의약품 품목변경허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2024.06.20.</td><td>접수번호</td><td>20240123479</td></tr>
<tr><td colspan="2">변경신청사항</td><td colspan="3">효능·효과(망막정맥폐쇄성 황반부종) 추가 등</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)한국로슈</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">바비스모주(파리시맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">파리시맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">용액주사제(바이알)
1 바이알 (0.24 밀리리터) 중 파리시맙 28.80 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="3">기
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2023.01.20.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료
당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">(중략)
신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료
이 약의 권장 용량인 6 mg(0.05mL)을 첫 4회 투여시 4주마다(매월) 유리체 내 주사로 투여한다.
이후 치료가 개별화 될 수 있도록 치료 시작 20주 및/또는 24주 후에 해부학적 및/또는 시력 검사 결과에 근거한 질병 활성도 평가가 권장된다. 질병 활성이 없는 환자의 경우 16주(4 개월)마다 이 약의 투여를 고려해야 한다. 질병 활성이 있는 환자의 경우, 매 8주(2 개월) 또는 12주(3 개월) 마다 투여를 고려해야 한다.
(이하 상세내용 생략)</td></tr>
<tr><td rowspan="5">변경
허가
사항</td><td>변경허가일자</td><td colspan="3">2025.01.07.</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">기 허가사항과 동일</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">• 미국(FDA) : 2022.01.28. 최초 허가, 2023.10.26. 망막정맥폐쇄성 황반부종 추가 변경허가
• 유럽(EMA) : 2022.09.12. 최초 허가, 2024.07.26. 망막정맥폐쇄성 황반부종 추가 변경허가</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품정책과 바이오허가TF</td><td>허가담당자</td><td>박지혜 심사원, 도희정 연구관,</td></tr>
</table>

			박현정 팀장
심사부서	유전자재조합의약품과 바이오의약품품질관리과	**심사담당자**	(안유) 김영은 주무관, 진미령 연구관, 김호정 과장 (RMP) 김보라 심사원, 김영림 연구관, 안광수 과장
GMP* 평가부서	-	**GMP 담당자**	-

* 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

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

○ 용법·용량

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

격을 4주 단위로 증가하여 최대 16주(4 개월)까지 연장할 수 있다. 해부학적 및/또는 시력 검사 결과가 변경되면 그에 따라 치료 간격을 조정해야 하며, 해부학적 및/또는 시력 검사 결과가 악화되는 경우 간격을 축소해야 한다. 4주 미만의 치료 간격은 연구되지 않았다. 투약 방문 사이의 모니터링은 환자의 상태와 의사의 판단에 근거하여 결정되어야 하지만, 투여 사이에 매월 모니터링을 할 필요는 없다.

망막 정맥 폐색에 의한 황반부종의 치료
이 약의 권장 용량인 6 mg(0.05mL)을 4주마다(매월) 유리체 내 주사로 투여한다. 3회 이상의 연속적인 월간 투여가 필요할 수 있다.
이후 치료는 의사의 판단에 따라 개인 맞춤형으로 시행되며, 치료 간격은 환자의 해부학적 및/또는 시력에 따라 최대 4주 단위로 연장할 수 있다. 해부학적 및/또는 시력이 변할 경우, 치료 간격을 조정하며 해부학적 및/또는 시력이 악화될 경우 간격을 줄여야 한다. 4주 미만 또는 4개월 이상 간격의 치료는 연구되지 않았다. 투약 방문 간 모니터링 일정은 환자의 상태와 의사의 판단에 근거하여 조정하되, 투약 방문 간의 월간 모니터링은 필수가 아니다.

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

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

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

용량조절
이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 안구 또는 안구 주변 감염 환자

2) 활동성 안구 내 염증이 있는 환자

3) 이 약 또는 이 약의 구성 성분에 과민성이 있는 환자. 과민성은 발진, 소양증, 두드러기, 홍반 또는 중증 안구 내 염증으로 나타날 수 있다.

2. 약물이상반응

1) 안전성 프로파일 요약

6건의 3상 임상시험에서 총 4,489명의 환자를 대상으로 안전성 군이 구성되었다(이 중, 2,567명의 환자가 이 약을 치료 받았다; nAMD 664명, DME 1,262명, RVO 641명).

가장 중대한 이상반응은 포도막염(0.5%), 안구내염(0.4%), 유리체염(0.4%), 망막 열상(0.2%), 열공 망막 박리(0.1%) 그리고 의인성 외상성 백내장(<0.1%)이었다.

이 약으로 치료받은 환자에서 가장 빈번하게 보고되는 이상 반응은 백내장(10%), 결막 출혈(7%), 유리체 박리(4%), 안압 증가(4%), 유리체 부유물(4%), 눈 통증(3%) 그리고 망막 색소 상피 열상(신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성에만 해당)(3%)이었다.

2) 임상시험에서의 약물이상반응에 대한 요약표

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

표 1. 약물이상반응 빈도

이상반응	빈도분류
눈장애	
백내장	흔하게
결막 출혈	흔하게
유리체 박리	흔하게
안압 증가	흔하게
유리체 부유물	흔하게
망막색소상피 열상 (신생혈관성 [습성] 연령관련 황반변성에만 해당)	흔하게
눈 통증	흔하게
각막 찰과상	흔하지 않게
눈 자극	흔하지 않게
눈물 분비 증가	흔하지 않게

눈 소양증	흔하지 않게
안 불편감	흔하지 않게
안 충혈	흔하지 않게
시야 흐림	흔하지 않게
홍채염	흔하지 않게
시력 저하	흔하지 않게
포도막염	흔하지 않게
안구내염	흔하지 않게
이물감	흔하지 않게
유리체 출혈	흔하지 않게
유리체염	흔하지 않게
홍채 섬모체염	흔하지 않게
결막 충혈	흔하지 않게
시술 관련 통증	흔하지 않게
망막 열상	흔하지 않게
열공 망막 박리	흔하지 않게
외상성 백내장	드물게
일시적 시력 저하	드물게
망막 혈관염*	알려지지 않음
망막 폐쇄 혈관염*	알려지지 않음

* 이 이상반응은 자발적으로 보고된 이상반응을 기반으로 하여 확인되었다. 불확실한 크기의 인구 집단에서 자발적으로 보고되므로, 빈도를 신뢰성 있게 추정하는 것은 어렵다.

3) 임상시험에서의 특정 약물이상반응에 대한 기술

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

4) 면역원성

면역원성 분석 결과는 분석 민감도 및 특이도, 분석 방법론, 샘플 처리, 샘플 채취 시기, 병용 약물 및 기저 질환을 포함한 여러 인자에 매우 의존되기 때문에, 이 약에 대한 항체 발생률을 다른 제품에 대한 항체 발생률과 비교하는 것은 오해의 소지가 있을 수 있다.

신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성, 당뇨병성 황반부종 및 망막 정맥 폐색에 의한 황반부종의 연구에서, 투여를 시작한 후 항-파리시맙 항체는 시험 및 치료군 전체에 걸쳐 이 약으로 치료를 받은 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성, 당뇨병성

황반부종 및 망막 정맥 폐색에 의한 황반부종 환자에서 각각 약 13.8%, 9.6% 및 14.4% 검출되었다. 신생혈관성(습성) 연령관련 황반변성 환자 및 당뇨병성 황반부종 환자 중 항-파리시맙 항체 양성 환자의 안구 내 염증 발생률은 각각 12.2%, 11.7%였고, 항-파리시맙 항체 음성 환자의 안구 내 염증 발생률은 각각1.4%, 0.4%였다. 모든 치료용 단백질 약물처럼 이 약은 잠재적인 면역원성이 있다.

3. 일반적 주의

1) 유리체 내 투여 관련 반응

이 약을 포함하여 유리체 내 주사는 안구내염, 안구 내 염증, 열공 망막 박리, 망막 열상 및 의인성 외상성 백내장과 관련이 있다. 이 약의 투여시에는 항상 적절한 무균 주사 기술을 이용해야 한다. 신속하고 적절한 관리를 위해 환자에게 통증, 시력 상실, 광선 공포증, 시야 흐림, 부유물 또는 발적 증상이 나타나거나, 안구내염을 암시하거나, 또는 위에서 언급한 이상반응이 나타나는 경우 이를 지체없이 보고하도록 안내하여야 한다.

2) 안압 증가

이 약을 포함하여 유리체 내 주사 후 60분 이내에 안압(IOP)의 일시적 증가가 관찰되었다. 조절이 잘 되지 않는 녹내장 환자에게는 특별한 예방 조치가 필요하다(IOP가 30mmHg 이상일 때는 이 약을 주사하지 않는다). 모든 경우에 안압과 시신경 유두 관류 및/또는 시력을 적절하게 모니터링하고 관리하여야 한다.

3) 전신 효과

VEGF 억제제의 유리체 내 투여 후 동맥 혈전 색전증 사례를 포함한 전신 이상 사례가 보고되었으며 이는 VEGF 억제와 관련될 수 있는 이론적 위험이 있다. 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성, 당뇨병성 황반부종 및 망막 정맥 폐색에 의한 황반부종 환자를 대상으로 한 임상 연구에서 동맥 혈전 색전증 사례가 낮은 발생률로 관찰되었다. 고혈압(≥ 140/90 mmHg) 및 혈관 질환이 있는 당뇨병성 황반부종 환자 및 85세 이상의 신생혈관성(습성) 연령관련 황반변성 환자에서 이 약에 대한 안전성 자료는 제한적이다.

4) 면역원성

모든 치료용 단백질과 마찬가지로 이 약에 대한 잠재적인 면역원성이 있다. 이 약에 대한 과민증으로 인한 임상 징후일 수 있는 시력 상실, 눈 통증, 빛에 대한 민감성 증가, 부유물 또는 눈 충혈 악화와 같은 안구 내 염증의 징후 또는 증상이 나타나는 경우, 이를 보고하도록 환자에게 안내하여야 한다.

5) 양안 치료

이 약을 양쪽 눈에 동시 투여하는 경우에 대한 안전성과 유효성은 연구되지 않았다. 양안 치료는 양측 안구 이상 반응을 일으킬 수 있으며 또는 잠재적으로 전신 노출

을 증가시켜 전신 이상 반응의 위험을 증가시킬 수 있다. 양안 사용에 대한 자료가 이용 가능할 때까지 양안 치료에 대한 이 약의 이론적 위험이 있다.

6) 다른 항-VEGF의 병용 사용

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

7) 치료의 보류

다음 환자에서 치료는 보류 되어야 한다:

• 열공 망막 박리, 3, 4기의 황반 원공, 망막 열공; 적절하게 복구될 때까지 치료를 재개해서는 안된다.

• 최근 시력 평가와 비교 시 치료와 관련하여 30글자 이상의 최대 교정 시력(BCVA) 감소; 다음 예정된 치료보다 일찍 치료를 재개해서는 안된다.

• 30mmHg 이상의 안압 상승

• 중심와를 포함하는 망막하 출혈, 또는 출혈의 크기가 전체 병변 면적의 50% 이상인 경우

• 이전 또는 이후 28일 내에 안구 내 수술을 수행하였거나 계획한 경우; 다음 예정된 치료보다 일찍 치료를 재개해서는 안된다.

8) 망막 색소 상피 열상

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

9) 한정된 자료의 환자군

HbA1c가 10% 이상인 당뇨병성 황반부종 환자, 고위험 증식성 당뇨성 망막 병증 환자, 고혈압(≥140/90mmHg) 및 혈관 질환, 또는 활동성 전신 감염이 있는 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성, 당뇨병성 황반부종 및 망막 정맥 폐색에 의한 황반부종 환자의 치료 경험은 제한적이다. 또한 조절되지 않는 고혈압을 가진 당뇨병, 망막 정맥 폐색에 의한 황반부종 환자에서 이 약의 치료 경험은 없다. 의사는 이러한 환자를 치료할 때 정보가 부족함을 고려해야 한다.

10) 약물 남용과 의존성

이 약이 약물 남용 및 의존 가능성이 있다는 근거는 없다.
11) 운전 및 기계조작
이 약은 유리체 내 주사 및 관련 눈 검사 후 일시적인 시각 장애로 인해 운전 및 기계 사용 능력에 경미한 영향을 미칠 수 있다. 환자는 시각 기능이 충분히 회복될 때까지 운전하거나 기계를 사용해서는 안 된다.

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

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

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

7. 고령자에 대한 투여
6건의 3상 임상시험에서, 이 약으로 치료하도록 무작위 배정된 환자의 약 58%(1,496/2,571)는 65세 이상이었다. 집단 약동학 분석에서 연령에 따라 이 약의 안

구 약동학에 영향이 있음이 관찰되었다. 영향은 임상적으로 의미가 없는 것으로 간주되었다. 65세 이상의 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

8. 신장애 환자에 대한 투여

이 약의 신장애 환자에 대한 특정 연구는 수행되지 않았다. 신장애 환자가 63% 포함(경증 38%, 중등도 23% 및 중증 2%)된 4건의 3상 임상시험 내 환자의 약동학적 분석에서 이 약의 유리체 내 투여 후 파리시맙 전신 약동학에 있어서 차이가 없는 것으로 나타났다.

신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

9. 간장애 환자에 대한 투여

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

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

10. 기타 특수 환자군에 대한 투여

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

11. 과량 투여

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

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

12. 적용상의 주의

1) 투여 준비

이 약 한 개의 포장(키트)은 유리 바이알 및 일회용여과기부착침을 포함한다. 유리 바이알 및 일회용여과기부착침은 무균 상태이며 일회용이다.

이 약은 2~8℃에서 냉장 보관한다. 얼리지 않는다. 흔들지 않는다.

투여 준비에 앞서, 이 약의 바이알이 실온(20-25℃)에 도달하도록 한다. 차광을 위하여 바이알을 원래의 상자에 보관한다.

사용하기 전에, 이 약의 개봉하지 않은 바이알은 20-25℃의 실온에서, 최대 24시간

동안 보관할 수 있다.
이 약은 냉장고에서 꺼낸 후 투여 전에 육안으로 검사해야 한다.
이 약은 무균이고, 보존제가 없으며, 투명하거나 유백광을 띄는, 무색 내지 황갈색의 용액이다.
미립자, 흐림 또는 변색이 보이는 경우 그 바이알을 사용하지 않는다. 포장, 바이알 및/또는 일회용여과기부착침이 파손, 손상되었거나 사용기한이 지난 경우 사용하지 않는다.
유리체 내 주사 준비는 무균 상태에서 실시되어야 한다.
바이알에는 권장 용량인 6mg(0.05mL)보다 많은 양이 들어있다. 바이알의 충전량(0.24mL) 전체를 사용하지 않는다.
2) 투여 방법

투여 준비

1 투여를 위해 다음을 필요로 한다.

- 이 약 바이알 1개(키트에 포함됨)
- 18G x 1½ 인치, 5㎛ 무균 일회용여과기부착침 1개(키트에 포함됨)
- 0.05mL 용량 표시가 있는 1 mL 무균 루어락 주사기 1개(키트에 포함되지 않음)
- 무균 주사침 30G x ½ 인치 1개(키트에 포함되지 않음)
- 알콜솜(키트에 포함되지 않음)

2 포장을 제거한 후 모든 용액이 바이알의 바닥에 위치하도록 바이알을 평평한 표면에 약 1분간 바로 세운다(그림 1). 용액이 바이알의 위쪽에 붙어 있을 수 있으므로 손가락으로 바이알을 부드럽게 두드린다(그림 2).



그림 1

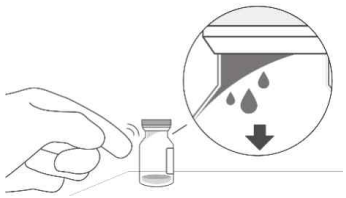


그림 2

3 바이알에서 플립 오프 캡을 제거하고(그림 3) 알콜솜으로 바이알 격막을 닦는다(그림 4).



그림 3



그림 4

바이알에서 주사기로 약물 옮기기

4 1 mL 루어락 주사기에 18G x 1½ 인치 일회용여과기부착침을 무균 상태로 단

단하게 끼운다(그림 5).

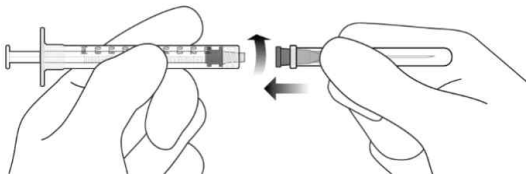


그림 5

5 무균조작법을 이용하여 일회용여과기부착침을 바이알 격막의 중앙에 꽂아(그림 6), 끝까지 밀어 넣고, 바늘이 바이알 바닥의 가장자리에 닿도록 바이알을 약간 기울인다(그림 7).

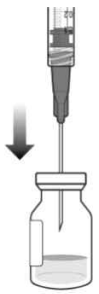


그림 6



그림 7

6 바이알을 약간 기울이고 천천히 바이알에서 모든 용액을 취한다(그림 8). 공기의 유입을 막기 위해 일회용여과기부착침의 바늘 끝 사면이 용액 속에 잠기도록 한다.

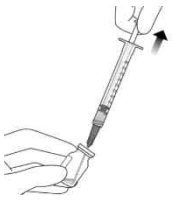


그림 8

주사침 부착하기

7 일회용여과기부착침을 완전히 비우기 위해 바이알을 취할 때 플런저 로드가 충분히 뒤로 당겨졌는지 확인한다.

8 주사기에서 일회용여과기부착침을 분리하고 의료폐기물 폐기 절차에 따라 처리한다. 일회용여과기부착침을 유리체 내 주사에 사용하지 않는다.

9 루어락 주사기에 30G x ½ 인치 주사침을 무균 상태로 단단하게 끼운다(그림 9).

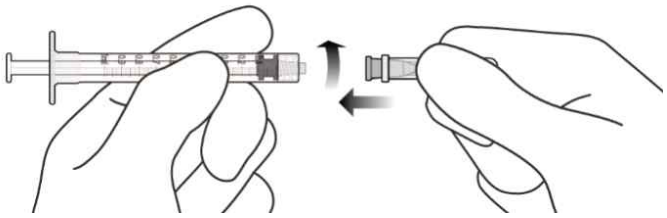


그림 9

기포 제거 및 약물 용량 조절

10 플라스틱 바늘 보호덮개를 똑바로 당겨서 바늘로부터 조심스럽게 제거한다.

11 기포를 확인하기 위하여 바늘이 위를 향하도록 주사기를 잡는다. 기포가 있다면 거품이 위로 올라올 때까지 손가락으로 주사기를 가볍게 두드린다(그림 10).

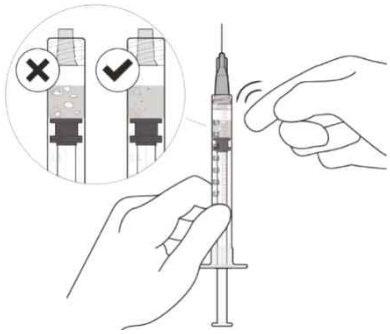


그림 10

12 주사기와 바늘에서 조심스럽게 공기를 빼고 플런저를 천천히 눌러 고무 마개 끝을 0.05 mL 용량 표시에 맞추어 주입 준비를 한다(그림 11). 투여 준비 후 즉시 주사해야 한다.

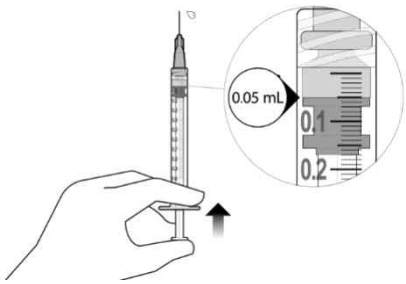


그림 11

13 고무 스토퍼가 주사기 끝에 도달할 때까지 천천히 주사하여 0.05 mL의 용량을 주입한다. 고무 스토퍼가 주사기 배럴 끝에 도달했는지 확인하여 전체 용량의 주입을 확인한다. 주사기는 절대 재사용하면 안된다. 폐기물 및 사용하지 않은 의약품은 반드시 폐기 절차에 따라 처리한다.

3) 배합적합성

적합성 연구가 없는 경우, 이 약을 다른 의약품과 혼합해서는 안 된다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약은 2~8 ° C에서 냉장 보관한다. 얼리지 않는다. 흔들지 않는다.
2) 차광을 위하여 바이알을 원래의 상자에 보관한다.
3) 사용하기 전에, 이 약의 개봉하지 않은 바이알은 20-25℃의 실온에서, 최대 24시간 동안 보관할 수 있다.
4) 주사기는 절대 재사용하면 안된다.
5) 주사 후 사용하지 않은 의약품은 반드시 폐기한다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 Ang-2 및 혈관내피성장인자 A(VEGF-A) 모두를 중화함으로써 두가지 다른 경로의 억제를 통해 작용하는 인간화 이중 특이성 면역글로불린 G1(IgG1) 항체이다. Ang-2는 내피의 불안정화, 혈관주위세포 소실, 그리고 병리학적 혈관형성을 촉진하여 혈관의 불안정을 일으키고 따라서 혈관의 누출 및 염증을 강화한다. 이는 VEGF-A의 활성에 대해 혈관을 민감하게 하여 추가적인 혈관의 불안정화를 초래하기도 한다. Ang-2 및 VEGF-A는 상승적으로 혈관의 투과도를 높이고 신생 혈관 증식을 자극한다.
Ang-2 및 VEGF-A에 대한 이중 억제로 이 약은 혈관의 투과도 및 염증을 줄이고 병리학적 혈관형성을 억제하며 혈관의 안정성을 복원한다.

약력학:
6건의 3상 임상시험에서 7일째부터 안구의 유리형 Ang-2 및 유리형 VEGF-A 농도가 베이스라인 중앙값 대비 감소한 것으로 관찰되었다.

신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성
신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 환자를 대상으로 한 3상 시험(TENAYA, LUCERNE)에서 질환 활성 평가 시점(20주째 및 24주째)에서의 치료 결정을 위해 객관적이고 미리 명시한 시각적 및 해부학적 기준과 치료하는 의사의 임상적 평가를 사용하였다.
이 약의 베이스라인 대비 48주째에서 평균 중심영역두께(CST)의 감소가 관찰되었으며 이는 애플리버셉트로 관찰된 것과 비슷하였다. 베이스라인부터 1차 평가변수 방문까지의 평균 CST 감소(40~48주째에 평균을 냄)는 각각 TENAYA 및 LUCERNE에서 매 16주(Q16W)까지 투여한 이 약의 경우 -137㎛와 -137㎛였고, 애플리버셉트의 경우 -129㎛ 및 -131㎛였다. 이러한 평균 CST 감소는 2년간 유지되었다.
망막내액(IRF), 망막하액(SRF), 그리고 색소상피박리(PED)의 감소에 대한 이 약 및 애플리버셉트의 효과는 비슷하였다. IRF, SRF 및 PED에서의 이러한 감소는 2년간

(104~108주째) 유지되었다.
48주째에 치료군 전반에서 베이스라인 대비 총 CNV 병변 영역의 변화와 CNV 누출 영역의 감소는 비슷하였다.

당뇨병성 황반부종
당뇨병성 황반부종 환자를 대상으로 한 3상 시험(YOSEMITE 및 RHINE)에서 황반부종과 관련된 해부학적 매개변수가 치료 결정을 이끄는 질환 활성 평가의 일환이었다.
베이스라인부터 1차 평가변수 방문까지 CST의 평균 감소(48~56주째에 평균을 냄)는 YOSEMITE에서 이 약의 Q8W 및 Q16W까지 조절 가능한 이 약 투여로 치료를 받은 환자에서 -207μm 및 -197μm였던 데 비해 애플리버셉트 Q8W 환자에서는 -170μm였으며 RHINE에서의 결과는 각각 -196μm, -188μm 및 -170μm였다. 이러한 평균 CST 감소는 2년간 유지되었다.
시험 2건 모두에서 2년간 애플리버셉트 군과 비교시 두 가지의 이 약 치료군에서 더 큰 환자 비율의 IRF의 부재 및 당뇨병성 황반부종의 부재(325μm 미만의 CST에 이르는 것이라고 정의함)를 나타냈다.

망막 정맥 폐색
망막분지 정맥 폐색(BALATON) 및 중심/절반 망막 정맥 폐색(COMINO) 환자를 대상으로 한 3상 시험에서, 이 약을 4주간격(Q4W)으로 투여 시 베이스라인부터 24주째까지 평균 CST가 감소하는 것으로 관찰되었다. 이는 애플리버셉트 4주간격 투여(Q4W)에서 관찰된 것과 비슷한 결과이다. BALATON에서 베이스라인부터 24주째까지의 평균 CST 감소는 이 약 투여군에서 311.4㎛이고, 애플리버셉트 투여군에서 304.4㎛이다. COMINO에서는 이 약 Q4W 투여군에서 461.6㎛이고, 애플리버셉트 Q4W 투여군에서 448.8㎛ 이었다.
최대 Q16W까지 조절 가능한 이 약 투여 요법으로 전환 되었을 때, 환자의 CST는 72주째까지 감소가 유지되었다.
이 약 및 애플리버셉트 치료군에서 모두 비슷한 비율의 환자들이 24주에 걸쳐 IRF의 부재, SRF의 부재 및 황반부종의 부재(325μm 미만의 CST에 이르는 것으로 정의)를 나타냈다.
최대 Q16W까지 조절 가능한 이 약 투여 요법으로 전환 되었을 때, 이러한 결과는 72주째까지 유지되었다.
2) 약동학적 정보
(1) 흡수
이 약은 눈에서 국소적인 효과를 발휘하기 위해 유리체 내(IVT) 투여한다. 다른 투

여 경로로 수행한 임상시험은 없었다.
집단 약동학적 분석(신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 및 당뇨병성 황반부종 포함, 2,246명)을 근거로 최고 유리형(VEGF-A 및 Ang-2에 결합하지 않은) 파리시맙 혈장 농도(Cmax)는 투여한 지 2일가량 후에 나타날 것으로 추정된다. 평균(±표준편차) 혈장 Cmax는 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 및 당뇨병성 황반부종 환자에서 각각 0.23(0.07)μg/mL 및 0.22(0.07)μg/mL로 추정된다. 반복 투여한 후 평균 혈장 유리형 파리시맙 최저 농도는 8주간격(Q8W) 투여의 경우에서 0.002~0.003μg/mL일 것으로 예측된다.
이 약은 0.5mg~6mg의 용량 범위에 걸쳐 용량 비례적인 약동학(Cmax 및 AUC에 근거함)을 보였다. 월 1회 투여한 이후 유리체 또는 혈장에서 이 약의 축적은 명백하지 않았다.
신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성, 당뇨병성 황반부종 및 망막 정맥 폐색에 의한 황반부종 환자(N=2,977)의 약동학 분석 결과, 이 약의 약동학은 nAMD, DME 및 RVO 환자에서 비슷했다.
(2) 분포
최고 혈장 유리형 파리시맙 농도는 방수 및 유리체액보다 각각 약 600배 및 6,000배 더 낮을 것으로 예상된다. 따라서 전신적인 약력학적 효과 가능성은 낮으며, 이는 임상시험에서 이 약의 치료로 혈장의 유리형 VEGF 및 Ang-2 농도가 유의하게 달라지지 않는 것에 의해 더 뒷받침된다.
집단 약동학적 분석을 통해 이 약의 안구 또는 전신 약동학 각각에 미치는 나이 및 체중의 영향이 나타난 바 있다. 2가지 영향 모두 임상적으로 의미 있지 않다고 여겨졌으며 용량 조절은 필요하지 않다.
혈장에서 Ang-2 또는 VEGF-A의 명확한 억제는 관찰되지 않았다.
(3) 대사
단클론 항체는 주로 분해 대사에 의해 청소되기 때문에, 이 약의 대사는 직접적으로 연구되지 않았다.
(4) 제거
이 약의 추정된 평균 겉보기 전신 반감기는 유리체 내(IVT) 투여한 후 7.5일이다.
3) 임상시험 정보
신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료
이 약의 안전성 및 유효성은 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 환자를 대상으로 한 무작위배정, 다기관, 이중 눈가림, 활성 대조약 대조 시험 2건 TENAYA 및 LUCERNE에서 평가하였다. 총 1,329명의 환자가 이 시험에 등록되었고, 1,135명(85%)의 환자가 112주째까지 연구를 완료했다. 총 1,326명의 환자가 적어도 한 번의 투여를 받았다(이 약의 경우 664명). 환자 나이의 범위는 50세부터 99세까지였으며,

평균은 75.9세였다.

시험 2건 모두에서 환자는 다음과 같은 2가지 치료군 중 한 개의 군에 1:1의 비로 무작위 배정되었다:

- 초기 월 1회 투여 4번 후에 16주간격(Q16W)까지의 이 약 6mg
- 초기 월 1회 투여 3번 후에 8주간격(Q8W)의 애플리버셉트 2mg

첫 4번의 월 1회 투여(0주째, 4주째, 8주째 및 12주째) 후 이 약 치료군에 무작위 배정된 환자는 객관적이고 미리 명시된 시각적 및 해부학적 기준과 치료하는 의사의 임상적 평가를 이용한 20주째 및 24주째의 질환 활성 평가를 근거로 Q16W, 12주간격(Q12W) 또는 Q8W의 투여를 받았다. 환자는 보조요법 없이 60주째까지 이러한 고정 투여 간격을 유지했다. 60주째부터 이 약 치료군의 환자들은 조절 가능한 투여 요법으로 전환되어, 미리 명시된 시각적 및 해부학적 질병 활성 기준의 자동화된 객관적 평가를 기반으로 투여 간격을 최대 4주 단위로 증가하거나(Q16W까지) 또는 최대 8주 단위(Q8W까지)로 줄일 수 있었다. 애플리버셉트 군의 환자들은 시험 기간 내내 Q8W 투여를 유지했다. 시험 2건 모두에서 기간은 112주였다.

일차 유효성 평가변수는 조기 치료 당뇨병성 망막병증 연구(ETDRS) 글자 점수로 측정되는 40주째, 44주째, 그리고 48주째의 평균에 근거한 베이스라인 대비 최대 교정 시력(BCVA)의 변화였다. 시험 2건 모두에서 1년째에 이 약으로 Q16W까지의 치료를 받은 환자는 애플리버셉트 Q8W로 치료를 받은 환자와 비교하여 비열등한 베이스라인 대비 BCVA의 평균 변화를 나타냈다. 두 치료군에서 112주째까지 베이스라인 대비 의미있는 시력 향상이 나타났다. 두 시험의 자세한 결과는 아래의 표 2, 그림 12 및 그림 13에 기재되어 있다.

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

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

TENAYA 및 LUCERNE에서 112주째에 각기 다른 치료 간격의 환자 비율은 다음과 같았다:

- Q16W: 59%, 67%
- Q12W: 15%, 14%
- Q8W: 26%, 19%

표 2. TENAYA 및 LUCERNE에서 일차 평가변수 방문[a]및 2년[b]에서의 유효성 결과

유효성 결과	TENAYA		LUCERNE	
	1년	2년	1년	2년

	이 약 Q16W까지 N=334	애플리버셉트 Q8W N=337	이 약 Q16W까지 N=334	애플리버셉트 Q8W N=337	이 약 Q16W까지 N=331	애플리버셉트 Q8W N=327	이 약 Q16W까지 N=331	애플리버셉트 Q8W N=327
베이스라인 대비 ETDRS 글자 점수로 측정된 BCVA의 평균 변화 (95% CI)	5.8 (4.6, 7.1)	5.1 (3.9, 6.4)	3.7 (2.1, 5.4)	3.3 (1.7, 4.9)	6.6 (5.3, 7.8)	6.6 (5.3, 7.8)	5.0 (3.4, 6.6)	5.2 (3.6, 6.8)
LS 평균의 차이(95% CI)	0.7 (-1.1, 2.5)		0.4 (-1.9, 2.8)		0.0 (-1.7, 1.8)		-0.2 (-2.4, 2.1)	

[a]40주째, 44주째 및 48주째의 평균, [b]104주째, 108주째, 112주째의 평균

BCVA: Best Corrected Visual Acuity(최대교정시력)

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

CI: Confidence Interval(신뢰 구간)

LS: Least Square(최소 제곱)

그림 12. TENAYA에서 베이스라인부터 112주째까지 시력의 평균 변화

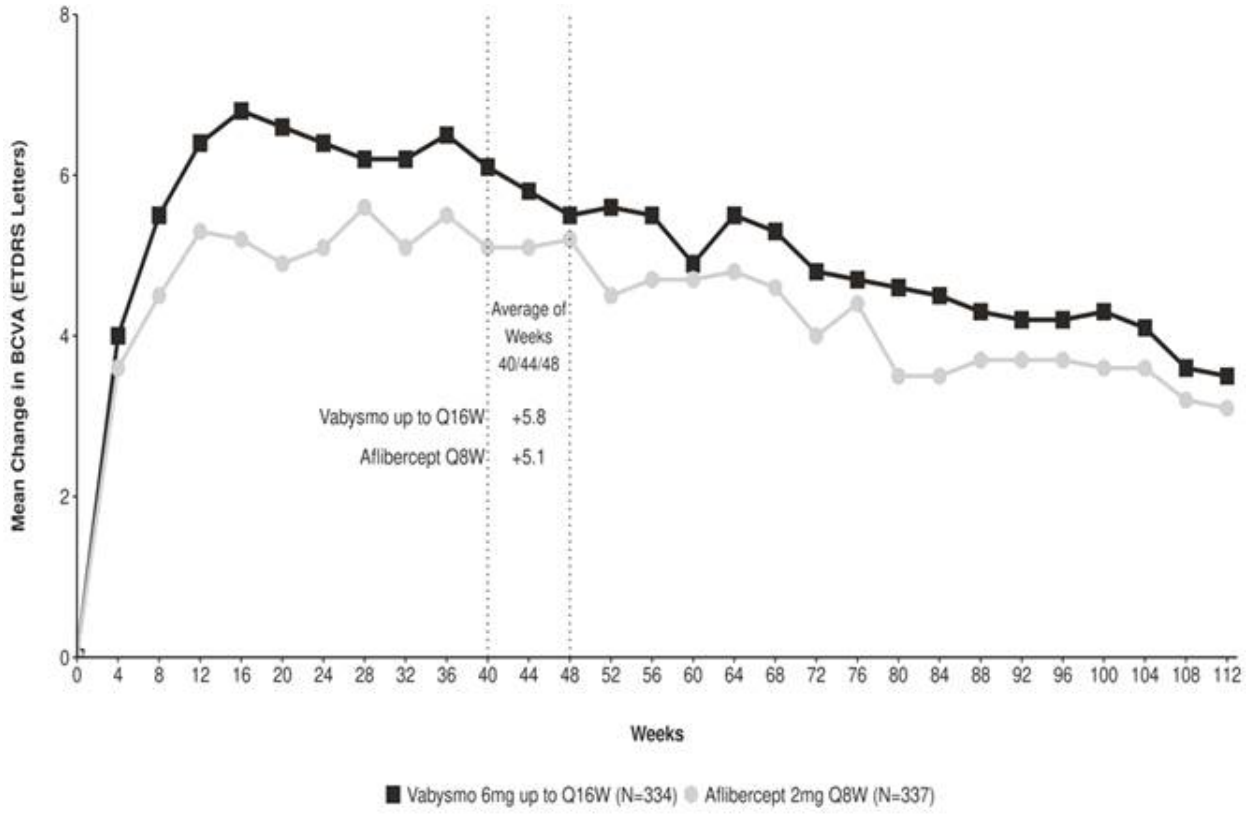
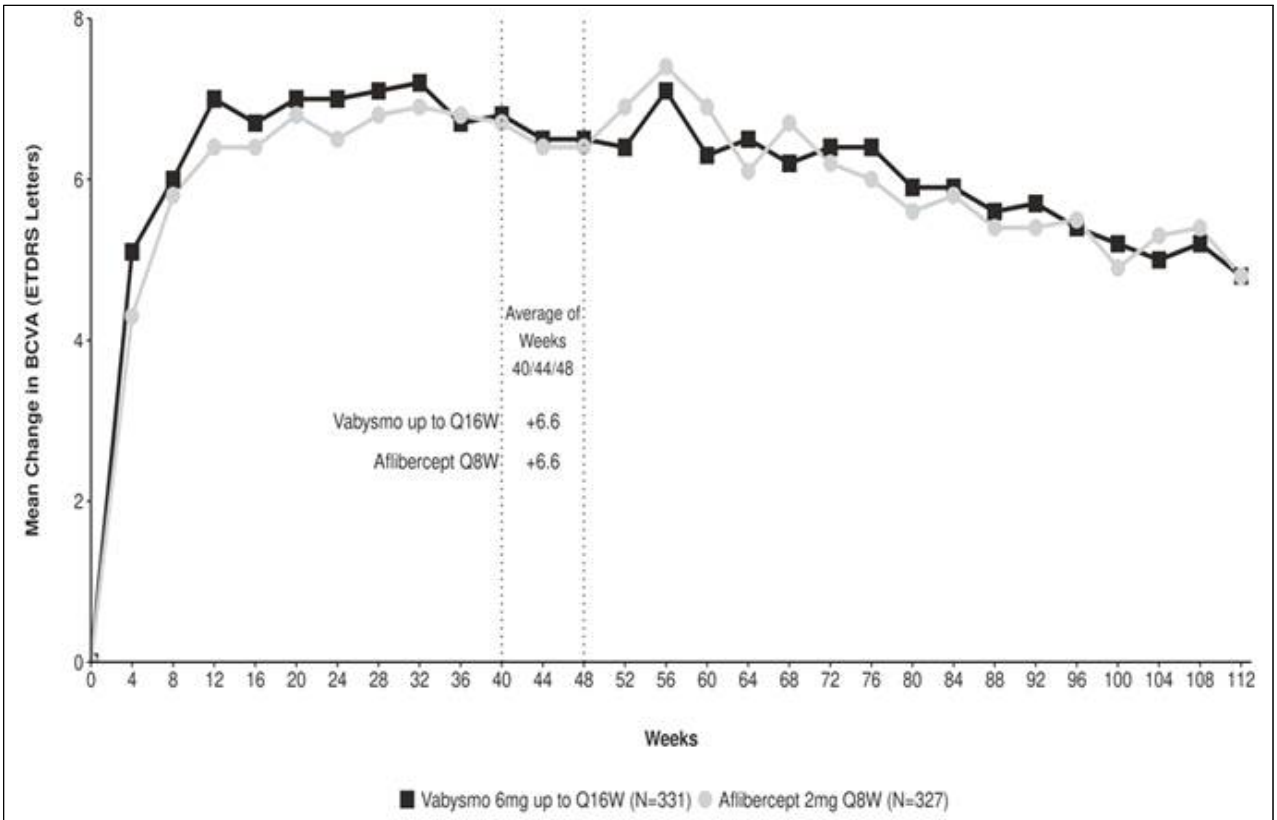


그림 13. LUCERNE에서 베이스라인 시부터 112주째까지 시력의 평균 변화



TENAYA 및 LUCERNE 모두에서 60주째의 베이스라인 BCVA 및 CST 대비 개선은 2가지 치료군 전체에 걸쳐 비슷했으며, 48주째에 보인 것과 일관되었다.
60주째에 TENAYA 및 LUCERNE 환자의 46%가 Q16W 간격이었다. 이 중 두 시험에서 69%의 환자가 간격 감소 없이 112주째까지 Q16W를 유지했다.
60주째에 TENAYA 및 LUCERNE 환자의 각각 80% 및 78%가 Q12W 이상의 간격(Q16W또는 Q12W)이었다. 이 중 각각 67% 및 75%의 환자가 Q12W 미만의 간격 감소 없이 112주째까지 Q12W 이상의 간격을 유지했다.
60주째에 TENAYA 및 LUCERNE 환자의 33%가 Q12W 간격이었다. 이 중 TENEYA와 LUCERNE의 환자는 각각 3.2%와 0%로 112주째까지 Q12W 간격을 유지했다.
60주째에 TENAYA와 LUCERNE 환자의 각각 20% 및 22%가 Q8W 간격을 유지했다. 이 중 TENAYA와 LUCERNE의 각각 34% 및 30%는 112주째까지 Q8W 요법을 유지했다.
각각의 시험에서 평가 가능한 모든 하위군(예: 나이, 성별, 인종, 베이스라인 시력, 병변 유형, 병변 크기), 그리고 통합 분석에서의 유효성 결과는 전체 집단의 결과와 일관되었다.

당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료
이 약의 안전성 및 유효성은 당뇨병성 황반부종 환자를 대상으로 한 2년간의 무작위배정, 다기관, 이중 눈가림, 활성 대조약 대조 시험 2건(YOSEMITE 및 RHINE)에서

평가하였다. 총 1,891명의 환자가 이 2 건의 시험에 등록되었으며 1,622명(86%)의 환자가 100주차까지 연구를 완료했다. 총 1,887명의 환자가 56주째까지 적어도 한번의 투여 치료를 받았다(이 약의 경우 1,262명). 환자 나이는 24세부터 91세까지의 범위에 이르렀으며 평균은 62.2세였다. 전체 집단에는 항-VEGF 치료를 받은 적이 없는 환자(78%)와 시험에 참여하기 전 VEGF 억제제로 이전에 치료를 받았던 적이 있는 환자(22%)가 모두 포함되었다. 시험 2건 모두에서 환자는 다음과 같은 3가지 치료 요법군 중 한 가지 군에 1:1:1의 비로 무작위 배정되었다:

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

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

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

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

YOSEMITE 및 RHINE 시험에 대한 주요평가변수 결과는 아래 표 3과 그림 14 및 15에 기재되어 있다.

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

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

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

BCVA: Best Corrected Visual Acuity(최대교정시력)

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

CI: Confidence Interval(신뢰 구간)

LS: Least Square(최소 제곱)

그림 14. YOSEMITE에서 베이스라인 시부터 2년째(100주째)까지 시력의 평균 변화

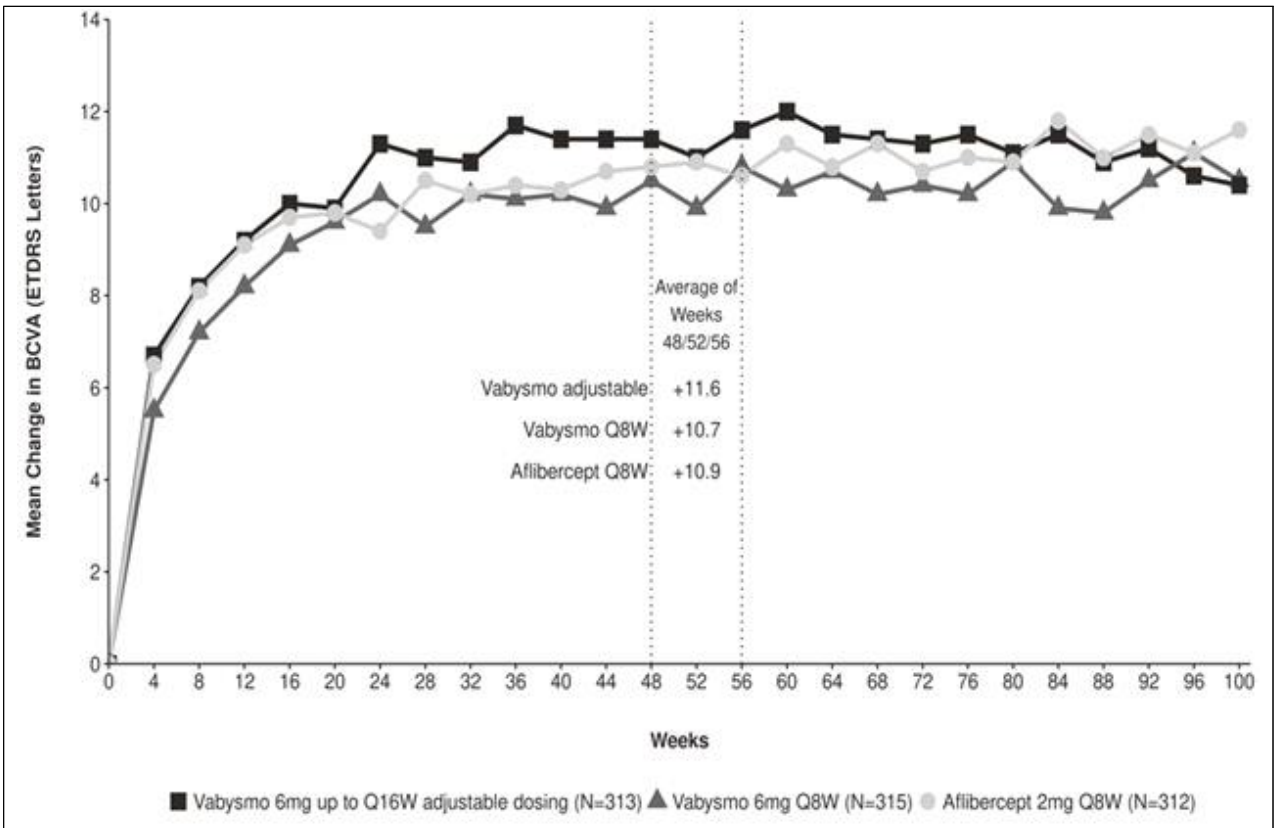
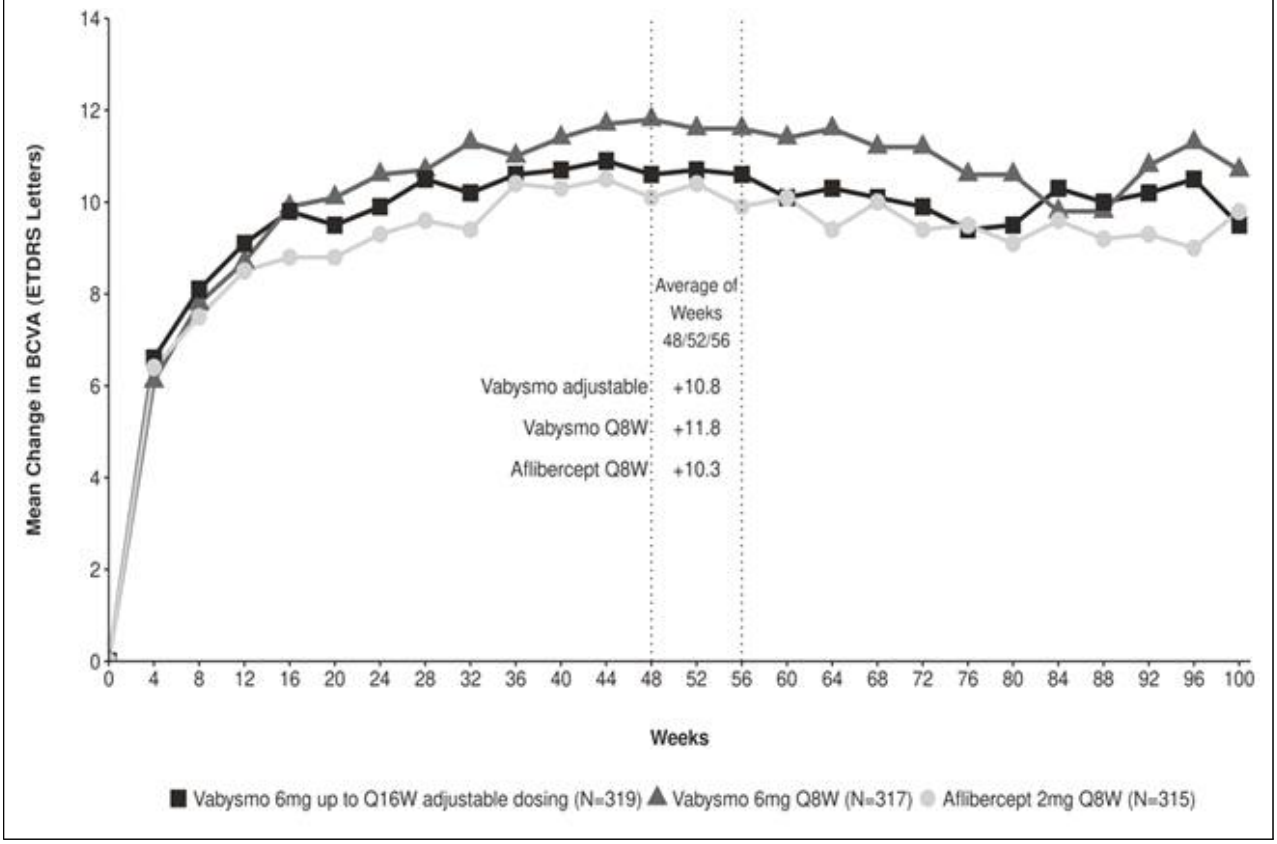


그림 15. RHINE에서 베이스라인 시부터 2년째(100주째)까지 시력의 평균 변화



각각의 시험에서 시험에 참여하기 전 항-VEGF 치료를 받은 적이 없었던 환자 및 나머지 평가 가능한 하위군 모두(예: 나이, 성별, 인종, 베이스라인 HbA1c, 베이스라인 시력)의 유효성 결과는 전체 집단의 결과와 일관되었다.
당뇨병성 황반변성 시험에 있어 부가적인 핵심 유효성 결과는 베이스라인부터 52주째까지 조기 치료 당뇨병성 망막병증 연구 당뇨병성 망막병증 중증도 척도(ETDRS-DRSS)의 변화였다. 시험 YOSEMITE 및 RHINE에 등록된 환자 1,891명 중 당뇨병성 망막병증 평가변수에 대해 각각 환자 708명 및 720명을 평가할 수 있었다.
베이스라인에서의 ETDRS-DRSS 점수는 10점부터 71점까지였다.
환자 중 대부분인 약 60%는 베이스라인에서 중등증 내지 중증의 비증식성 당뇨병성 망막병증(DRSS 43/47/53)을 나타냈다.
52주째 및 96주째에 베이스라인 대비 2단계 이상인 ETDRS-DRSS 개선 분석에서 나온 결과는 아래 표 4에 나타나 있다.

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

	YOSEMITE						RHINE					
	52주			96주			52주			96주		
	이 약 Q8W n=237	Q16W까지 조절 가능한 이 약 투여 n=242	애플리버셉트 Q8W n=229	이 약 Q8W n=220	Q16W까지 조절 가능한 이 약 투여 n=234	Q16W까지 조절 가능한 이 약 투여 n=234	이 약 Q8W n=231	Q16W까지 조절 가능한 이 약 투여 n=251	애플리버셉트 Q8W n=238	이 약 Q8W n=214	Q16W까지 조절 가능한 이 약 투여 n=228	애플리버셉트 Q8W n=203
베이스라인 대비 ETDRS-DRSS 개선이 2단계 이상인 환자의 비율 (CMH 가중 비율)	46.0%	42.5%	35.8%	51.4%	42.8%	42.2%	44.2%	43.7%	46.8%	53.5%	44.3%	43.8%
가중 차이 (1년) (97.5% CI,	10.2% (0.3%, 20.0%)	6.1% (-3.6%, 15.8%)		9.1% (0.0%, 18.2%)	0.0% (-8.9%, 8.9%)		-2.6% (-12.6% , 7.4%)	-3.5% (-13.4% , 6.3%)		9.7% (0.4%, 19.1%)	0.3% (-8.9% , 9.5%)	

2년 95%
CI)
ETDRS-DRSS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Diabetic Retinopathy Severity Scale(조기 치료 당뇨병성 망막병증 연구 당뇨병성 망막병증 중증도 척도)
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel method(코크란-맨텔-핸젤 방법), 즉 이원성 결과와의 연관성에 대한 추정치를 생성하며 범주형 변수를 평가하기 위해 사용되는 통계 검정.
CI: Confidence Interval(신뢰 구간)
주: 애플리버셉트 군에 대한 CMH 가중 %는 이 약 Q8W 대 애플리버셉트 비교와 관련하여 제시되어 있지만, 조절 가능한 이 약 대 애플리버셉트 비교와 관련된 해당하는 CMH 가중 %는 위에 나타난 것과 유사하다.

망막 정맥 폐색에 의한 황반부종의 치료
이 약의 안전성 및 유효성은 망막분지 정맥 폐색 또는 중심/절반 망막 정맥 폐색에 의한 황반 부종 환자를 대상으로 한 무작위배정, 다기관, 이중 눈가림, 72주 장기 시험 2건(망막분지 정맥 폐색 [BALATON] 및 중심/절반 망막 정맥 폐색 [COMINO])에서 평가하였다. 활성 비교 가능한 데이터는 6개월까지이다.
총 1,282명의 환자(BALATON 553명, COMINO 729명)가 이 시험에 등록되었고, 1,276명의 환자가 24주째까지 적어도 한 번의 투여 치료를 받았다(이 약의 경우 641명).
시험 2건 모두에서, 환자들은 두 치료 요법군 중 한 가지 군에 1:1의 비로 무작위 배정되었다.
- 4주 간격(Q4W)으로 이 약 6mg 6개월 연속 투여
- 4주 간격(Q4W)으로 애플리버셉트 2mg 6개월 연속 투여

첫 6 번의 월 1회 투여 후, 처음에 2 mg 애플리버셉트 치료군에 무작위 배정된 환자는 이 약 6 mg 치료군으로 이동하여 최대 Q16W까지 조절 가능한 투여 요법을 받을 수 있었다. 투여 간격은 미리 명시한 시각적 및 해부학적 질환 활성 기준의 자동화된 객관적 평가에 근거하여, 최대 Q16W까지 4주 단위로 늘리거나 줄일 수 있었다(4주, 8주, 12주, 16주).
시험 2건 모두 일차 평가변수에서 유효성을 보여주었다. 일차 평가변수는 24주째에 베이스라인 대비 BCVA 변화(ETDRS 글자 점수로 측정)로 정의된다. 두 연구에서, 이 약을 4주 간격(Q4W)으로 투여받은 환자는 24주째 시점에서 애플리버셉트 Q4W 투여 환자와 비교하여 베이스라인 대비 BCVA의 평균 변화가 비열등하고, 이러한 시력 향상은 환자들이 이 약 Q16W 조절 가능한 투여 요법으로 전환한 72주째까지 유지되었다.
BALATON 및 COMINO에서, 이 약 6mg을 최대 Q16W까지 조절 가능한 투여 요법으로 투여 받은 환자의 81.5% 및 74.0%가 각각 Q16W 또는 Q12W 투여 간격을 달성했

다. 이러한 환자 중 72.1%와 61.6%가 최소 1회 이상 Q12W 투여 간격을 완료했고, 68주째까지 Q12W 미만으로의 감소 없이 Q16W 또는 Q12W 투여 간격을 유지했다. BALATON 및 COMINO에서 1.2% 및 2.5%의 환자는 68주째까지 Q4W 투여만 받았다. 두 시험의 자세한 결과는 아래의 표 5, 그림 16 및 그림 17에 기재되어 있다.

표 5. BALATON과 COMINO에서 24주째 일차 평가변수 방문 및 연구 종료 시 유효성 결과

유효성 결과	BALATON				COMINO			
	24 주	72 주[a]			24 주	72 주[a]		
	이 약 n=276	애플리 셉트 n=277	T&E 시점까지 이 약 Q4W n=276	T&E 시점까지 애플리 셉트 Q4W n=277	이 약 n=366	애플리 셉트 n=363	T&E 시점까지 이 약 Q4W n=366	T&E 시점까지 애플리 셉트 Q4W n=363
베이스라인 대비 ETDRS 글자 점수로 측정된 BCVA의 평균 변화(95% CI)	16.9 (15.7, 18.1)	17.5 (16.3, 18.6)	18.1 (16.9, 19.4)	18.8 (17.5, 20.0)	16.9 (15.4, 18.3)	17.3 (15.9, 18.8)	16.9 (15.2, 18.6)	17.1 (15.4, 18.8)
LS 평균 차이 (95% CI)	-0.6 (-2.2, 1.1)				-0.4 (-2.5, 1.6)			
베이스라인 대비 15자 이상의 효과를 보인 환자의 비율(CMH 가중 비율, 95% CI)	56.1% (50.4%, 61.9%)	60.4% (54.7%, 66.0%)	61.5% (56.0%, 67.0%)	65.8% (60.3%, 71.2%)	56.6% (51.7%, 61.5%)	58.1% (53.3%, 62.9%)	57.6% (52.8%, 62.5%)	59.5 (54.7%, 64.3%)
CMH 가중치 차이%(95% CI)	-4.3% (-12.3%, 3.8%)				-1.5% (-8.4%, 5.3%)			

[a]64, 68, 72 주째의 평균

BCVA: Best Corrected Visual Acuity(최대교정시력)

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

CI: Confidence Interval(신뢰 구간)

LS: Least Square(최소 제곱)

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel method; 이진 결과와의 연관성에 대한 추정치를 생성하고 범주형 변수의 평가에 사용되는 통계 시험법

그림 16. BALATON에서 베이스라인부터 72주째까지의 평균 시력 변화

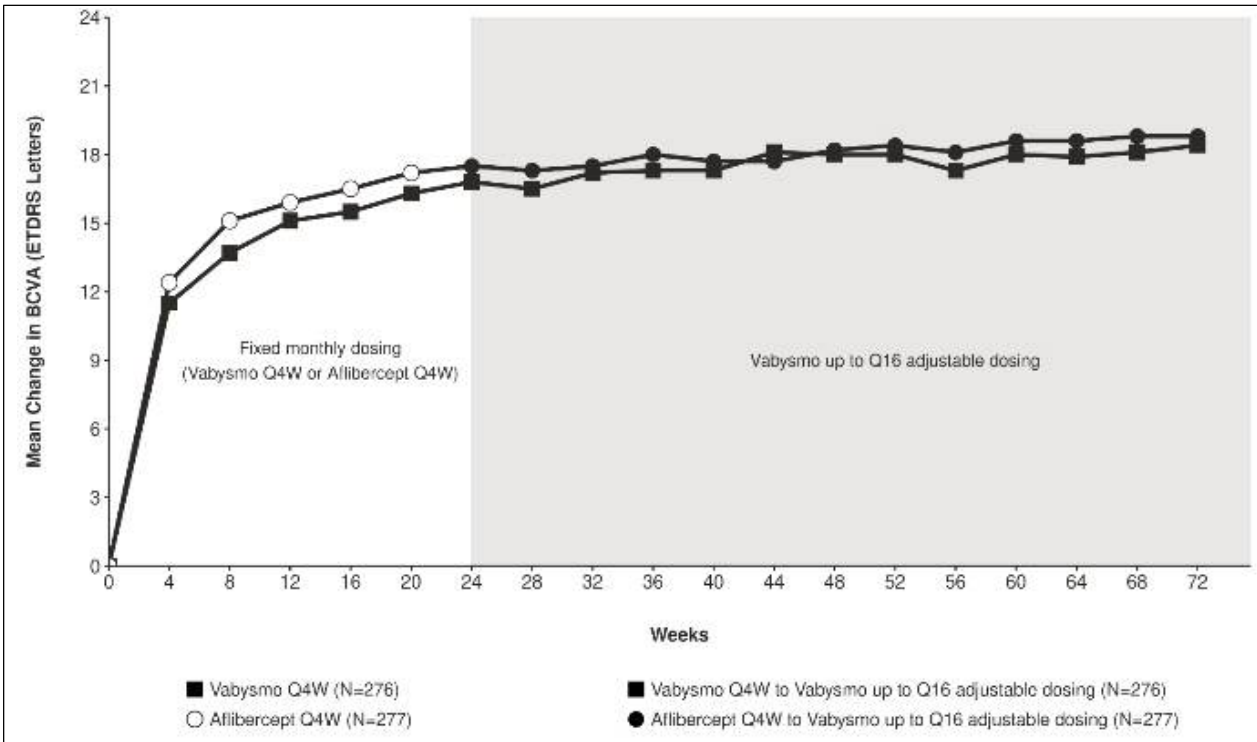
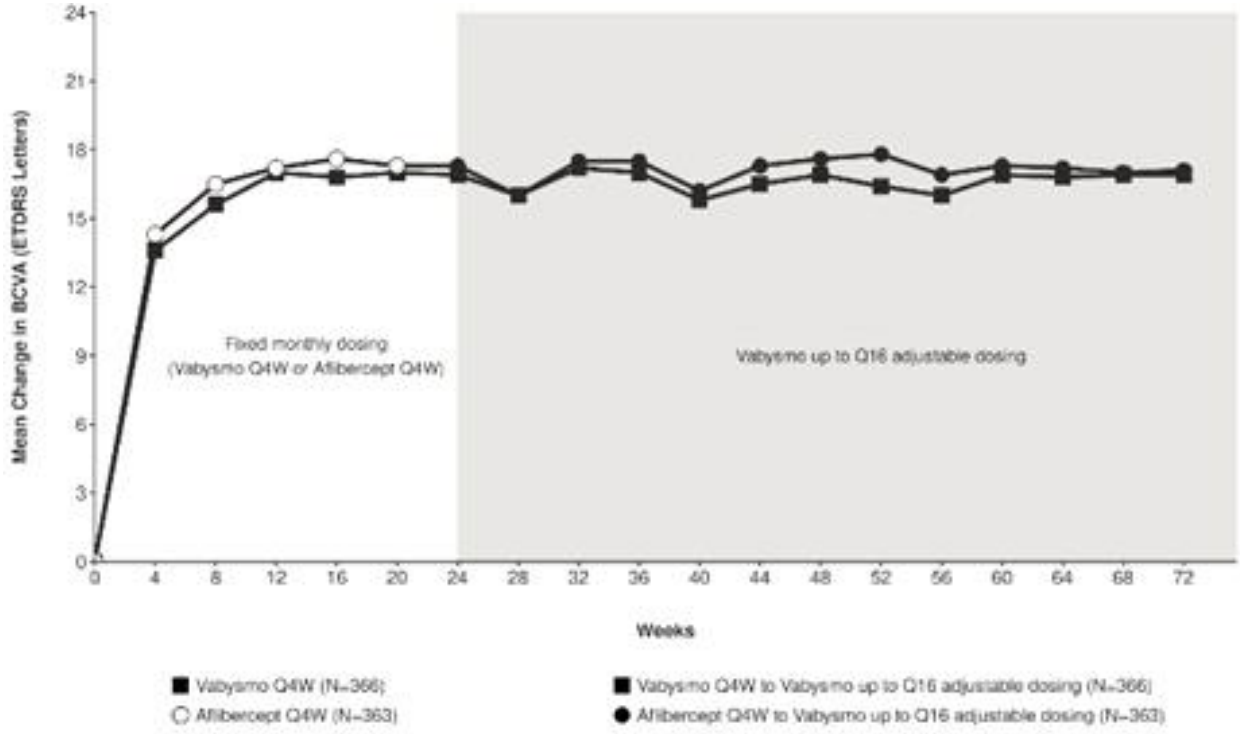


그림 17. COMINO에서 베이스라인부터 72주째까지의 평균 시력 변화



4) 비임상

(1) 발암성

이 약에 대한 발암성시험은 수행되지 않았다.

(2) 유전독성

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

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	2024.06.20.	2024.06.20.
보완요청일자	(1차) 2024.08.20. (2차) 2024.12.17.	(1차) 2024.08.14. (2차) 2024.12.12.
보완접수일자	(1차) 2024.11.21. (2차) 2024.12.27.	(1차) 2024.11.21. (2차) 2024.12.27
최종처리일자	2025.01.07.	2025.01.03.

[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																																				
	1	2															3						4						5				6		7	8	비고
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)															
제출자료 1.	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○	
제출자료 2.	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	△	×	○	×	○	○	
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	
면제사유	제5호 가목, 다목의 자료는 기허가된 적응증과의 유사성을 고려하여 면제 가능																																				

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가현황 등에 관한 자료
8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목인 바비스모주(파리시맙)는 ‘망막정맥폐쇄성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료’ 적응증 추가를 신청하였음
- 주성분인 파리시맙(faricimab)은 안지오포이에틴-2 (angiopoietin-2; Ang-2) 및 혈관 내피 성장 인자 A (VEGF-A) 모두에 선택적으로 결합하고 중화하는, 유리체 내 투여용으로 개발된 인간화 이중특이적 면역글로불린 G1 (IgG1) 항체임
- 신청 용법·용량 및 기허가된 적응증과의 유사성을 고려 시 별도의 독성 및 약리에 관한 자료는 필요하지 않은 것으로 판단됨
- 신청 효능·효과에 대한 2건의 핵심 임상시험 자료를 제출하였음

(약동학)

- 망막정맥폐쇄로 인한 황반부종 환자에서 파리시맙의 약동학은 기허가된 적응증(연령관련 황반변성, 당뇨병성 황반부종)에서의 결과와 일치하였음

(유효성)

- 망막분지정맥폐쇄에 대한 이차성 황반부종 환자를 대상으로 파리시맙(FARICIMAB)의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 3상 임상시험(BALATON(GR41984))에서 일차 평가변수인 제24주 시점에서의 BCVA의 베이스라인 대비 변화에서 파리시맙은 애플리버셉트에 대해 비열등함을 증명하였음
- 망막중심정맥폐쇄나 절반망막정맥폐쇄에 대한 이차성 황반부종 환자를 대상으로 파리시맙(FARICIMAB)의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 3상 임상시험(COMINO(GR41986)) 에서 일차 평가변수인 제24주 시점에서의 BCVA의 베이스라인 대비 변화에서 파리시맙은 애플리버셉트에 대해 비열등함을 증명하였음

(안전성)

- 파리시맙은 애플리버셉트와 비슷한 안전성 프로파일을 보였고 전반적으로 내약성이 있었음

[약어 및 정의]

- AH : aqueoushumor (방수)
- Ang-2 : angiopoietin-2 (안지오포이에틴-2 (단백질))
- BCVA : best corrected visual acuity(최대교정시력)
- BRVO : branch retinal vein occlusion(분지망막정맥폐색)
- CRVO : central retinal vein occlusion(중심망막정맥폐색)
- CST : central subfield thickness(황반중심두께)
- DME : diabetic macular edema(당뇨성황반부종)
- HRVO : hemiretinal vein occlusion(절반망막정맥폐색)
- IOI : intraocular inflammation (안구내염증)
- IOP : intraocular pressure (안압)
- nAMD : neovascular age-related macular degeneration (혈관신생성연령-관련황반변성)
- PTI : personalized treatment interval (개인맞춤형치료간격)
- RVO : retinal vein occlusion (망막정맥폐색)
- VEGF-A : vascular endothelial growth factor a (혈관내피성장인자-A)
- VH : vitreous humor (유리체액)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 바비스모주(파리시맙)
- 파리시맙(faricimab)은 안지오포이에틴-2 (angiopoietin-2; Ang-2) 및 혈관 내피 성장 인자 A (VEGF-A) 모두에 선택적으로 결합하고 중화하는, 유리체강 내 투여용으로 개발된 인간화 이중특이적 면역글로불린 G1 (IgG1) 항체이다. 결정화 분절 (fragment crystallizable; Fc) 부위는 Fc γ 수용체 및 항체 재사용 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 결합하지 않도록 유전자 조작되었다.
- 제안적응증 : '망막 정맥 폐쇄성 황반부종에 의한 시력손상의 치료' 추가

1.2. 기원 및 개발경위

- 신생혈관 (습성) 연령관련 황반 변성(nAMD)의 치료 및 당뇨병성 황반 부종(DME)에 의한 시력 손상의 치료에 대하여 품목허가 되어 있으며, 이번 허가변경에서 ' 망막 정맥 폐쇄성 황반부종에 의한 시력손상의 치료' 적응증을 추가 신청하였다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- RVO의 질병 배경

RVO는 가장 흔한 망막 혈관 장애 중 하나이며 다양한 정도의 시력 상실과 관련이 있다(Hayreh et al. 1994). RVO는 당뇨성 망막 병증(DR)에 이어 망막 혈관 질환 환자의 실명을 유발하는 두 번째 주요 원인으로 보고되었다(Cugati et al. 2006; Klein et al. 2008; Rogers et al. 2010; Yasuda et al. 2010). RVO의 주요 유형에는 BRVO, HRVO 및 CRVO가 있다. 2015년 기준 전 세계적으로 약 2,806만 명의 성인이 모든 유형의 RVO를 앓고 있었으며, 이 중 467만 명은 CRVO 환자이고 2,338만 명은 BRVO 환자이다. RVO의 전세계 추정 유병률은 연령이 높아질수록 증가했지만 성별 간에는 큰 차이를 보이지 않았다(Song et al. 2019).

RVO의 가장 흔한 증상은 황반 부종으로 인한 갑작스럽고 통증이 없는 중심 시력 저하이다. 드물게는 수 초에서 수 분 동안 지속되는 일시적인 시력 상실 이력을 보이다가 시력이 완전히 회복되는 경우도 있다. 이러한 증상이 수 일에서 수 주에 걸쳐 재발한 후 영구적인 시력 저하로 이어질 수 있다. 변시증 및 시야 결손도 보고된 바 있다(Achiron et al. 2015; Manabe et al. 2017).

RVO의 가장 잘 알려진 위험인자는 연령과 전신 혈관 장애이다. 절반 이상의 경우, 발병 연령이 65세 이상이다. 고혈압, 고지혈증, 당뇨병과 같은 전신 질환은 RVO의 발병과 매우 밀접한 관련이 있다(Kolar 2014). RVO와 관련된 가장 흔한 안구 위험인자는 녹내장이다.

RVO 환자에서 황반 부종의 발병기전은 혈관 폐쇄로 인한 망막 정맥 내 관내압 증가로 시작되며, 이로 인해 망막 관류 감소 영역이 생기고 허혈이 발생한다. 허혈은 혈관 내피 성장 인자(VEGF)(Boyd et al. 2002; Noma et al. 2006)와 안지오포이에틴-2(Ang-2)의 상향 조절 및 분비로 이어지며, 이 두 가지 모두 잘 알려진 혈관 신생 및 혈관 과투과성 사이토카인으로, Ang-2는 추가로 전염증성 및 혈관 불안정성 특성에 기여한다(Maisonpierre at al. 1997; Hackett et al 2000; Fiedler et al 2006).

RVO 환자는 망막 혈관 질환 환자 중 Ang-2 및 VEGF의 유리체 및/또는 방수 내 수치가 가장 높은 것으로 밝혀졌다(Aiello et al 1994; Regula et al. 2016). 망막 조직에서 Ang-2와 VEGF 수치가 증가하면 망막에 병리적 변화가 발생하며 다수의 환자에서는 시력 저하를 동반한 황반 부종으로도 이어진다. RVO의 특징은 망막 출혈의 특징적인 패턴인 구불구불하고 확장된 망막 정맥이 망막의 영향 부위에 나타나는 것이다(BRVO의 경우 1개 사분면, HRVO의 경우 2개 사분면, CRVO의 경우 망막 전체). 더 심한 경우에는 망막 허혈이 발생하고 이후 망막 혈관 신생, 출혈, 전안부의 혈관 신생이 나타나 홍색증 또는 신생혈관 녹내장으로 이어질 수 있으며 일부 환자에서는 시신경 부종이 발생할 수 있다.

RVO와 DME로 인한 황반 부종은 그 기원은 다르지만 공통된 병태생리를 공유한다. 두 질환 모두 혈액-

망막 장벽의 파괴로 인한 체액 축적과 망막 혈관 투과성의 병리적 증가로 인해 황반이 두꺼워지는 것이 특징이며, 치료하지 않고 방치하면 두 질환 모두 비가역 시력 상실로 이어질 수 있다.

- RVO의 현행 치료법 및 미충족 수요

황반 레이저와 유리체 내 스테로이드 특히 스테로이드 이식도 일부 경우에 사용되지만, 항-VEGF 약물 요법이 현재 RVO로 인한 황반 부종 치료의 주축이며 다수의 중추적 무작위배정 임상시험을 통해 그 유효성이 입증되었다. 라니비주맙(루센티스 SmPC, 루센티스 USPI)과 애플리버셉트(아일리아 SmPC, 아일리아 USPI)는 전 세계적으로 승인되어 가장 널리 사용되는 RVO 치료제이다. 입증된 임상적 유익성은 이중 특이 항체 파리시맙의 치료 목표 중 하나로 VEGF-A를 포함시키는 과학적 근거를 제공한다. RVO에서 항-VEGF 제제로 시력 결과가 개선되었음에도 불구하고 일부 환자는 여전히 불응성 또는 재발성 부종으로 인해 독서나 운전이 가능할 정도로 시력이 충분히 향상되지 못한다(Noma et al. 2020). 실사용 결과는 임상시험에서 관찰된 최적의 결과를 보여주지는 않으며, 자료에 따르면 BRVO로 인한 황반 부종 환자의 다수와 CRVO로 인한 황반 부종 환자의 대다수는 시력 향상을 유지하기 위해 면밀한 모니터링과 장기간의 치료를 필요로 한다(Bhisitkul et al. 2012; Scott et al. 2019).

RVO에서 항-VEGF 제제를 사용한 임상시험 자료와 실사용 시 RVO 결과 분석에 따르면, VEGF를 넘어 분자 경로를 표적으로 질병의 근본적인 병리를 더 완전하게 해결하고 시간이 갈수록 늘어난 치료 간격으로 질병을 효율적으로 관리하는 치료법에 대한 미충족 수요가 있는 것으로 나타났다(Wecker et al. 2017; Spooner et al. 2019a; McIntosh et al. 2010).

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획 승인

2020.12.04. (GR41984) 망막분지정맥폐쇄에 대한 이차성 황반부종 환자를 대상으로 파리시맙(FARICIMAB)의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 제Ⅲ상, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조약 대조 임상시험

2020.12.09. (GR41986) 망막중심정맥폐쇄나 절반망막정맥폐쇄에 대한 이차성 황반부종 환자를 대상으로 파리시맙(FARICIMAB)의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 제Ⅲ상, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조약 대조 임상시험

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

• 기 허가 시 제출된 자료로 갈음 가능

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

• 유럽 허가시 제출자료 목록 제출함

6.2. 임상시험자료집 개요

• 임상시험자료 2건(3상 2건)

단계	시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
[GR41984] 망막분지정맥폐쇄에 대한 이차성 황반부종 환자를 대상으로 파리시맙(FARICIMAB)의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 제Ⅲ상, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조약 대조 임상시험							
3상	BALATON (GR41984)	이중눈가림, 무작위배정, 활성 대조군, 평행군 시험	BRVO 환자 553명	시험군: 파리시맙 6mg 대조군: 애플리버셉트 2mg Q4W, intravitreal 투여	파트1: 24주 (20주까지 6번 투여) 파트2: 24주~68주	일차 평가변수 : 기저치 대비 24주의 BCVA의 변화	애플리버셉트와 비교하여, 파리시맙은 일차평가변수인 기저치 대비 24주의 BCVA의 변화에서 비열등함을 보였다.
[GR41986] 망막중심정맥폐쇄나 절반망막정맥폐쇄에 대한 이차성 황반부종 환자를 대상으로 파리시맙(FARICIMAB)의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 제Ⅲ상, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조약 대조 임상시험							
3상	COMINO (GR41986)	이중눈가림, 무작위배정, 활성 대조군, 평행군 시험	C/HRVO 환자 729명	시험군: 파리시맙 6mg 대조군: 애플리버셉트 2mg Q4W, intravitreal 투여	파트1: 24주 (20주까지 6번 투여) 파트2: 24주~68주	일차 평가변수 : 기저치 대비 24주의 BCVA의 변화	

6.3. 생물약제학시험

• 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

RVO 환자에서 파리시맙의 임상약동학은 제3상 RVO 임상시험(BALATON 및 COMINO)에서 수집된 파리시맙 농도에 대한 기술적 분석을 사용하고 기존 popPK 모델(Report 1105763, nAMD 및 DME 파리시맙 자료 기반)을 RVO 자료로 업데이트하여 특성화하였다.

• 약동학

- RVO 환자에서 파리시맙의 약동학(모집단 PK 모델, 모델 파라미터, 노출)은 DME 및 nAMD 환자를 대상으로 한 이전 분석 결과와 일치하였다.
- DME, nAMD 및 RVO 환자에서 유리체 내 다회 투여 후 파리시맙의 PK는 유리체액(VH), 방수(AH)

및 혈장 구획을 순차적으로 포함하는 선형 3구획 PK 모델로 정확하게 설명할 수 있었다.
- 질병 유형(DME 대 nAMD 대 RVO, [BRVO, CRVO, HRVO])은 유리체 내 투여 후 파리시맙 PK에 영향을 미치지 않았다.
- 파리시맙은 반감기(t1/2)가 7.69일로 VH에서 천천히 방출된다. 플립플롭 동역학으로 인해 파리시맙 혈장 농도-시간 프로파일은 AH 및 VH 농도-시간 프로파일과 평행하게 감소하였다. PK 및 투여 빈도와 일치하여 VH, AH 또는 혈장 구획에서 파리시맙 축적이 관찰되지 않았으며, Q4W 두 번째 용량을 투여한 후 정상 상태에 도달하였다. 겉보기 혈장 청소율(CL/F)의 popPK 추정치는 2.45 L/day 였다. 파리시맙의 빠른 혈장 청소율로 인해 전신 혈장 노출은 VH에 비해 약 6000배 낮았다.
- 파리시맙 VH 배치에 영향을 미치는 공변인은 연령과 혈장 내 파리시맙 ADA의 존재 여부였다. 파리시맙 VH t1/2는 연령에 따라 증가했으며, 혈장 내 ADA의 존재는 VH t1/2의 단축으로 이어졌다.
- 혈장 배치에 영향을 미치는 공변인은 체중과 성별이었다. 혈장량과 혈장 청소율은 체중에 따라 증가하였다. 혈장 청소율은 여성에서 더 낮았다.
- 인종, 신장 또는 간 장애는 안구 또는 혈장 배치에 영향을 미치는 임상적으로 관련된 공변인으로 확인되지 않았다.
- 시험한 공변인에 기초할 때, 용량 조절은 필요하지 않다.

- 약력학
  - 노출-PD 관계
    RVO 환자에서 투여기간 동안 AH 내 Ang-2 및 VEGF-A가 억제되었으며, Ang-2 및 VEGF-A의 억제 과정에서 VH 노출이 서로 다른 환자 사이에 뚜렷한 차이는 없었다.
    RVO에서 선형 회귀분석 결과, 파리시맙 유리체 노출 범위 전체에서 CST에 미치는 영향은 비슷한 것으로 나타났다.
  - 노출-유효성 관계
    BCVA의 연령 표준화 변화는 파리시맙 노출 범위 전체에서 비슷했다. 연령에 따른 용량 조절은 필요하지 않다.
  - 노출-안전성 관계
    시험한 RVO 모집단에서 안구 내 염증(IOI)이 있는 환자의 비율은 낮았으며 유리체 파리시맙 농도가 높다고 해서 IOI 발생률이 높아지는 것은 아니었다.
  - 면역원성
    - 통합 제3상 RVO 임상시험에서 ADA 베이스라인 유병률은 1.1%였으며 치료 후 발생한 24주 시점의 ADA 발생률은 8.0%였다.
    - popPK 공변량 분석 결과, 혈장 ADA가 유리체 노출에 미치는 영향은 임상적으로 유의미하지 않은 것으로 나타났다. 혈장 ADA가 혈장 노출에 미친 영향은 관찰되지 않았다.
    - 현재까지 입수된 모든 RVO 자료에 따르면, ADA가 전반적인 안전성, 유효성 및 PD에 미친 뚜렷한 영향은 없었다. 그러나 ADA 상태가 안전성에 미치는 임상적 영향은 아직 불분명하다. 현재 진행 중인 모든 제3상 파리시맙 임상시험에서 통상적인 실마리정보 파악을 통해 면역원성의 잠재적 위험을 계속 모니터링할 계획이다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 본 신청을 통해 임상시험의뢰자는 망막 정맥 폐색(RVO)으로 인한 황반 부종 환자의 치료용으로 파

리시맙의 추가 적응증을 승인받고자 한다. 파리시맙의 유효성, 안전성 및 바람직한 유익성-위해성 평가를 뒷받침하는 임상 증거는 주로 다음 2건의 중추적 제3상 임상시험에 기반한다.

- 분지 망막 정맥 폐색(BRVO)으로 인한 황반 부종 환자를 대상으로 한 임상시험 GR41984(이하 BALATON)
- 중심 망막 정맥 폐색 또는 절반 망막 정맥 폐색(C/HRVO)으로 인한 황반 부종 환자를 대상으로 한 임상시험 GR41986(COMINO)

- BALATON 및 COMINO는 BRVO 또는 C/HRVO에 따른 황반 부종 환자를 대상으로 제24주까지 유리체 내 주사를 통하여 4주 간격으로 투여되는(즉, 월1회 고정 용량) 파리시맙의 유효성, 안전성 및 약동학적 특성을 평가한 후 활성 대조를 투여하지 않는 시험기간을 거쳐(즉, 1부(Part 1)에서 애플리버셉트(aflibercept)으로 치료받는 환자는 2부(Part 2)에서 파리시맙을 투여 받는다) 제72주까지 개인별 치료 간격(PTI. 이하 조정 가능한 치료 간격 연장[T&E]) 유형 용법) 투여용법에 따라 투여되는 파리시맙을 평가하는 제3상, 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 활성 대조약 대조(즉, 애플리버셉트), 평행군, 임상시험이다.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[GR41984(BALATON)]

1) 임상시험 설계

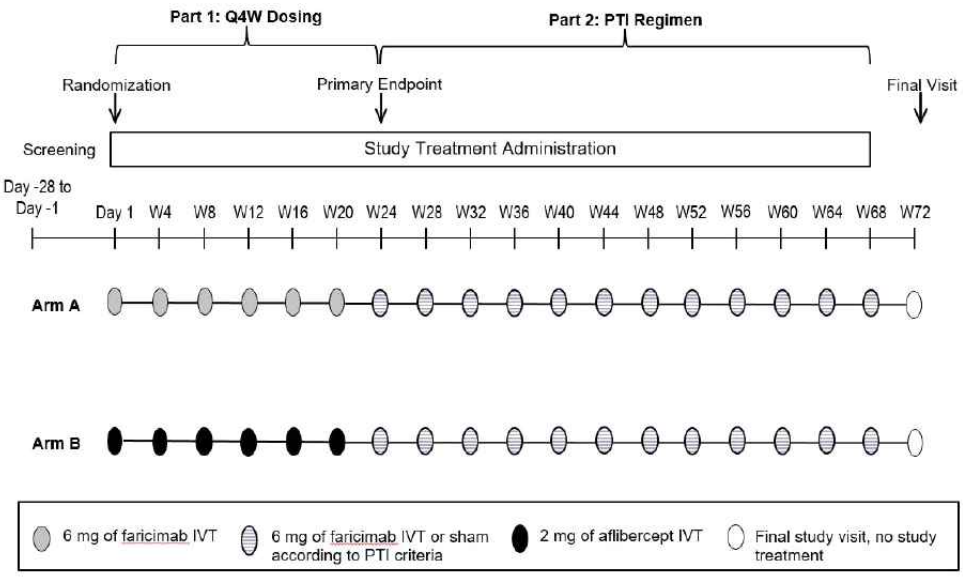
(1) 시험명

망막분지정맥폐쇄에 대한 이차성 황반부종 환자를 대상으로 파리시맙(FARICIMAB)의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 제Ⅲ상, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조약 대조 임상시험

(2) 시험방법

시험은글로벌, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성비교군대조, 병행군, 2파트시험이다. 시험자와 환자들은 Part 1에서는 치료 배정에 대해 Part 2에서는 원 치료 배정과 파리시맙 치료 간격에 대해 눈가림 되었다.

Figure 1 Study Design



IVT = intravitreal; PTI = personalized treatment interval; Q4W = every 4 weeks; W = Week.

<u>파트1 (1일~24주)</u>

- Arm A(n=285): 6mg의 파리시맙을 Q4W로 유리체내 투여(20주까지 총6회)
- Arm B(n=285): 2mg의 애플리버셉트를 Q4W로 유리체내 투여(20주까지 총6회)

* 층화인자

・베이스라인에서의 BCVA ETDRS 문자 점수(34개 문자 이하, 35-54개 문자, 55개 문자 이상)

・지역(미국과 캐나다, 아시아, 세계 나머지 지역)

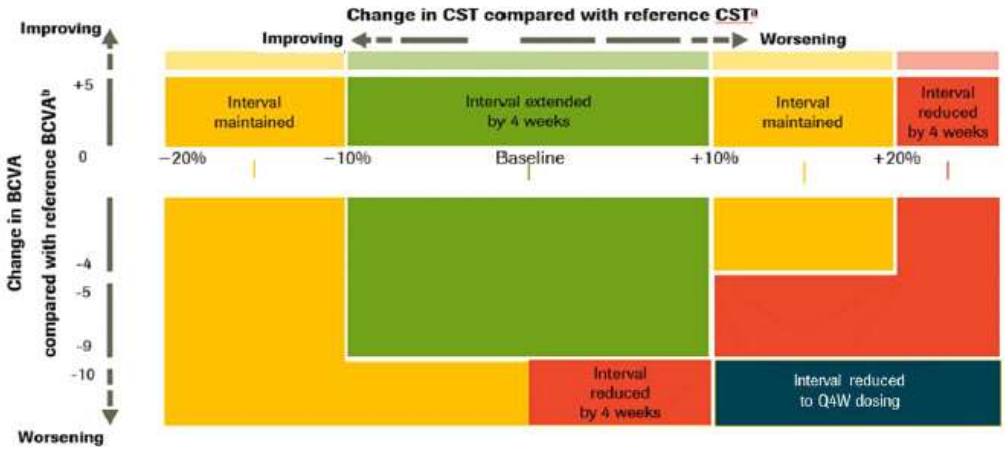
파트2 (24주~72주)

- Arm A, Arm B군 모두 파리시맙 6mg을 PTI regimen에 따라 24주에서 68주까지 투여

* PTI(personalized treatment interval) regimen :

central subfield thickness (CST) 및 BCVA 수치에 따라 투여 간격을 조정(4, 8, 12주)

Figure 2 Algorithm for IxRS-Determined Faricimab Personalized Treatment Interval Dosing Intervals in Study Part 2



BCVA = best-corrected visual acuity; CST = central subfield thickness; IxRS = interactive web-based response system; Q4W = every 4 weeks.

[a] Initial reference CST = CST value when the initial CST threshold criteria are met, but no earlier than Week 20. Reference CST is adjusted if CST decreases by> 10% from the previous reference CST for two consecutive faricimab dosing visits and the values obtained are within 30 μm. The CST value obtained at the latter visit will serve as the new reference CST, starting immediately at that visit.

[b] Reference BCVA = mean of the three best BCVA scores obtained at any prior dosing visit.

- 간격이 4주 연장됨.
  - CST값이 10% 이하로 증가 또는 감소하고 관련된 10글자 이상의 BCVA 감소가 없는 경우
- 다음 기준 중 어느 하나에라도 부합하는 경우 간격이 유지된다.
  - CST값이 10% 넘게 감소한 경우
  - CST값이 10% 이하로 감소하고 관련된 10글자 이상의 BCVA 감소가 동반된 경우
  - CST값이 10% 초과와 20% 이하 사이로 증가하고 관련된 5글자 이상의 BCVA 감소가 없는 경우
- 다음 기준 중 어느 하나에라도 부합하는 경우 간격이 4주 단축된다.
  - CST값이 10% 초과와 20% 이하 사이로 증가하고 관련된 5글자 이상, 10글자 미만의 BCVA 감소가 동반된 경우
  - CST값이 20% 넘게 증가하고 관련된 10글자 이상의 BCVA 감소가 없는 경우
  - CST값이 10% 이하로 증가하고 관련된 10글자 이상의 BCVA 감소가 동반된 경우
- 간격이 Q4W로 단축됨.
  - CST값이 10% 넘게 증가하고 관련된 10글자 이상의 BCVA 감소가 동반된 경우

2) 등록된 환자군 정보

(1) 시험대상군 및 대상자 수

- 시험대상군 : BRVO에 의한 황반부종 환자
- 대상자 수
  - 파리시맙군 276명
  - 애플리버셉트군 277명

Analysis Populations	Faricimab 6 mg Q4W	Aflibercept 2 mg Q4W	All Patients
ITT Population (as Randomized)	276	277	553
Safety-Evaluable Population (as Treated)	276	274	550
Per-Protocol Population (as Treated)	241	243	484
Faricimab Pharmacokinetic-Evaluable Population (as Treated)	269	0	269
Immunogenicity-Analysis Population (as Treated)	269	0	269

(2) 주요 선정기준

- BRVO에 의한 중심와 관련 황반 부종. 이는 스크리닝 방문 전 4개월 내에 진단되고, 파장영역 광결맞음 단층촬영장치(SD-OCT) (또는 파장가변 빛 간섭단층촬영 장치[SS-OCT]) 영상을 근거로 중앙판독센터(CRC)에 의해 확인된 것이어야 한다. BRVO는 영향을 받은 정맥에 의해 유출된 망막의 1개 사분면이나 그 이하의 영역(BRVO)을 나타내는 기타 생체현미경 상의 증거로 규정된다.
- 제 1일에 검사 시작 거리인 4미터에서 ETDRS 시력표로 측정한 BCVA가 73글자에서 19글자(대략적으로 스넬렌 시력표에서 20/40~20/400에 해당)여야 한다.
- 스크리닝 시에 Spectralis SD-OCT로 측정한 황반중심두께(CST)가 325 mm 이상, Cirrus SD-OCT 또는 Topcon SD-OCT로 측정한 경우에는 315 mm 이상이어야 한다(CRC에 의한 확인 후에 SS- OCT가 허용됨).

(3) 시험안에 대한 주요 제외기준

- RVO에 의한 기존의 황반 부종 에피소드 병력 또는 스크리닝 전 4개월 이상 시점에서 진단된 RVO에 의한 지속적인 황반 부종 병력
- 망막 박리 또는 황반 원공 병력(3기 또는 4기)
- RVO에 의한 황반 부종에 대한 항 VEGF의 유리체 내 주사를 포함하여 RVO에 의한 황반 부종에 대한 기존의 치료 또는 현재 진행 중인 치료
- 제 1일 전 특정 시점에서 시험안에 이루어진 황반 레이저 치료(국소/격자)
- 황반 부종 합병증을 일으킬 수 있는 기타 망막질환에 대한 유리체 내 치료
- 황반 부종; 당뇨성 황반 부종과 혈관 신생성 연령-관련 황반 변성을 포함한 황반 혈관 신생; 유리체 황반 경계면 이상에 대한 기존의 또는 현재 진행 중인 치료. 이러한 치료는 항 VEGF, 스테로이드, 조직 플라스미노겐 활성제, 오크리플라스민, C3F8, 공기 주사 또는 안구 주사를 사용한 유리체 내 치료를 포함하되 이에 국한하지 않는다.

(4) 베이스라인 특성

ITT군과 PP군에서 베이스라인 인구 통계는 치료군 간에 비슷했다. 무작위 배정 시 전체 평균 연령은 64.1세(파리시맙 Q4W 군에서 64.3세, 애플리버셉트 Q4W 군에서 63.8세)였으며 환자의 절반(50.1%)이 65세 미만 범주에 속했다. 환자의 절반(50.6%)이 여성이었다. 대부분의 환자는 백인(62.2%)이었다.

평균 베이스라인 BCVA는 57.6자였다. 파리시맙 Q4W군과 애플리버셉트 Q4W군은 각각 57.5와 57.6이었다. 모든 환자의 평균 기준선 CST는 558.2마이크론이었다. 파리시맙 Q4W군과 애플리버셉트 Q4W군은 각각 558.3과 558.1이었다. PP 집단의 베이스라인 눈 특성은 ITT 집단과 비슷했고 치료군 간에도 비슷했다.

Table 5 Baseline Demographics, ITT Population

	Faricimab 6 mg Q4W (N=276)	Aflibercept 2 mg Q4W (N=277)	All Patients (N=553)
Region			
n	276	277	553
Rest of the World	129 (46.7%)	128 (46.2%)	257 (46.5%)
Asia	85 (30.8%)	85 (30.7%)	170 (30.7%)
US and Canada	62 (22.5%)	64 (23.1%)	126 (22.8%)
Age (years)			
n	276	277	553
Mean (SD)	64.3 (10.7)	63.8 (10.6)	64.1 (10.7)
Median	65.0	64.0	64.0
Min - Max	35 - 93	28 - 88	28 - 93
Age group (years)			
n	276	277	553
<65	133 (48.2%)	144 (52.0%)	277 (50.1%)
>=65	143 (51.8%)	133 (48.0%)	276 (49.9%)
<65	133 (48.2%)	144 (52.0%)	277 (50.1%)
>=65 - <75	100 (36.2%)	93 (33.6%)	193 (34.9%)
>=75 - <85	33 (12.0%)	36 (13.0%)	69 (12.5%)
>=85	10 (3.6%)	4 (1.4%)	14 (2.5%)
Sex			
n	276	277	553
Female	133 (48.2%)	147 (53.1%)	280 (50.6%)
Male	143 (51.8%)	130 (46.9%)	273 (49.4%)
Ethnicity			
n	276	277	553
Not Hispanic or Latino	224 (81.2%)	224 (80.9%)	448 (81.0%)
Hispanic or Latino	47 (17.0%)	51 (18.4%)	98 (17.7%)
Unknown	4 (1.4%)	1 (0.4%)	5 (0.9%)
Not Reported	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
Race			
n	276	277	553
American Indian or Alaska Native	3 (1.1%)	0	3 (0.5%)
Black or African American	6 (2.2%)	7 (2.5%)	13 (2.4%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
White	172 (62.3%)	172 (62.1%)	344 (62.2%)
Unknown	4 (1.4%)	4 (1.4%)	8 (1.4%)
Asian	90 (32.6%)	94 (33.9%)	184 (33.3%)
Chinese	41 (45.6%)	44 (46.8%)	85 (46.2%)
Taiwanese	0	0	0
Asian Indian	1 (1.1%)	2 (2.1%)	3 (1.6%)
Korean	29 (32.2%)	21 (22.3%)	50 (27.2%)
Malaysian	0	0	0
Vietnamese	0	0	0
Japanese	14 (15.6%)	22 (23.4%)	36 (19.6%)
Filipino	0	1 (1.1%)	1 (0.5%)
Other Asian	5 (5.6%)	4 (4.3%)	9 (4.9%)

Table 6 Ocular Baseline Characteristics in the Study Eye, ITT Population

	Faricimab 6 mg Q4W (N=276)	Aflibercept 2 mg Q4W (N=277)	All Patients (N=553)
Study Eye			
n	276	277	553
Left	140 (50.7%)	127 (45.8%)	267 (48.3%)
Right	136 (49.3%)	150 (54.2%)	286 (51.7%)
Bilateral Eligibility			
n	0	0	0
Eye with worse BCVA selected	0	0	0
Eye with better BCVA selected	0	0	0
No difference in BCVA between eyes	0	0	0
Months since RVO diagnosis in the Study Eye			
n	271	275	546
Mean (SD)	1.26 (1.88)	1.65 (7.27)	1.46 (5.32)
Median	0.82	0.89	0.85
Min - Max	0.2 - 27.7	0.1 - 120.6	0.1 - 120.6
Unknown	5	2	7
BCVA (letters)			
n	276	277	553
Mean (SD)	57.50 (13.04)	57.64 (12.15)	57.57 (12.59)
Median	60.00	60.00	60.00
Min - Max	19.0 - 76.0	21.0 - 73.0	19.0 - 76.0
Missing/Invalid	0	0	0
BCVA (letters) categories			
n	276	277	553
<= 54 (20/80 or worse)	89 (32.2%)	90 (32.5%)	179 (32.4%)
>= 55 (20/80 or better)	187 (67.8%)	187 (67.5%)	374 (67.6%)
CST (ILM-BM) (microns)			
n	275	275	550
Mean (SD)	558.32 (177.03)	558.12 (180.26)	558.22 (178.49)
Median	518.00	506.00	511.50
Min - Max	281.0 - 1154.0	290.0 - 1208.0	281.0 - 1208.0
Missing/Ungradable	1	2	3
Macular Ischemic Non-Perfusion			
n	276	277	553
Yes	49 (17.8%)	48 (17.3%)	97 (17.5%)
No	70 (25.4%)	66 (23.8%)	136 (24.6%)
Missing/Ungradable	157 (56.9%)	163 (58.8%)	320 (57.9%)
Intraocular pressure (mmHg)			
n	276	277	553
Mean (SD)	14.57 (2.88)	14.48 (2.94)	14.52 (2.91)
Median	14.00	14.00	14.00
Min - Max	7.0 - 21.0	7.0 - 22.0	7.0 - 22.0
Lens Status			
n	276	276	552
Phakic	236 (85.5%)	239 (86.3%)	475 (85.9%)
Pseudophakic	40 (14.5%)	36 (13.0%)	76 (13.7%)
Aphakic	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Other	0	0	0

3) 시험목적

이 시험의 일차 유효성 목표는 faricimab 6 mg Q4W IVT 투여의 유효성을 제24주 시점에서의 BCVA의 베이스라인 대비 변화 기반으로 aflibercept 2 mg IVT Q4W와 비교 평가하는 것이다.

4) 평가변수

(1) 유효성 평가변수

<u>일차 유효성 평가변수</u>

• 제24주 시점에서의 BCVA의 베이스라인 대비 변화

<u>이차 유효성 평가변수</u>

〈파트1〉

• 제24주까지의 명시된 시점에 나타난 BCVA의 베이스라인 대비 변화

• 제24주 시점에 BCVA에서 베이스라인 대비 ≥ 15글자의 회복을 보인 환자의 비율
• 제24주까지의 명시된 시점에 BCVA에서 베이스라인 대비 ≥ 15글자나 ≥ 10글자, ≥ 5글자, > 0글자의 회복을 보인 환자의 비율
• 제24주까지의 명시된 시점에 BCVA에서 베이스라인 대비 ≥ 15글자나 ≥ 10글자, ≥ 5글자, > 0글자의 상실을 피한 환자의 비율
• 제24주까지의 명시된 시점에 BCVA에서 ≥ 84글자(스넬렌[Snellen] 시력표상 20/20과 동등한 수준)를 달성한 환자의 비율
• 제24주까지의 명시된 시점에 BCVA가 스넬렌 시력표상 20/40 또는 이보다 좋은 수준인 환자의 비율
• 제24주까지의 명시된 시점에 BCVA가 스넬렌 시력표상 20/200 또는 이보다 나쁜 수준인 환자의 비율
• 제24주까지의 명시된 시점에 나타난 CST의 베이스라인 대비 변화
• 제24주까지의 명시된 시점에 나타난 미국 국립안연구소 25개 항목 시각적 기능 수행 설문(National Eye Institute 25-Item Visual Functioning Questionnaire, NEI VFQ-25) 종합 점수의 베이스라인 대비 변화

<파트2>

• 제24주부터 제72주까지의 명시된 시점에 나타난 BCVA의 베이스라인 대비 변화
• 제72주 시점에 BCVA에서 베이스라인 대비 ≥ 15글자의 회복을 보인 환자의 비율
• 제24주 시점부터 제72주까지의 명시된 시점에 BCVA에서 베이스라인 대비 ≥ 15글자나 ≥ 10글자, ≥ 5글자, > 0글자의 회복을 보인 환자의 비율
• 제24주 시점부터 제72주까지의 명시된 시점에 BCVA에서 베이스라인 대비 ≥ 15글자나 ≥ 10글자, ≥ 5글자, > 0글자의 상실을 피한 환자의 비율
• 제24주부터 제72주까지의 명시된 시점에 BCVA에서 ≥ 84글자(스넬렌 시력표상 20/20과 동등한 수준)를 달성한 환자의 비율
• 제24주부터 제72주까지의 명시된 시점에 BCVA가 스넬렌 시력표상 20/40 또는 이보다 좋은 수준인 환자의 비율
• 제24주부터 제72주까지의 명시된 시점에 BCVA가 스넬렌 시력표상 20/200 또는 이보다 나쁜 수준인 환자의 비율
• 제72주까지의 명시된 시점에 나타난 BCVA의 제24주 시점 대비 변화
• 제24주부터 제72주 시점까지에서 BCVA에서 ≥ 15글자나 ≥ 10글자, ≥ 5글자, > 0글자의 상실을 피한 환자의 비율
• 제72주 시점에 치료 간격이 Q4W나 8주 1회(Q8W), 12주 1회(Q12W), Q16W인 환자의 비율
• 제24주부터 제72주 시점까지 맞은 시험약 주사의 수
• 제24주부터 제72주까지의 명시된 시점에 나타난 CST의 베이스라인 대비 변화
• 제24주부터 제72주까지의 명시된 시점에 나타난 NEI VFQ-25 종합 점수의 베이스라인 대비 변화

(2) 안전성 평가변수

• 이상사례의 발생률, 인과관계, 중증도 등
• 면역원성
• 실험실 검사, 활력징후

5) 통계분석방법

(1) 대상자 수 설정

표본크기의 결정은 글로벌 등록기에 등록된 환자를 바탕으로 한다. 글로벌 등록기에서는 약 570명의 환자를 등록한다. 환자는 1:1의 비율로 무작위배정되어 faricimab(A군)이나 aflibercept(B군)를 이용한 치료를 받는다. 일차 비교는 제24주 시점에 활성 대조군(aflibercept Q4W)과 faricimab Q4W군 사이에서 이루

어진다.
군당 약 285명의 표본크기는 다음의 가정하에 치료의향(intent-to-treat, ITT) 집단에서 비열등성 마진 4글자를 이용해 제24주 시점에서의 BCVA의 변화 측면에서 aflibercept에 대한 faricimab의 비열등성을 보이는 데 90%가 넘는 검정력을 제공한다.
- 두 치료군 사이에 BCVA에서 베이스라인 대비 평균 변화에 차이가 없음.
- 제24주 시점에서의 BCVA의 베이스라인 대비 변화에 대한 SD가 13글자임.
- 두 표본 t-검정
- 2.5% 단측 제I종 오류율
- 10% 탈락률
추가로, 군당 약 285명의 표본크기는 위와 동일한 SD와 검정법, 탈락률 가정하에 5% 양측 제I종 오류율에서 ITT 집단을 대상으로 aflibercept에 대한 faricimab의 3.5글자 우월성을 보이는데 80%가 넘는 검정력을 제공한다.
(2) 통계적 방법
일차 및 이차 유효성 분석은 달리 명시하지 않는 한 ITT 집단을 대상으로 이루어지는데 이때 환자는 무작위배정에서 자신에게 할당된 치료에 해당하는 군에 속한다. 일차 평가변수에 대해서는 계획서 준수 집단을 대상으로 한 추가 분석도 수행한다.
달리 표시하지 않는 한, 유효성 성적 측정에 대한 분석은 제1일의 평가에서 나타난 베이스라인 BCVA ETDRS 글자 점수(≥ 55글자 vs. ≤ 54글자)와 권역(미국 및 캐나다, 아시아, 전세계 나머지 권역)에 따라 층화된다. IxRS에 기록된 대로의 층화인자가 사용된다.
연속형 결과는 반복 측정치에 대한 혼합 모델(mixed model for repeated measures, MMRM)을 사용해 분석한다. 이진 이차 평가변수는 이항 비율에 대한 층화된 추정을 이용해 분석한다.
통계 검정을 위한 p-값에 더해, 각각의 치료군에 대한 평균(연속형 변수의 경우)이나 비율(이진 변수의 경우)에 대해, 그리고 활성 대조군(aflibercept Q4W)과 faricimab Q4W군 간 평균이나 비율의 차이에 대해 추정치와 CI를 제공한다. 모든 CI는 양측 95% 수준이 될 것이다.

일차 비교는 제24주 시점에 활성 대조약(aflibercept Q4W)과 faricimab Q4W 사이에서 이루어진다. 다음의 가설을 검정한다.
- (단측 0.025 유의수준에서) ITT 집단에서 제24주 시점에 aflibercept Q4W와 비교한 faricimab Q4W의 비열등성
- (양측 0.05 유의수준에서) ITT 집단에서 제24주 시점에 aflibercept Q4W와 비교한 faricimab Q4W의 우월성

비열등성 검정은 비열등성 마진을 4글자로 해서 0.025 단측 유의 수준에서 수행한다.
귀무가설(H0: μfaricimab-μaflibercept ≤ -4글자)과 대립가설(Ha: μfaricimab-μaflibercept > -4글자)을 검정하는데 여기서 μfaricimab과 μaflibercept는 각각 faricimab Q4W군과 활성 대조약(aflibercept Q4W)군에 대해 기대되는 제24주 시점에서의 BCVA의 베이스라인 대비 변화이다. 두 치료의 차이에 대한 양측 95% CI의 하한이 -4글자(NI 마진)보다 큰 경우, 검정이 성공인 것으로 간주되어 Q4W로 투여한 faricimab 6 mg IVT가 Q4W로 투여한 aflibercept 2 mg IVT에 비해 비열등한 것으로 간주된다. 우월성은 비열등성 검정이 성공적인 경우에 한해 검정한다.
일차 분석은 제24주 시점까지 확보된 모든 자료를 바탕으로 반복 측정치가 포함된 혼합 효과 모델(mixed-effect model with repeated measures, MMRM)을 이용해 실시한다. 환자에게 병발 사건이 있었는지 여부와 무관하게 관찰된 모든 측정치가 분석에 포함된다. 누락된 자료는 무작위 결측 기전의 가정하에 MMRM 모델을 통해 내재적으로 대체한다.
* 비열등성 마진의 설정

제24주에 BCVA의 베이스라인 대비 평균 변화에 대한 4글자의 NI 한계는 95% CI의 하한으로 추정했을 때 위약 또는 레이저 대조군 대비 유익성의 약 50%를 보전한다는 통계적 근거에 따라 선택되었다. 애플리버셉트의 중추적 RVO 시험(VIBRANT[BRVO] 및 COPERNICUS 및 GALILEO[CRVO])에 근거할 때, 제안된 4글자의 NI 한계는 대조군 대비 애플리버셉트의 최소 추정 유익성의 44%에서 77% 사이를 보전하는 수준이다.

6) 유효성 결과

<24주>

Table 9 Overview of Primary and Select Efficacy Endpoints at Week 24, Intent-to-Treat Population

	Faricimab 6 mg Q4W (N = 276)	Afilbercept 2 mg Q4W (N = 277)	Difference between Faricimab and Aflibercept
Primary Endpoint			
Adjusted mean change from baseline in BCVA (ETDRS letter score) at Week 24: MMRM method (95% CI) – primary estimand	16.9 (15.7, 18.1)	17.5 (16.3, 18.6)	–0.6 (–2.2, 1.1)[a]
Select Efficacy Endpoints			
Proportion of patients gaining ≥ 15 Letters in BCVA in the study eye at Week 24: CMH method (treatment policy estimand for all intercurrent events and LOCF for missing data)	56.1% (50.4%, 61.9%)	60.4% (54.7%, 66.0%)	–4.3% (–12.3%, 3.8%)
Proportion of patients avoiding a loss of ≥ 15 letters in BCVA in the study eye at Week 24: CMH method (treatment policy estimand for all intercurrent events and LOCF for missing data)	99.6% (98.9%, 100.0%)	98.6% (97.2%, 99.9%)	1.1% (–0.5%, 2.6%)
Adjusted mean change from baseline in CST at Week 24 (µm): MMRM method (95% CI)	–311.4 (–316.4, –306.4)	–304.4 (–309.3, –299.4)	–7.0 (–14.1, 0.0)
Adjusted mean change from baseline in NEI VFQ-25 composite score at Week 24: ANCOVA method (95% CI)	5.6 (4.5, 6.7)	5.9 (4.8, 7.1)	–0.4 (–1.9, 1.1)

<72주>

Table 8 Overview of Select Efficacy Endpoints, Intent-to-Treat Population

	Faricimab 6 mg Q4W to Faricimab 6 mg PTI (N = 276)	Aflibercept 2 mg Q4W to Faricimab 6 mg PTI (N = 277)
Primary Endpoint[a]		
Adjusted mean change from baseline in BCVA (ETDRS letter score) at Week 24: MMRM method (95% CI) – primary estimand	16.9 (15.7, 18.1)	17.5 (16.3, 18.6)
Select Secondary and Exploratory Efficacy Endpoints		
Adjusted mean change from baseline in BCVA (ETDRS letter score) at Week 64/68/72: MMRM method (Treatment policy for all intercurrent events) (95% CI)	18.1 (16.9, 19.4)	18.8 (17.5, 20.0)
Proportion of patients gaining ≥ 15 letters from baseline in BCVA in the study eye at Week 64/68/72: CMH method (treatment policy for all intercurrent events and LOCF for missing data) (95% CI)	61.5% (56.0%, 67.0%)	65.8% (60.3%, 71.2%)
Proportion of patients avoiding a loss of ≥ 15 letters from baseline in BCVA in the study eye at Week 64/68/72: CMH method (treatment policy for all intercurrent events and LOCF for missing data) (95% CI)	98.9% (97.7%, 100.0%)	98.2% (96.7%, 99.8%)
Adjusted mean change from baseline in CST at Week 64/68/72 (μm): MMRM method (Treatment policy for all intercurrent events) (95% CI)	–310.9 (–315.6, –306.3)	–307.0 (–311.7, –302.3)
Proportion of patients on Q4W, Q8W, Q12W or Q16W treatment intervals at Week 68	Q4W: 22.6% Q8W: 13.3% Q12W: 11.7% Q16W: 52.4%	Q4W: 25.0% Q8W: 18.0% Q12W: 9.4% Q16W: 47.5%
Adjusted mean change from baseline in the NEI VFQ-25 composite score at Week 72: MMRM method (Treatment policy for all intercurrent events) (95% CI)	6.0 (4.8, 7.3)	7.8 (6.6, 9.0)

일차 유효성 평가변수

1) 베이스라인 대비 제 24주의 BCVA의 변화:

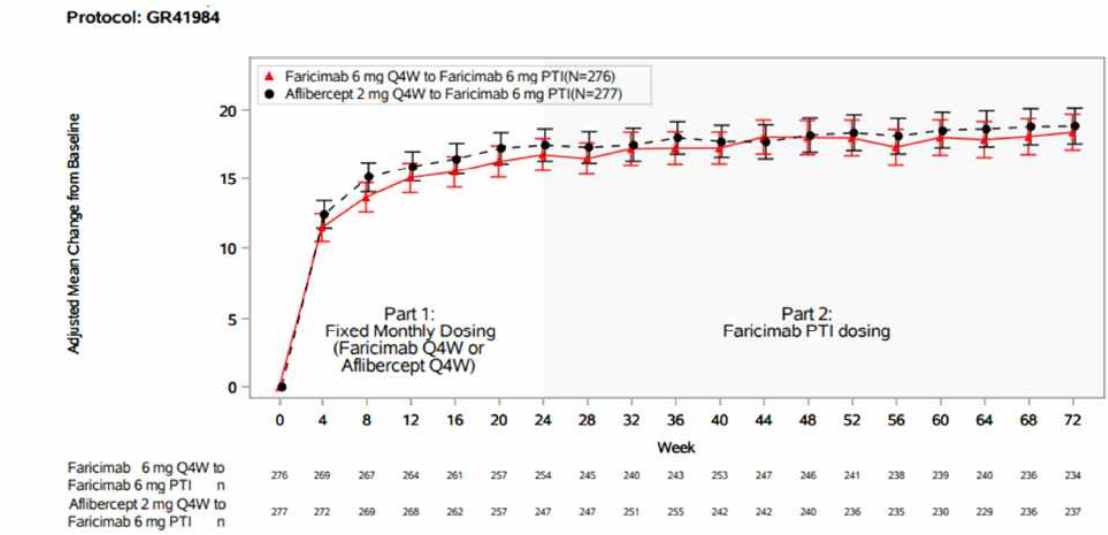
- BALATON은 일차 평가변수인 비열등성을 충족시켰다. 애플리버셉트로 치료를 받은 환자들과 비교하여, 파리시맙으로 치료를 받은 환자들은 베이스라인 대비 제 24주에서 BCVA의 비열등성을 보였다. 24주차에 ITT 집단에서 기준선에서 조정된 BCVA 평균 변화는 파리시맙 Q4W 및 아플리버셉트 Q4W 그룹에서 각각 16.9 및 17.5자였다. 차이는 -0.6자였다 (95% CI: -2.2, 1.1). 파리시맙군과 애플리버셉트군 간의 보정된 평균 차이에 대한 95% 신뢰구간의 하한이 -4글자보다 컸다. ITT 집단에서 파리시맙 Q4W로 치료한 환자는 애플리버셉트 Q4W로 치료한 환자와 비교하여 24주차에 기준선에서 BCVA가 비열등했다.
- 1차 평가변수에 대한 우월성은 충족되지 않았다. 파리시맙 Q4W로 치료한 환자는 애플리버셉트 Q4W로 치료한 환자와 비교시 24주차에 BCVA에서 기준선에서 우월한 변화가 없었다.
- 일차 평가변수 분석은 ITT군과 PP군 간에 일치했고 수행된 모든 민감도 분석 및 보충 분석에 의해 뒷받침되었다.

이차 유효성 평가변수

- 72주까지 시간 경과에 따른 베이스라인 대비 BCVA의 변화:

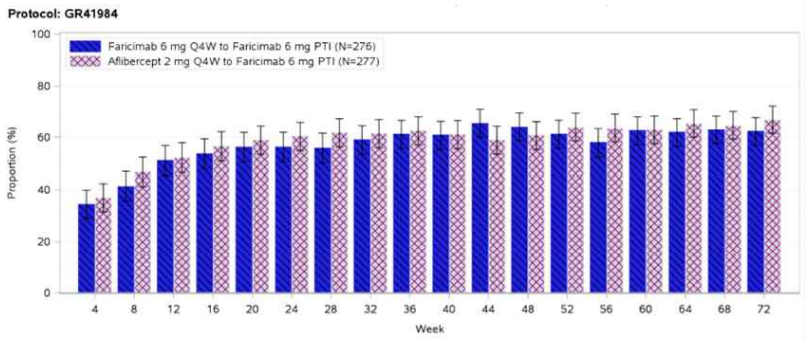
베이스라인 대비 BCVA의 변화는 파리시맙군과 애플리버셉트군 간에 비슷했다. 제24주에 도달한 BCVA 향상은 두 시험 모두 환자들이 파리시맙의 조정 가능한 T&E유형 용법으로 치료받은 기간인 제72주까지 유지되었다.

Figure 4 Change from Baseline in BCVA in the Study Eye through Week 72: MMRM Method, ITT Population



- 베이스라인 대비 BCVA가 15글자 이상 향상된 환자들의 비율:
  - 제24주에, 애플리버셉트로 치료를 받은 환자들과 비교하여 파리시맙으로 치료를 받은 환자들 중에서도 비슷한 비율이 베이스라인 대비 제 24주에서 15글자 이상 향상되었다(파리시맙군과 애플리버셉트군 각각 56.1%, 60.4%).
  - 베이스라인부터 제64/68/72주까지 BCVA점수가 15글자 이상 증가한 환자의 비율은 파리시맙 Q4W→파리시맙 PTI군과 애플리버셉트 Q4W→파리시맙 PTI군에서 각각 61.5%와 65.8%(BALATON)이었다. 15글자 이상 향상된 환자의 비율은 환자들이 파리시맙의 조정 가능한 T&E유형 용법으로 치료받은 기간인 제24주부터 제72주까지 유지되었다.

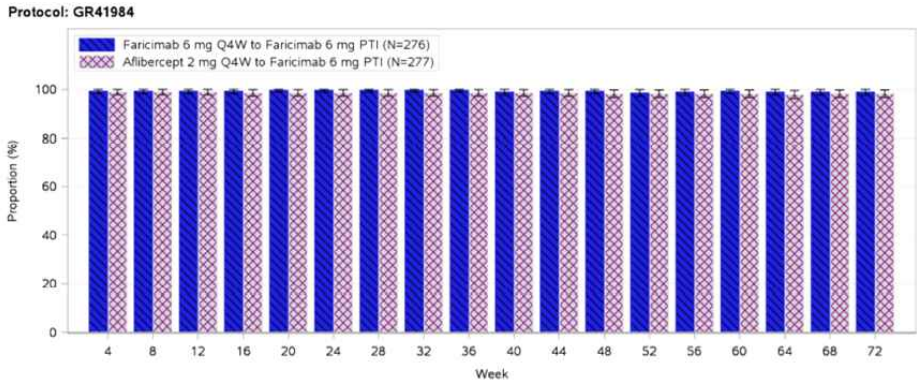
Figure 5 Proportion of Patients Gaining ≥15 Letters from Baseline in BCVA in the Study Eye over Time through Week 72: CMH Method, ITT Population



- 베이스라인 대비 BCVA 15글자 이상의 손실을 피한 환자들의 비율:
  - 애플리버셉트로 치료를 받은 환자들과 비교하여 파리시맙으로 치료를 받은 환자들 중에서도 비슷한 비율이 베이스라인 대비 제24주에서 15글자 이상의 손실을 피했다(파리시맙군과 애플리버셉트군 각각 99.6%, 98.6%).
  - 베이스라인부터 제64/68/72주까지 BCVA점수에서 15글자 이상의 상실이 발생하지 않은 환자의 비율은 파리시맙 Q4W→파리시맙 PTI군과 애플리버셉트 Q4W→파리시맙 PTI 군에서 각각 98.9%와 98.2% 였다. 15글자 이상의 상실이 발생하지 않은 환자의 비율은 환자들이 파리시맙의 조정 가능한 T&E유형

용법으로 치료받은 기간인 제24주부터 제72주까지 유지되었다.

Figure 6 Proportion of Patients Avoiding a Loss of ≥15 Letters in BCVA from Baseline in the Study Eye over Time through Week 72: CMH Method, ITT Population



- 시간 경과에 따라 BCVA가 스넬렌 시력표로 20/40 또는 그보다 양호한 상태(BCVA 69글자 이상)를 보인 환자들의 비율:
  - 베이스라인에서 파리시맙군의 환자 20.3%와 애플리버셉트군의 환자 17.0%의 경우, BCVA가 스넬렌 시력표로 20/40 또는 그보다 양호한 상태(BCVA 69글자 이상)를 보였다. 제 24주에는 파리시맙군의 환자 73.7%와 애플리버셉트군의 환자 76.5%의 BCVA가 스넬렌 시력표로 20/40 또는 그보다 양호한 상태를 보였다.
  - 제64/68/72주에 환자들 중 78.0%와 80.4%의 BCVA 나안시력이 각각 20/40 이상이었다.

Figure 8 Proportion of Patients with BCVA Snellen Equivalent of 20/40 or Better (BCVA ≥69 letters) in the Study Eye over Time through Week 72: CMH Method, ITT Population

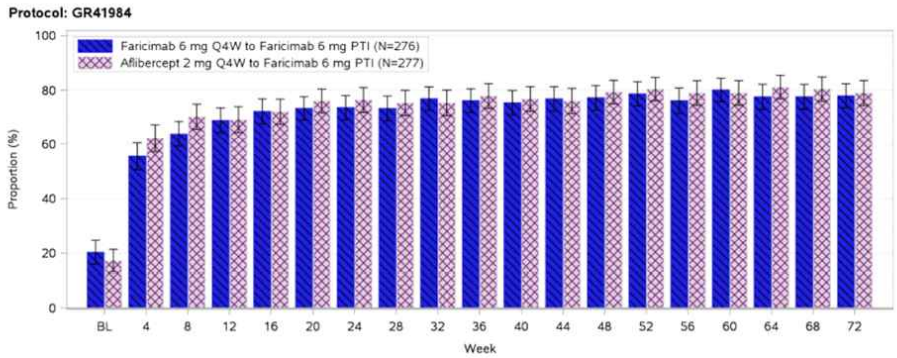
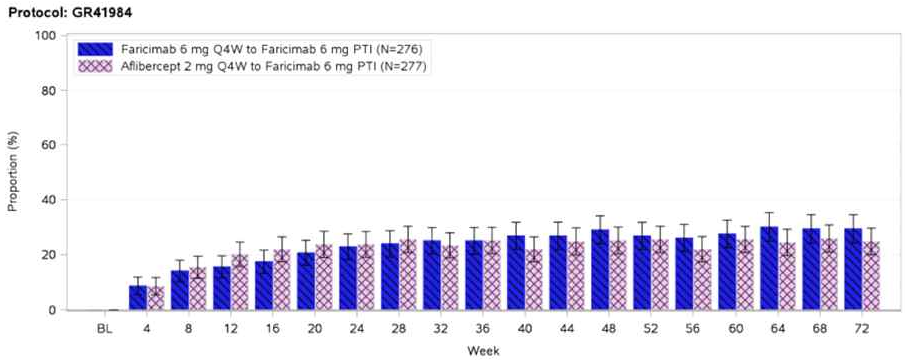


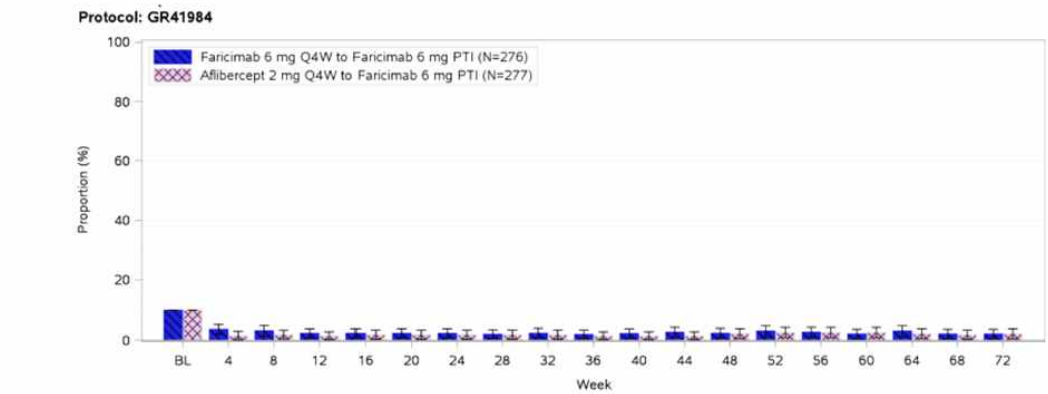
Figure 7 Proportion of Patients Achieving BCVA Snellen Equivalent of 20/20 or Better (BCVA ≥84 Letters) in the Study Eye over Time through Week 72: CMH Method, ITT Population



- 시간 경과에 따라 BCVA가 스넬렌 시력표로 20/200 또는 그보다 약화된 상태(BCVA 38글자 이하)를 보인 환자들의 비율: 베이스라인에서 파리시맙군과 애플리버셉트군의 환자들 중 각각 10.9%와 9.7%가 20/200 또는 그보다 약화된 시력(BCVA 38글자 이하)을 보였다. 제 4주부터 시작하여 20/200 또는 그보다 약화된 시력을 보인 환자들의 비율은 파리시맙군과 애플리버셉트군에 걸쳐 제 24주까지의 모든 시

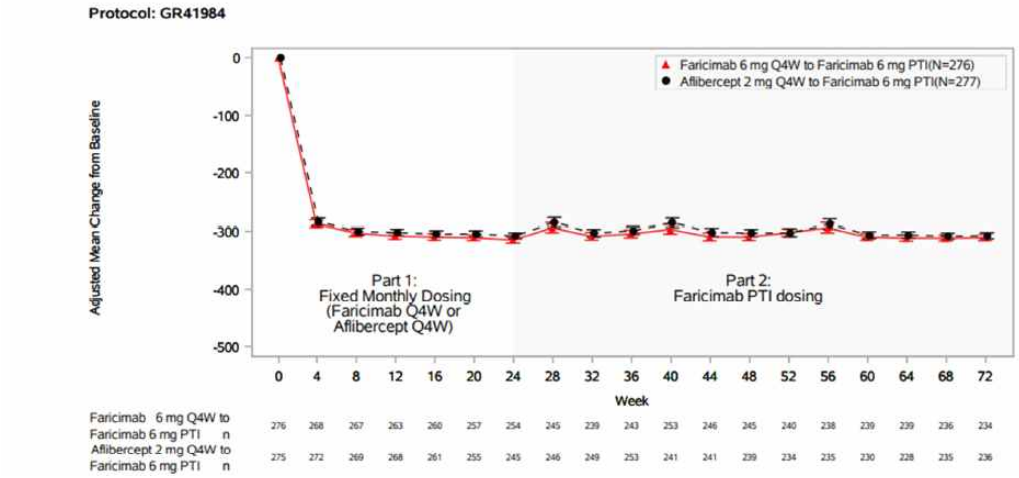
점에서 4% 이하에 머물렀다. 이후 파트2에서도 유사하였다.

Figure 9 Proportion of Patients with BCVA Snellen Equivalent of 20/200 or Worse (BCVA ≤38 letters) in the Study Eye over Time through Week 72: CMH, ITT Population



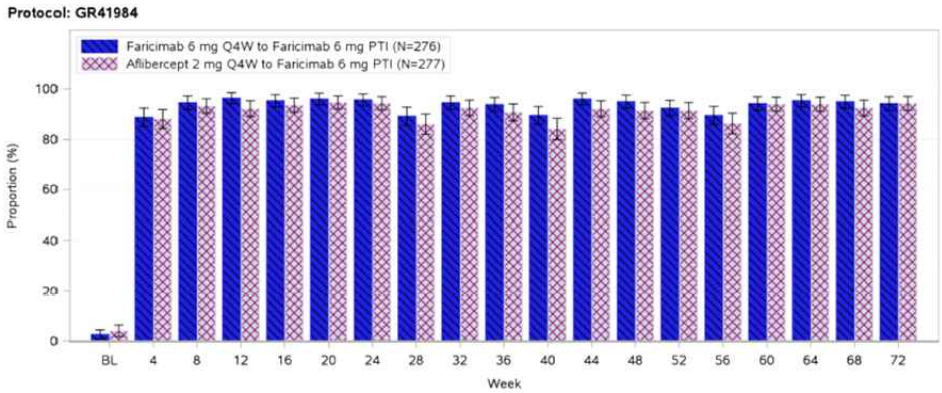
- 베이스라인 대비 CST의 변화: 베이스라인에서 CST의 평균은 파리시맙군과 애플리버셉트군에서 각각 558.3 ㎛와 558.1 ㎛였다. 애플리버셉트군과 비교할 때, 파리시맙으로 치료를 받은 환자들은 베이스라인에서 제 24주까지 CST의 평균 변화의 감소가 비슷했다. 베이스라인 대비 제 24주에서 CST의 보정된 평균 변화는 파리시맙군과 애플리버셉트군에서 각각 −311.4 ㎛와 304.4 ㎛ 였다. 72주까지 유지되었다.

Figure 10 Change from Baseline in CST (ILM-BM) in the Study Eye over Time through Week 72: MMRM Method, ITT Population



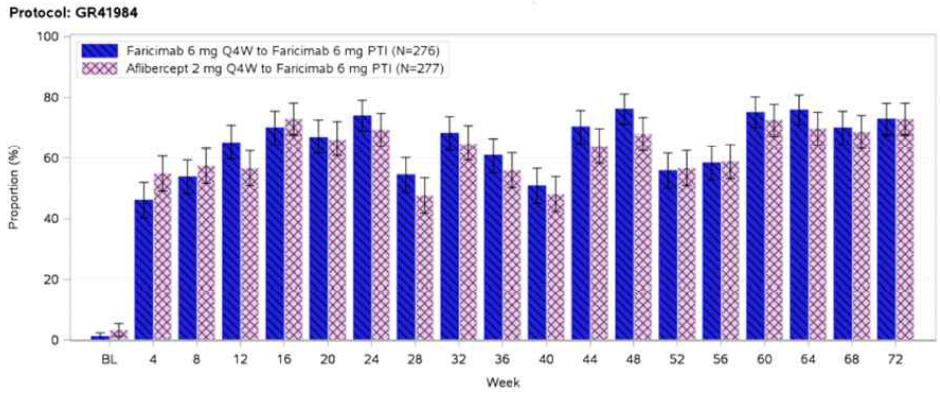
- CST 325 mm 미만으로 규정된 황반 부종의 부재를 나타낸 환자들의 비율:
  - 베이스라인에서 파리시맙군과 애플리버셉트군의 환자들 중 각각 2.5%와 3.6%가 중심 1mm에서 황반 부종을 보이지 않았다. 애플리버셉트로 치료를 받은 환자들과 비교할 때, 파리시맙으로 치료를 받은 환자들 중에서도 비슷한 비율이 제 24주에 중심 1mm에서 황반 부종을 보이지 않았다. 제 24주에 파리시맙군과 애플리버셉트군의 환자들 중 95.3%와 93.9%가 황반 부종을 보이지 않았다.
  - 제 64/68/72주에 황반 부종을 보이지 않은 환자의 비율은 파리시맙 Q4W→파리시맙 PTI군과 애플리버셉트 Q4W→파리시맙 PTI 군에서 동일하였다(각 94.2%)

Figure 11 Proportion of Patients with Absence of Macular Edema in the Study Eye over Time through Week 72: CMH Method, ITT Population



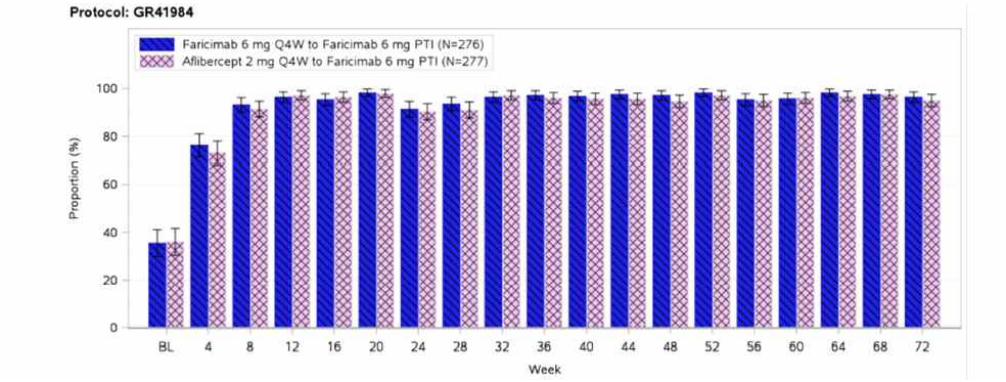
- 시간 경과에 따라 망막 내 액이 존재하지 않은 환자들의 비율: 베이스라인에서 파리시맙군과 애플리버셉트군의 환자들 중 각각 1.1%와 2.9%의 경우, 황반 중심 1mm에서 망막 내 액이 존재하지 않았다. 애플리버셉트로 치료를 받은 환자들과 비교할 때, 파리시맙으로 치료를 받은 환자들 중에서도 비슷한 비율이 베이스라인에서 제 24주에 이르기까지 망막 내 액이 존재하지 않았다. 제 24주에는 파리시맙군과 애플리버셉트군의 환자들 중 각각 72.5%와 66.0%의 경우 망막 내 액이 존재하지 않았다. 24주 이후 망막내액이 존재하지 않은 환자의 비율에는 변화가 있었으나 72주에는 24주에 관찰한 수치에 도달하였다.

Figure 12 Proportion of Patients with Absence of Intraretinal Fluid in the Study Eye over Time through Week 72: CMH Method, ITT Population



- 시간 경과에 따라 망막하액이 존재하지 않은 환자들의 비율: 베이스라인에서는 파리시맙군과 애플리버셉트군의 환자들 중 각각 33.3%와 33.2%의 경우, 황반 중심 1mm에서 망막하액이 존재하지 않았다. 애플리버셉트로 치료를 받은 환자들과 비교할 때, 파리시맙으로 치료를 받은 환자들 중에서도 비슷한 비율이 베이스라인에서 제 24주에 이르기까지 망막하액이 존재하지 않았다. 제 24주에는 파리시맙군과 애플리버셉트군의 환자들 중 각각 91.3%와 90.3%가 망막하액이 존재하지 않았다. 72주까지 망막하액이 존재하지 않는 환자의 비율은 유지되었다.

Figure 13 Proportion of Patients with Absence of Subretinal Fluid in the Study Eye over Time through Week 72: CMH Method, ITT Population



- 시간 경과에 따른 베이스라인 대비 NEI VFQ-25 종합점수의 변화: 베이스라인에서는 최대 점수를 100 포인트로 할 때, 평균 NEI VFQ-25 종합 점수가 파리시맙군과 애플리버셉트군에서 각각 80.7포인트와 80.2포인트였다. 애플리버셉트로 치료를 받은 환자들과 비교할 때, 파리시맙으로 치료를 받은 환자들은 베이스라인 대비 제 24주에서 NEI VFQ-25 종합점수의 보정된 평균 변화가 비슷했다(파리시맙군과 애플리버셉트군 각각 5.6점과 5.9점). 제72주에는 파리시맙 Q4W→파리시맙 PTI군과 애플리버셉트 Q4W→파리시맙 PTI 군에서 각각 6.0, 7.8점이었다.
- 시간 경과에 따른 베이스라인 대비 NEI VFQ-25 근거리 시력-세부항목 점수와 원거리 시력-세부항목 점수의 변화(탐색적): 베이스라인에서 최대 점수를 100포인트로 할 때 평균 NEI VFQ-25 근거리 시력 점수는 파리시맙군과 애플리버셉트군에서 각각 77.3포인트와 75.9포인트였다. 제 24주에는 베이스라인 대비 NEI VFQ-25 근거리 시력 점수의 평균 변화가 파리시맙군과 애플리버셉트군에서 각각 6.9포인트와 7.5 포인트였다.

  베이스라인에서 최대 점수를 100포인트로 할 때 평균 NEI VFQ-25 원거리 시력 점수는 파리시맙군과 애플리버셉트군에서 각각 84.3포인트와 83.5포인트였다. 제 24주에는 베이스라인 대비 NEI VFQ-25 원거리 시력 점수의 평균 변화가 파리시맙군과 애플리버셉트군에서 각각 5.7포인트와 5.6포인트였다. 72주에는 파리시맙 Q4W→파리시맙 PTI군과 애플리버셉트 Q4W→파리시맙 PTI 군에서 각각 8.0점, 9.6점이었다. 애플리버셉트로 치료를 받은 환자들과 비교할 때, 파리시맙으로 치료를 받은 환자들은 베이스라인 대비 제 24주에서 NEI VFQ-25 근거리 시력 및 원거리 시력 세부항목 점수의 평균 변화가 비슷했다.
- 제2부의 파리시맙 PTI 치료 간격

  제68주(시험의 최종 치료 간격 결정 시점)에 환자들 중 약 60%의 투여 간격이 Q12W 또는 Q16W 였다. 제24주부터 제68주까지 환자들 중 81.5%가 각 파리시맙 Q12W 또는 Q16W 투여 간격에 도달하였다. 이 환자들 중 72.1%가 Q12W의 주기 중 최소 1회를 완료하고 제68주까지 Q12W 미만으로 간격을 축소하지 않고 Q16W 또는 Q12W투여 간격을 유지하였다. 제68주까지 Q4W투여만을 받은 환자의 비율은 낮았다(1.2%).

Table 14 Proportion of Patients on a Q4W, Q8W, Q12W, or Q16W Faricimab Treatment Interval at Week 68, ITT Population

Proportion of Patients on a Q4W, Q8W, Q12W, or Q16W Treatment interval at Week 68:
Descriptive Summary, Intent-to-Treat Population
Protocol: GR41984

	Faricimab 6 mg Q4W to Faricimab 6 mg PTI (N=276)		Aflibercept 2 mg Q4W to Faricimab 6 mg PTI (N=277)	
Visit	Proportion n(%)	%95 CI of Proportion	Proportion n(%)	%95 CI of Proportion
Week 68				
N	248		244	
Q4W	56 (22.6%)	17.4%, 27.8%	61 (25.0%)	19.6%, 30.4%
Q8W	33 (13.3%)	9.1%, 17.5%	44 (18.0%)	13.2%, 22.9%
Q12W	29 (11.7%)	7.7%, 15.7%	23 (9.4%)	5.8%, 13.1%
Q16W	130 (52.4%)	46.2%, 58.6%	116 (47.5%)	41.3%, 53.8%

7) 안전성 결과

(1) 노출

총 553명의 BRVO 환자가 층화 순열화-블록 무작위배정 방식을 사용하여 시험에 1:1로 무작위 배정되었다. 276명은 파리시맙군에, 277명은 애플리버셉트군에 배정되었다. ITT 모집단의 베이스라인 인구통계는 치료군간에 유사했다.

무작위배정된 환자의 대다수는 최소 1회 투여로 시험 치료를 받았다(3명의 무작위 배정된 환자는 어떤 치료도 받지 않았으며 안전성 평가 가능 모집단에서 제외되었다). 예상대로, 시험 설계로 인해 제24주 방문 전 노출 기간 중앙값(20.1주) 및 시험약물 투여 횟수 평균(5.8회), 중앙값(6.0회)은 두 치료군에서 동일했다.

(2) 이상사례

[24주]

Table 14 Safety Summary through Week 24, Safety-Evaluable Population

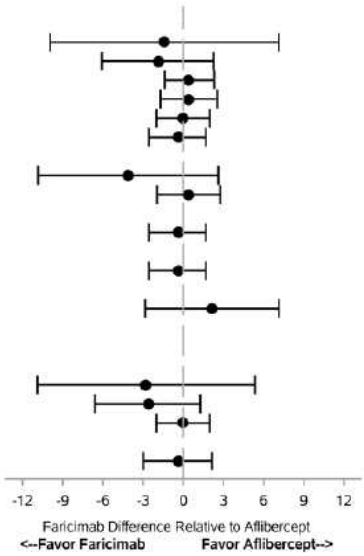
Protocol: GR41984
Clinical Cutoff Date: 06JUL2022

	Faricimab 6 mg Q4W (N=276)	Aflibercept 2 mg Q4W (N=274)
Total number of patients with at least one AE	125 (45.3%)	128 (46.7%)
Total number of AEs	227	290
Total number of patients with at least one SAE	12 (4.3%)	17 (6.2%)
Total number of SAEs	13	24
Total number of deaths	1 (0.4%)	0
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	2 (0.7%)	1 (0.4%)
Total number of patients withdrawn from study treatment due to an AE	1 (0.4%)	1 (0.4%)
Total number of patients with at least one AESI	1 (0.4%)	2 (0.7%)
Ocular events: study eye total number of patients with at least one		
AE	45 (16.3%)	56 (20.4%)
SAE	3 (1.1%)	2 (0.7%)
AE leading to withdrawal from study treatment	0	0
Treatment related AEs	1 (0.4%)	2 (0.7%)
Treatment related SAEs	0	0
AE of Special Interest	1 (0.4%)	2 (0.7%)
Drop in VA score >=30	1 (0.4%)	2 (0.7%)
Associated with severe IOI	0	0
Intervention req. to prevent permanent vision loss	0	0
Suspected transmission of infectious agent by study drug	0	0
Ocular events: fellow eye total number of patients with at least one		
AE	26 (9.4%)	20 (7.3%)
SAE	0	0
AE of Special Interest	0	0
Drop in VA score >=30	0	0
Associated with severe IOI	0	0
Intervention req. to prevent permanent vision loss	0	0
Suspected transmission of infectious agent by study drug	0	0
Non-ocular events total number of patients with at least one		
AE	90 (32.6%)	97 (35.4%)
SAE	9 (3.3%)	16 (5.8%)
AE leading to withdrawal from study treatment	1 (0.4%)	1 (0.4%)
AE of Special Interest	0	0
Elevated ALT or AST with either elevated bilirubin or clinical jaundice	0	0
Adjudicated APTC events	3 (1.1%)	4 (1.5%)
Non-fatal MI	1 (0.4%)	2 (0.7%)
Non-fatal Stroke	2 (0.7%)	2 (0.7%)
Death	0	0

Figure 15 Safety Plot of AE Safety Events through Week 24 for Faricimab Q4W vs. Aflibercept Q4W, Safety-Evaluable Population

Protocol: GR41984
Clinical Cutoff Date: 06JUL2022

	Faricimab 6 mg (N = 276) n (%)	Aflibercept 2 mg (N = 274) n (%)	Difference (95% CI)
All Patients			
Patients with at least one AE	125 (45.3)	128 (46.7)	-1.4 (-9.9, 7.1)
Patients with at least one SAE	12 (4.3)	17 (6.2)	-1.9 (-6.1, 2.3)
Deaths	1 (0.4)	0 (0.0)	0.4 (-1.4, 2.3)
Patients withdrawn from study due to AE	2 (0.7)	1 (0.4)	0.4 (-1.7, 2.5)
Patients withdrawn from study treatment due to AE	1 (0.4)	1 (0.4)	-0.0 (-2.0, 2.0)
Patients with at least one AESI	1 (0.4)	2 (0.7)	-0.4 (-2.6, 1.7)
Ocular events: study eye			
AE	45 (16.3)	56 (20.4)	-4.1 (-10.9, 2.6)
SAE	3 (1.1)	2 (0.7)	0.4 (-2.0, 2.8)
AE leading to withdrawal from study treatment	0 (0.0)	0 (0.0)	NE (NE, NE)
Treatment related AEs	1 (0.4)	2 (0.7)	-0.4 (-2.6, 1.7)
Treatment related Serious AEs	0 (0.0)	0 (0.0)	NE (NE, NE)
AE of Special Interest	1 (0.4)	2 (0.7)	-0.4 (-2.6, 1.7)
Ocular events: fellow eye			
AE	26 (9.4)	20 (7.3)	2.1 (-2.9, 7.1)
SAE	0 (0.0)	0 (0.0)	NE (NE, NE)
AE of Special Interest	0 (0.0)	0 (0.0)	NE (NE, NE)
Non-ocular events			
AE	90 (32.6)	97 (35.4)	-2.8 (-10.9, 5.4)
SAE	9 (3.3)	16 (5.8)	-2.6 (-6.6, 1.3)
AE leading to withdrawal from study treatment	1 (0.4)	1 (0.4)	-0.0 (-2.0, 2.0)
AE of Special Interest	0 (0.0)	0 (0.0)	NE (NE, NE)
Adjudicated APTC Events	3 (1.1)	4 (1.5)	-0.4 (-3.0, 2.2)



- 연구 눈에서 눈 AE의 발생률은 치료군 간에 비슷했다(파리시맙 Q4W 및 애플리버셉트 Q4W 군에서 각각 16.3% 및 20.4%).
- 가장 흔한 눈 AE(모든 치료군에서 ≥ 2%)는 결막 출혈, 건조증, 유리체 부유물 및 IOP 증가였다.

Table 15 Common Ocular Adverse Events (≥ 1% in Any Treatment Arm) in the Study Eye through Week 24, Safety-Evaluable Population

Protocol: GR41984
Clinical Cutoff Date: 06JUL2022

MedDRA Preferred Term	Faricimab 6 mg Q4W (N=276)	Aflibercept 2 mg Q4W (N=274)
Total number of patients with at least one adverse event	45 (16.3%)	56 (20.4%)
Total number of events	59	81
Conjunctival haemorrhage	8 (2.9%)	10 (3.6%)
Dry eye	5 (1.8%)	9 (3.3%)
Vitreous floaters	6 (2.2%)	6 (2.2%)
Intraocular pressure increased	1 (0.4%)	7 (2.6%)
Vitreous detachment	4 (1.4%)	2 (0.7%)
Epiretinal membrane	2 (0.7%)	3 (1.1%)
Retinal exudates	2 (0.7%)	3 (1.1%)
Pain	5 (1.8%)	0
Eye pain	0	4 (1.5%)
Retinal vein occlusion	1 (0.4%)	3 (1.1%)
Cataract	3 (1.1%)	1 (0.4%)

- 연구자가 연구 치료와 관련이 있다고 의심하는 눈 AE의 발생률은 낮았다(파리시맙 Q4W 및 애플리버셉트 Q4W 군에서 각각 1명[0.4%] 및 2명[0.7%]).
- 연구 대상 눈에서 심각한 안구 AE의 발생률은 낮았으며, 파리시맙 Q4W군(RVO [RVO 악화; 1명의 환자] 및 망막 허혈[2명의 환자])에서 3명의 환자(1.1%)와 애플리버셉트 Q4W군(RVO [1명의 환자] 및 유리체 출혈[1명의 환자])에서 2명의 환자(0.7%)가 발생했다.

Table 16 Serious Ocular Adverse Events in the Study Eye through Week 24, Safety-Evaluable Population

Protocol: GR41984
Clinical Cutoff Date: 06JUL2022

MedDRA Preferred Term	Faricimab 6 mg Q4W (N=276)	Aflibercept 2 mg Q4W (N=274)
Total number of patients with at least one adverse event	3 (1.1%)	2 (0.7%)
Total number of events	3	2
Retinal vein occlusion	1 (0.4%)	1 (0.4%)
Retinal ischaemia	2 (0.7%)	0
Vitreous haemorrhage	0	1 (0.4%)

24주차까지 파리시맙 Q4W군에서 3건의 심각한 안구 AE는 해소되었지만, 애플리버셉트 Q4W군(유리체 출혈 및 RVO)에서 2건의 심각한 안구 AE는 해소되지 않았다.

연구자가 연구 치료와 관련이 있다고 의심한 심각한 안구 AE는 두 군 모두에서 없었다. 연구 치료 중단 또는 철회로 이어진 심각한 안구 AE는 없었다.

- 연구 눈에서 특별관심의 눈 이상사례(AESI)의 발생률은 치료군 전체에서 낮았다(파리시맙 Q4W 및 애플리버셉트 Q4W 군에서 각각 1명[0.4%] 및 2명[0.7%]). 연구 눈에서 모든 눈 AESI는 단일 환자에게 발생했으며 'VA 점수에서 30자 이상 감소를 유발하여 1시간 이상 지속'이라는 AESI 범주에 속했다. '심각한 안구 내 염증과 관련됨' 또는 '영구적인 시력 상실을 방지하기 위해 수술 또는 의학적 개입이 필요함'이라는 다른 AESI 범주에서 사건을 경험한 환자는 없었다. 이러한 AESI 중 어느 것도 연구 치료와 관련이 있는 것으로 판단되지 않았다.

Table 17 Adverse Events of Special Interest in the Study Eye through Week 24, Safety-Evaluable Population

Protocol: GR41984
Clinical Cutoff Date: 06JUL2022

AE of Special Interest MedDRA Preferred Term	Faricimab 6 mg Q4W (N=276)	Aflibercept 2 mg Q4W (N=274)
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.4%)	2 (0.7%)
Overall total number of events	1	2
CAUSES A DECREASE OF >=30 LETTERS IN VA SCORE LASTING MORE THAN 1 HOUR		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.4%)	2 (0.7%)
Total number of events	1	2
Retinal vein occlusion	1 (0.4%)	1 (0.4%)
Vitreous haemorrhage	0	1 (0.4%)

- 선택된 이상사례

- Intraocular Inflammation Events(IOI)

  연구 눈에서 Intraocular Inflammation Events(IOI) 사건이 발생하지 않았다(파리시맙 Q4W 그룹의 환자 1명에서 유리체 세포 사건이 1건 보고되었지만 보고된 용어는 '비염증성 유리체 세포'였다.)

- Retinal Vascular Occlusive Disease(RVO)

  연구 눈에서 망막 혈관 폐쇄 질환(RVO, 망막 동맥 폐쇄(RAO), 망막 동맥 색전증으로 정의)의 이상사례 수는 두 치료군 모두에서 낮았다(파리시맙 Q4W 및 애플리버셉트 Q4W 군에서 각각 1명의 환자가 0.4%, 3명의 환자가 1.1%였다).

[72주]

Table 16 Safety Summary through Week 72 by Study Part, Safety-Evaluable Population

Protocol: GR41984

	Faricimab 6 mg Q4W Part 1 (N=276)	Aflibercept 2 mg Q4W Part 1 (N=274)	Faricimab 6 mg Q4W to Faricimab 6 mg PTI Part 2 (N=270)	Aflibercept 2 mg Q4W to Faricimab 6 mg PTI Part 2 (N=267)
Total number of patients with at least one AE	128 (46.4%)	129 (47.1%)	172 (63.7%)	167 (62.5%)
Total number of AEs	236	293	557	475
Total number of patients with at least one SAE	12 (4.3%)	17 (6.2%)	29 (10.7%)	26 (9.7%)
Total number of SAEs	13	24	42	32
Total number of deaths	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	2 (0.7%)	0	0	5 (1.9%)
Total number of patients withdrawn from study treatment due to an AE	1 (0.4%)	0	0	4 (1.5%)
Total number of patients with at least one AESI	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
Ocular events: study eye total number of patients with at least one				
AE	45 (16.3%)	56 (20.4%)	76 (28.1%)	81 (30.3%)
SAE	3 (1.1%)	2 (0.7%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)
AE leading to withdrawal from study treatment	0	0	0	1 (0.4%)
Treatment related AEs	1 (0.4%)	3 (1.1%)	7 (2.6%)	8 (3.0%)
Treatment related SAEs	0	0	0	0
AE of Special Interest	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
Drop in VA score >=30	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
Associated with severe IOI	0	0	0	0
Intervention req. to prevent permanent vision loss	0	0	0	0
Suspected transmission of infectious agent by study drug	0	0	0	0
Ocular events: fellow eye total number of patients with at least one				
AE	25 (9.1%)	21 (7.7%)	37 (13.7%)	30 (11.2%)
SAE	0	0	0	0
AE of Special Interest	0	0	0	0
Drop in VA score >=30	0	0	0	0
Associated with severe IOI	0	0	0	0
Intervention req. to prevent permanent vision loss	0	0	0	0
Suspected transmission of infectious agent by study drug	0	0	0	0
Non-ocular events total number of patients with at least one				
AE	94 (34.1%)	99 (36.1%)	136 (50.4%)	126 (47.2%)
SAE	9 (3.3%)	16 (5.8%)	25 (9.3%)	23 (8.6%)
AE leading to withdrawal from study treatment	1 (0.4%)	0	0	3 (1.1%)

AE of Special Interest	0	0	0	0
Elevated ALT or AST with either elevated bilirubin or clinical jaundice	0	0	0	0
Adjudicated APTC events	4 (1.4%)	4 (1.5%)	2 (0.7%)	8 (3.0%)
Non-fatal MI	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)
Non-fatal Stroke	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	5 (1.9%)
Death	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)

- AE 발생률은 치료군 간에 비슷했다(파리시맙 Q4W 및 애플리버셉트 Q4W 투여군에서 각각 환자의 45.3%[125/276] 및 46.7%[128/274]).
- 시험 눈에서 발생한 안구 AE의 발생률은 치료군 간에 비슷했다(파리시맙 Q4W 및 애플리버셉트 Q4W군에서 각각 16.3% 및 20.4%).
- 시험 눈에서 가장 흔하게 발생한 안구 AE(모든 치료군에서 2%이상)는 결막 출혈, 눈 건조, 유리체 부유물 및 IOP 증가였다.
- 시험 눈에서 중대한 안구 AE의 발생률은 낮았다(파리시맙 Q4W군과 애플리버셉트 Q4W군에서 각각 3명의 환자[1.1%] 및 2명의 환자[0.7%]).
- 시험 치료 중단으로 이어지는 AE의 발생률은 낮았다(각 치료군에서 환자 1명). 시험 치료 중단으로 이어지는 안구 AE는 없었다.
- 시험 중단으로 이어지는 AE의 발생률은 낮았다(파리시맙 Q4W군과 애플리버셉트 Q4W군에서 각각 2명의 환자와 1명의 환자). 시험 중단으로 이어지는 안구 AE는 없었다.
- 안구 AESI의 발생률은 치료군 전체에서 낮았다(파리시맙 Q4W군과 애플리버셉트 Q4W군에서 각각 1명[0.4%], 2명[0.7%]). 시험 눈의 모든 안구 AESI는 한 명의 환자에서 발생했으며 '1시간 이상 지속되는 VA 점수에서 ≥30 글자 감소를 유발함'이라는 AESI 범주에 속했다. '중증의 안구 내 염증과 관련됨' 또는 '영구적 시력 상실을 예방하기 위해 수술 또는 의학적 개입이 필요함'이라는 다른 AESI 범주의 사례를 경험한 환자는 없었다.
- 시험 눈에서는 IOI 사례가 발생하지 않았다(파리시맙 Q4W군의 환자 1명에서 유리세포 사례가 1건 보고되었지만 보고된 용어는 "비염증성 유리세포"였다). 시험 눈에서 안내염의 사례는 모든 치료군에서 보고되지 않았다.
- 비안구 AE의 발생률은 치료군 간에 비슷했다(파리시맙 Q4W군과 애플리버셉트 Q4W군에서 각각 32.6% 및 35.4%).
- 중대한 비안구 AE의 발생률은 낮았고 치료군 간에 유사했다(파리시맙 Q4W군과 애플리버셉트 Q4W군에서 각각 9명[3.3%] 및 16명[5.8%]).
- 파리시맙 Q4W군에서 1명의 환자(0.4%)는 치명적인 결과(뇌혈관 사고)를 동반한 AE를 경험했는데, 시험자는 시험 치료와 관련이 있다고 의심하지 않았다.
- 외부에서 판정된 APTC에 정의된 ATE 사례의 발생률은 낮았고 두 치료군에서 유사했다(파리시맙 Q4W군과 애플리버셉트 Q4W군에서 각각 3명의 환자[1.1%] 및 4명의 환자[1.5%]).

8) 면역원성 결과

ADA(치료로 유도된 ADA 양성 환자와 치료로 증가된 ADA 양성 환자의 합계)를 가진 환자를 기반으로 한다.

24주에 파리시맙을 투여받는 259명 중 18명(6.9%)의 환자가 치료로 인해 발생한 ADA를 보였으며, 이 중 모두 치료로 유발되었고 치료로 인해 증가된 환자는 없었다.

72주에 파리시맙을 투여받은 총 538명 중 53명(9.9%)에서 ADA가 있었으며 이중 51명은 치료에 의해 유도되었으며 2명은 치료에 의해 증가(treatment boosted)하였다.

[GR41986(COMINO)]

1) 임상시험 설계

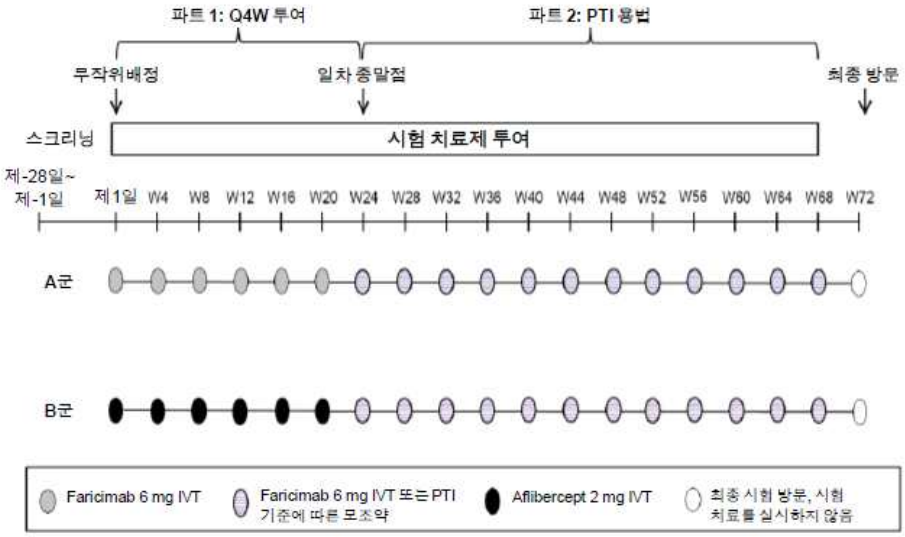
(1) 시험명

망막중심정맥폐쇄나 절반망막정맥폐쇄에 대한 이차성 황반부종 환자를 대상으로 파리시맙(FARICIMAB)의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 제Ⅲ상, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조약 대조 임상시험

(2) 시험방법

이 연구는 CRVO나 HRVO로 인한 황반부종 환자를 대상으로 제24주 시점까지 4주 간격으로 IVT 주사로 투여한 faricimab의 유효성과 안전성, 약동학을 평가하고 그 이후 연구의 이중눈가림기에서 활성약 대조 없이 PTI 투여 용법에 따라 투여한 faricimab을 평가하는 제Ⅲ상, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조약 대조, 평행군 임상시험이다.

그림 1 임상시험 개념도



IVT = 유리체내(intravitreal); PTI = 개인 맞춤형 치료 간격(personalized treatment interval); Q4W = 4주 1회(every 4 weeks); W = 주(Week).

- 파트 1(Q4W 투여)

  약 750명의 환자가 시험의 글로벌 등록기 동안 다음에 규정된 대로 치료가 이루어지는 두 치료군 중 하나에 1:1의 비율로 무작위배정된다.

  • A군(n = 375): A군에 무작위로 배정된 환자는 제1일부터 제20주 시점까지 faricimab 6 mg IVT Q4W 요법을 받는다(6회 주사).

  • B군(대조군, n = 375): B군에 무작위로 배정된 환자는 제1일부터 제20주 시점까지 aflibercept 2 mg IVT Q4W 요법을 받는다(6회 주사).

  * 층화인자

    베이스라인 BCVA ETDRS 글자 점수(≤34글자, 35~54글자 및 ≥55글자)

    지역(미국 및 캐나다, 아시아, 전세계 나머지 권역)

- 파트 2(PTI 용법)

  A군과 B군 모두에서 환자가 제24주부터 제68주까지의 기간 동안 PTI 투여 용법에 따라 faricimab 6 mg IVT를 투여받는다.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 시험대상군 및 대상자 수

- 시험대상군 : CRVO/HRVO에 의한 황반부종 환자
- 대상자 수
  - 파리시맙군 366명
  - 애플리버셉트군 363명

Table 4 Overview of Analysis Populations

Protocol: GR41986
Clinical Cutoff Date: 09AUG2022

Analysis Populations	Faricimab 6 mg Q4W	Aflibercept 2 mg Q4W	All Patients
ITT Population (as Randomized)	366	363	729
Safety-Evaluable Population (as Treated)	365	361	726
Per-Protocol Population (as Treated)	328	311	639
Faricimab Pharmacokinetic-Evaluable Population (as Treated)	349	0	349
Immunogenicity-Analysis Population (as Treated)	349	0	349

(2) 주요 선정기준

- 망막중심오목 중앙에 침범한 CRVO나 HRVO로 인한 황반부종이 스크리닝 방문 전 4개월 이내에 진단되었고 SD-OCT(또는 SS-OCT) 영상을 바탕으로 CRC를 통해 확증되어야 한다.
- 제 1일에 검사 시작 거리인 4미터에서 ETDRS 시력표로 측정한 BCVA가 73글자에서 19글자(대략적으로 스넬렌 시력표에서 20/40~20/400에 해당)여야 한다.
  CRVO나 HRVO는 전체 망막(CRVO)이나 망막의 4분면 중 두 개(HRVO)에서 망막 출혈이나 모세혈관 확장성 모세혈관상, 정맥계 확장, 또는 망막정맥폐쇄(retinal vein occlusion, RVO)에 대한 기타 생체현미경검사상 증거(예: 혈관신생, 유리체 출혈)가 있는 것으로 정의된다.
- 스크리닝 시에 Spectralis SD-OCT로 측정한 황반중심두께(CST)가 325 mm 이상, Cirrus SD-OCT 또는 Topcon SD-OCT로 측정한 경우에는 315 mm 이상이어야 한다(CRC에 의한 확인 후에 SS- OCT가 허용됨).

(3) 시험안에 대한 주요 제외기준

- RVO에 의한 기존의 황반 부종 에피소드 병력 또는 스크리닝 전 4개월 이상 시점에서 진단된 RVO에 의한 지속적인 황반 부종 병력
- 망막 박리 또는 황반 원공 병력(3기 또는 4기)
- RVO에 의한 황반 부종에 대한 항 VEGF의 유리체 내 주사를 포함하여 RVO에 의한 황반 부종에 대한 기존의 치료 또는 현재 진행 중인 치료
- 제 1일 전 특정 시점에서 시험안에 이루어진 황반 레이저 치료(국소/격자)
- 황반 부종 합병증을 일으킬 수 있는 기타 망막질환에 대한 유리체 내 치료
- 황반 부종; 당뇨성 황반 부종과 혈관 신생성 연령-관련 황반 변성을 포함한 황반 혈관 신생; 유리체 황반 경계면 이상에 대한 기존의 또는 현재 진행 중인 치료. 이러한 치료는 항 VEGF, 스테로이드, 조직 플라스미노겐 활성제, 오크리플라스민, C3F8, 공기 주사 또는 안구 주사를 사용한 유리체 내 치료를 포함하되 이에 국한하지 않는다.

(4) 베이스라인 특성

- 인구학적 특성 : ITT 집단에서 기준 인구 통계는 치료군 간에 비슷했다(표 5). 무작위 배정 시 전체 평균 연령은 65.1세(파리시맙 Q4W 군에서 65.6세, 애플리버셉트 Q4W 군에서 64.7세)였으며, 대부분의 환자(56.1%)가 65세 이상의 연령 범주에 속했다. 대부분(53.9%)의 환자는 남성, 백인(68.0%), 비-히

스패닉 또는 비-라틴계(78.1%) 이었다.

Table 5 Baseline Demographics, ITT Population

Protocol: GR41986
Clinical Cutoff Date: 09AUG2022

	Faricimab 6 mg Q4W (N=366)	Aflibercept 2 mg Q4W (N=363)	All Patients (N=729)
Region			
n	366	363	729
Rest of the World	187 (51.1%)	187 (51.5%)	374 (51.3%)
US and Canada	95 (26.0%)	93 (25.6%)	188 (25.8%)
Asia	84 (23.0%)	83 (22.9%)	167 (22.9%)
Age (years)			
n	366	363	729
Mean (SD)	65.6 (13.1)	64.7 (13.3)	65.1 (13.2)
Median	67.0	66.0	66.0
Min - Max	22 - 100	27 - 95	22 - 100
Age group (years)			
n	366	363	729
<65	162 (44.3%)	158 (43.5%)	320 (43.9%)
>=65	204 (55.7%)	205 (56.5%)	409 (56.1%)
<65	162 (44.3%)	158 (43.5%)	320 (43.9%)
>=65 - <75	113 (30.9%)	119 (32.8%)	232 (31.8%)
>=75 - <85	71 (19.4%)	74 (20.4%)	145 (19.9%)
>=85	20 (5.5%)	12 (3.3%)	32 (4.4%)
Sex			
n	366	363	729
Male	193 (52.7%)	200 (55.1%)	393 (53.9%)
Female	173 (47.3%)	163 (44.9%)	336 (46.1%)
Ethnicity			
n	366	363	729
Not Hispanic or Latino	286 (78.1%)	283 (78.0%)	569 (78.1%)
Hispanic or Latino	66 (18.0%)	73 (20.1%)	139 (19.1%)
Unknown	10 (2.7%)	3 (0.8%)	13 (1.8%)
Not Reported	4 (1.1%)	4 (1.1%)	8 (1.1%)
Race			
n	366	363	729
American Indian or Alaska Native	2 (0.5%)	3 (0.8%)	5 (0.7%)
Black or African American	10 (2.7%)	13 (3.6%)	23 (3.2%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
White	243 (66.4%)	253 (69.7%)	496 (68.0%)
Multiple	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Unknown	21 (5.7%)	5 (1.4%)	26 (3.6%)
Asian	89 (24.3%)	88 (24.2%)	177 (24.3%)
Chinese	36 (40.4%)	33 (37.5%)	69 (39.0%)
Taiwanese	0	0	0
Asian Indian	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
Korean	21 (23.6%)	22 (25.0%)	43 (24.3%)
Malaysian	0	0	0
Vietnamese	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
Japanese	24 (27.0%)	27 (30.7%)	51 (28.8%)
Filipino	0	3 (3.4%)	3 (1.7%)
Other Asian	6 (6.7%)	3 (3.4%)	9 (5.1%)

- 질병학적 특성

3) 시험목적

이 시험의 일차 유효성 목표는 faricimab 6 mg Q4W IVT 투여의 유효성을 제24주 시점에서의 BCVA의 베이스라인 대비 변화를 기반으로 aflibercept 2 mg IVT Q4W와 비교 평가하는 것이다.

4) 평가변수

(1) 유효성 평가변수

<u>일차 유효성 평가변수</u>

• 제24주 시점에서의 BCVA의 베이스라인 대비 변화

이차 유효성 평가변수

<파트 1>

- 제24주까지의 명시된 시점에 나타난 BCVA의 베이스라인 대비 변화
- 제24주 시점에 BCVA에서 베이스라인 대비 ≥ 15글자의 회복을 보인 환자의 비율
- 제24주까지의 명시된 시점에 BCVA에서 베이스라인 대비 ≥ 15글자나 ≥ 10글자, ≥ 5글자, > 0글자의 회복을 보인 환자의 비율
- 제24주까지의 명시된 시점에 BCVA에서 베이스라인 대비 ≥ 15글자나 ≥ 10글자, ≥ 5글자, > 0글자의 상실을 피한 환자의 비율
- 제24주까지의 명시된 시점에 BCVA에서 ≥ 84글자(스넬렌[Snellen] 시력표상 20/20과 동등한 수준)를 달성한 환자의 비율
- 제24주까지의 명시된 시점에 BCVA가 스넬렌 시력표상 20/40 또는 이보다 좋은 수준인 환자의 비율
- 제24주까지의 명시된 시점에 BCVA가 스넬렌 시력표상 20/200 또는 이보다 나쁜 수준인 환자의 비율
- 제24주까지의 명시된 시점에 나타난 중심영역두께(central subfield thickness, CST)의 베이스라인 대비 변화
- 제24주까지의 명시된 시점에 나타난 미국 국립안연구소 25개 항목 시각적 기능 수행 설문(National Eye Institute 25-Item Visual Functioning Questionnaire, NEI VFQ-25) 종합 점수의 베이스라인 대비 변화

<파트 2>

- 제24주부터 제72주까지의 명시된 시점에 나타난 BCVA의 베이스라인 대비 변화
- 제72주 시점에 BCVA에서 베이스라인 대비 ≥ 15글자의 회복을 보인 환자의 비율
- 제24주 시점부터 제72주까지의 명시된 시점에 BCVA에서 베이스라인 대비 ≥ 15글자나 ≥ 10글자, ≥ 5글자, > 0글자의 회복을 보인 환자의 비율
- 제24주 시점부터 제72주까지의 명시된 시점에 BCVA에서 베이스라인 대비 ≥ 15글자나 ≥ 10글자, ≥ 5글자, > 0글자의 상실을 피한 환자의 비율
- 제24주부터 제72주까지의 명시된 시점에 BCVA에서 ≥ 84글자(스넬렌 시력표상 20/20과 동등한 수준)를 달성한 환자의 비율
- 제24주부터 제72주까지의 명시된 시점에 BCVA가 스넬렌 시력표상 20/40 또는 이보다 좋은 수준인 환자의 비율
- 제24주부터 제72주까지의 명시된 시점에 BCVA가 스넬렌 시력표상 20/200 또는 이보다 나쁜 수준인 환자의 비율
- 제72주까지의 명시된 시점에 나타난 BCVA의 제24주 시점 대비 변화
- 제24주부터 제72주 시점까지에서 BCVA에서 ≥ 15글자나 ≥ 10글자, ≥ 5글자, > 0글자의 상실을 피한 환자의 비율
- 제72주 시점에 치료 간격이 Q4W나 8주 1회(Q8W), 12주 1회(Q12W), Q16W인 환자의 비율
- 제24주부터 제72주 시점까지 맞은 시험약 주사의 수
- 제24주부터 제72주까지의 명시된 시점에 나타난 CST의 베이스라인 대비 변화
- 제24주부터 제72주까지의 명시된 시점에 나타난 NEI VFQ-25 종합 점수의 베이스라인 대비 변화

(2) 안전성 평가변수

- 이상사례 발생률, 중증도, 인과관계
- 면역원성

5) 통계분석방법

(1) 대상자 수 설정

군당 약 375명의 표본크기는 다음의 가정하에 치료의향(intent-to-treat, ITT) 집단에서 비열등성 마진 4

글자를 이용해 제24주 시점에서의 BCVA의 변화 측면에서 aflibercept에 대한 faricimab의 비열등성을 보이는 데 90%가 넘는 검정력을 제공한다.

- 두 치료군 사이에 BCVA에서 베이스라인 대비 평균 변화에 차이가 없음.
- 제24주 시점에서의 BCVA의 베이스라인 대비 변화에 대한 SD가 13글자임.
- 두 표본 t-검정
- 2.5% 단측 제I종 오류율
- 10% 탈락률

추가로, 군당 약 375명의 표본크기는 위와 동일한 SD와 검정법, 탈락률 가정하에 5% 양측 제I종 오류율에서 ITT 집단을 대상으로 aflibercept에 대한 faricimab의 3.5글자 우월성을 보이는데 80%가 넘는 검정력을 제공한다.

(2) 통계적 방법

일차 및 이차 유효성 분석은 달리 명시하지 않는 한 ITT 집단을 대상으로 이루어지는데 이때 환자는 무작위배정에서 자신에게 할당된 치료에 해당하는 군에 속한다. 일차 평가변수에 대해서는 계획서 준수 집단을 대상으로 한 추가 분석도 수행한다.

달리 표시하지 않는 한, 유효성 성적 측정에 대한 분석은 제1일의 평가에서 나타난 베이스라인 BCVA ETDRS 글자 점수(≥ 55글자 vs. ≤ 54글자)와 권역(미국 및 캐나다, 아시아, 전세계 나머지 권역)에 따라 층화된다. IxRS에 기록된 대로의 층화인자가 사용된다.

연속형 결과는 반복 측정치에 대한 혼합 모델(mixed model for repeated measures, MMRM)을 사용해 분석한다. 이진 이차 평가변수는 이항 비율에 대한 층화된 추정을 이용해 분석한다.

통계 검정을 위한 p-값에 더해, 각각의 치료군에 대한 평균(연속형 변수의 경우)이나 비율(이진 변수의 경우)에 대해, 그리고 활성 대조군(aflibercept Q4W)과 faricimab Q4W군 간 평균이나 비율의 차이에 대해 추정치와 CI를 제공한다. 모든 CI는 양측 95% 수준이 될 것이다.

일차 비교는 제24주 시점에 활성 대조약(aflibercept Q4W)과 faricimab Q4W 사이에서 이루어진다. 다음의 가설을 검정한다.

- (단측 0.025 유의수준에서) ITT 집단에서 제24주 시점에 aflibercept Q4W와 비교한 faricimab Q4W의 비열등성
- (양측 0.05 유의수준에서) ITT 집단에서 제24주 시점에 aflibercept Q4W와 비교한 faricimab Q4W의 우월성

비열등성 검정은 비열등성 마진을 4글자로 해서 0.025 단측 유의 수준에서 수행한다.

귀무가설(H0: μfaricimab-μaflibercept ≤ -4글자)과 대립가설(Ha: μfaricimab-μaflibercept > -4글자)을 검정하는데 여기서 μfaricimab과 μaflibercept는 각각 faricimab Q4W군과 활성 대조약(aflibercept Q4W)군에 대해 기대되는 제24주 시점에서의 BCVA의 베이스라인 대비 변화이다. 두 치료의 차이에 대한 양측 95% CI의 하한이 -4글자(NI 마진)보다 큰 경우, 검정이 성공인 것으로 간주되어 Q4W로 투여한 faricimab 6 mg IVT가 Q4W로 투여한 aflibercept 2 mg IVT에 비해 비열등한 것으로 간주된다. 우월성은 비열등성 검정이 성공적인 경우에 한해 검정한다.

일차 분석은 제24주 시점까지 확보된 모든 자료를 바탕으로 반복 측정치가 포함된 혼합 효과 모델(mixed-effect model with repeated measures, MMRM)을 이용해 실시한다. 환자에게 병발 사건이 있었는지 여부와 무관하게 관찰된 모든 측정치가 분석에 포함된다. 누락된 자료는 무작위 결측 기전의 가정하에 MMRM 모델을 통해 내재적으로 대체한다.

6) 유효성 결과

Table 8 Overview of Select Efficacy Endpoints, Intent-to-Treat Population

	Faricimab 6 mg Q4W to Faricimab 6 mg PTI (N = 366)	Aflibercept 2 mg Q4W to Faricimab 6 mg PTI (N = 363)
Primary Endpoint [a]		
Adjusted mean change from baseline in BCVA (ETDRS letter score) at Week 24: MMRM method (95% CI) – primary estimand	16.9 (15.4, 18.3)	17.3 (15.9, 18.8)
Select Secondary and Exploratory Efficacy Endpoints		
Adjusted mean change from baseline in BCVA (ETDRS letter score) at Week 64/68/72: MMRM method (Treatment policy for all intercurrent events) (95% CI)	16.9 (15.2, 18.6)	17.1 (15.4, 18.8)
Proportion of patients gaining ≥ 15 letters from baseline in BCVA in the study eye at Week 64/68/72: CMH method (treatment policy for all intercurrent events and LOCF for missing data) (95% CI)	57.6% (52.8%, 62.5%)	59.5% (54.7%, 64.3%)
Proportion of patients avoiding a loss of ≥ 15 letters from baseline in BCVA in the study eye at Week 64/68/72: CMH method (treatment policy for all intercurrent events and LOCF for missing data) (95% CI)	93.7% (91.3%, 96.2%)	95.6% (93.5%, 97.7%)
Adjusted mean change from baseline in CST at Week 64/68/72 (µm): MMRM method (Treatment policy for all intercurrent events) (95% CI)	–465.9 (–472.5, –459.3)	–460.6 (–467.2, –453.9)
Proportion of patients on Q4W, Q8W, Q12W or Q16W treatment intervals at Week 68	Q4W: 34.5% Q8W: 20.0% Q12W: 8.5% Q16W: 37.0%	Q4W: 32.4% Q8W: 17.5% Q12W: 11.1% Q16W: 39.0%
Adjusted mean change from baseline in the NEI VFQ-25 composite score at Week 72: MMRM method (Treatment policy for all intercurrent events) (95% CI)	7.8 (6.5, 9.0)	8.5 (7.3, 9.8)

BCVA = best corrected visual acuity; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; CST = central subfield thickness; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; LOCF = last observation carried forward; ITT = intent-to-treat; MMRM = mixed model for repeated measures; NEI VFQ-25 = National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire; PTI = personalized treatment interval; Q4W = every 4 weeks; Q8W = every 8 weeks; Q12W = every 12 weeks; Q16W = every 16 weeks.

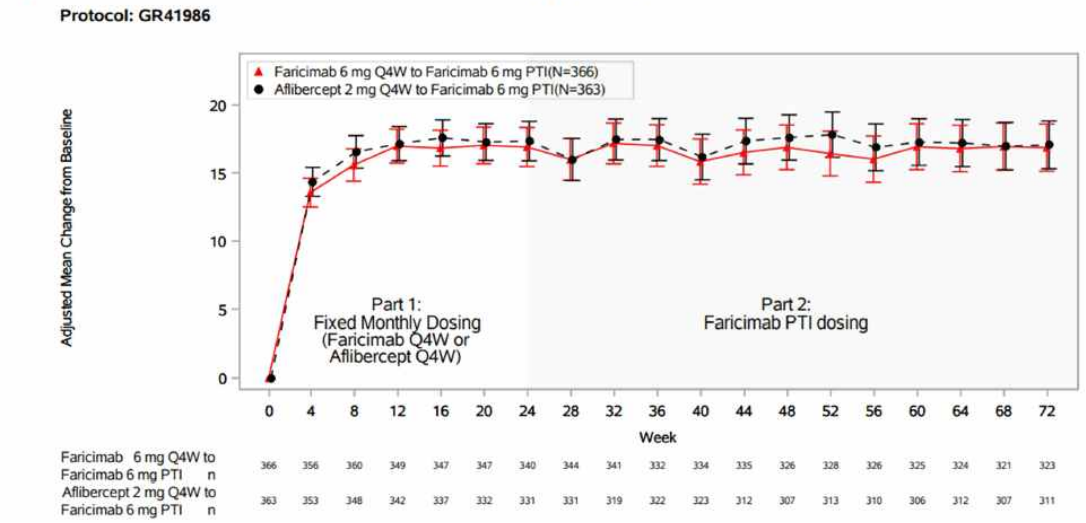
일차 유효성 평가변수

- 베이스라인 대비 제 24주의 BCVA의 변화:
  - COMINO는 일차 평가변수인 비열등성을 충족시켰다. 애플리버셉트로 치료를 받은 환자들과 비교하여, 파리시맙으로 치료를 받은 환자들은 베이스라인 대비 제 24주에서 BCVA의 비열등 변화를 보였다. 파리시맙군과 애플리버셉트군 간의 보정된 평균 차이에 대한 95% 신뢰구간의 하한이 −4글자를 초과했다. 우월성이라는 일차 평가변수는 충족되지 않았다.
  - 제 24주에서는 베이스라인 대비 BCVA의 보정된 평균 변화가 파리시맙군과 애플리버셉트군에서 각각 16.9 글자와 17.3글자였다. 제 24주에서 파리시맙군을 애플리버셉트군과 비교할 때 차이는 -0.4글자였다(95% CI: -2.5, 1.6).
  - 일차 평가변수 분석은 ITT군과 PP군 사이에 일치했고 수행된 모든 민감도 분석 및 보충 분석에 의해 뒷받침되었다.

이차 유효성 평가변수

- 시간 경과에 따른 베이스라인 대비 BCVA의 변화: 베이스라인 대비 제 24주까지의 BCVA의 변화는 파리시맙군과 애플리버셉트군 간에 비슷했다. 72주에도 유사하였다.

Figure 4 Change from Baseline in BCVA in the Study Eye through Week 72: MMRM Method, ITT Population



- 베이스라인 대비 BCVA가 15글자 이상 향상된 환자들의 비율:
  - 애플리버셉트로 치료를 받은 환자들과 비교하여, 파리시맙으로 치료를 받은 환자들 중에서도 비슷한 비율이 베이스라인 대비 제 24주에서 15글자 이상 향상되었다 (파리시맙군과 애플리버셉트군 각각 56.6%, 58.1%).
  - 제 64/68/72주에 15글자 이상 향상된 환자는 파리시맙 Q4W→파리시맙 PTI군과 애플리버셉트 Q4W→파리시맙 PTI 군에서 각각 57.2%, 59.5%였다.

Figure 5 Proportion of Patients Gaining ≥15 Letters from Baseline in BCVA in the Study Eye over Time through Week 72: CMH Method, ITT Population

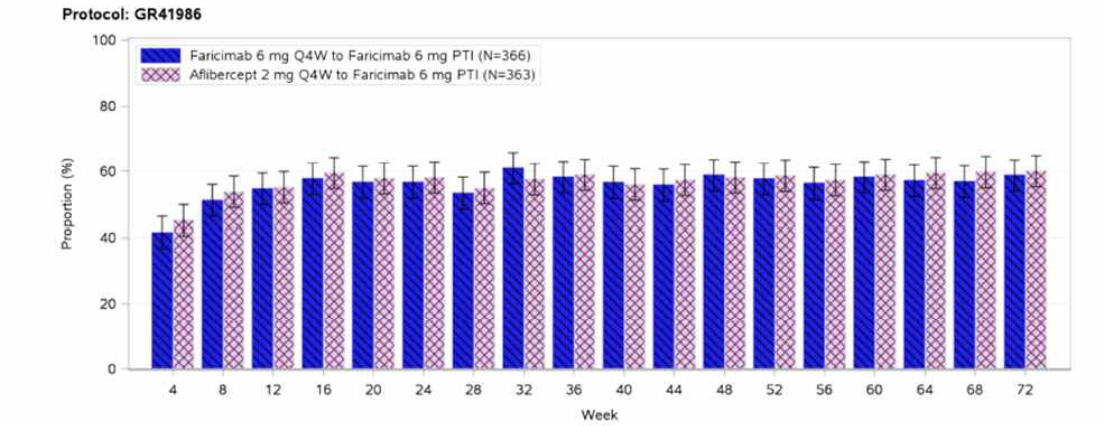
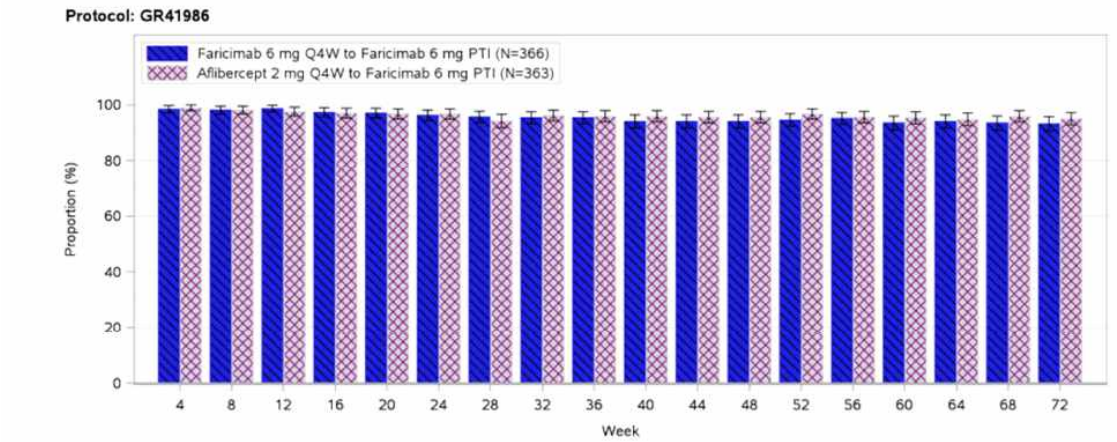


Table 12 Proportion of Patients Gaining Letters by Category in BCVA from Baseline in the Study Eye at Week 64/68/72: CMH Method, ITT Population

		Faricimab 6 mg Q4W to Faricimab 6 mg PTI (N = 366)	Aflibercept 2 mg Q4W to Faricimab 6 mg PTI (N = 363)
Gaining Letters by Category			
Gaining ≥ 15 Letters in BCVA from BL	CMH weighted estimate	57.6%	59.5%
	(95% CI)	(52.8%, 62.5%)	(54.7%, 64.3%)
Gaining ≥ 10 Letters in BCVA from BL	CMH weighted estimate	71.3%	70.5%
	(95% CI)	(66.8%, 75.8%)	(65.9%, 75.1%)
Gaining ≥ 5 Letters in BCVA from BL	CMH weighted estimate	82.5%	80.4%
	(95% CI)	(78.7%, 86.3%)	(76.4%, 84.5%)
Gaining >0 Letters in BCVA from BL	CMH weighted estimate	86.6%	86.5%
	(95% CI)	(83.2%, 90.1%)	(83.0%, 89.9%)

- 베이스라인 대비 BCVA 15글자 이상의 손실을 피한 환자들의 비율:
  - 애플리버셉트로 치료를 받은 환자들과 비교하여, 파리시맙으로 치료를 받은 환자들 중에서도 비슷한 비율이 베이스라인 대비 제 24주에 15글자 이상의 손실을 피했다(파리시맙군과 애플리버셉트군 각각 96.2%, 96.7%).
  - 제 64/68/72주에 15글자 이상의 손실을 피한 환자의 비율은 파리시맙 Q4W→파리시맙 PTI군과 애플리버셉트 Q4W→파리시맙 PTI 군에서 각각 93.7%, 95.6%였다.

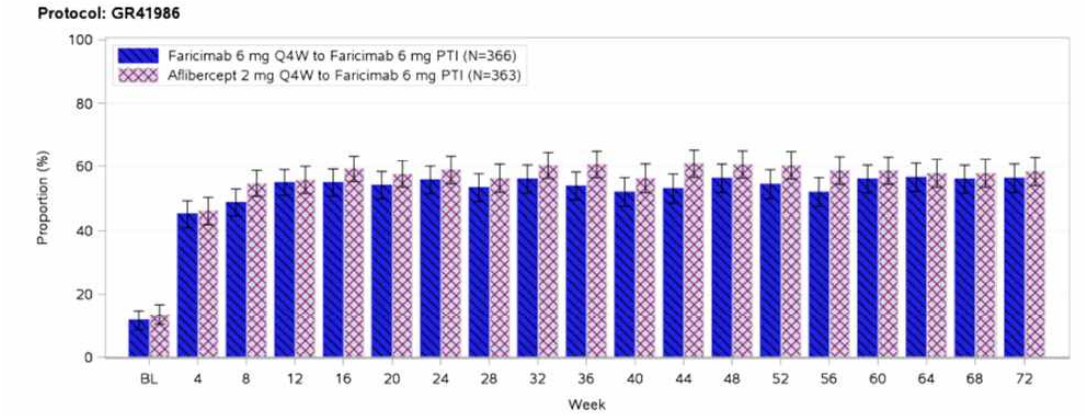
Figure 6 Proportion of Patients Avoiding a Loss of ≥15 Letters in BCVA from Baseline in the Study Eye over Time through Week 72: CMH Method, ITT Population



- 시간 경과에 따라 BCVA가 스넬렌 시력표로 20/40 또는 그보다 양호한 상태(BCVA 69글자 이상)를 보인 환자의 비율:
  - 베이스라인에서 파리시맙군의 환자 11.7%와 애플리버셉트군의 환자 13.5%의 경우, BCVA가 스넬렌 시력표로 20/40 또는 그보다 양호한 상태(BCVA 69글자 이상)를 보였다. 제 24주에는 파리시맙군의 환자 55.7%와 애플리버셉트군의 환자 59.0%의 BCVA가 스넬렌 시력표로 20/40 또는 그보다 양호한 상태를 보였다.
  - 제 64/68/72주에 15글자 BCVA가 스넬렌 시력표로 20/40 또는 그보다 양호한 상태(BCVA 69글자 이상)을 보인 환자의 비율은 파리시맙 Q4W→파리시맙 PTI군과 애플리버셉트 Q4W→파리시맙 PTI 군에서

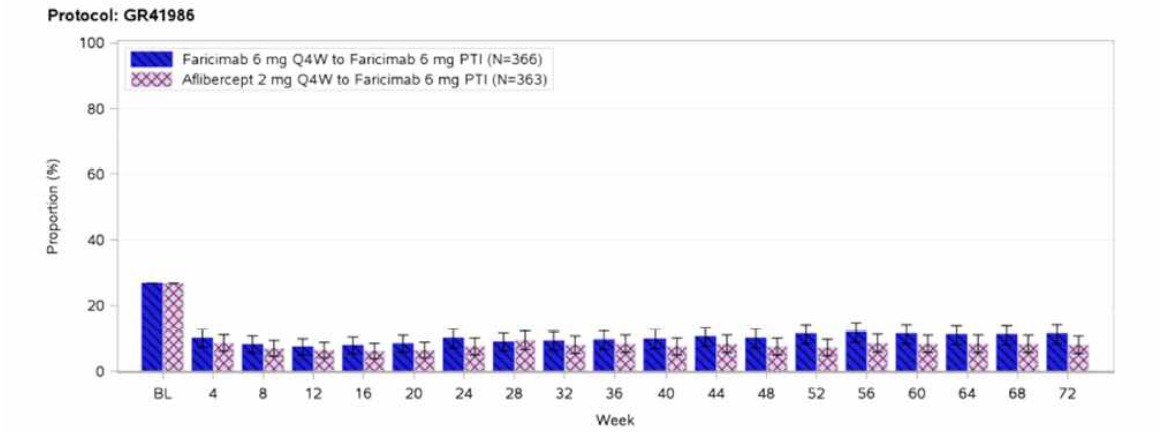
각각 55.7%, 56.8%였다.

Figure 8 Proportion of Patients with BCVA Snellen Equivalent of 20/40 or Better (BCVA ≥69 letters) in the Study Eye over Time through Week 72: CMH Method, ITT Population



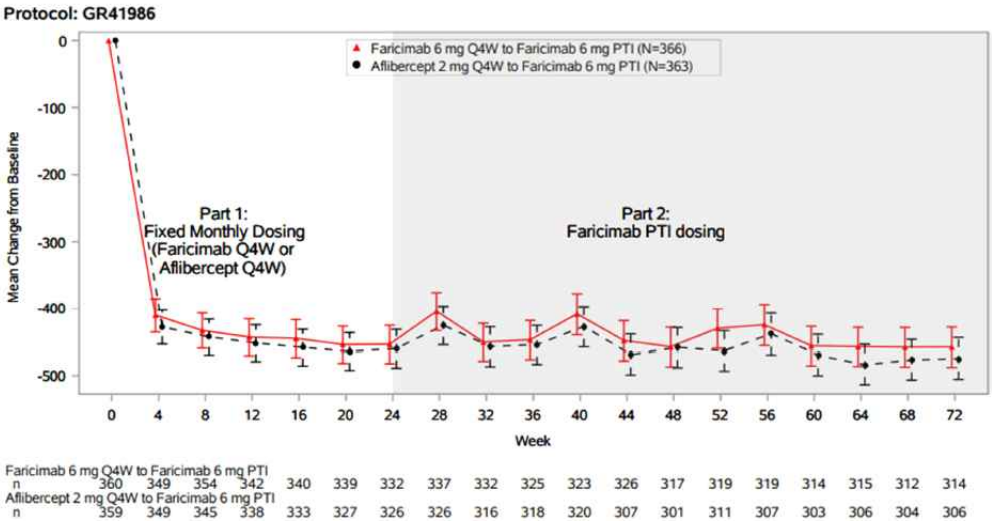
- 시간 경과에 따라 BCVA가 스넬렌 시력표로 20/200 또는 그보다 약화된 상태(BCVA 글자 38이하)를 보인 환자들의 비율:
  - 베이스라인에서 파리시맙군과 애플리버셉트군의 환자들 중 각각 27.0%와 26.7%가 20/200 또는 그보다 약화된 시력(BCVA 38글자 이하)을 보였다. 제 4주부터 시작하여 20/200 또는 그보다 약화된 시력을 보인 환자들의 비율은 파리시맙군과 애플리버셉트군에 걸쳐 제 24주까지의 모든 시점에서 11% 이하에 머물렀다.
  - 제 64/68/72주에 20/200 또는 그보다 약화된 시력(BCVA 38글자 이하)을 보인 환자의 비율은 파리시맙 Q4W→파리시맙 PTI군과 애플리버셉트 Q4W→파리시맙 PTI 군에서 각각 10.9%, 7.5%였다.

Figure 9 Proportion of Patients with BCVA Snellen Equivalent of 20/200 or Worse (BCVA ≤38 letters) in the Study Eye over Time through Week 72: CMH, ITT Population



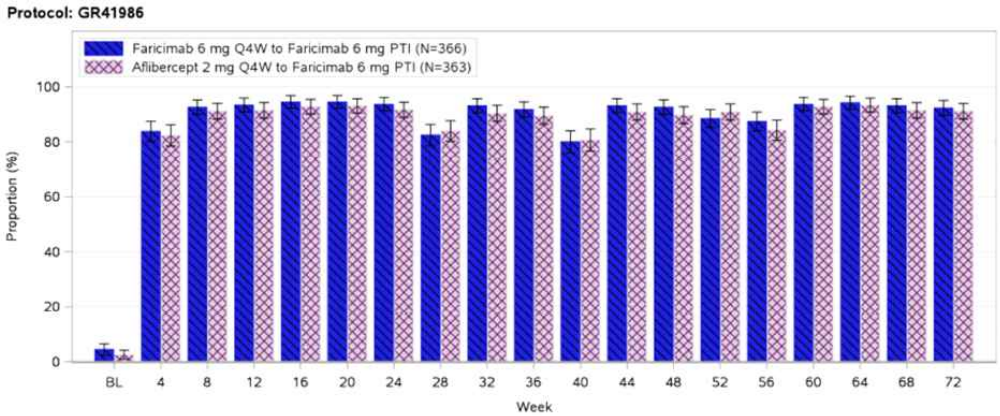
- 베이스라인 대비 CST의 변화:
  - 베이스라인에서 CST의 평균은 파리시맙군과 애플리버셉트군에서 각각 702.2 μm과 721.1 μm 였다. 애플리버셉트군과 비교할 때, 파리시맙으로 치료를 받은 환자들은 베이스라인에서 제 24주까지 CST의 감소가 비슷했다. 베이스라인 대비 제 24주에서 CST의 보정된 평균 변화는 파리시맙군과 애플리버셉트군에서 각각 -461.6 μm과 -448.8 μm였다.
  - 제 64/68/72주에 베이스라인 대비 CST의 변화는 파리시맙 Q4W→파리시맙 PTI군과 애플리버셉트 Q4W→파리시맙 PTI 군에서 각각 -465.9, -460.6 μm였다.

Figure 10 Change from Baseline in CST (ILM-BM) in the Study Eye over Time through Week 72: MMRM Method, ITT Population



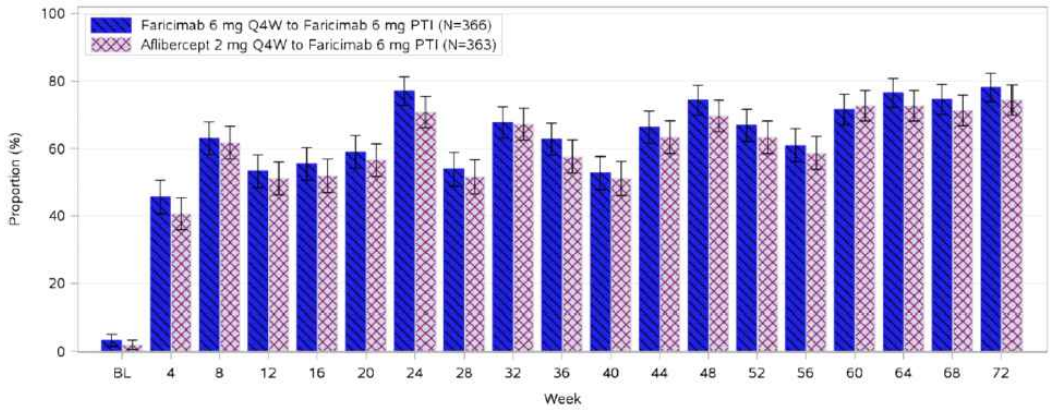
- CST 325 mm 미만으로 규정된 황반 부종의 부재를 나타낸 환자들의 비율: 베이스라인에서 파리시맙군과 애플리버셉트군의 환자들 중 각각 4.1%와 2.5%가 중심 1mm에서 황반 부종을 보이지 않았다. 애플리버셉트로 치료를 받은 환자들과 비교할 때, 파리시맙으로 치료를 받은 환자들 중에서도 비슷한 비율이 제 24주에 중심 1mm에서 황반 부종을 보이지 않았다. 제 24주에 파리시맙군과 애플리버셉트군의 환자들 중 93.7%와 92.0%가 황반 부종을 보이지 않았다. 이후에 변동성이 있었으나 72주까지 두 군간에 유사하였다.

Figure 11 Proportion of Patients with Absence of Macular Edema in the Study Eye over Time through Week 72: CMH Method, ITT Population



- 시간 경과에 따라 망막 내 액이 존재하지 않은 환자들의 비율: 베이스라인에서 파리시맙군과 애플리버셉트군의 환자들 중 각각 3.3%와 1.9%의 경우, 황반 중심 1mm에서 망막 내 액이 존재하지 않았다. 애플리버셉트로 치료를 받은 환자들과 비교할 때, 파리시맙으로 치료를 받은 환자들 중에서도 비슷한 비율이 베이스라인에서 제 24주에 이르기까지 망막 내 액이 존재하지 않았다. 제 24주에는 파리시맙군과 애플리버셉트군의 환자들 중 각각 76.2%와 70.8%의 경우 망막 내 액이 존재하지 않았다. 이후에 변동성이 있었으나 72주까지 두 군간에 유사하였다.

Figure 12 Proportion of Patients with Absence of Intraretinal Fluid in the Study Eye over Time through Week 72: CMH Method, ITT Population



- 시간 경과에 따라 망막 내 액과 망막하액 모두가 존재하지 않은 환자들의 비율:
  - 베이스라인에서 파리시맙군과 애플리버셉트군의 환자들 중 각각 7명(1.9%)과 3명(0.8%)의 경우, 황반 중심 1mm에서 망막 내 액과 망막하액 모두가 존재하지 않았다. 애플리버셉트로 치료를 받은 환자들과 비교할 때, 파리시맙으로 치료를 받은 환자들 중에서도 비슷한 비율이 베이스라인에서 제 24주에 이르기까지 망막 내 액과 망막하액 모두가 존재하지 않았다. 제 24주에는 파리시맙군과 애플리버셉트군의 환자들 중 각각 75.1%와 68.6%의 경우 망막 내 액과 망막하액 모두가 존재하지 않았다.
  - 망막 내 액 및 망막하액이 존재하지 않은 환자의 비율은 대체로 제24주부터 제72주까지 유지되었다 (파리시맙 Q4W→파리시맙 PTI 군과 애플리버셉트 Q4W→파리시맙 PTI 군에서 각각77.0%와71.6%).
- 시간 경과에 따른 베이스라인 대비 NEI VFQ-25 종합점수의 변화: 베이스라인에서는 최대 점수를 100 포인트로 할 때, 평균 NEI VFQ-25 종합점수가 파리시맙군과 애플리버셉트군에서 각각 76.6포인트와 76.9포인트였다. 애플리버셉트로 치료를 받은 환자들과 비교할 때, 파리시맙으로 치료를 받은 환자들도 베이스라인 대비 제 24주에서 NEI VFQ-25 종합 점수의 보정된 평균 변화가 비슷했다(파리시맙군과 애플리버셉트군 각각 6.9포인트와 8.1포인트).
- 시간 경과에 따른 베이스라인 대비 NEI VFQ-25 근거리 시력-세부항목 점수와 원거리 시력-세부항목 점수의 변화(탐색적):
  - 베이스라인에서 최대 점수를 100포인트로 할 때 평균 NEI VFQ-25 근거리 시력 점수는 파리시맙군과 애플리버셉트군에서 각각 72.5포인트와 72.3포인트였다. 제 24주에는 베이스라인 대비 NEI VFQ-25 근거리 시력 점수의 평균 변화가 파리시맙군과 애플리버셉트군에서 각각 7.7점과 9.0점이었다. 제72주에 NEI VFQ-25 근거리 활동 하위척도 점수의 보정된 베이스라인 대비 평균 변화는 파리시맙 Q4W→파리시맙 PTI군과 애플리버셉트 Q4W→파리시맙 PTI 군에서 각각 8.9점과 10.4점이었다.
  - 베이스라인에서 최대 점수를 100포인트로 할 때 평균 NEI VFQ-25 원거리 시력 점수는 파리시맙군과 애플리버셉트군에서 각각 78.9포인트와 78.8포인트였다. 제 24주에는 베이스라인 대비 NEI VFQ-25 원거리 시력 점수의 평균 변화가 파리시맙군과 애플리버셉트군에서 각각 7.3점과 8.3점이었다. 제72주에 NEI VFQ-25 원거리 활동 하위척도 점수의 보정된 베이스라인 대비 평균 변화는 파리시맙 Q4W→파리시맙 PTI 군과 애플리버셉트 Q4W→파리시맙 PTI군에서 각각 8.1점과 9.0점이었다.

애플리버셉트로 치료를 받은 환자들과 비교할 때, 파리시맙으로 치료를 받은 환자들은 베이스라인 대비 제 24주에서 NEI VFQ-25 근거리 시력 및 원거리 시력 세부항목 점수의 평균 변화가 그와 비슷했다.

7) 안전성 결과

(1) 노출

총 729명의 C/HRVO 환자가 층화 순열화-블록 무작위 배정 방식을 사용하여 시험에 1:1로 무작위 배정

되었다. 366명은 파리시맙군에, 363명은 애플리버셉트군에 배정되었다. ITT 집단의 베이스라인 인구통계는 치료군간에 유사했다.

무작위배정된 환자의 대다수는 최소 1회 투여로 시험 치료를 받았다 (3명의 무작위 배정된 환자는 어떤 치료도 받지 않았으며 안전성 평가 가능 모집단에서 제외되었다). 예상대로, 시험 설계로 인해 제24주 방문 전 평균 노출 기간 중앙값(20.1주), 시험 약물 투여 횟수의 평균(5.7회) 및 중앙값 (6.0회)은 두 치료군에서 동일했다.

(2) 이상사례

Table 16 Safety Summary through Week 72 by Study Part, Safety-Evaluable Population

Protocol: GR41986

	Faricimab 6 mg Q4W Part 1 (N=365)	Aflibercept 2 mg Q4W Part 1 (N=361)	Faricimab 6 mg Q4W to Faricimab 6 mg PTI Part 2 (N=359)	Aflibercept 2 mg Q4W to Faricimab 6 mg PTI Part 2 (N=342)
Total number of patients with at least one AE	178 (48.8%)	200 (55.4%)	247 (68.8%)	227 (66.4%)
Total number of AEs	423	466	782	723
Total number of patients with at least one SAE	32 (8.8%)	34 (9.4%)	55 (15.3%)	51 (14.9%)
Total number of SAEs	40	59	79	84
Total number of deaths	1 (0.3%)	2 (0.6%)	4 (1.1%)	1 (0.3%)
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	2 (0.5%)	4 (1.1%)	9 (2.5%)	4 (1.2%)
Total number of patients withdrawn from study treatment due to an AE	3 (0.8%)	3 (0.8%)	8 (2.2%)	6 (1.8%)
Total number of patients with at least one AESI	9 (2.5%)	13 (3.6%)	22 (6.1%)	9 (2.6%)
Ocular events: study eye total number of patients with at least one				
AE	89 (24.4%)	98 (27.1%)	130 (36.2%)	118 (34.5%)
SAE	9 (2.5%)	13 (3.6%)	26 (7.2%)	12 (3.5%)
AE leading to withdrawal from study treatment	3 (0.8%)	2 (0.6%)	5 (1.4%)	3 (0.9%)
Treatment related AEs	15 (4.1%)	6 (1.7%)	14 (3.9%)	11 (3.2%)
Treatment related SAEs	3 (0.8%)	2 (0.6%)	4 (1.1%)	0
AE of Special Interest	8 (2.2%)	12 (3.3%)	21 (5.8%)	9 (2.6%)
Drop in VA score >=30	6 (1.6%)	6 (1.7%)	15 (4.2%)	7 (2.0%)
Associated with severe IOI	0	0	0	1 (0.3%)
Intervention req. to prevent permanent vision loss	2 (0.5%)	6 (1.7%)	6 (1.7%)	1 (0.3%)
Suspected transmission of infectious agent by study drug	0	0	0	0
Ocular events: fellow eye total number of patients with at least one				
AE	31 (8.5%)	33 (9.1%)	70 (19.5%)	51 (14.9%)
SAE	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
AE of Special Interest	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Drop in VA score >=30	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Associated with severe IOI	0	0	0	0
Intervention req. to prevent permanent vision loss	0	0	0	0
Suspected transmission of infectious agent by study drug	0	0	0	0
Non-ocular events total number of patients with at least one				
AE	123 (33.7%)	134 (37.1%)	191 (53.2%)	174 (50.9%)
SAE	22 (6.0%)	23 (6.4%)	30 (8.4%)	41 (12.0%)
AE leading to withdrawal from study treatment	0	1 (0.3%)	3 (0.8%)	3 (0.9%)
AE of Special Interest	0	0	0	0
Elevated ALT or AST with either elevated bilirubin or clinical jaundice	0	0	0	0
Adjudicated APTC events	5 (1.4%)	5 (1.4%)	8 (2.2%)	6 (1.8%)
Non-fatal MI	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (0.8%)	2 (0.6%)
Non-fatal Stroke	4 (1.1%)	2 (0.6%)	3 (0.8%)	3 (0.9%)
Death	0	1 (0.3%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)

- AE 발생률은 파리시맙 Q4W군과 애플리버셉트 Q4W군에서 각각 환자의 47.7%(174/365) 및 55.4%(200/361)였다.
- 시험 눈에서 발생한 안구 AE의 발생률은 치료군 간에 비슷했다(파리시맙 Q4W군과 애플리버셉트 Q4W군에서 각각 23.0% 및 27.7%).
- 시험 눈에서 가장 흔하게 발생한 안구 AE(모든 치료군에서 ≥2%)는 결막 출혈, IOP 증가 및 유리체 박리였다.
- 시험 눈에서 중대한 안구 AE의 발생률은 치료군 전체에서 비슷했다(파리시맙 Q4W군과 애플리버셉트

Q4W군에서 각각 9명의 환자[2.5%] 및 12명의 환자[3.3%]).

- 시험 치료 중단으로 이어지는 AE의 발생률은 낮았다(각 치료군에서 환자 3명). 환자 3명(0.8%)과 환자 2명(0.6%)은 각각 파리시맙 Q4W군과 애플리버셉트 Q4W군에서 시험 치료 중단으로 이어지는 안구 AE를 경험했다.
- 시험 중단으로 이어지는 AE의 발생률은 낮았다(파리시맙 Q4W군과 애플리버셉트 Q4W군에서 각각 2명의 환자와 4명의 환자). 시험 중단으로 이어지는 안구 AE는 열공 망막 박리였다 (1건의 사례; 파리시맙 Q4W 치료군) 및 RVO(1건의 사례; 애플리버셉트 Q4W 치료군).
- 안구 AESI 발생률은 낮았고 전체 군에서 유사했다(파리시맙 Q4W군과 애플리버셉트 Q4W군에서 각각 8명의 환자[2.2%] 및 12명의 환자[3.3%]). 시험 눈의 모든 안구 AESI는 낭포황반부종(CMO; 보고된 용어: CMO 악화; 각 치료군에 2명의 환자) 및 망막 열공(애플리버셉트 Q4W 군에 2명의 환자)을 제외하고 1명의 환자에게서 발생했다. 각 치료군에서 6명의 환자는 1시간 이상 지속되는 VA 점수에서 ≥ 30 글자 감소를 유발하는 안구 AESI를 경험하였다. '중증의 안구 내 염증과 관련됨' 이라는 다른 AESI 범주의 사례를 경험한 환자는 없었다.
- IOI 사례의 발생률은 낮았고 전체 군에서 비슷했다(파리시맙 Q4W군과 애플리버셉트 Q4W군에서 각각 8명[2.2%] 및 4명[1.1%]).
- 두 치료군 모두에서 보고된 망막 혈관염 또는 폐색성 질환과 관련된 IOI 사례는 없었다. 파리시맙 Q4W군에서 포도막염의 중등도 IOI 사례 1건은 ≥30자의 지속적인 시력 상실과 관련이 있었고 제24주까지 해결되었다.
- 애플리버셉트 Q4W군에서 감염성 안내염 1건이 보고되었다.
- 비안구 AE의 발생률은 치료군 간에 비슷했다(파리시맙 Q4W군과 애플리버셉트 Q4W군에서 각각 33.2% 및 37.1%).
- 심각한 비안구 이상반응의 발생률은 낮았고 치료군 간에 유사했다(파리시맙 Q4W군과 애플리버셉트 Q4W군에서 각각 6.0% 및 6.4%).
- 환자 1명(0.3%)과 환자 2명(0.6%)은 각각 파리시맙 Q4W(폐렴) 및 애플리버셉트 Q4W군(심근경색)에서 치명적인 결과를 초래하는 AE를 경험했다. 시험자는 모든 사망 사례에 대해 시험 치료와 관련이 있다고 의심하지 않았다.
- 외부에서 판정된 APTC에 정의된 ATE 사례의 발생률은 낮았고 두 치료군에서 유사했다(파리시맙 Q4W군과 애플리버셉트 Q4W군에서 각각 4명[1.1%] 및 5명[1.4%])

8) 면역원성 결과

제72주에 파리시맙을 투여받은 83/706명(11.8%)에서 항약물항체가 나타났으며 이중 82명은 치료 유도, 1명은 치료로 증가되었다. 파리시맙 Q4W 투여군에서 파리시맙 PTI로 투여받은 60/364명의 환자(16.5%)가 72주차에 치료로 인한 ADA를 보였고, 애플리버셉트 Q4W 투여군에서 파리시맙을 투여받은 23/342명의 환자(6.7%)가 72주차에 치료로 인한 ADA를 보였다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- Study BALATON (GR41984)은 BRVO 환자들을 대상으로 ETDRS 시력표로 측정한 베이스라인 대비 제 24주의 BCVA의 변화로 규정한 사전 명시된 일차 평가변수를 충족시켰으며 애플리버셉트에 대해 파리시맙의 비열등성을 증명하였다. 베이스라인 대비 제 24주에서 BCVA의 보정 평균 변화는 파리시맙군과 애플리버셉트군에서 각각 16.9글자와 17.5글자였다. 일차 평가변수에 대한 우월성은 충족되지 않았다.
- Study COMINO (GR41986)은 BRVO 환자들을 대상으로 ETDRS 시력표로 측정한 베이스라인 대비 제 24주의 BCVA의 변화로 규정한 사전 명시된 일차 평가변수를 충족시켰으며 애플리버셉트에 대해 파리시맙의 비열등성을 증명하였다. 베이스라인 대비 제 24주에서 BCVA의 보정 평균 변화는 파리시맙군과 애플리버셉트군에서 각각 16.9글자와 17.3글자였다. 일차 평가변수에 대한 우월성은 충족되지 않았다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 파리시맙은 애플리버셉트와 비슷한 안전성 프로파일을 보였고 전반적으로 내약성이 우수했으며 이는 치료 중단을 초래한 AE의 낮은 발생률로 증명되었다.
- 파리시맙에 대한 치료 후 발생한 ADA의 발생률은 24주 시점에 각각6.9%, 8.9%였다. 입수 가능한 자료를 바탕으로 할 때, 전신 노출, 전반적인 안전성 또는 유효성에 대한 ADA의 명백한 영향은 관찰되지 않았다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- RVO(BALATON 및 COMINO) 제3상 시험들의 임상 데이터는 6 mg 파리시맙 Q4W 투여 시 제24주의 BCVA 결과가 2 mg 애플리버셉트 Q4W 용법 투여 시에 도달한 BCVA 결과에 비해 열등하지 않다는 근거를 제공한다. 제24주에 도달한 BCVA 향상은 모든 환자가 6 mg 파리시맙의 조정 가능한 T&E 유형 용법으로 치료받은 기간인 제72주까지 유지되었다. BALATON과 COMINO의 시험 제2부에서 환자들 중 각각 약 60%와 48%가 최종 치료 간격 결정 시점(제68주)에 투여 간격을 Q12W 또는 Q16W로 연장하였다. 시험 대응 안구의 RWD 연구들(Vestrum 및 Medisoft)에서, 6개월 차의 시력 향상은 대체로 18개월 차까지 유지되었으며, 안구 대부분의 치료 간격은 18개월 차 이전의 최종 간격에서 Q12W 미만이었다.
- 파리시맙은 유효성과 함께 애플리버셉트와 비슷하게 내약성이 우수한 안전성 프로파일을 보였으며, 이는 RVO에 대해 승인된 다른 항-VEGF 임상시험에서 관찰된 것과도 유사하다. 치료 중단을 유발한 AE의 낮은 발생률로 입증된 바와 같이, 파리시맙은 대체로 지속적으로 우수한 내약성을 나타냈으며, 안전성 프로파일의 변화는 나타나지 않았다.
- Ang-2와 VEGF를 억제하는 파리시맙의 새로운 이중 특이 작용 기전은 RVO로 인한 황반 부종 환자에게 새롭고 효과적이며 내약성이 우수한 치료 옵션을 제공한다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 망막정맥폐쇄로 인한 황반부종 환자에서 파리시맙의 약동학은 기허가된 적응증(연령관련 황반변성, 당뇨병성 황반부종)에서의 결과와 일치하였음
- 신청 효능·효과에 대한 2건의 핵심 임상시험 자료를 제출하였음

(유효성)

- 망막분지정맥폐쇄에 대한 이차성 황반부종 환자를 대상으로 파리시맙(FARICIMAB)의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 3상 임상시험(BALATON(GR41984))에서 일차 평가변수인 제24주 시점에서의 BCVA의 베이스라인 대비 변화에서 파리시맙은 애플리버셉트에 대해 비열등함을 증명하였음. 파리시맙군(16.9글자)와 애플리버셉트군(17.5글자)로 차이는 차이는 -0.6자였음(95% CI: -2.2, 1.1).
- 망막중심정맥폐쇄나 절반망막정맥폐쇄에 대한 이차성 황반부종 환자를 대상으로 파리시맙(FARICIMAB)의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 3상 임상시험(COMINO(GR41986)) 에서 일차 평가변수인 제24주 시점에서의 BCVA의 베이스라인 대비 변화에서 파리시맙은 애플리버셉트에 대해 비열등함을 증명하였음. 파리시맙군(16.9글자)와 애플리버셉트군(17.3글자)로 차이는 -0.4글자였음(95% CI: -2.5, 1.6).

(안전성)

- 파리시맙은 애플리버셉트와 비슷한 안전성 프로파일을 보였고 전반적으로 내약성이 있었음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 : 2022.1.28.(신청 적응증에 대해 2023.10.26.일자 승인)
- 유럽 : 2022.9.12.(신청 적응증에 대해 2024.7.26.일자 승인)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 아일리아주사와의 비교자료 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)한국로슈	허가일	2025.01.07.
제품명	바비스모주(파리시맙)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v5.0.2
주성분 및 함량	1 바이알(0.24 밀리리터) 중 파리시맙 28.80 밀리그램		
효능·효과	신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료 당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 망막정맥폐쇄성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 감염성 안구내염 - 안구 내 염증	- 일반적인 약물감시 활동 - 추가적인 의약품 감시활동	- 첨부문서 - 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 동맥혈전색전 사례 (ATE) 및 중추신경계 출혈 사례	- 일반적인 약물감시 활동 - 추가적인 의약품 감시활동	- 첨부문서
3. 중요한 부족정보		
- 장기사용에 대한 안전성	- 일반적인 약물감시 활동 - 추가적인 의약품 감시활동	- 환자용 사용설명서
- 임부 사용	- 일반적인 약물감시 활동 - 추가적인 의약품 감시활동	- 첨부문서

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)