 (0.8%)
Ocular hypertension	4 (1.3%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	6 (1.0%)
Visual acuity reduced	4 (1.3%)	12 (4.1%)	8 (2.7%)	20 (3.4%)
Eye pain	3 (1.0%)	5 (1.7%)	4 (1.3%)	9 (1.5%)
Vitreous floaters	3 (1.0%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	6 (1.0%)
Vitreous detachment	2 (0.7%)	8 (2.7%)	9 (3.0%)	17 (2.9%)
Glaucoma	0	4 (1.4%)	1 (0.3%)	5 (0.8%)
Macular thickening	0	5 (1.7%)	0	5 (0.8%)
Injury, poisoning and procedural complications	4 (1.3%)	8 (2.7%)	3 (1.0%)	11 (1.9%)
Intra-ocular injection complication	1 (0.3%)	5 (1.7%)	0	5 (0.8%)
Investigations	7 (2.3%)	17 (5.8%)	15 (5.0%)	32 (5.4%)
Intraocular pressure increased	5 (1.7%)	16 (5.5%)	15 (5.0%)	31 (5.2%)

Source: Table 8.3.1/4

연구 대상안에서 ocular TEAEs는 All 8mg 그룹의 189명(32.0%) 참가자에게 보고되었습니다(8q8/3 그룹 103명[35.2%], 8q8/5 그룹 86명[28.9%]) 및 2q4 그룹의 85명(28.2%) 참가자에게 보고되었습니다. 연구 대상안에서 가장 빈번하게 보고된 ocular TEAE는 IOP(안압) 증가였으며, All 8mg 그룹(31명[5.2%] 참가자: 8q8/3 그룹 16명[5.5%], 8q8/5 그룹 15명[5.0%])에서 2q4 그룹(5명[1.7%] 참가자)보다 수치적으로 높은 비율로 보고되었습니다. IOP 증가 사건 중에는 중대한 사건이나 연구 개입 중단으로 이어진 사건은 없었으며, 대부분 경미하거나 중등도의 강도였으며 후유증 없이 해결되었습니다. IOP 증가는 대부분의 참가자에게 연구 개입과 무관하다고 평가되었습니다. 모든 다른 연구 대상안의 ocular TEAEs는 어떤 치료 그룹에서도 <5%의 참가자에게 보고되었습니다.

일반적으로 All 8mg 그룹과 2q4 그룹 간 TEAE 유형이나 빈도에 임상적으로 의미 있는 차이는 관찰되지 않았으며, 보고된 사건은 aflibercept의 알려진 안전성 프로파일과 일치했습니다.

(4) 이상사례의 중증도

전체적으로 연구 대상안에서 발생한 ocular TEAEs(안과 부작용)의 강도는 All 8mg 그룹과 2q4 그룹 간에 유사했습니다. 다만, 경미한 TEAEs를 경험한 참가자의 비율은 All 8mg 그룹에서 2q4 그룹보다 약간 높았습니다.

연구 대상안에서 발생한 ocular TEAEs의 최대 강도는 대부분 경미했습니다(All 8mg 그룹 24% [8q8/3 그룹 25.9%, 8q8/5 그룹 22.1%], 2q4 그룹 19.3%) 또는 중등도였습니다(All 8mg 그룹 7.1% [8q8/3 그룹 8.5%, 8q8/5 그룹 5.7%], 2q4 그룹 7.0%).

중증 ocular TEAEs는 연구ey에서 All 8mg 그룹의 5명(0.8%) 참가자에게 보고되었습니다(8q8/3 그룹 2명[0.7%], 8q8/5 그룹 3명[1.0%]) 및 2q4 그룹의 6명(2.0%) 참가자에게 보고되었습니다. 모든 중증 ocular TEAEs는 단일 참가자에게 보고되었습니다. 다만, Cataract(백내장)는 8q8/5 그룹의 2명의 참가자에게 보고되었습니다(Table 5-14 참조).

Table 5-14: All severe ocular TEAEs by PT with their associated SOCs: number (%) of participants (safety analysis set)

Primary System Organ Class Preferred term MedDRA version 27.1	2q4 N=301 (100%)	8q8/3 N=293 (100%)	8q8/5 N=298 (100%)	All 8mg N=591 (100%)
Number (%) of participants with at least one such adverse event	6 (2.0%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	5 (0.8%)
Eye disorders	5 (1.7%)	0	3 (1.0%)	3 (0.5%)
Blindness	1 (0.3%)	0	0	0
Cataract	0	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
Macular hole	1 (0.3%)	0	0	0
Posterior capsule opacification	1 (0.3%)	0	0	0
Retinal artery occlusion	1 (0.3%)	0	0	0
Retinal detachment	1 (0.3%)	0	0	0
Retinal vein occlusion	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
Infections and infestations	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Endophthalmitis	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Tooth abscess	1 (0.3%)	0	0	0
Investigations	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Intraocular pressure increased	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)

Source: Table 8.3.1/59

(5) 임상시험약과의 연관성

· 연구 대상안에서 발생한 시험약 관련된 ocular TEAEs

연구 대상안에서 발생한 ocular study intervention-related TEAEs(안과 연구 개입 관련 부작용)는 All 8mg 그룹의 18명(3.0%) 참가자에게 보고되었습니다(8q8/3 그룹 12명[4.1%], 8q8/5 그룹 6명[2.0%]) 및 2q4 그룹의 6명(2.0%) 참가자에게 보고되었습니다(Table 5-12 참조). 이러한 사건들은 일반적으로 빈도가 낮았으며, 대부분 단일 참가자에게만 보고되었습니다. 어떤 치료 그룹에서도 2명 이상의 참가자에게 보고된 사건은 IOP(안압) 증가 및 Visual acuity(시력) 감소였습니다. IOP 증가는 All 8mg 그룹의 8명(1.4%) 참가자에게 보고되었습니다(8q8/3 그룹 5명[1.7%], 8q8/5 그룹 3명[1.0%]) 및 2q4 그룹의 1명(0.3%) 참가자에게 보고되었습니다. Visual acuity 감소는 8q8/3 그룹과 2q4 그룹 각각의 2명(0.7%) 참가자에게 보고되었습니다. 연구 개입과 관련이 있다고 판단된 4건의 Visual acuity 감소 사건 중 2건은 해결되었습니다. 1건은 해결 중이며, 1건은 이 보고서 작성 시점까지 해결되지 않았습니다.

Table 5-12: Ocular treatment-emergent intervention-related adverse events of study eye: number of participants by primary system organ class and preferred term (safety analysis set)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.1	2q4 N=301 (100%)	8q8/3 N=293 (100%)	8q8/5 N=298 (100%)	All 8mg N=591 (100%)
Number (%) of participants with at least one such adverse event	6 (2.0%)	12 (4.1%)	6 (2.0%)	18 (3.0%)
Eye disorders	4 (1.3%)	6 (2.0%)	3 (1.0%)	9 (1.5%)
Anterior chamber disorder	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Blindness	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
Conjunctival haemorrhage	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
Epiretinal membrane	1 (0.3%)	0	0	0
Eye inflammation	1 (0.3%)	0	0	0
Macular degeneration	2 (0.7%)	0	0	0
Macular oedema	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Macular thickening	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Retinal vasculitis	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
Visual acuity reduced	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	2 (0.3%)
Vitreous detachment	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Infections and infestations	1 (0.3%)	0	0	0
Endophthalmitis	1 (0.3%)	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Intra-ocular injection complication	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Investigations	1 (0.3%)	5 (1.7%)	3 (1.0%)	8 (1.4%)
Intraocular pressure increased	1 (0.3%)	5 (1.7%)	3 (1.0%)	8 (1.4%)

· 연구 대상안에서 발생한 IVT 주사 절차와 관련된 ocular TEAEs

전체적으로, 연구 대상안에서 IVT 주사 절차와 관련된 ocular TEAEs를 경험한 참가자의 비율은 All 8mg

그룹(63명[10.7%]; 8q8/3 그룹 38명[13.0%], 8q8/5 그룹 25명[8.4%])에서 2q4 그룹(19명[6.3%])보다 약간 높았습니다(Table 5-13 참조). 이러한 사건들은 일반적으로 빈도가 낮았으며, 대부분 단일 참가자에게만 보고되었습니다. ≥5명의 참가자에게 보고된 가장 흔한 ocular IVT-주사 관련 TEAEs는 Conjunctival haemorrhage(결막 출혈), IOP(안압) 증가, Eye pain(안통)였습니다. 다음 6건의 사건을 제외한 모든 사건은 중대하지 않았습니다(2q4 그룹의 2명의 참가자와 8q8/3 그룹의 1명의 참가자에게 발생한 Endophthalmitis(내안염), 2q4 그룹의 1명의 참가자에게 발생한 Macular hole(황반공), Retinal detachment (망막박리), 8q8/5 그룹의 1명의 참가자에게 발생한 Cataract(백내장)).

Table 5-13: Ocular treatment-emergent intravitreal injection procedure-related adverse events of study eye: number of participants by primary system organ class and preferred term (safety analysis set)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.1	2q4 N=301 (100%)	8q8/3 N=293 (100%)	8q8/5 N=298 (100%)	All 8mg N=591 (100%)
Number (%) of participants with at least one such adverse event	19 (6.3%)	38 (13.0%)	25 (8.4%)	63 (10.7%)
Eye disorders	13 (4.3%)	25 (8.5%)	17 (5.7%)	42 (7.1%)
Blepharitis	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Blindness	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
Cataract	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
Conjunctival haemorrhage	5 (1.7%)	8 (2.7%)	6 (2.0%)	14 (2.4%)
Conjunctival hyperaemia	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
Conjunctival irritation	1 (0.3%)	0	0	0
Conjunctival oedema	1 (0.3%)	0	0	0
Conjunctival suffusion	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
Corneal disorder	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Dry eye	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Epiretinal membrane	0	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
Eye pain	2 (0.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	5 (0.8%)
Lenticular opacities	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
Macular hole	1 (0.3%)	0	0	0
Macular oedema	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Ocular hypertension	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)
Punctate keratitis	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	2 (0.3%)
Retinal artery occlusion	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Retinal detachment	1 (0.3%)	0	0	0
Retinal tear	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Vitreoretinal traction syndrome	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Vitreous detachment	0	3 (1.0%)	1 (0.3%)	4 (0.7%)
Vitreous floaters	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	2 (0.3%)
Vitreous haemorrhage	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
Vitreous opacities	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
General disorders and administration site conditions	1 (0.3%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	6 (1.0%)
Injection site irritation	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
Injection site pain	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
Pain	0	2 (0.7%)	0	2 (0.3%)
Sensation of foreign body	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Infections and infestations	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
Conjunctivitis	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
Endophthalmitis	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.3%)	3 (1.0%)	0	3 (0.5%)
Injury corneal	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Intra-ocular injection complication	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0	2 (0.3%)
Investigations	3 (1.0%)	9 (3.1%)	6 (2.0%)	15 (2.5%)
Intraocular pressure increased	3 (1.0%)	9 (3.1%)	6 (2.0%)	15 (2.5%)

(6) 사망 및 중대한 이상사례

- 사망

이 연구에서 총 7건의 사망이 보고되었으며 치료군 간 고르게 분포되었습니다(Table 5-16 참조). 모든 사망 사례는 중대한 부작용(SAE)과 관련이 있었으며, 연구 개입 또는 연구 절차와 관련이 있다고 평가된 기본적인 부작용(AE)은 없었습니다. 보고된 사망은 동반된 의학적 상태 및 이러한 상태의 합병증과 일치하며 노인 인구와 관련이 있었습니다.

Table 5-16: Deaths: number of participants with adverse events with fatal outcome by primary system organ class and preferred term (safety analysis set)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.1	2q4 N=301 (100%)	8q8/3 N=293 (100%)	8q8/5 N=298 (100%)	All 8mg N=591 (100%)
Number (%) of participants with at least one such adverse event	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	5 (0.8%)
Infections and infestations	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
Bronchitis	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
Pneumonia	1 (0.3%)	0	0	0
Sepsis	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
Brain herniation	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
Oesophageal carcinoma	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Prostate cancer metastatic	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
Nervous system disorders	1 (0.3%)	0	0	0
Haemorrhage intracranial	1 (0.3%)	0	0	0

- 중대한 이상사례

• 연구 대상안에서 발생한 ocular serious TEAEs

연구 대상안에서 발생한 ocular serious TEAEs의 비율은 모든 치료 그룹에서 낮았으며, 8q8/3 그룹 3명[1.0%], 8q8/5 그룹 4명[1.3%], 2q4 그룹 7명(2.3%)에서 보고되었습니다. 대부분의 사건은 IVT 주사 절차와 관련되었으며, 일부는 연구 개입과 관련되었습니다.

6건의 사건은 IVT 주사 절차와 관련된 것으로 평가되었습니다.

Endophthalmitis: 2q4 그룹 2명 및 8q8/3 그룹 1명

Macular hole: 2q4 그룹 1명

Retinal detachment: 2q4 그룹 1명

Cataract: 8q8/5 그룹 1명

3건의 사건은 연구 개입과 관련된 것으로 평가되었습니다:

Retinal vasculitis: 8q8/5 그룹 1명

Visual acuity reduced: 2q4 그룹 1명

Endophthalmitis: 2q4 그룹 1명

Table 5-17: Ocular serious TEAEs in the study eye: number of participants by primary system organ class and preferred term (safety analysis set)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.1	2q4 N=301 (100%)	8q8/3 N=293 (100%)	8q8/5 N=298 (100%)	All 8mg N=591 (100%)
Number (%) of participants with at least one such adverse event	7 (2.3%)	3 (1.0%)	4 (1.3%)	7 (1.2%)
Eye disorders	5 (1.7%)	0	4 (1.3%)	4 (0.7%)
Cataract	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
Macular hole	2 (0.7%)	0	0	0
Retinal artery occlusion	1 (0.3%)	0	0	0
Retinal detachment	1 (0.3%)	0	0	0
Retinal vasculitis	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
Retinal vein occlusion	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
Visual acuity reduced	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
General disorders and administration site conditions	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Oedema	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Infections and infestations	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Endophthalmitis	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Injury, poisoning and procedural complications	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Skin laceration	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)

Source: Table 8.3.2/1

• Non-ocular serious TEAEs

비안과적 중대한 이상사례는는 모든 치료 그룹에서 유사한 빈도로 보고되었으며 발생률은 8q8/3 그룹 21명 (7.2%), 8q8/5 그룹 22명 (7.4%), 2q4 그룹 25명 (8.3%) 이었습니다.

Table 5-18: Non-ocular treatment-emergent SAEs occurring in > 1 participant in all treatment group with their associated SOCs through Week 36 (safety analysis set)

Primary System Organ Class Preferred term MedDRA version 27.1	2q4 N=301 (100%)	8q8/3 N=293 (100%)	8q8/5 N=298 (100%)	All 8mg N=591 (100%)
Number (%) of participants with at least one such adverse event	25 (8.3%)	21 (7.2%)	22 (7.4%)	43 (7.3%)
Cardiac disorders				
Bradycardia	0	2 (0.7%)	0	2 (0.3%)
Infections and infestations				
COVID-19	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Diverticulitis	0	2 (0.7%)	0	2 (0.3%)
Herpes zoster	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
Osteomyelitis	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
Pneumonia	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Sepsis	0	2 (0.7%)	0	2 (0.3%)
Metabolism and nutrition disorders				
Type 2 diabetes mellitus	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
Nervous system disorders				
Epilepsy	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Renal and urinary disorders				
Diabetic nephropathy	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)

Source: Table 8.3.2/3

(7) 시험요법 중단으로 이어진 이상사례

연구 개입을 중단하게 한 연구 대상안의 안과 관련 TEAE는 소수의 대상자에게 영향을 미쳤습니다: 8q8/5 그룹 및 2q4 그룹 각각 1명(0.3%), 8q8/3 그룹에는 0명이었습니다. 마찬가지로 비안과 관련 TEAE는 소수에서 연구 개입을 중단하게 하였습니다. All 8mg 그룹 5명(0.8%), 2q4 그룹 3명(1.0%).

(8) 특별 관심대상 이상사례

Table 5-19: Treatment-emergent adverse events of special interest: number of participants by primary system organ class and preferred term (safety analysis set)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.1	2q4 N=301 (100%)	8q8/3 N=293 (100%)	8q8/5 N=298 (100%)	All 8mg N=591 (100%)
Number (%) of participants with at least one such adverse event	9 (3.0%)	1 (0.3%)	5 (1.7%)	6 (1.0%)
Cardiac disorders	2 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)
Acute coronary syndrome	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
Acute myocardial infarction	1 (0.3%)	0	0	0
Coronary artery disease	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Myocardial infarction	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
Eye disorders	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
Retinal artery embolism	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
Retinal artery occlusion	1 (0.3%)	0	0	0
Nervous system disorders	6 (2.0%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
Atypical migraine	1 (0.3%)	0	0	0
Carotid artery occlusion	1 (0.3%)	0	0	0
Cerebellar infarction	1 (0.3%)	0	0	0
Cerebellar stroke	1 (0.3%)	0	0	0
Cerebral infarction	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
Cerebrovascular accident	1 (0.3%)	0	0	0
Haemorrhage intracranial	1 (0.3%)	0	0	0
Lacunar infarction	1 (0.3%)	0	0	0
Vascular disorders	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
Peripheral artery occlusion	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)

AESI(동맥 혈전 색전증 사건 포함, 뇌혈관 및 심혈관 이색증 사건) 또는 심판된 Antiplatelet Trialists' Collaboration(APTC) 사건의 발생률은 낮았으며 모든 치료군에서 단일 참가자에게만 보고되었습니다.

36주차까지 모든 치료군에서 베이스라인 대비 주사 전 intraocular pressure(IOP)의 평균 또는 중앙값 변화량에는 임상적으로 의미 있는 추세가 없었습니다. 사전에 정의된 IOP 기준을 충족하는 참가자 비율은 모든 치료군에서 일반적으로 낮았습니다. 임상적으로 가장 관련성 있는 IOP 평가인 ≥35 mmHg(사전 또는 사후 용량)의 발생률은 All 8mg 그룹(1.0%) 및 2q4 그룹(0.3%) 유사하였습니다.

(9) 임상실험실적 평가/활력징후, 신체검사 소견

생명징후 및 심전도(ECG) 데이터(QT 구간 포함)의 분석은 All 8mg 그룹 및 2q4 그룹 내에서 또는 그룹 간 시간 경과에 따른 임상적으로 의미 있는 변화가 없음을 보여주었으며, 임상 검사실 평가에서 임상적으로 관련성 있는 결과나 치료군 간 관련 불균형이 없었습니다.

6.3. 생물약제학시험

- 해당없음

6.4. 임상약리시험

- 해당없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 위와 동일함(6.2 참고)

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 위와 동일함(6.2 참고)

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 8주 간격으로 HD aflibercept를 투여(초기 Q4 용량 3회 또는 5회 투여)한 경우, 4주마다 aflibercept 2mg를 투여한 경우와 비교하여 36주차에 비열등한 BCVA 증가를 제공했습니다. 또한, 36주차까지 HD 그룹에서 평균 2회 감소된 활성 주사를 달성했습니다.
- 전체적으로, 36주차까지 HD aflibercept로 치료받은 참가자 중 90.9%는 36주차까지 8주 간격으로 유지되면서 시각 및 해부학적 결과를 유지했습니다. 또한, 36주차의 마지막 의도된 간격은 2q4 그룹에서 75.6%의 참가자에게 8주였으며, 8q8/3 그룹에서는 93.9%의 참가자에게 ≥8주, 69%의 참가자에게 12주였습니다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- All 8mg aflibercept 그룹과 2mg 그룹을 비교한 안전성 데이터 검토에서 새로운 안전 신호 또는 부작용 추세가 발견되지 않았습니다. Aflibercept HD의 안과 및 전신 안전성 프로파일은 aflibercept

2mg 및 8mg의 확립된 안전성 프로파일과 일치했습니다.

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 유효성의 타당성

QUASAR 임상시험은 망막 정맥 폐색에 의한 황반 부종(RVO) 환자를 아일리아 8mg의 8주간격 투여군(초기 Q4 용량 3회 투여군 및 초기 Q4 용량 5회 투여군) 및 아일리아 2mg 4주간격 투여군에 각 1:1:1로 무작위 배정하여 수행하였음. 세 군 모두에서 유사하게 최대 교정시력(BCVA)의 증가 및 중심망막두께(CRT) 두께의 감소가 나타났음.

용법용량은 이 약을 첫 3개월 동안 매월 1회 주사하고 이후 임상시험에서 수행된 바와같이 시력 및/또는 해부학적 검사결과에 대한 의사의 판단에 근거하여 투여간격을 연장할 수 있도록 설정되었으며 최소 투여간격은 4주였음.

- 안전성의 타당성

망막 정맥 폐색에 의한 황반 부종(RVO) 환자를 대상으로 실시한 QUASAR 임상시험에서 관찰된 안전성 프로파일은 신생혈관성 연령 관련 황반 변성(nAMD), 당뇨병성 황반 부종(DME)에서와 유사하였음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽(EMA) : 2024.03.12. 최초허가, 2026.01..15. 적응증 추가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 아일리아주사 및 아일리아프리필드시린지와 비교 자료 제출