의약품 품목 허가보고서

접수일자		2024-09-13	접수번호	20240142430
신청구분		자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		(주)알테오젠		
제 품 명		아이젠피주(애플리버셉트)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		애플리버셉트		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1 바이알(0.278 밀리리터) 중 애플리버셉트 11.12 밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2026.05.14.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 차광하여 냉장 보관(2~8℃), 제조일로부터 30개월		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		EMA(25.09.15.)		
허가부서		바이오의약품허가과	허가담당자	박민지, 이지은, 박현정
심사부서		바이오시밀러심사과 유전자재조합의약품과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	최경민, 최정윤, 오우용 민아름, 진미령, 김호정 신용관, 천세경, 안광수
GMP* 평가부서		경인청 의료제품실사과 대전청 의료제품실사과	GMP 담당자	김혜정, 조철호, 최선옥 박예정, 이승용

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임1 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

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

○ 용법·용량

이 약은 유리체내 주사로 투여되어야 한다. 이 약 투여 시 자격을 갖춘 유리체내 주사 경험이 있는 의사에 의해 투여되어야 한다. 유리체내 주사는 의학적 표준 및 적용 가능한 지침에 따라 실시되어야 한다. 일반적으로, 적절한 마취제와 국소 적용 광범위 살균제(예: 포비돈 아이오다인)를 포함한 무균법이 사용되어야 한다. 수술시 적용하는 손 소독, 무균 장갑, 무균 천(sterile drape), 무균 개검기 (Eyelid speculum) (또는 동등한 장비)가 권장된다. 유리체내 주사 직후, 환자의 안압 상승을 모니터링 해야 한다. 적절한 모니터링은 시신경 유두관류(perfusion of optic nerve head) 조사 또는 안압 측정법(tonometry)으로 이루어질 수 있다. 필요한 경우, 무균 천자술(sterile paracentesis)을 실시할 수 있어야 한다. 유리체내 주사 후 환자에게 안구내염 [예: 눈 통증, 눈 충혈, 광선공포증(photophobia), 시야 흐림(blurring of vision)]을 시사하는 증상이 있으면 지체 없이 보고하도록 지시하여야 한다. 각 바이알은 한쪽 눈 치료에만 사용해야 한다. 이 약의 정확한 투여를 위해 사용상의 주의사항 11. 적용상의 주의를 참고한다. 주사 후 남은 제품은 폐기한다. 1. 신생혈관성 (습성) 연령 관련 황반변성의 치료 이 약의 권장용량은 2 mg(이 약 50 μL와 동일) 이다. 이 약은 첫 3개월 동안 매월 1회 주사하고 이후 2개월마다 1회 주사한다. 단, 시력 및/또는 해부학적 검사 결과에 대한 의사의 판단에 근거하여, 안정적인 시력 및/또는 해부학적 검사 결과의 유지를 위해 2주 또는 4주씩 투여 간격을 연장하는 treat-and-extend 용량 요법을 통해 투여 간격을 2개월로 유지하거나 더 늘릴 수 있다. 시력 및/또는 해부학적 검사 결과가 악화된다면, 치료 간격은 단축되어야 하며 최소 투여 간격을 4주로 한다. 주사 간격 사이에 모니터링은 필요하지 않다. 단, 의사의 판단에 따라 모니터링 방문 일정이 주

사 일정 보다 더 빈번할 수도 있다.
16주보다 길거나 4주보다 짧은 투여 간격은 연구되지 않았다.

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

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

4. 병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료
이 약의 권장용량은 2 mg(이 약 50 μL와 동일)이다.
이 약을 1회 투여 후 시력 및 해부학적 검사 결과(visual and anatomic outcomes)에 따라 질병

이 지속되는 경우 추가적으로 투여한다. 주사 간격은 1개월 미만이 되어서는 안된다.
시력 및 해부학적 검사 결과(visual and anatomic outcomes)에서 환자가 지속적인 치료로 이익을 얻지 못할 경우 이 약 치료를 중단해야 한다.
투여 후 모니터링의 주기는 처방의사에 의해 결정되어야 한다.

○ 사용상의 주의사항

이 약은 아일리아주사(애플리버셉트)를 대조약으로 한 동등생물의약품이다.

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

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

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 유리체내 주사 관련

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

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

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

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

3. 이상사례

1) 습성황반변성 환자군

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

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

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

2) 망막중심정맥폐쇄성 황반부종 환자군

2개의 3상 임상시험에 참여하여 최대 100주 동안 애플리버셉트에 최소 1회 노출된 환자인 안전성군은 총 317명이다.
주사 절차와 관련된 중대한 이상반응은 애플리버셉트 유리체내 주사 2,728건 중 3회 발생하였으며 안구내염(2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 참조)과 백내장 및 유리체 박리를 포함한다.
애플리버셉트 투여 환자의 5% 이상에서 발생한, 가장 흔한 이상반응은 결막 출혈, 안압 상승, 눈 통증, 유리체 박리, 유리체 부유물(vitreous floaters), 눈물 분비 증가 및 눈충혈이었다.
3) 망막분지정맥폐쇄성 황반부종 환자군
3상 임상시험에 참여하여 52주까지 애플리버셉트에 최소 1회 노출된 환자인 안전성군은 총 158명이다.
주사 절차와 관련된 중대한 이상반응은 애플리버셉트 유리체내 주사 1,115건 중 1회 발생하였으며 외상성 백내장을 포함한다.
애플리버셉트 투여 환자의 5% 이상에서 발생한 가장 흔한 이상반응은 결막 출혈이었다.
4) 당뇨병성 황반부종 환자군
2개의 3상 임상시험에 참여하여 100주까지 애플리버셉트에 최소 1회 노출된 환자인 안전성군은 총 687명이다.
주사 절차와 관련된 중대한 이상반응은 애플리버셉트 유리체내 주사 11,237건 중 3회 발생하였으며 백내장 및 망막 박리를 포함한다.
애플리버셉트 투여 환자의 5% 이상에서 발생한, 가장 흔한 이상반응은 결막 출혈, 백내장, 눈 통증, 유리체 부유물(vitreous floaters), 안압 상승 및 유리체 박리였다.
5) 근시성 맥락막 신생혈관 형성 환자군
3상 임상시험에 참여하여 48주까지 애플리버셉트에 최소 1회 노출된 환자인 안전성군은 총 116명이다.
주사 절차와 관련된 중대한 이상반응은 애플리버셉트 유리체내 주사 474건 중 1회 발생하였으며 황반원공을 포함한다.
애플리버셉트 투여 환자의 5% 이상에서 발생한 가장 흔한 이상반응은 결막 출혈, 점상 각막염, 눈 통증이었다.
아래 안전성 정보는 습성황반변성, 망막중심정맥폐쇄, 망막분지정맥폐쇄, 당뇨병성 황반부종 및 근시성 맥락막 신생혈관 형성 적응증에 대한 8건의 3상 연구에서의 주사 과정 또는 애플리버셉트와의 인과 관계에 대한 타당한 가능성이 있는 중대한 이상반응 및 중대하지 않은 이상반응을 포함한 모든 이상반응을 담고 있다.
각각의 빈도 내에서, 약물이상반응은 중증도가 감소되는 순으로 나타내었다.
표 1 : 3상 연구들 또는 시판 후 조사 기간 동안 보고된 치료 관련(treatment-emergent) 모든 약물이상반응(습성황반변성, 망막중심정맥폐쇄, 망막분지정맥폐쇄, 당뇨병성 황반부종 및 근시성 맥락막 신생혈관 형성 3상 임상연구의 통합 자료)

기관 분류체계	매우 흔함 (≥1/10)	흔함 (≥1/100 ~ <1/10)	흔하지 않음 (≥1/1,000 ~ <1/100)	드묾 (≥1/10,000 ~ <1/1,000)
면역계장애			과민반응***	
안구장애	결막 출혈, 눈 통증	망막색소상피열상(tear)*, 망막색소상	안구내염**, 망막박리, 망막열상, 포도	외상성 백내장, 유리체염, 전방축농

		피 박리, 백내장, 피질백내장, 핵백내장, 낭하백내장, 각막미란, 각막찰과상(abrasion), 안압 상승, 시력 흐림, 유리체 부유물, 유리체 박리, 주사부위 통증, 눈 이물감, 눈물분비 증가, 눈꺼풀 부종, 주사부위 출혈, 점상 각막염, 결막충혈, 눈충혈	막염, 홍채염, 홍채모양체염, 수정체불투명, 각막상피손상, 전방흐림, 각막부종	

* 습성황반변성 연구에서만 관찰된 습성황반변성과 관련이 있다고 알려진 상태
** 배양 양성 및 음성 안구내염
*** 시판 후 조사 기간 동안 발진, 가려움증, 두드러기 그리고 중증의 아나필락시스/아나필락시스양 반응의 독립된 사례들을 포함한 과민반응이 보고되었다.
시판 후 관찰
다음의 약물이상반응이 애플리버셉트의 유리체 내 주사 시에 시판 후 관찰에서 확인되었다.
- 안구 질환: 공막염

6) 국내 시판 후 조사 결과(아일리아주사(애플리버셉트))
국내에서 6년 동안 3,169명의 환자(신생혈관성 (습성) 연령 관련 황반변성 환자 3,115명, 망막정맥폐쇄성황반부종에 의한 시력손상 환자 3명, 당뇨병성황반부종에 의한 시력손상 환자 44명, 병적근시로 인한 맥락막신생혈관 형성에 따른 시력손상 환자 7명)를 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 2.8%(90명, 113건)이었고, 이 중 애플리버셉트와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 1.7%(54명, 62건)이며, 건성안, 유리체부유물 각각 0.2%(5명, 5건), 백내장, 안구내염, 비감염안구내염, 망막색소상피열상, 결막염 각각 0.1%(3명, 3건), 눈통증, 망막출혈, 안검염, 망막색소상피박리, 전립선암, 두통 각각 0.1%(2명, 2건), 유리체출혈, 알레르기결막염, 각막미란, 후천성 누관폐쇄, 눈염증, 황반원공, 눈충혈, 광시증, 방광염, 상기도 감염, 변비, 충치, 소화불량, 관절통, 허리통증, 인대염좌, 위암, 당뇨병성신경병증, 일과성허혈발작, 가슴통증, 열감, 혈뇨, 기침, 콧물, 기립성저혈압 각각 0.03%(1명, 1건)이 보고되었다. 중대한 이상사례 발현율은 0.4%(11명, 15건)이며, 유리체 출혈 0.1%(2명, 2건), 안구내염, 황반원공, 망막출혈, 관절통, 척추골관절염, 서혜부탈장, 쇄골골절, 흉골골절, 경골골절, 방광암, 일과성허혈발작, 혈뇨, 혈흉이 각각 0.03%(1명, 1건)이 보고되었다. 이 중 애플리버셉트와 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 발현율은 0.1%(3명, 3건)이며, 안구내염, 황반원공, 일과성허혈발작 각각 0.03%(1명, 1건)이 보고되었다.
예상하지 못한 이상사례 발현율은 2.1%(66명, 83건)이었고, 건성안 0.3%(10명, 11건), 결막염 0.2%(5명, 5건), 유리체 출혈 0.1%(4명, 4건), 망막출혈 0.1%(3명, 3건), 안검염, 알레르기결막염, 황반섬유증, 관절통, 전립선암, 두통, 혈뇨 각각 0.1%(2명, 2건), 후천성 누관폐쇄, 눈염증, 안구

소양증, 녹내장, 각막염, 광시증, 시력감소, 유리체 질환, 아데노바이러스성결막염, 기관지염, 방광염, 인플루엔자, 치주염, 편도염, 상기도감염, 복통, 변비, 충치, 소화불량, 위식도 역류, 서혜부탈장, 구토, 허리통증, 사지통증, 척추골관절염, 쇄골골절, 뇌진탕, 발골절, 인대 염좌, 흉골골절, 경골골절, 방광암, 위암, 당뇨병성신경병증, 일과성허혈발작, 가슴통증, 열감, 발열, 신부전, 기침, 혈흉, 콧물, 고혈압, 기립성저혈압, 갑상선덩어리, 피부염이 각각 0.03%(1명, 1건)이 보고되었다. 이 중 애플리버셉트와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 1.0%(32명, 38건)이었고, 건성안 0.2%(5명, 5건), 결막염 0.1%(3명, 3건), 망막출혈, 안검염, 전립선암, 두통 각각 0.1%(2명, 2건), 유리체 출혈, 알레르기결막염, 후천성 누관폐쇄, 눈염증, 광시증, 방광염, 상기도감염, 변비, 충치, 소화불량, 관절통, 허리통증, 인대염좌, 위암, 당뇨병성신경병증, 일과성허혈발작, 가슴통증, 열감, 혈뇨, 기침, 콧물, 기립성저혈압 각각 0.03%(1명, 1건)이 보고되었다. 중대하고 예상하지 못한 이상사례 발현율은 0.3%(9명, 13건)이며, 유리체출혈 0.1%(2명, 2건), 망막출혈, 관절통, 척추골관절염, 서혜부탈장, 쇄골골절, 흉골골절, 경골골절, 방광암, 일과성허혈발작, 혈뇨, 혈흉이 각각 0.03%(1명, 1건)이 보고되었다. 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 0.03%(1명, 1건)이며, 일과성허혈발작 0.03%(1명, 1건)이었다.

4. 일반적 주의

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

Antiplatelet Trialists' Collaboration(APTC)에서 정의된 동맥 혈전 색전증 사건은 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중 또는 심혈관성 사망(원인 미상의 사망 포함)을 포함한다.

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

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

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

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

2) 제 1형 당뇨병으로 인한 당뇨병성 황반부종, HbA1c 12%를 초과하는 당뇨 환자 또는 증식성 당뇨병성 망막병증을 가진 환자에서 애플리버셉트의 치료 경험은 제한적이다.
애플리버셉트는 활성 전신감염 또는 망막박리나 황반원공 등이 동반된 환자에서는 연구되지 않았다. 조절되지 않는 고혈압을 동반한 당뇨병 환자에서 애플리버셉트는 사용되지 않았다. 의사는 이러한 환자들을 치료함에 있어 정보가 부족함을 고려하여야 한다.
3) 다른 치료용 단백질 약물과 마찬가지로, 애플리버셉트는 잠재적인 면역원성이 있다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 애플리버셉트를 임부에게 사용한 자료는 없다. 동물 시험에서 전신 투여 후 생식 독성이 나타났다. 잠재적 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험성을 상회하는 경우가 아니라면 임신 동안 애플리버셉트를 투여하여서는 안된다.
2) 임신 가능성이 있는 여성은 치료 기간 및 애플리버셉트를 마지막으로 주사한 뒤 최소 3개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.
3) 애플리버셉트가 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 모유수유 아동에 대한 위험성을 배제할 수 없다. 수유하는 동안 애플리버셉트는 권고되지 않는다. 애플리버셉트의 치료를 중지할 것인지 또는 모유수유를 중단할 것인지 결정해야 한다.

6. 고령자에 대한 투여

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

7. 간장애 및 신장애 환자에 대한 투여

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

8. 소아에 대한 투여

애플리버셉트의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

9. 운전 및 기계 조작

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

10. 과량 투여 시의 처치

1개월 마다 4 mg까지 투여한 임상시험과 8 mg을 과량 투여한 개별 사례에서 전반적으로 내약성은 우수하였다.
주사량 증가로 인한 과량 투여로 안압이 상승할 수 있다. 따라서 과량 투여 시 안내압을 모니터링해야 하며 담당 의사가 필요하다고 판단한 경우 적절한 치료를 시작해야 한다(11. 적용상의 주의 참조).

11. 적용상의 주의

1) 이 약을 다른 의약품과 혼합해서는 안된다.

2) 이 약은 일회 투여용으로만 사용하고 한 바이알은 한쪽 눈에만 사용한다. 한 바이알에서 여러 번 용량을 취할 경우 오염과 뒤따르는 감염의 위험성이 증가할 수 있다.

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

4) 사용 전 미개봉된 이 약의 바이알은 최대 1개월까지 실온(30 ℃)에서 보관할 수 있다. 개봉한 바이알은 무균 조건에서 조작한다.

5) 유리체내 주사에는 30G × ½인치 주사바늘을 사용해야 한다.

6) 일회용여과기부착침(Filter needle):

(1) 일회용여과기부착침은 피부 주사용이 아니다.

(2) 일회용여과기부착침을 가압멸균(autoclave)하면 안된다.

(3) 일회용여과기부착침은 비-발열성이다. 개별 포장이 손상된 경우 사용하면 안된다.

(4) 사용한 일회용여과기부착침은 승인된 주사기 폐기함에 버려야 한다.

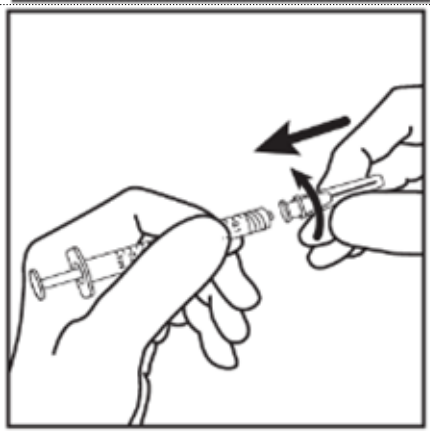
(5) 주의: 재사용하면 감염 또는 기타 질병/손상이 발생할 수 있다.

7) 투여 방법

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



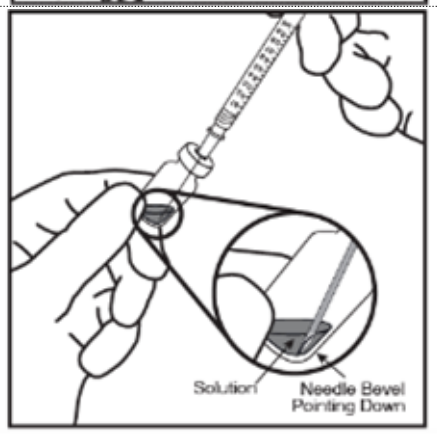
(2) 1 mL 무균 루어락(Luer-lock) 시린지에 상자에 포함되어 있는 18G, 5 μm 일회용여과기부착침(Filter needle)을 끼운다.



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



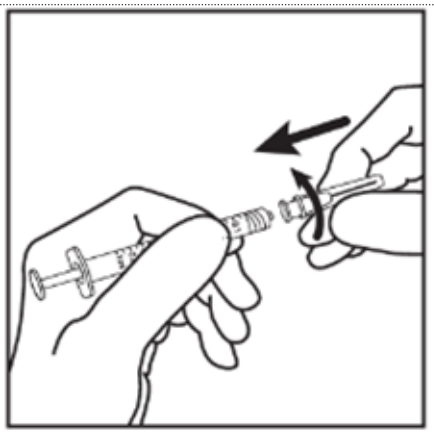
(4) 무균 조작법을 이용하여, 바이알을 바로 세운 상태로 유지하여 취하고 바이알 내용물을 모두 취하기 위해 약간 기울인다. 공기의 유입을 막기 위해 바늘의 경사면이 용액 속에 들어갔는지 확인한다. 내용물을 취하는 동안 계속해서 바늘의 경사면을 용액 속에 넣은 상태로 바이알을 기울인다.



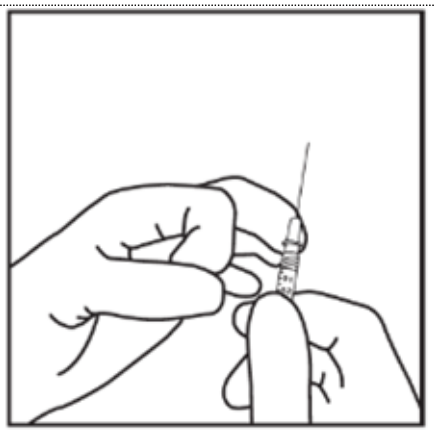
(5) 일회용여과기부착침을 완전히 비우기 위해 바이알 내용물을 취할 때 플런저가 충분히 뒤로 잡아 당겨졌는지를 확인한다. 주사 이후 모든 미사용 제품은 폐기해야 한다.

(6) 일회용여과기부착침을 분리하고 적절히 폐기한다.
주의: 일회용여과기부착침은 유리체내 주사에 사용되지 않는다.

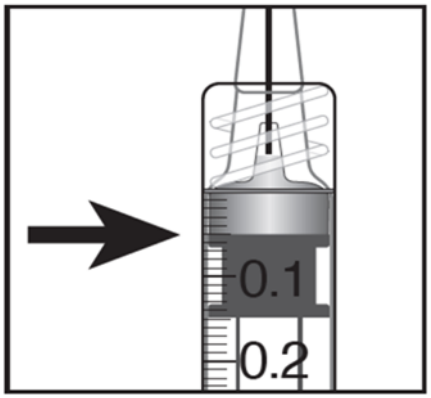
(7) 무균 조작법을 이용하여 30G × ½인치 주사침을 루어락 시린지 끝에 단단하게 돌려 고정한다.

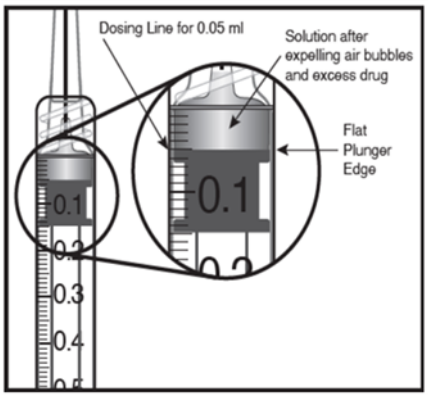


(8) 주사침이 위쪽으로 향하도록 시린지를 잡고, 시린지에 거품이 있는지 확인한다. 거품이 있으면 거품이 위로 올라갈 때까지 시린지를 부드럽게 두드린다.



(9) 플런저를 천천히 밀어서 거품을 모두 제거하고 과량의 약물을 뽑아내어 플런저 끝 부분(flat plunger edge)이 시린지의 용량 표시선, 0.05 mL 표시선과 일직선이 되도록 한다.





12. 보관 및 취급상의 주의사항

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

13. 기타

1) 각 상자에는 주사 용액 278 μL가 충전된 type I 유리 바이알과 탄성 고무 마개, 그리고 18G 일회용여과기부착침(Filter needle)이 포함되어 있다. 각 바이알은 겉보기 충전 용량 278 μL를 포함한다.

14. 전문가를 위한 정보

약력학적 성질

애플리버셉트는 사람 IgG1의 Fc 부분에 융합된 사람 VEGF 수용체 1 및 2 세포외 도메인의 일부로 구성된 재조합 융합 단백질이다.
Chinese hamster ovary(CHO) K1 세포에서 재조합 DNA 기술을 사용해 애플리버셉트를 생산한다.
애플리버셉트는 자연 수용체보다 높은 친화도로 VEGF-A 및 PlGF와 결합하여 동종(cognate)의 VEGF 수용체의 결합 및 활성화 억제가 가능한 수용성 미끼 수용체(decoy receptor)로서 작용한다.
1) 작용 기전
혈관내피성장인자-A(VEGF-A) 및 태반성장인자(PlGF)는 내피 세포에 강력한 유사분열성, 화학주성, 혈관투과성 인자로 작용하는 VEGF 계열의 혈관신생인자이다. VEGF는 VEGFR-1 및 VEGFR-2 와 같이 내피 세포 표면에 존재하는 두 가지 수용체 티로신 키나제를 통해 작용한다. PlGF는 백혈구 표면에도 존재하는 VEGFR-1에만 결합한다. VEGF-A에 의해 이러한 수용체가 과도하게 활성화되면 병리적인 신생혈관증식 및 과도한 혈관 투과가 발생할 수 있다. PlGF는 이러한 과정에서 VEGF-A와 상승작용을 일으킬 수 있으며, 백혈구 침윤 및 혈관 염증을 촉진하는 것으로 알려져 있다.
2) 약력학적 효과
(1) 습성 연령 관련 황반변성
습성 연령 관련 황반변성은 병리적 맥락막 신생혈관(CNV)을 특징으로 한다. CNV에서 혈액 및 액체가 누출되어 망막 비후 또는 부종 및/또는 망막하/망막내 출혈로 이어질 수 있으며, 시력 상실을 일으킬 수 있다.
애플리버셉트를 투여받은 환자(3개월 연속 매월 1회 주사, 이후 2개월마다 1회 주사)에서 치료 시작 직후 중심망막두께(CRT)가 감소하였으며, 평균 CNV 병변 크기가 줄어들었고, 라니비주맙 0.5 mg을 매월 투여했을 때의 결과와 일관적이었다.
VIEW1 연구에서 광간섭단층촬영(OCT) 검사 결과 평균 CRT가 감소했다(52주째에 애플리버셉트 2 mg을 2개월마다 투여한 군의 경우 -130 μm, 라니비주맙 0.5 mg을 매월 투여한 군의 경우 -129 μm). VIEW2 연구에서도 52주째에 OCT 검사 결과 평균 CRT가 감소했다(애플리버셉트 2 mg을 2개월마다 투여한 군의 경우 -149 μm, 라니비주맙 0.5 mg을 매월 투여한 군의 경우 -139 μm). CNV 크기의 감소 및 CRT의 감소는 연구 2년차에 대체로 유지되었다.
ALTAIR 연구는 습성 연령 관련 황반변성 치료 경험이 없는 일본인 환자를 대상으로 수행되었으며, 애플리버셉트 2 mg을 첫 3개월 동안 매월 주사하고, 2개월 후 1회 주사, 이후 사전 지정된 기준에 따라 최대 16주 간격으로 각기 다른 투여 간격(2주 또는 4주 조정)의 treat-and-extend 용량 요법으로 지속한 결과 VIEW 연구와 유사한 결과를 나타냈다. 52주째 OCT 검사 결과, 2주 및 4주 간격조정군에서 중심망막두께(CRT)의 평균 감소치는 각각 -134.4 μm와 -126.1 μm이었다. 52주째 OCT 검사 결과, 체액이 없는 환자의 비율은 2주 및 4주 간격 조정군에서 각각 68.3% 및 69.1%였다. ALTAIR 연구 2년차에서 양쪽 치료군에서의 CRT 감소치는 대체로 유지되었다.
ARIES 연구는 1년 동안 고정 용량으로 치료한 후 treat-and-extend 용량요법을 시작한 군(Late start) 대비 애플리버셉트 2 mg을 첫 3개월 동안 매달 주사하고 2개월 뒤 1회 주사 투여한 직후 treat-and-extend 용량요법을 시작한 군(Early-start)의 비열등성을 탐색하기 위해 설계되었다.

52주 및 104주째에, 베이스라인대비 CRT의 평균 감소는 이 군들 간에 유사했고 연구 2년차에도 유지되었다: 52주째 -164.9 μm (Early start) 및 -167.1 μm (Late start); 104주째 -161.6 μm (Early start) 및 -158.6 μm (Late start). 연구 기간 동안 적어도 한 번 매 8주 보다 더 빈번한 치료가 필요했던 환자에서, 베이스라인으로부터 104주까지의 평균 CRT감소는 -160.4 μm이었다.

(2) 망막중심정맥폐쇄 및 망막분지정맥폐쇄에 의한 황반 부종

망막중심정맥폐쇄(CRVO) 및 망막분지정맥폐쇄(BRVO)에서, 망막 허혈이 발생하고 VEGF 분비 신호가 전달되며 이는 밀착연접(tight junction)을 불안정화시키고 내피 세포 증식을 촉진시킨다. 상향조정된 VEGF는 혈액 망막 장벽의 붕괴, 혈관투과성 증가, 망막 부종, 신생혈관증식 합병증과 연관이 있다.

6개월간 매월 연속으로 애플리버셉트 2 mg을 투여받은 환자에서, 일관적이고 신속하며 완건한(robust) 형태학적 반응(평균 CRT의 개선으로 측정)이 관찰되었다. 24주째, 3건의 모든 연구에서 CRT의 감소는 대조군 대비 통계적으로 우월했다(COPERNICUS의 CRVO: -457 대 -145 μm; GALILEO의 CRVO: -449 대 -169 μm; VIBRANT의 BRVO: -280 대 -128 μm). 이러한 베이스라인 대비 CRT의 감소는 COPERNICUS의 경우 100주, GALILEO의 경우 76주, VIBRANT의 52주 등 각 연구의 종료 시점까지 유지되었다.

(3) 당뇨병성 황반부종

당뇨병성 황반부종은 당뇨병성 망막병증의 결과이며, 시력 상실로 이어질 수 있는 혈관투과성 증가 및 망막 모세혈관의 손상을 특징으로 한다.

애플리버셉트를 투여받은 환자의 경우 상당 수가 제2형 당뇨병 환자로 분류되었으며, 신속하고 완건한 형태학적 반응(CRT, DRSS 수치)이 관찰되었다.

VIVID^{DME} 및 VISTA^{DME} 연구에서 레이저 대조군 대비 애플리버셉트를 투여받은 환자에서 베이스라인으로부터 52주 까지의 CRT 평균 감소치가 통계적으로 유의하게 큰 것으로 관찰되었다.

2Q8 애플리버셉트군이 -192.4 및 -183.1 μm이었고 대조군은 -66.2 및 -73.3 μm이었다. VIVID^{DME} 및 VISTA^{DME} 연구에서 100주째의 감소치는 2Q8 애플리버셉트군이 -195.8 및 -191.1 μm이었고 대조군은 -85.7 및 -83.9 μm이었다.

DRSS의 ≥2단계 개선이 VIVID^{DME} 및 VISTA^{DME}에서 사전 지정된 방법으로 평가되었다. VIVID^{DME} 환자의 73.7% 그리고 VISTA^{DME} 환자의 98.3%에 대해 DRSS 점수를 매길 수 있었다. 52주째에 애플리버셉트 2Q8군의 27.7% 및 29.1% 그리고 대조군의 7.5% 및 14.3%가 DRSS의 ≥2단계 개선을 경험하였다. 100주째에 그 비율은 애플리버셉트 2Q8군의 경우 32.6% 및 37.1%였으며 대조군의 경우 8.2% 및 15.6%였다.

VIOLET 연구는 당뇨병성 황반부종 치료를 위해 첫 5개월 동안 매월 1회 투여하고 이후 2개월마다 1회 투여하여 최소 1년 동안 고정 간격으로 치료한 후, 애플리버셉트 2 mg의 세 가지 다른 투여 요법을 비교했다. 환자는 VIOLET 연구의 베이스라인 방문 후 다음 투여요법 중 하나에 따라 애플리버셉트 2 mg으로 치료를 계속했다:

- 치료 간격을 최소 8주로 유지한 후 임상 및 해부학적 검사 결과에 근거하여 투여 간격을 점진적으로 연장한 treat-and-extend 용량 요법(2T&E)
- 4주마다 환자를 관찰 후 임상 및 해부학적 검사 결과에 따라 필요할 때 주입한 pro re nata (2PRN) 요법
- 치료 2년차 및 3년차에 8주마다 (2Q8) 투여한 요법

연구의 52주, 즉 최소 2년의 치료 후 베이스라인 대비 CRT의 평균 변화는 2T&E, 2PRN, 2Q8에서 각각 -2.1, 2.2, -18.8 μm이었다. 100주차, 즉 최소 3년 이상의 치료 후 베이스라인에서 CRT의 평균 변화는 각각 2.3, -13.9, -15.5 μm이었다. (임상적 유효성 및 안전성 항 참조)

(4) 근시성 맥락막 신생혈관

근시성 맥락막 신생혈관(근시성 CNV)은 병적 근시가 있는 성인에서 흔한 시력 상실의 원인이다. 이것은 브루크막(Bruch's membrane) 파열에 따른 상처 치유 기전으로 발생하며 병적 근시 중 가장 시력을 위협하는 사건이다.

MYRROR 연구에서 애플리버셉트를 투여받은 환자의 경우(치료 시작 시 1회 주사, 질병이 지속되거나 재발하는 경우 추가 주사), 투여 시작 후 곧 CRT가 감소하여 24주째 애플리버셉트에 대해 우호적인 결과를 보였으며(애플리버셉트 2 mg 투여군 및 대조군의 경우 -79 μm 및 -4 μm), 48주째까지 유지되었다. 또한, 평균 CNV 병변 크기가 감소하였다.

3) 임상적 유효성 및 안전성

(1) 습성 연령 관련 황반변성

애플리버셉트의 안전성 및 유효성은 습성 연령 관련 황반변성 환자를 대상으로 한 2건의 무작위배정, 다기관, 이중눈가림, 활성 대조 연구(VIEW1 및 VIEW2)에서 평가되었으며, 총 2,412명의 환자가 투여받았고 유효성 평가가 가능했다(애플리버셉트 1,817명). 환자 연령은 49세부터 99세였고 평균은 76세였다. 이러한 임상연구 중 애플리버셉트 투여군에 무작위배정된 환자 약 89%(1,616명/1,817명)이 65세 이상이었고, 약 63%(1,139명/1,817명)가 75세 이상이었다. 각 연구에서 4가지 투여 요법 중 한 가지에 환자를 1:1:1:1 비율로 무작위배정했다.

① 첫 3개월 동안 매월 투여한 이후 8주마다 애플리버셉트 2 mg 투여(애플리버셉트 2Q8)

② 4주마다 애플리버셉트 2 mg 투여(애플리버셉트 2Q4)

③ 4주마다 애플리버셉트 0.5 mg 투여(애플리버셉트 0.5Q4)

④ 4주마다 라니비주맙 0.5 mg 투여(라니비주맙 0.5Q4)

연구 2년차에 환자들은 계속 최초 무작위배정된 군의 투여를 받았지만 시력 및 해부학적 결과의 평가에 따라 수정된 투여 일정을 따랐으며 최대 투여 간격은 연구계획서에 정의된 12주였다.

두 연구에서 일차 유효성 평가변수는 시력을 유지한 계획서 순응 임상시험대상자군(Per Protocol Set)의 환자, 즉 52주째에 베이스라인 대비 15글자 미만의 시력을 소실한 환자의 비율이었다.

VIEW1 연구의 경우 52주째에 라니비주맙 0.5Q4군의 환자 94.4% 대비 애플리버셉트 2Q8군 환자 95.1%가 시력을 유지하였다. VIEW2 연구의 경우 52주째에 라니비주맙 0.5Q4군 환자 94.4% 대비 애플리버셉트 2Q8군의 환자 95.6%가 시력을 유지하였다. 두 연구에서 모두 라니비주맙 0.5Q4군 대비 애플리버셉트의 비열등성과 임상적 동등성을 보였다.

두 연구의 자세한 통합 분석 결과는 아래 표 2 및 그림 1에서 확인할 수 있다.

표2 : 52주(일차 분석) 및 96주째의 유효성 결과; VIEW1 및 VIEW2 연구[B)]의 통합 데이터

유효성 결과	애플리버셉트 2Q8[E)] (첫 3개월 동안 매월 투여 이후 8주마다 2 mg	라니비주맙 0.5Q4 (4주마다 라니비주맙 0.5 mg 투여)

	투여) (N=607)		(N=595)	
	52주	96주	52주	96주
베이스라인 대비 평균 주사 횟수	7.6	11.2	12.3	16.5
52주부터 96주째까지 평균 주사 횟수		4.2		4.7
베이스라인 대비 〈15글자 소실 환자 비율(PPS[A)])	95.33%[B)]	92.42%	94.42%[B)]	91.60%
차이[C)] (95% CI)[D)]	0.9% (-1.7, 3.5)[F)]	0.8% (-2.3, 3.8)[F)]		
베이스라인 대비 ETDRS[A)] 글자 점수로 측정한 BCVA의 평균 변화	8.40	7.62	8.74	7.89
LS[A)] 평균 변화의 차이 (ETDRS글자)[C)] (95% CI)[D)]	-0.32 (-1.87, 1.23)	-0.25 (-1.98, 1.49)		
베이스라인 대비 ≥15글자 획득 환자 비율	30.97%	33.44%	32.44%	31.60%
차이[C)] (95% CI)[D)]	-1.5% (-6.8, 3.8)	1.8% (-3.5, 7.1)		

[A)] BCVA: 최대교정시력
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study LS: ANCOVA에서 도출한 최소 제곱 평균
PPS(Per Protocol Set): 계획서 순응 임상시험대상자군

[B)] 모든 분석 대상자군(FAS), 모든 분석에서 52주째에 시력을 유지한 PPS 환자의 비율을 제외한 마지막 관찰 이월(Last Observation Carried Forward, LOCF)

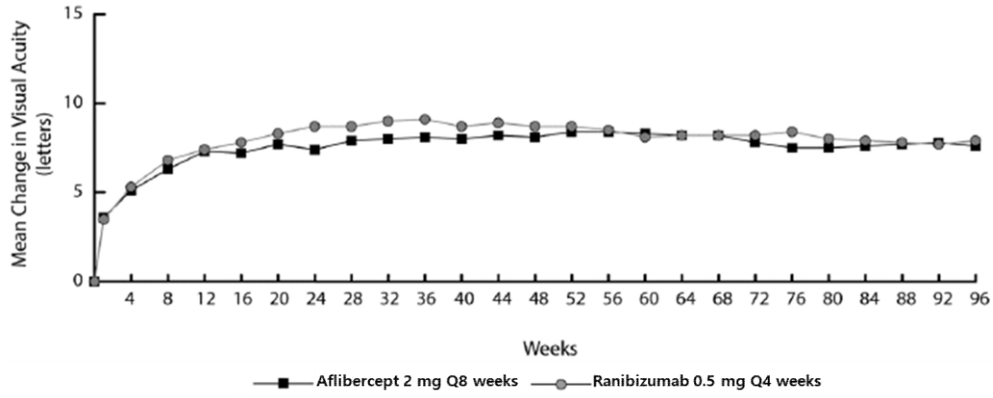
[C)] 애플리버셉트군의 값에서 라니비주맙군의 값을 뺀 값이다. 양의 값은 애플리버셉트에 우호적인 결과이다.

[D)] 정규 근사로 계산한 신뢰 구간(CI)

[E)] 첫 3개월간 매월 투여 시작 후

[F)] 전체적으로 -10% 위에 있는 신뢰 구간은 애플리버셉트가 라니비주맙보다 열등하지 않음을 나타낸다.

그림 1 : View1 및 View2 연구의 통합 데이터에 따른 베이스라인으로부터 96주까지 시력의 평균 변화



VIEW1 및 VIEW2의 통합 데이터 분석에서 사전 지정된 이차 유효성 평가변수인 국립안연구센터 시각기능설문지(NEI VFQ-25)를 통해 애플리버셉트는 라니비주맙과 임상적으로 의미 있는 차이 없이 베이스라인 대비 임상적으로 의미 있는 변화를 입증하였다. 이 변화의 정도는 출판된 연구들에서 확인된 것과 유사했으며 최대교정시력(BCVA) 15글자 획득에 해당했다.

연구 2년차에 96주째의 마지막 평가까지 대체로 유효성이 유지되었고, 환자의 2~4%는 매달 모든 주사를 필요로 했으며, 환자 중 3분의 1은 주사 투여가 최소 1회 요구되었으며 투여 간격은 단 1개월이었다.

평균 CNV 면적의 감소는 두 연구의 모든 투여군에서 명확했다.

각 연구 및 통합 분석의 평가 가능한 모든 하위군(예: 연령, 성별, 인종, 베이스라인 시력, 병변 유형, 병변 크기)에서 유효성 결과는 전체 모집단의 결과와 일관적이었다.

ALTAIR 연구는 96주의 다기관, 무작위배정, 공개(open label) 4상 임상시험으로, 치료 경험이 없는 247명의 습성 연령 관련 황반변성 환자들이 등록되었고 treat-and-extend 용량 요법을 사용하여 2개의 서로 다른 간격 조정군(2주 간격 또는 4주 간격)에 대한 애플리버셉트의 안전성과 유효성을 평가하도록 설계되었다.

모든 환자들에게 첫 3개월 동안 매달 애플리버셉트 2 mg을 투여하고 2개월 뒤 1회 투여했다. 16주째, 환자들을 두 치료군으로 1:1 무작위배정했다: 1) 2주 간격으로 조정한 treat-and-extend 군, 2) 4주 간격으로 조정한 treat-and-extend 군

간격 연장	간격 유지	간격 단축
- 액체가 관찰되지 않음* 그리고 - 5자 이상의 ETDRS 글자 소실† 없음 - 100 μm 이상의 CRT 증가‡ 없음 - 새로운 신생혈관 형성 없음 - 새로운 황반 출혈 없음	- 잔류 액체의 양 감소* 그리고 - 새로운 액체가 관찰되지 않음* 그리고 - 5자 이상의 ETDRS 글자 소실† 없음 - 100 μm 이상의 CRT 증가‡ 없음 - 새로운 신생혈관 형성 없음 - 새로운 황반 출혈 없음	- 새로운 액체의 관찰* 또는 - 잔류 액체의 양이 변화가 없거나 증가* 또는 다음 중 어느 하나라도 해당하는 경우: - 5자 이상의 ETDRS 글자 소실† - 100 μm 이상의 CRT 증가‡ - 새로운 신생혈관 형성 - 새로운 황반 출혈

두 군 모두에 대해 계획서에 정의된 시력 및/또는 해부학적 기준에 근거하여, 투여 간격 8주 ~ 16주 범위 내에서 투여 간격의 연장이나 단축을 결정했다. 16주차 무작위배정 이후 치료 기간

동안, 다음 번 유리체내 주사 시점은 매 치료 방문 시 아래 기준을 참조하여 의료진이 결정하였다.

* 결정은 OCT로 평가한 T&E 용량 요법 기준에 근거하였다. † OCT에서 재발된 액체의 관찰을 동반한 이전 치료 대비 5자 이상의 ETDRS 글자 소실. ‡ OCT로 측정한 이전 최저값 대비 100 μm 이상의 CRT 증가.

투여 간격 단축 후 재-연장 및 간격 연장 이후 재-단축은 2주 간격으로 조정되었다.

CRT, central retinal thickness; ETDRS, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; OCT, optical coherence tomography; T&E, treat-and-extend.

일차 유효성 평가변수는 베이스라인 대비 52주째의 BCVA 평균 변화였다. 2 차 유효성 평가변수는 15자 이상 소실되지 않은 환자의 비율과 52주까지 BCVA가 15글자 이상 개선된 환자의 비율이었다.

52주째, 2주 간격 조정군의 환자들에서 베이스라인으로부터 평균 9.0글자가 개선되었고 4주 간격 조정군의 환자들에서는 평균 8.4 글자가 개선되었다. [LS 평균 차 (95% CI): -0.4 (-3.8,3.0), ANCOVA]. 양 쪽 군에서 15글자 이상이 소실되지 않은 환자의 비율은 비슷했다(2주 간격 조정군 96.7% 및 4주 간격 조정군 95.9%). 52주째 15글자 이상이 개선된 환자의 비율은 2주 간격 조정군에서 32.5%였고 4주 간격 조정군에서 30.9%이었다.

투여 간격을 12주 또는 그 이상까지 연장한 환자의 비율은 2주 간격 조정군에서 42.3%였고 4주 간격 조정군에서 49.6%이었다. 추가적으로, 4주 간격 조정군에서 40.7%의 환자들이 16주까지 투여 간격을 연장했다. 52주까지의 마지막 방문에서, 2주 간격 및 4주 간격 조정군의 각 56.8% 및 57.8%의 환자들은 12주 또는 그 이상의 간격으로 다음 주사 일정이 예정되었다.

연구 2년차에, 마지막 평가를 했던 96주까지 유효성은 대체로 유지되었고, 2주 간격 조정군은 베이스라인으로부터 평균 7.6글자, 4주 간격 조정군은 베이스라인으로부터 평균 6.1글자가 개선되었다. 투여 간격을 12주 또는 그 이상 연장한 환자들의 비율은 2주 간격 조정군에서는 56.9%였고, 4주 간격 조정군에서는 60.2%이었다. 96주 이전에 마지막으로 방문하였을 때는 2주 간격의 조정군에서 64.9%, 4주 간격의 조정군에서 61.2%의 환자들이 각각 다음 주사 일정을 12주 후 또는 그 이후로 계획했다.

16주와 96주 사이에 최대 16주까지 투여 간격으로 최소 1회 이상 연장한 환자들의 비율은 2주 간격 조정군에서는 43.1%였고, 4주 간격 조정군에서는 54.5%였다. 이들 환자 중 2주 간격 조정군의 96.2%, 4주 간격 조정군의 77.6%는 연구가 끝날 때까지 16주 투여 간격을 유지했다.

96주의 연구 기간 동안 2주 및 4주 간격 조정군 환자의 41.5%와 46.3%는 최종 투여 간격이 16주였다.

치료 2년차에 주사 투여 횟수는 2주 간격 조정군이 평균 3.6회, 4주 간격 조정군이 평균 3.7회였다. 2년간의 치료 기간 동안 환자들의 평균 주사 투여 횟수는 10.4회였다.

눈 및 전신 안전성 프로파일은 주요 임상시험인 VIEW1 과 VIEW2에서 관찰된 것과 유사했다.

ARIES는 치료 경험이 없는 습성 연령 관련 황반변성 환자 269명을 대상으로 104주 동안 진행된 다기관, 무작위배정, 공개, 활성 대조 연구로, 치료 1년 이후 treat-and-extend 용량 요법을 시작한 군 대비 첫 3개월 동안 애플리버셉트 2 mg을 매달 주사하고 2개월로 치료 간격을 연장한 후 treat-and-extend 용량요법을 시작한 군의 비열등성을 유효성과 안전성 측면에서 평가하도록 설계되었다.

1차 유효성 평가변수는 16주(무작위배정)에서 104주까지의 BCVA의 변화였다. 16주에서 104주까지의 평균 BCVA 변화는 Early start treat-and-extend 군에서 -2.1±11.4글자, Late start treat-and-extend 군에서 -0.4±8.4 글자로 통계적 비열등성을 달성했다(p = 0.0162). BCVA (베이스라인으로부터 104주까지, 2차 평가변수)는 Early start군의 경우 60.2에서 64.5 글자로 변했고, Late start군의 경우 61.3에서 69.2로 변했다. 16주에서 52주까지 BCVA의 개선은 치료군 간에 유사했다(Early start군의 경우 1.3±6.4 글자, Late start군의 경우 2.0±5.3 글자).

ARIES 연구는 또한 연구자의 결정에 따라 매 8주보다 더 빈번한 치료가 필요했던 환자의 비율을 연구했다. 연구 기간 동안 269명의 환자 중 62명이 적어도 한 번 더 빈번한 치료를 받았다. 이러한 환자는 연구에 남아 연구자의 최선의 임상적 판단에 따라 치료를 받았지만 매 4주보다 더 자주 치료받지는 않았으며 이들의 치료 간격은 이후에 다시 연장될 수 있었다. 더 자주 치료하기로 결정한 후의 평균 투여 간격은 6.1주였다. 104주째, 연구 기간 동안 적어도 한 번 더 집중적인 치료를 필요로 했던 환자군의 BCVA는 그렇지 않았던 환자군 대비 낮았다. 베이스라인으로부터 연구 종료시점까지의 BCVA 평균변화는 +2.3±15.6글자였다. 더 자주 치료받은 환자들 중, 85.5%는 15글자 미만을 소실하여 시력을 유지했고, 19.4%는 15글자 이상의 개선을 나타냈다.

눈 및 전신 안전성 프로파일은 확증적 임상시험 VIEW1과 VIEW2에서 관찰된 안전성 결과와 유사했다.

(2) 망막중심정맥폐쇄에 의한 황반부종

애플리버셉트의 안전성 및 유효성은 망막중심정맥폐쇄에 의한 황반부종 환자를 대상으로 한 2건의 무작위배정, 다기관, 이중눈가림, 샴(sham)-대조 연구(COPERNICUS 및 GALILEO)에서 평가되었으며, 총 환자 358명이 투여받았고 유효성 평가가 가능했다(애플리버셉트 217명). 환자 연령은 22세부터 89세였고 평균은 64세였다. 망막중심정맥폐쇄 연구에서 애플리버셉트 투여군에 무작위배정된 환자 중 약 52%(112명/217명)가 65세 이상이었으며, 약 18%(38명/217명)가 75세 이상이었다. 두 연구에서 총 6회의 주사를 환자에게 투여했으며 애플리버셉트 2 mg(2Q4)을 매 4주마다 투여받는 군 또는 샴(Sham) 주사를 매 4주마다 투여받는 대조군에 3:2 비율로 환자를 무작위배정했다.

6개월간 매월 연속으로 주사 이후, 52주째까지 계속 샴(Sham) 주사를 투여받은 GALILEO 연구의 대조군 환자를 제외하고, 사전 명시된 재투여 기준을 만족한 환자에 한하여 투여했다. 이후 시점부터 모든 환자에 대해 사전 지정된 기준을 충족한 경우에만 투여했다.

두 연구에서 일차 유효성 평가변수는 24주째에 베이스라인 대비 BCVA에서 최소 15글자를 획득한 환자의 비율이었다. 이차 유효성 변수는 베이스라인 대비 24주째의 시력 변화였다.

두 연구에서 투여군 간 차이는 애플리버셉트에 우호적이었으며 통계적으로 유의하였다. 시력의 최대 개선은 3개월째에 달성되었으며 이후 6개월까지 시력 및 CRT의 안정화가 유지되었다. 통계적으로 유의한 차이는 52주째 동안 유지되었다.

두 연구의 자세한 분석 결과는 아래 표 3 및 그림 2에서 확인할 수 있다.

표3 : COPERNICUS 및 GALILEO 연구의 24주, 52주, 76주/100주째의 유효성 결과(LOCF[C]에 따른 모든 분석 대상자군)

유효성	COPERNICUS			GALILEO		
결과	24주	52주	100주	24주	52주	76주

	애플리버셉트 2 mg Q4 (N=114)	대조군 (N=73)	애플리버셉트 2 mg (N=114)	대조군[E] (N=73)	애플리버셉트[F] 2 mg (N=114)	대조군[E,F] (N=73)	애플리버셉트 2 mg Q4 (N=103)	대조군 (N=68)	애플리버셉트 2 mg (N=103)	대조군 (N=68)	애플리버셉트[G] 2 mg (N=103)	대조군[G] (N=68)
베이스라인 대비 ≥ 15글자 획득 환자 비율	56%	12%	55%	30%	49.1%	23.3%	60%	22%	60%	32%	57.3%	29.4%
가중 차이[A,B,E] (95% CI)	44.8% (33.0, 56.6)		25.9% (11.8, 40.1)		26.7% (13.1, 40.3)		38.3% (24.4, 52.1)		27.9% (13.0, 42.7)		28.0% (13.3, 42.6)	
p값	p < 0.0001		p=0.0006		p=0.0003		p < 0.0001		p=0.0004		p=0.0004	
베이스 라인 대비 ETDRS[C] 글자 점수로 측정한 BCVA[C] 의 평균 변화(SD)	17.3 (12.8)	-4.0 (18.0)	16.2 (17.4)	3.8 (17.1)	13.0 (17.7)	1.5 (17.7)	18.0 (12.2)	3.3 (14.1)	16.9 (14.8)	3.8 (18.1)	3.7 (17.8)	6.2 (17.7)
LS 평균 차이[A,C,D,E] (95% CI)	21.7 (17.4, 26.0)		12.7 (7.7, 17.7)		11.8 (6.7, 17.0)		14.7 (10.8, 18.7)		13.2 (8.2, 18.2)		7.6 (2.1, 13.1)	
p값	p < 0.0001		p < 0.0001		p < 0.0001		p < 0.0001		p < 0.0001		p=0.0070	

[A] 애플리버셉트 2 mg Q4군의 값에서 대조군의 값을 뺀 값

[B] 차이 및 신뢰 구간(CI)은 지역(COPERNICUS는 미국 대 그 외 국가, GALILEO는 유럽 대 아시아/태평양) 및 베이스라인 BCVA 분류(〉 20/200 및 ≤20/200)에 대해 조정된 Cochran-Mantel-Haenszel(CMH) 검정에 따라 계산

[C] BCVA: 최대교정시력
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study LOCF: Last Observation Carried Forward
SD: 표준 편차
LS: ANCOVA에서 도출한 최소 제곱 평균

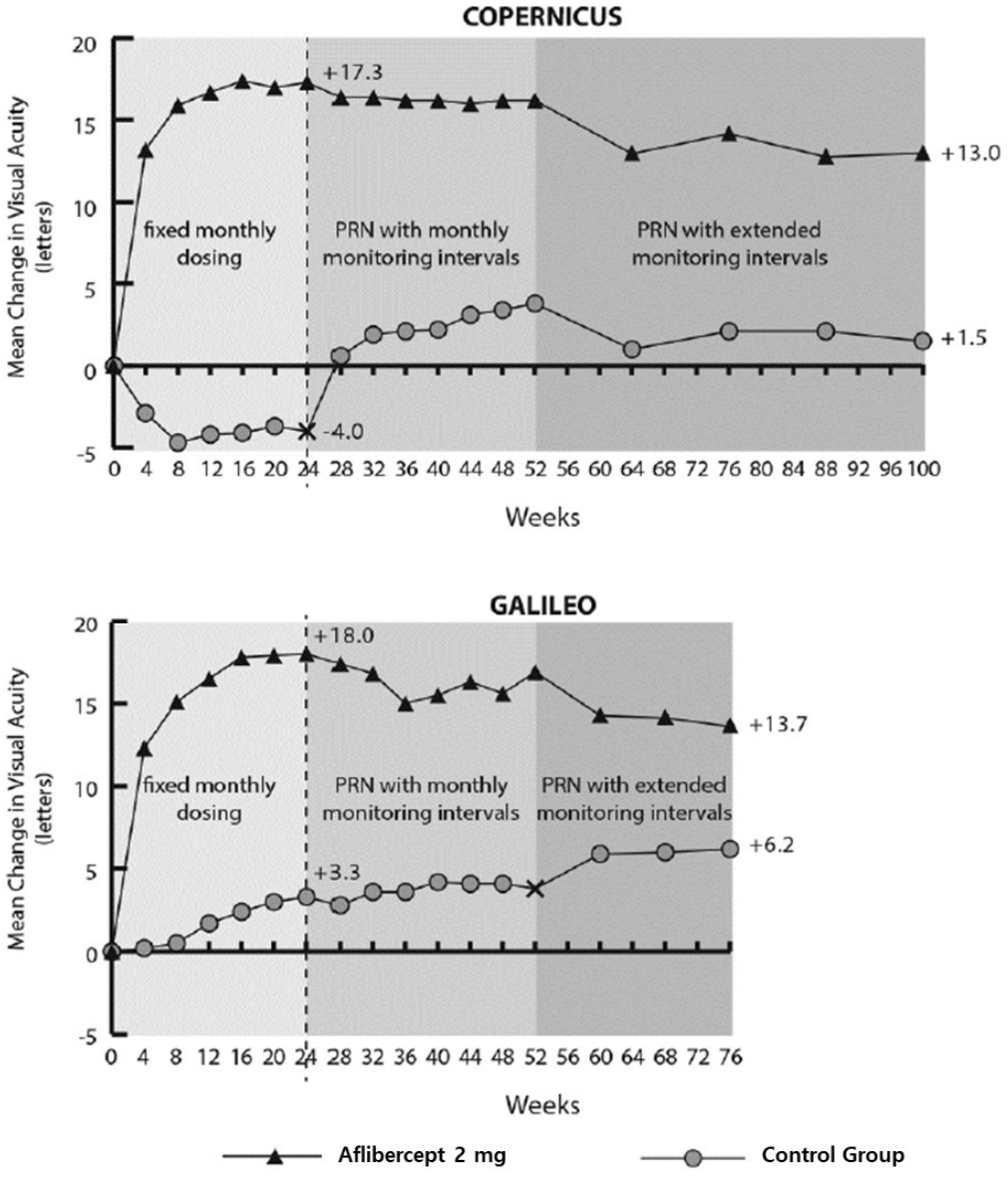
[D] 투여군, 지역(COPERNICUS는 미국 대 그 외 국가, GALILEO는 유럽 대 아시아/태평양), 베이스라인 BCVA 분류(〉 20/200 및 ≤20/200) 등 요인별 ANCOVA 모델에 기반한 LS 평균 차이 및 신뢰 구간

[E] COPERNICUS 연구에서 대조군 환자는 24주부터 52주째까지 필요 시 애플리버셉트 2mg을 4주마다 투여받을 수 있었다. 환자는 4주마다 방문했다.

[F] COPERNICUS 연구에서 대조군 및 애플리버셉트 2 mg 투여군 환자는 52주부터 96주째까지 필요시 애플리버셉트 2 mg을 4주마다 투여받았다. 환자는 분기마다 필수 방문을 했지만, 필요시 4주마다 방문할 수 있었다.

[G] GALILEO 연구에서 대조군 및 애플리버셉트 2 mg 투여군 환자는 52주부터 68주째까지 필요시 애플리버셉트 2 mg을 8주마다 투여받았다. 환자는 8주마다 필수 방문을 했다.

그림2 : COPERNICUS 및 GALILEO 연구의 베이스라인으로부터 76주/100주까지 투여군별 평균 시력 변화 (모든 분석 대상자군)



GALILEO 연구의 베이스라인 시점에 애플리버셉트 투여군의 86.4%(n=89) 및 샴(sham)군의 79.4%(n=54)가 관류성 CRVO 환자였다. 24주째에 관류성 CRVO 환자의 비율은 애플리버셉트 투여군이 91.8%(n=89)였고 샴(Sham)군은 85.5%(n=47)였다. 이러한 비율은 76주째에 유지되었으며, 애플리버셉트 투여군의 경우 84.3%(n=75)였고 샴(Sham)군은 84.0%(n=42)였다.

COPERNICUS 연구의 베이스라인 시점에 애플리버셉트 투여군의 67.5%(n=77) 및 샴(Sham)군의 68.5%(n=50) 가 관류성 망막중심정맥폐쇄 환자였다. 24주째에 관류성 망막중심정맥폐쇄 환자의 비율은 애플리버셉트 투여군이 87.4%(n=90)였고 샴(Sham)군은 58.6%(n=34)였다. 이러한 비율은 100주째에 유지되었으며, 애플리버셉트 투여군이 76.8%(n=76)였고 샴(Sham)군은 78%(n=39)였다. 샴(Sham)군의 환자는 24주째부터 애플리버셉트를 투여받을 수 있었다.

시각 기능에 대한 애플리버셉트 투여의 유익한 효과는 관류성 및 비관류성 환자들로 구성된 베

이스라인 하위군들에서 비슷하였다. 각 연구의 다른 하위군들(예: 연령, 성별, 인종, 베이스라인 시력, 망막중심정맥폐쇄 기간)에서 투여 효과는 대체로 전체 모집단의 결과와 일관적이었다.
GALILEO 및 COPERNICUS의 통합 데이터 분석 결과 애플리버셉트는 사전 지정된 이차 유효성 평가변수인 국립안연구센터 시각기능설문지(NEI VFQ-25)에서 베이스라인 대비 임상적으로 의미 있는 변화를 입증하였다. 이러한 변화의 정도는 출판된 연구들에서 확인된 것과 유사했으며 최대교정시력(BCVA) 15글자 획득에 해당했다.

(3) 망막중심정맥폐쇄에 의한 황반부종

애플리버셉트의 안전성 및 유효성은 절반-망막 정맥 폐쇄(Hemi-Retinal Vein Occlusion)를 포함한 망막분지정맥폐쇄에 의한 황반부종 환자를 대상으로 한 무작위배정, 다기관, 이중눈가림, 활성 대조 연구(VIBRANT)에서 평가되었다. 총 181명의 환자가 투여받았고 유효성 평가가 가능했다(애플리버셉트 91명). 환자 연령은 42세부터 94세였고 평균은 65세였다. 망막분지정맥폐쇄 연구에서 애플리버셉트 투여군에 무작위배정된 환자 중 약 58%(53명/91명)가 65세 이상이었으며, 약 23%(21명/91명)가 75세 이상이었다. 이 연구에서 환자들은 첫 6개월 동안 매 월 주사 이후 8주마다 애플리버셉트 2 mg을 투여받는 군 또는 베이스라인 시점에 레이저 광응고 치료를 받는 군(레이저 대조군)에 1:1 비율로 무작위배정 되었다. 레이저 대조군의 환자는 12주째부터 최소 12주 간격으로 추가 레이저 광응고('구제 레이저 요법') 치료를 받을 수 있었다. 사전 명시된 기준에 따라 레이저군의 환자는 24주째부터 애플리버셉트 2 mg을 3개월 동안 4주 간격으로 투여한 후 8주마다 투여하는 구제 요법을 받을 수 있었다.
VIBRANT 연구에서 일차 유효성 평가변수는 베이스라인 대비 24주째 BCVA에서 최소 15글자를 획득한 환자의 비율이었고, 애플리버셉트 투여군은 레이저 대조군보다 우월했다.
이차 유효성 평가변수는 베이스라인 대비 24주째의 시력 변화였고, VIBRANT 연구에서 애플리버셉트에 우호적이며 통계적으로 유의한 결과를 보였다. 시력 개선의 경과는 신속하였으며 3개월째에 최대 개선을 보인 후 12개월째까지 효과가 유지되었다.
레이저군에서 환자 67명이 24주째부터 애플리버셉트로 구제 요법을 받았으며(활성 대조군/ 애플리버셉트 2 mg군), 그 결과 24주부터 52주째까지 약 5글자의 시력이 개선되었다.
VIBRANT 연구의 자세한 분석 결과는 아래 표 4 및 그림 3에서 확인할 수 있다.
표4 : VIBRANT 연구의 24주 및 52주째 유효성 결과(LOCF에 따른 모든 분석 대상자군)

유효성 결과	VIBRANT			
	24주		52주	
	애플리버셉트 2 mg Q4 (N=91)	활성대조군 (레이저) (N=90)	애플리버셉트 2 mg Q8[D] (N=91)	활성대조군 (레이저) /애플리버셉트2 mg[E] (N=90)
베이스라인 대비 ≥15글자 획득 환자 비율(%)	52.7%	26.7%	57.1%	41.1%
가중 차이[A,B](%) (95% CI) p값	26.6% (13.0, 40.1) p=0.0003		16.2% (2.0, 30.5) p=0.0296	
베이스라인 대비 ETDRS 글	17.0	6.9	17.1	12.2

자 점수로 측정한 BCVA의 평균 변화(SD)	(11.9)	(12.9)	(13.1)	(11.9)
LS 평균 차이[A,C)] (95% CI) p값	10.5 (7.1, 14.0) p 〈0.0001		5.2 (1.7, 8.7) p=0.0035[F)]	

[A)] 애플리버셉트 2 mg Q4군의 값에서 레이저 대조군의 값을 뺀 값

[B)] 차이 및 95% CI는 지역(북미 대 일본) 및 베이스라인 BCVA 분류(〉 20/200 및 ≤20/200)에 대해 조정된 Mantel-Haenszel 가중 방법에 따라 계산

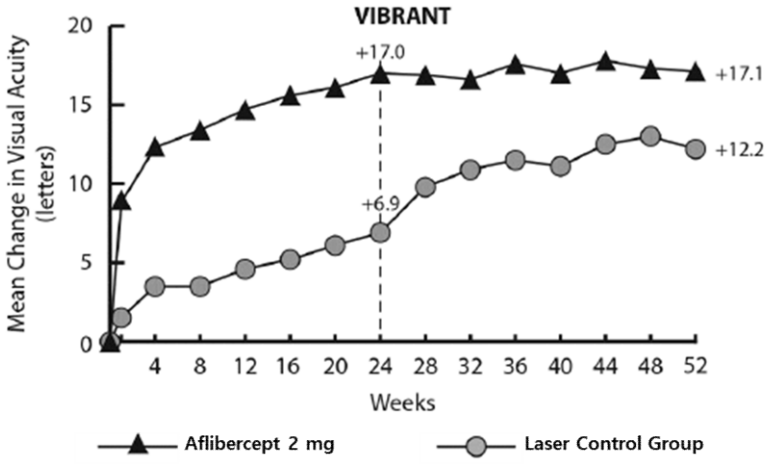
[C)] 투여군, 베이스라인 BCVA 분류(〉 20/200 및 ≤20/200), 지역(북미 대 일본)을 고정 효과(fixed effect)로 하고 베이스라인 BCVA를 공변량으로 한 ANCOVA 모델에 따른 LS 평균 차이 및 95% CI.

[D)] 애플리버셉트 투여군의 투여 간격은 24주부터 48주째까지 모든 연구대상자에 대해 4주에서 8주로 연장되었다.

[E)] 24주째부터 레이저군의 연구대상자는 사전 명시된 적격성 기준 중 최소 하나를 만족하는 경우 애플리버셉트로 구제 요법을 받을 수 있었다. 이 군에서 총 67명의 시험대상자가 애플리버셉트로 구제 요법을 받았다. 애플리버셉트의 고정 구제 요법은 4주마다 애플리버셉트 2 mg을 3회 투여한 이후 8주마다 주사하는 것이었다.

[F)] 명목(nominal) p값

그림3 : VIBRANT 연구에서 베이스라인으로부터 52주째까지 ETDRS 글자 점수로 측정한 평균 BCVA 변화



베이스라인에서 관류성 환자의 비율은 애플리버셉트 투여군 및 레이저군에서 각각 60% 및 68%였다. 24주째에 이 비율은 각각 80% 및 67%였다. 애플리버셉트 투여군에서 관류성 환자의 비율은 52주째 동안 유지되었다. 레이저군에서, 24주째부터 애플리버셉트로 구제 요법을 받을 수 있는 관류성 환자의 비율은 52주째까지 78%까지 증가했다.

(4) 당뇨병성 황반부종

애플리버셉트의 안전성 및 유효성은 당뇨병성 황반부종 환자를 대상으로 한 2건의 무작위배정, 다기관, 이중눈가림, 활성 대조 연구(VIVID[DME] 및 VISTA[DME])에서 평가되었다. 총 862명의 환자가 투여받았고 유효성 평가가 가능했다(애플리버셉트 576명). 환자 연령은 23세부터 87세였고 평균은 63세였다. 당뇨병성 황반부종 연구에서 애플리버셉트 투여군에 무작위배정된 환자 중 약

47%(268명/576명)가 65세 이상이었으며, 약 9%(52명/576명)가 75세 이상이었다. 두 연구에서 상당 수의 환자가 제Ⅱ형 당뇨병 환자였다.

두 연구에서 3가지 투여 요법 중 한가지에 1:1:1 비율로 환자를 무작위배정했다.

1) 첫 5개월 동안 매월 주사 후 8주마다 애플리버셉트 2 mg 투여(애플리버셉트 2Q8)

2) 4주마다 애플리버셉트 2 mg 투여(애플리버셉트 2Q4)

3) 황반 레이저 광응고(활성 대조군)

24주째부터 사전 지정된 시력 상실 임계값을 충족한 환자는 추가 투여를 받을 수 있었다: 애플리버셉트 투여군의 환자는 레이저 치료를 받을 수 있었고 대조군의 환자는 애플리버셉트 투여를 받을 수 있었다.

두 연구의 일차 유효성 평가변수는 52주째의 베이스라인 대비 평균 BCVA 변화였으며, 애플리버셉트 2Q8군 및 애플리버셉트 2Q4군 모두 통계적 유의성을 입증하였고 대조군에 비해 우월했다. 이러한 유익성은 100주째 동안 유지되었다.

VIVID^{DME} 및 VISTA^{DME} 연구의 자세한 분석 결과는 아래 표 5 및 그림 4에서 확인할 수 있다.

표5 : VIVID^{DME} 및 VISTA^{DME} 연구의 52주 및 100주째의 유효성 결과(LOCF에 따른 모든 분석 대상자군)

	VIVID^{DME}						VISTA^{DME}					
	52주			100주			52주			100주		
유효성 결과	애플리버셉트 2 mg Q8[A)] (N=135)	애플리버셉트 2 mg Q4 (N=136)	활성 대조군 (레이저) (N=132)	애플리버셉트 2 mg Q8[A)] (N=135)	애플리버셉트 2 mg Q4 (N=136)	활성 대조군 (레이저) (N=132)	애플리버셉트 2 mg Q8[A)] (N=151)	애플리버셉트 2 mg Q4 (N=154)	활성 대조군 (레이저) (N=154)	애플리버셉트 2 mg Q8[A)] (N=151)	애플리버셉트 2 mg Q4 (N=154)	활성 대조군 (레이저) (N=154)
베이스라인 대비 ETDRS[E)] 글자 점수로 측정한 BCVA의 평균 변화	10.7	10.5	1.2	9.4	11.4	0.7	10.7	12.5	0.2	11.1	11.5	0.9
LS 평균 차이[B,C,E)] (97.5% CI)	9.1 (6.3, 11.8)	9.3 (6.5, 12.0)		8.2 (5.2, 11.3)	10.7 (7.6, 13.8)		10.45 (7.7, 13.2)	12.19 (9.4, 15.0)		10.1 (7.0, 13.3)	10.6 (7.1, 14.2)	
베이스라인 대비 ≥15글자 획득 환자 비율	33%	32%	9%	31.1%	38.2%	12.1%	31%	42%	8%	33.1%	38.3%	13.0%
가중 차이[D,C,E)] (97.5%CI)	24% (13.5, 34.9)	23% (12.6, 33.9)		19.0% (8.0, 29.9)	26.1% (14.8, 37.5)		23% (13.5, 33.1)	34% (24.1, 44.4)		20.1% (9.6, 30.6)	25.8% (15.1, 36.6)	

A) 첫 5개월 동안 매월 주사 투여 시작 후

B) 베이스라인 BCVA 측정치를 공변량 및 투여군에 대한 요인으로 한 ANCOVA 모델에 따른 LS 평균 및 CI. 또한, 지역(유럽/호주 대 일본)이 VIVID^{DME}에 대한 요인으로 포함되었으며 MI 및/또는 CVA 병력이 VISTA^{DME}에 대한 요인으로 포함됨

C) 애플리버셉트 투여군에서 활성 대조군(레이저)의 값을 뺀 값

D) 신뢰 구간(CI) 차이 및 통계 검정의 경우 VIVID[DME]는 지역(유럽/호주 대 일본) VISTA[DME]는 MI 또는 CVA 병력에 대해 조정된 Mantel-Haenszel 가중 방법을 이용하여 계산

E) BCVA: 최대교정시력

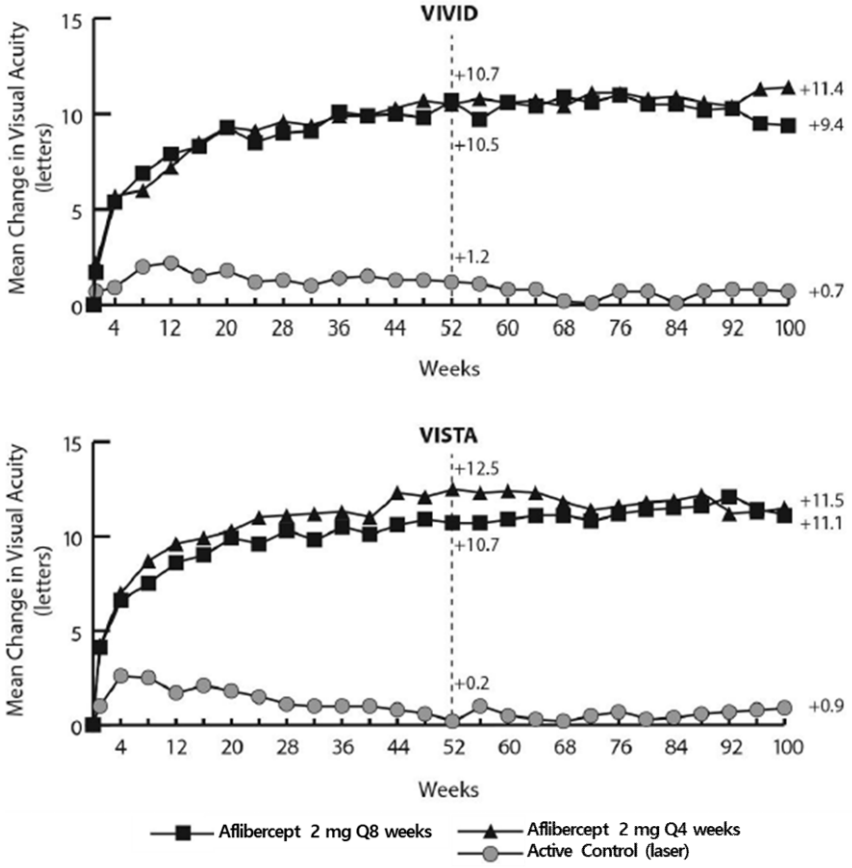
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LOCF: Last Observation Carried Forward

LS: ANCOVA에서 도출한 최소 제곱 평균

CI: 신뢰 구간

그림4 : VIVID[DME] 및 VISTA[DME] 연구에서 베이스라인으로부터 100주째까지 ETDRS 글자 점수로 측정한 평균 BCVA 변화



각 연구 및 통합 분석의 평가 가능한 모든 하위군(예: 연령, 성별, 인종, 베이스라인 HbA1c, 베이스라인 시력, 이전 항-VEGF 요법)의 투여 효과는 전체 모집단의 결과와 대체로 일관적이었다.

VIVID[DME] 및 VISTA[DME] 연구에서 각각 환자 36명(9%) 및 197명(43%)이 이전에 항-VEGF 요법을 받았으며 3개월 이상의 휴약기가 있었다. 이전에 VEGF 억제제를 투여받은 하위군 환자에서의 투여 효과는 VEGF 억제제를 투여받은 적이 없는 환자에서의 결과와 비슷했다.

양측성 질환(bilateral disease)이 있는 환자는 의사가 필요하다고 판단한 경우 다른 쪽 눈에 항-VEGF 치료제 투여를 받을 수 있었다. VISTA[DME] 연구에서 애플리버셉트 투여군 환자 217명(70.7%)이 100주째까지 양쪽 눈에 애플리버셉트 투여를 받았다; VIVID[DME] 연구에서는 애플리버셉트 투여군 환자 97명(35.8%)이 다른 쪽 눈에 다른 항-VEGF 치료제 투여를 받았다.

당뇨병성 망막병증 임상시험 네트워크(DRCR.net)에서 독립적으로 실시한 항-VEGF 치료제 비교

임상시험(Protocol T)은 엄격한 광간섭 단층촬영(OCT) 및 시력 재치료 기준에 근거한 유연한 용량 요법(flexible dosing regimen)을 사용했다. 52주 시점의 유연한 용량용법을 적용한 애플리버셉트 투여군(n=224)은 VIVID^{DME} 및 VISTA^{DME} 연구 애플리버셉트 2Q8 군과 평균 투여 횟수와 전체적 유효성에서 유사하였다. 평균 투여횟수는 9.2회, 베이스라인 대비 BCVA 평균변화는 13.3글자, 베이스라인 대비 15글자 이상 획득한 환자비율은 42%였다. 안전성 결과로서, 눈 및 눈 이외의 부작용(동맥 혈전색전성 사건(ATEs)포함)의 전반적 발병률은 연구 간과 각 연구의 모든 치료 그룹 사이에서 유사하였다.

VIOLET은 당뇨병성 황반부종 환자 463명을 대상으로 100주 동안 진행된 다기관, 무작위배정, 공개(open-label), 활성 대조군 연구였다. 환자들은 당뇨병성 황반부종 치료를 위해 첫 5개월 동안 매월 1회 투여하고 이후 2개월마다 1회 투여하여 최소 1년 동안 고정 간격으로 치료한 후 애플리버셉트 2 mg의 세 가지 투여요법 중 하나에 1:1:1 비율로 무작위배정 되었다.

이 연구는 치료 2년차와 3년차에 대해 매 8주마다 투여한 요법(2Q8) 대비 아래 투여 요법의 비열등성을 평가하였다.

• 치료 간격을 최소 8주로 유지하고 임상 및 해부학적 검사 결과에 따라 점차 연장하는 treat-and-extend 용량 요법(2T&E)에 따라 애플리버셉트 2 mg을 투여했다. 치료 간격의 증감은 연구자의 재량에 따라 결정되었으며, 연구에서 2주 간격의 증감이 권장되었다. 또한,

• 환자를 4주마다 관찰하고 임상 및 해부학적 검사 결과에 따라 필요시 애플리버셉트 2 mg을 투여(2PRN)했다.

1차 유효성 평가변수(베이스라인 대비 52주의 BCVA변화)는 2Q8 군에서 0.4±6.7 글자 대비 2T&E 군에서 0.5±6.7 글자, 2PRN 군에서 1.7±6.8 글자였으며, 통계적 비열등성(NI)을 달성하였다(두 비교에 대해 P 〈0.0001; NI 한계 4글자).

베이스라인 대비 100주까지의 BCVA 변화도 52주까지의 결과와 일관되었다: 2Q8 군에서 0.1±7.2 글자, 2T&E군에서 -0.1±9.1 글자, 2PRN 군에서 1.8±9.0 글자였다. 100주 동안 평균 주사 횟수는 2T&E, 2PRN, 2Q8에서 각각 10.0회, 11.5회, 12.3회였다.

모든 세 가지 투여군의 안구 및 전신 안전성 프로파일은 확증적 임상시험인 VIVID 및 VISTA에서 관찰된 것과 유사했다.

(5) 근시성 맥락막 신생혈관

애플리버셉트의 안전성 및 유효성은 치료 경험이 없는 아시아인 근시성 맥락막 신생혈관 환자를 대상으로 한 무작위배정, 다기관, 이중눈가림 연구에서 평가되었다. 총 환자 121명이 투여받았고 유효성 평가가 가능했다(애플리버셉트 90명). 환자 연령은 27세부터 83세였고 평균은 58세였다. 근시성 맥락막 신생혈관 시험에서 애플리버셉트 투여군에 무작위배정된 환자 중 약 36%(33명/91명)가 65세 이상이었으며, 약 10%(9명/91명)가 75세 이상이었다.

환자들은 애플리버셉트 2 mg 유리체내 투여군 또는 샴(Sham) 주사 군에 3:1의 비율로 무작위배정되었다. 연구 시작 시점에 1회 투여받고 일차 평가변수 평가 시점인 24주째까지 질병이 지속되거나 재발하는 경우 매월 추가 주사를 투여했다. 24주째에, 처음 샴(Sham)군에 무작위배정되었던 환자는 애플리버셉트를 처음으로 투여받을 수 있었다. 이후, 두 군의 환자는 질병이 지속되거나 재발하는 경우 추가 주사 투여를 받을 수 있었다.

투여군 간 차이는 24주째에 베이스라인 대비 일차 평가변수(BCVA의 변화) 및 확증적 이차 유효성 평가변수(BCVA에서 15글자를 획득한 환자의 비율)에 대해 애플리버셉트에 우호적이었으며

통계적으로 유의하였다. 두 평가변수의 차이는 48주째 동안 유지되었다.

MYRROR 연구의 자세한 분석 결과는 아래 표 6 및 그림 5에서 확인할 수 있다.

표6 : MYRROR 연구의 24주(일차 분석) 및 48주째의 유효성 결과(LOCF[A])에 따른 모든 분석 대상자군)

유효성 결과	MYRROR			
	24주		48주	
	애플리버셉트 2 mg (N=90)	샴(Sham) (N=31)	애플리버셉트 2 mg (N=90)	샴(Sham)/ 애플리버셉트 2 mg (N=31)
베이스라인 대비 ETDRS글자 점수로 측정한 BCVA[B]의 평균 변화 (SD)[B]	12.1 (8.3)	-2.0 (9.7)	13.5 (8.8)	3.9 (14.3)
LS 평균 차이[C,D,E] (95% CI)	14.1 (10.8, 17.4)		9.5 (5.4, 13.7)	
베이스라인 대비 ≥15글자 획득 환자의 비율	38.9%	9.7%	50.0%	29.0%
가중 차이[D,F] (95% CI)	29.2% (14.4, 44.0)		21.0% (1.9, 40.1)	

[A] LOCF: Last Observation Carried Forward

[B] BCVA: 최대교정시력
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
SD: 표준 편차

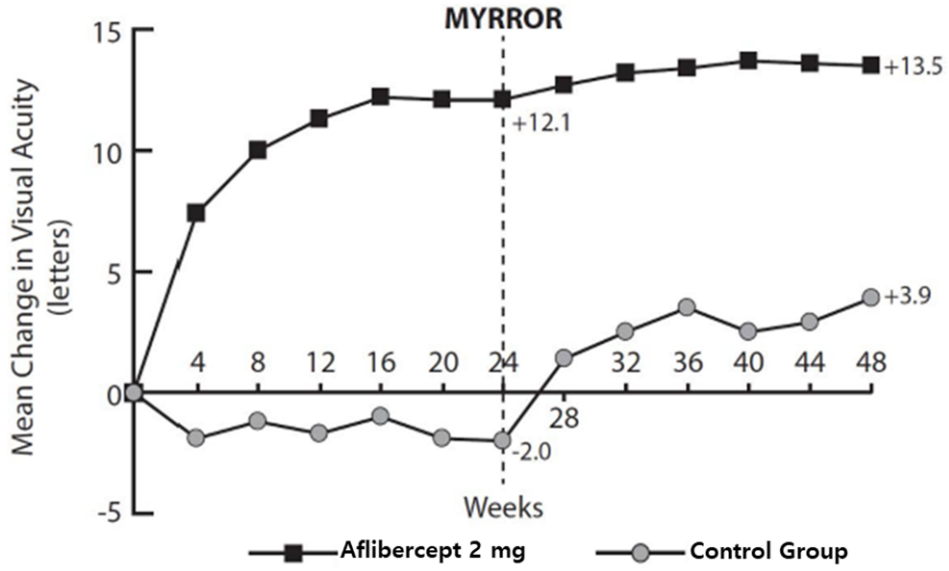
[C] LS 평균: ANCOVA 모델에서 도출한 최소 제곱 평균

[D] CI: 신뢰 구간

[E] 투여군, 국가(국가 지정)를 고정 효과로 하고 베이스라인 BCVA를 공변량으로 한 ANCOVA 모델에 따른 LS 평균 차이 및 95% CI.

[F] 차이 및 95% CI는 국가(국가 지정)에 대해 조정된 Cochran-Mantel-Haenszel(CMH) 검정을 사용하여 계산

그림5 : MYRROR 연구의 베이스라인에서 48주째까지 투여군별 평균 시력변화(모든 분석 대상자군, LOCF)



약동학적 특성

애플리버셉트는 눈의 국소 효과를 위해 유리체로 직접 투여한다.

1) 흡수/분포

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

신생 혈관 습성 연령 관련 황반변성 환자 6명에서 빈번한 샘플링이 수행된 약동학 하위연구에서 유리된 애플리버셉트의 최대 혈장 농도(전신 C_{max})는 2 mg을 유리체내 주사한 이후 1~3일 내 평균 약 0.02 μg/mL(범위 0~0.054)으로 낮았으며, 투여 이후 2주 동안 거의 모든 환자에서 검출되지 않았다. 애플리버셉트는 4주마다 유리체내 투여 시 혈장에 축적되지 않는다.

유리 애플리버셉트의 평균 최대 혈장 농도는 동물 모델에서 전신 VEGF의 생체 활성을 50% 저해하는데 필요한 애플리버셉트 농도보다 약 50~500배 낮았다. 동물 모델에서 유리 애플리버셉트의 혈중 농도(circulating level)가 약 10 μg/mL에 도달했을 때 혈압 변화가 관찰되었고 농도가 약 1 μg/mL 아래로 감소한 후 베이스라인으로 돌아왔다. 환자에게 2 mg을 유리체내 투여한 후 건강한 자원자 대상 연구에서 유리 애플리버셉트의 평균 최대 혈장 농도는 전신 VEGF와 최대의 절반만큼 결합(half -maximally bind)하는데 필요한 애플리버셉트의 농도(2.91 μg/mL)보다 100배 이상 낮았다. 따라서 혈압 변화 등 전신 약력학 효과의 가능성은 낮다.

망막중심정맥폐쇄, 망막분지정맥폐쇄, 당뇨병성 황반 부종 또는 근시성 맥락막 신생혈관 환자를 대상으로 한 약동학 하위연구에서 혈장 내 유리 애플리버셉트의 평균 C_{max}는 0.03~0.05 μg/mL의 범위와 유사했으며 개별 값은 0.14 μg/mL를 초과하지 않았다. 이후, 유리 애플리버셉트의 혈장 농도는 대체로 일주일 이내에 정량 하한 아래 또는 유사한 값으로 감소하였다; 모든 환자들은 4주 후 다음 투여 전에 미검출 수준의 농도에 도달했다.

2) 제거

애플리버셉트는 단백질 기반 치료제이므로, 대사 연구는 수행되지 않았다.

유리 애플리버셉트는 VEGF와 결합하여 안정적인 비활성 복합체를 형성한다. 다른 거대 단백질과 마찬가지로, 유리 및 결합 애플리버셉트는 모두 단백질 이화작용으로 제거될 것으로 예상된다.

3) 신장애
애플리버셉트로 신장애 환자를 대상으로 한 특정 연구는 수행되지 않았다.
40%(24% 경증, 15% 중등도, 1% 중증)의 신장애 환자를 포함했던 VIEW2 연구의 환자 약동학 분석 결과, 4주 또는 8주마다 유리체내 투여한 후 활성 약물의 혈장 농도에는 차이가 없었다.
GALILEO 연구의 망막중심정맥 폐쇄환자, VIVID^{DME} 연구의 당뇨병성 황반 부종 환자, MYRROR 연구의 근시성 맥락막 신생혈관 환자에서 유사한 결과를 보였다.
비임상 안전성 결과
비임상 연구에서의 반복 투여 독성에 대한 효과는 임상적 사용과의 관련성이 거의 없도록 의도된 임상 용량의 유리체내 투여 후 최대 사람 노출을 상당히 초과한 것으로 간주되는 전신 노출에서만 관찰되었다.
애플리버셉트를 유리체내 투여한 원숭이의 코선반(nasal turbinate)에서 최대 사람 노출을 초과한 전신 노출 시 호흡기 상피의 미란 및 궤양이 관찰되었다. C_{max} 및 AUC에 따른 유리 애플리버셉트의 전신 노출은 사람에서 유리체내 2 mg 투여 후 관찰된 값보다 각각 약 200배 및 700배 더 높았다. 원숭이에서 최대무독성량(NOAEL) 인 0.5 mg/눈에서 전신 노출은 C_{max} 및 AUC에 따라 각각 42배 및 56배 더 높았다.
애플리버셉트의 돌연변이 또는 발암 가능성에 대해 수행된 연구는 없다.
자궁 내 발생에 대한 애플리버셉트의 효과는 임신한 토끼를 대상으로 수행한 배태자 발생 연구에서 정맥 내 투여(3~60 mg/kg) 및 피하 투여(0.1~1 mg/kg)를 통해 확인되었다. 모성 NOAEL은 각각 3 mg/kg 또는 1 mg/kg이었다. 발생 NOAEL은 확인되지 않았다. 0.1 mg/kg 용량에서 유리 애플리버셉트의 C_{max} 및 누적 AUC에 기반한 전신 노출은 유리체내 2 mg 투여 이후 사람에서 관찰된 값보다 각각 약 17배 및 10배 더 높았다.
수컷 및 암컷 생식력에 대한 효과는 애플리버셉트를 3~30 mg/kg의 용량 범위로 원숭이 정맥 내 투여한 6개월 간의 연구 중 일부로 평가되었다. 모든 용량 수준에서 암컷 생식 호르몬 농도 변화와 연관된 무월경 또는 불규칙한 월경 그리고 정자 형태 및 운동성의 변화가 관찰되었다. 3 mg/kg의 용량을 정맥 내 투여 시 관찰된 유리 애플리버셉트의 C_{max} 및 AUC에 따르면 사람에서 유리체내 2 mg 투여 후 관찰된 값보다 전신 노출이 각각 약 4,900배 및 1,500배 더 높았다. 모든 변화는 가역적이었다.

비교동등성 입증 정보
1) 이 약은 품질, 비임상, 임상시험 결과 대조약과의 동등성이 입증되었다.
2) 이 약과 대조약과의 동등성을 증명하기 위하여 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 환자 431명을 대상으로 유효성과 안전성을 비교하는 치료적 확증 임상시험을 수행하였다. 치료 후 8주차에 측정된 최대 교정시력의 베이스라인 대비 변화에 대한 분석을 통해 두 군 간의 임상적 동등성이 통계적으로 확인되었다.

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
전공정위탁제조 (제조의뢰자)	(주)알테오젠	대한민국	대전광역시 유성구 유성대로1628번길 62
일부공정위탁제조 (제조자)	에스티젠바이오(주)	대한민국	인천광역시 연수구 지식기반로 45 주1동 1층(일부),2층,3층
일부공정위탁제조 (제조자)	삼성바이오로직스 주식회사	대한민국	인천광역시 연수구 송도바이오대로 300 (송도동, 삼성바이오로직스)
일부공정위탁제조 (제조자)	(주)한국백신	대한민국	경기도 안산시 단원구 목내로 128

1.3 허가조건

○ **(위해성 관리계획)** v1.2

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

1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리기준 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	'24.09.13.	'24.09.19.	'24.09.19.	'24.09.19.
보완요청일자	'25.02.11.	'25.02.07.	'24.11.08.	'24.12.30.
보완접수일자	'26.01.13.	'26.01.13.	'25.08.29.	'26.01.13.
최종처리일자	'26.05.14.	'26.04.30.	'25.09.26.	'26.05.08.

<붙임 1> 안전성·유효성, 기준 및 시험방법 심사 결과

【제출자료 목록】

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

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

○ 제출자료 목록

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

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

<비임상>

- 단계적 접근방식에 따라 품질 평가 및 in vitro 1차 효력시험에서 ALT-L9과 비임상시험에서 사용된 JP-아일리아 및 EU-아일리아의 동등성을 입증하였으므로 독성시험 자료는 면제 가능하며, 작용기전은 동일성 및 in vitro 1차 시험에서 약리학적 유사성이 입증됨에 따라 in vivo 약리시험 자료는 면제 가능함.

<임상>

- **약동학의 타당성**

  - 이 약은 유리체내로 투여되어 전신 노출이 낮으며, 투여 경로의 침습성이 높아 윤리적인 이유로 인해 건강인 대상 약동학 시험은 수행되지 않았음. wAMD 환자에서의 약동학 평가한 제1상(ALT-L9-01) 및 제3상 임상시험(ALT-L9-03) 결과, PK 노출 매개변수는 두 투여군 간에 차이가 나지 않았으나, 혈장 노출은 ALT-L9가 아일리아 주사에 비해 더 높은 노출을 보이다 항정상태에 도달하였음. 다만, ALT-L9 및 아일리아 IVT 투여 후 혈중 약물 농도가 큰 변동계수를 보였으며, 일부 평가변수(C_{max})에서 두 군의 표준편차가 겹쳤으며 대부분의 최저 약물 농도가 BLQ 결과였음을 고려할 때, ALT-L9과 아일리아의 약동학 프로파일은 대체로 유사하다고 판단됨.

- **유효성의 타당성**

  - 1차 평가변수인 제 8 주에 BCVA 의 베이스라인 대비 평균 변화는 대조약인 아일리아주사의 3상 임상시험(52주)과 평가시점의 차이가 있으나 용량-반응 곡선의 가파른 상승(=효력의 급격한 증가)을 보이는

시점으로 동등성 평가 시 민감도가 높을 것으로 기대되는 시점이므로 타당하게 설정되었으며, 국내 허가된 동등생물의약품에서도 동일한 1차 평가변수를 사용하고 있음.

- ALT-L9와 아일리아의 치료적 동등성은 베이스라인 대비 8주차에 BCVA 변화에 대한 1차 유효성 평가변수에 있어 LS 평균 치료 차이(-2.092)에 대한 95% CI(-3.431, -0.753)가 사전에 설정된 동등성 한계인 ±3.49자 내에 포함되었으며, 52주차까지 평가된 2차 평가변수에서 전반적으로 두 치료군의 치료적 동등성이 확인되었음.

• **안전성의 타당성**

- 안전성 측면에서 ALT-L9과 아일리아의 노출기간이 거의 같았으며 TEAE, SAE, 임상시험 중단으로 이어진 TEAE를 보고한 대상자 비율은 전신 및 안구 범주 모두에서 유사하였고, 보고된 대부분의 TEAE는 경증 또는 중등증이었음. 전체 연구 기간 동안 ALT-L9 군의 1명의 대상자에서 신경 아교종 SAE에 의한 사망이 발생하였으나 약물과의 인과성은 확인되지 않았음.
- 안구 범주에서 보고된 SAE는 안구내염과 실명이었으며, 가장 흔한 안구범주 내 특별관심이상사례는 안압 상승이었음. IVT 투여에 따른 흔한 TEAE는 안압 상승, 결막 출혈, 안구내염, 결막 손상 등이 보고되었음. 이중 안구내염, 안구 내 염증, 안압증가, 망막색소상피열상, 백내장은 중요한 규명된 위해성으로 위해성 관리 계획에서 중점 모니터링될 예정임.

• **적응증 외삽의 타당성**

- ALT-L9과 아일리아 간의 안전성 및 면역원성 측면에서 임상적으로 관련된 차이를 감지할 수 있는 가장 민감한 집단으로 간주되는 wAMD 환자 대상으로 1상 및 3상 임상시험을 수행하였음.
- 애플리버셉트의 작용기전은 모든 적응증에서 동일하며, 아일리아는 모든 적응증에서 유사한 PK, PD, 안전성 프로파일을 보였으며 제출된 3상 임상시험에서 ALT-L9과 아일리아는 유사한 안전성, 유효성 및 약동학, 면역원성 프로파일을 보였으므로, 건강한 대상자 1상 임상시험 및 신생혈관성(습성) 연령관련 황반변성 환자 대상 3상 임상시험을 근거로 아일리아의 승인된 모든 적응증에 대해 외삽하는 것은 타당함.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- International Nonproprietary Name: 애플리버셉트
- 제안 적응증 :

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

- 작용기전 : 혈관내피 성장인자A(VEGF-A) 및 태반성장인자(PlGF)에 결합함으로써 이들이 망막 내피 세포의 VEGF 수용체에 결합하고 활성화하는 것을 방지하여 병리학적 혈관 신생 억제를 통한 치료 효과를 발휘함

1.2. 기원 및 개발경위

- ALT-L9(애플리버셉트)

- 항신생혈관제(VEGF 억제제)의 약리학적 분류에 속하는 애플리버셉트(aflibercept)를 원료 의약품(DS)으로 하는 Bayer AG에서 시판하는 아일리아(Eylea)®의 동등생물의약품으로 개발되었음. 포유류 세포(CHO-K1) 배양에서 유전자 재조합 기술을 통해 생산되는 재조합 융합 단백질인 애플리버셉트는 각각 사람 VEGF 수용체 1의 두 번째 면역글로불린(Ig) 영역과 사람 VEGF 수용체 2의 세 번째 Ig 영역으로 이루어지는 2개의 동일한 폴리펩티드 사슬로 구성되며, 두 폴리펩티드 사슬은 사람 IgG1 의 결정화 가능 분절(Fc) 영역에 융합함.
- ALT-L9은 대조약인 아일리아와 유사한 표적 제품 프로파일의 분자 특성 및 품질 속성을 갖도록 개발되었으며, 아일리아와의 생물학적 동등성은 VEGF 결합 활성, 항-VEGF 활성, Fc 매개 활성 등 생체외(in vitro) 및 생체 내(in vivo) 시험을 통해 입증하였다. 동등성 입증을 위한 대조약으로 사용된 아일리아는 유럽 및 일본에서 구매하였으며, 항-VEGF 치료 이력이 있는 습성 연령 관련 황반변성(wAMD) 환자 대상의 제1상 임상시험(ALT-L9-01)과 3상 임상시험(ALT-L9-03)을 통해 ALT-L9과 아일리아의 약동학적 프로파일, 안전성 및 유효성의 동등성 입증을 근거로 아일리아의 동등생물의약품으로 허가 신청하였음.
- ALT-L9은 성인의 투여 경로, 약리학 및 치료 적응증과 관련하여 대조약인 아일리아와 동일한 용도로 개발되었으며, 아일리아의 적응증 중 하나인 미숙아 망막병증(ROP) 적응증은 추구하지 않음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 망막하 색소상피 아래 또는 망막하 공간으로 새로운 혈관이 비정상적으로 성장하는 것은 맥락막 신생혈관 형성(CNV)의 특징이며, 황반 부종(당뇨병성 황반 부종[DMO] 및 망막정맥폐쇄[RVO]와 관련된 황반 부종)뿐만 아니라 후속 망막 변화(예: 삼출성[습성] 연령 황반변성[wAMD])와 함께 망막내 및 망막하액의 삼출을 초래할 수 있으며, 모두 시력 손상으로 이어질 수 있음. 황반 부종은 선명한 시력을 담당하는 망막 중심 영역인 황반에 체액이 축적되는 병리학적 과정으로, 망막 주변의 손상된 혈관에서 비정상적인 누출로 인한 체액이 황반에 축적되면서 황반에 부종이 생기고 두꺼워지면서 시력이 왜곡됨.
- 연령 관련 황반변성은 진행성이고 비가역적인 중심 시력 상실을 유발할 수 있는 임상적으로 흔한 황반변성 질환으로 나이가 들수록 증가하며, 처음에는 한쪽 눈의 안저 망막 황반에서 흔히 발견되고 이

후 양쪽 눈에서도 발생함. AMD는 환자의 안저 발현에 따라 건성 AMD(위축성)와 습성 AMD(삼출성)으로 구분되며, 습성 AMD는 황반하 혈관에서 삼출 또는 출혈이 시작되어 중심 시야에 영향을 미쳐 2개월에서 3년 이내 유의한 시력 손상을 유발한다. AMD로 인한 중증 시력 손상의 80~90%는 삼출로 인해 발생하므로 CNV 치료의 초점으로 삼음.

- AMD 치료법은 광역학요법, 방사선요법, 레이저 광응고술, 황반하 수술, 경동공 온열 요법 및 약물치료가 있으며, VEGF-A 는 신생혈관 AMD에서 핵심적인 역할을 하는 것으로 잘 알려져 2006년부터 항-VEGF의 IVT 주사가 표준치료법으로 간주됨. 루센티스(Lucentis)®와 아일리아는 신생혈관 AMD의 치료에 대해서 규제기관의 승인을 받은 항-VEGF-A 제제로 이들 제제 중에서, 아일리아(애플리버셉트)는 루센티스에 비해 요구되는 투여 빈도가 더 낮기 때문에 용법용량 측면에서 이점이 있음.
- 알테오젠과 알토스바이오로직스는 아일리아에 대해 승인된 투여 경로, 치료 적응증과 관련하여 동일하게 사용되도록 아일리아의 동등생물의약품으로 ALT-L9을 개발하였으며, 습성 연령 관련 황반변성(wAMD)이 있는 시험대상자에서 ALT-L9 및 아일리아 간의 유효성, 안전성 및 면역원성을 입증하기 위한 제 3상 임상시험이 수행되었음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참고

- 안구관련 이상사례(결막 출혈, 눈 통증, 유리체 박리, 백내장, 유리체 부유물(vitreous floaters), 안압 상승)

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획 승인

승인일자	계획서 번호	시험제목
2019.05.21	ALT-L9-01	신생혈관성 (습성) 연령 관련 황반변성 환자에게 ALT-L9 투여 시의 안전성, 유효성, 약동학적 평가를 위한 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 평행설계 제 1 상 임상시험
2022.06.29.	ALT-L9-03	신생혈관성 연령관련 황반변성 환자를 대상으로 ALT-L9의 유효성과 안전성을 Eylea®와 비교 평가하기 위한 무작위배정, 제3상, 이중 눈가림, 평행군, 다기관 임상시험(ALTERA)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

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

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ pH	■ 단백질	□ 무균	□ 발열성물질	■ 엔도톡신	■ 역가	■ 확인			

■ 기타(성상, 삼투압, 순도, 전하, 당 함량, 폴리소르베이트20, 미생물한도)

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- L-히스티딘, 백당, 폴리소르베이트20, 염산, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(삼투압, 순도, 전하, 폴리소르베이트20)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- -70±10 ℃, 제조일로부터 48개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-70±10 ℃, 48개월	병/ 원료의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 48개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	5±3 ℃, 6개월		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	25±2 ℃/60±5%RH, 6개월		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가혹시험 자료를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 차광하여 냉장 보관(2~8℃), 제조일로부터 30개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3 ℃, 30개월	바이알/ 완제의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 30개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	25±2 ℃/60±5%RH		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	45±3 ℃/65±5%RH		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가혹시험 자료를 제출하였음
광안정성	ICH Q1B		품질의 대표성이 인정되는 배치에서 광안정성 자료를 제출하였음
사용중 안정성	실온		품질의 대표성이 인정되는 배치에서 사용중 안정성 자료를 제출하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 보관조건 및 사용(유효) 기간

  '밀봉용기, 차광하여 냉장 보관(2~8℃), 제조일로부터 30개월' 은 타당함

4. 독성에 관한 자료(CTD 4.2.3)

4.1 독성시험자료 개요(CTD 2.4 및 2.6)

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/eye)	GLP 준수	study #	결과
반복투여 독성시험	C.monkey (5/성/군) (2~4세)	유리체내 주사 Q4W	13주 투여 (+4주 회복기)	0, 2	Y	2089-026	· 2mg/eye의 투여 용량에서 ALT-L9과 아일리아의 독성학적 안전성, 독성동태 프로파일은 유사하였음(NOAEL 2mg/eye) · ALT-L9 투여군에서 대조군(위약 및 아일리아) 대비 높은 빈도의 ADA가 발생하였으나 안전성 또는 노출과의 연관성은 없었음.

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험

- ALT-L9을 사용한 단회투여 독성시험은 수행되지 않았으며, 사이노몰거스 원숭이 대상으로 ALT-L9와 아일리아의 유리체 내 주사의 13주 반복투여 독성시험에서 급성독성 관련된 평가를 수행하였음

4.2.2 반복투여독성시험

- 사이노몰거스 원숭이에서 Q4W로 13주간 ALT-L9 및 아일리아를 2mg/eye 용량으로 IVT 투여하고 4주간 회복기간 후에 독성 효과의 가역성, 지속성 또는 발생 지연을 추가로 평가하였음.
- 평가변수로는 ALT-L9과 아일리아에 대한 치사율, 임상 관찰, 체중, 검안경, 안압, 형광 혈관조영술 및 망막전위도 검사, 임상 및 해부 병리학, TK 매개변수, ADA 평가가 포함됨.
- 시험 디자인: ALT-L9과 아일리아의 생물학적 동등성 평가를 위해 암/수 사이노몰거스 5마리씩 각각 ALT-L9, 아일리아(일본, JPR7929) 2mg/eye 투여 및 위약 암수 각 6마리 투여 후 독성학적 프로파일을 평가

함

- 최초 암/수 사이노몰거스 5마리씩 각각 위약, ALT-L9, 아일리아를 투여하였으나, ALT-L9 군의 5마리/10마리에서 시험약 용기(내부 캡이 있는 나사식 screw-top cryovial)에서 유래한 것으로 의심되는 오염물질(엔도톡신)로 인해 적어도 한쪽 눈의 급성 전방 포도막염이 관찰되어 ALT-L9에 대한 새로운 군(septum-top vial에 담겨 제공됨)을 추가하여 연구를 수행함.

Table A. Study Design

Group Number	Compound	Dose Level (mg/eye)	Dose Volume (μL/eye)	Number of Animals	
				Male	Female
1	Vehicle[b]	0	50	5[a]	5[a]
2	ALT-L9[b]	2.0	50	5	5
3	Eylea®[c]	2.0	50	5[a]	5[a]
Additional Cohorts[d]					
4	Vehicle[c]	0	50	1	1
5	ALT-L9[c]	2.0	50	5[a]	5[a]

[a]Following a 13-week dosing period, two animals/sex in Groups 1, 3, and 5 were maintained for a 4-week recovery period.
[b]The first injection given to Groups 1 (Vehicle) and 2 (ALT-L9) was conducted with test material supplied in screw-top tube with external cap and screw-top cryovials with internal caps, respectively. Subsequent injections of Vehicle and ALT-L9 were conducted using same Vehicle and same lot of test material (Lot No. ALT-L9-P1701) supplied in septum-top vials.
[c]All injections given to Groups 3 (Eylea®), 4 (Vehicle) and 5 (ALT-L9, Lot No. ALT-L9-P1701) were conducted with material supplied in septum-top vials.
[d]Due to unanticipated reactions in some Group 2 animals, Group 4 and 5 cohorts were added.

- 결과 : 사망률, 임상적 진단, 체중, 안검사(간접적 검안, slit-lamp 생체현미경, 형광안저조영술, 안압, 망막전도), 임상적 병리 parameter(혈액학, 응고시간, 피브리노겐 농도, 임상화학, 소변검사 평가지표), 육안 관측, 장기 중량 등에 있어서 ALT-L9 혹은 아일리아 관련 영향은 없었음.
  - 투여와 관련된 안과적 증상은 ALT-L9 투여군의 암컷 한 마리(#151)에서 광각안저 촬영(wide-field fundus imaging)에서 왼쪽 망막의 혈관주위/혈관 부위에서 미세한 염증 반응과 홍채/섬모체, filtration angle, 시신경원판에 있는 시신경의 혈관 주위에서의 미세한 단핵구 침윤(대부분 림프구)이 관찰되었음. 해당 증상의 정도가 낮고 안구의 다른 하부구조에서의 퇴행성/괴사성 변화가 일어나지 않았으며, 시험약의 유리체 내 전달에 대한 반응은 아일리아 반응과 유사하여 부작용으로 간주하지 않았음. 아일리아 투여군의 수컷 2마리(#121, #123)의 한쪽 안구에 있는 홍채/모양체에서 미세한 단핵구 침윤이 관찰되었으나 위약군에서도 유사한 증상이 관찰되어 부작용으로 간주하지 않음.
- 독성동태: ALT-L9과 아일리아의 전신 노출도(AUC_{0-168h})는 성별 관련성이 없었고 IVT 투여에 따른 유리체액 내(국소) 및 전신 노출 정도는 유사하였음.
  - 분석법: 사이노몰거스 원숭이의 유리체액 및 혈액 샘플에서의 ALT-L9과 아일리아 농도 및 ADA 검출을 위한 시험법의 밸리데이션 자료 제출
  - 사이노몰거스 원숭이의 유리체액에서 ALT-L9과 아일리아의 리간드 결합 시험 밸리데이션(2089-028)
  - K2-EDTA를 넣은 사이노몰거스 원숭이의 혈장에서 ALT-L9과 아일리아의 리간드 결합 시험 밸리데이션(2089-029)
  - 사이노몰거스 원숭이의 혈청에서 항-ALT-L9 항체 검출을 위한 리간드 결합 시험 밸리데이션(2089-030)
  - 결과
  - ALT-L9과 아일리아 2mg/eye 용량으로 13주 동안 Q4W 투여 시 AUC_{0-168h} 기준으로 한 전신 노출은 유사

하였으며, 유리체 내 반복 투여에도 큰 변화가 없었음(ALT-L9 및 아일리아 평균 누적비는 0.875 및 0.965).

표 2.4-3. 원숭이를 대상으로 한 반복투여 독성시험에서 ALT-L9와 EYLEA의 혈청 노출 요약

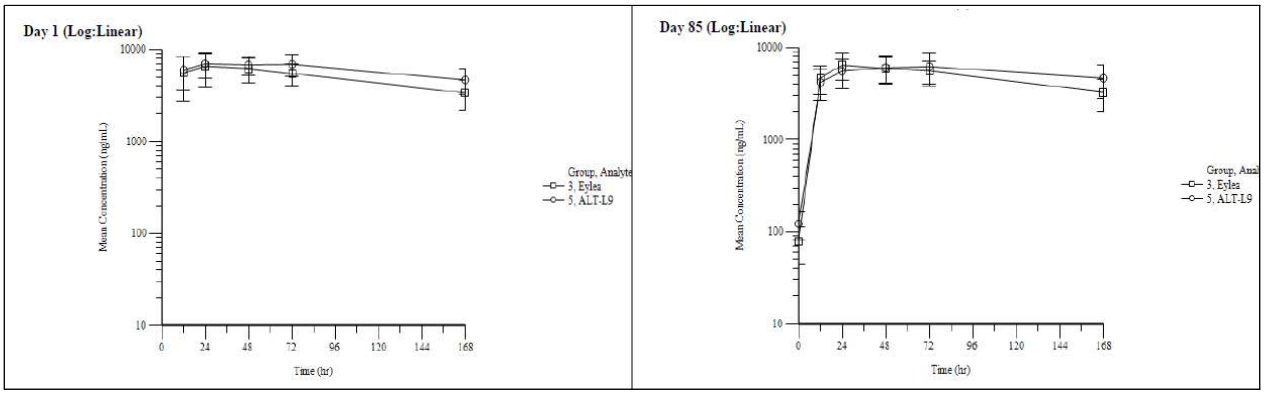
Group	Analyte	Dose (mg/eye)	Day	Statistic	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (h)	$AUC_{(0-168h)}$ (ng*h/mL)	R[b]	Analyte Ratio[c]
3	EYLEA	2	1	Mean	6,950	NA	827,000	NA	NA
			85	Mean	6,350	48	799,000	0.965	NA
5	ALT-L9	2	1	Mean	7,650	48	998,000	NA	1.21
			85	Mean	6,660	NA	892,000	0.875	1.12

Abbreviations: $AUC_{(0-168h)}$ = Area under the plasma concentration-time curve from 0 to 168 hours; C_{max} = Maximum observed concentration; h = Hour; N = Number; NA = Not applicable; R = Accumulation ratio; SD = Standard Deviation; T_{max} = Time of maximum observed plasma concentration.
Note:
[a] = Median (minimum - maximum), median value only reported if actual collection interval.
[b] = $R = AUC_{(0-168h)\ Day\ 85}/AUC_{(0-168h)\ Day\ 1}$
[c] = Analyte Ratio = $AUC_{(0-168h)\ ALT-L9}/AUC_{(0-168h)\ EYLEA}$

· ALT-L9 또는 아일리아 IVT 후 독성동태 파라미터 매개변수에서 유사한 프로파일을 보였음.

Group	Analyte	Dose (mg/eye)	Day	Statistic	C_{max} (ng/mL)	C_{max}/Dose (kg*ng/mL/mg)	T_{max}[a] (hr)	T_{last}[a] (hr)	AUC_{Tlast} (hr*ng/mL)	$AUC_{0-168hr}$ (hr*ng/mL)	$AUC_{0-168hr}$/Dose (hr*kg*ng/mL/mg)	R[b]	Analyte Ratio[c]
5	ALT-L9	2	1	N	10	10	10	10	10	10	10	NA	NA
				Mean	7650	1910	48	168	998000	998000	249000	NA	1.21
				SD	2000	499	(12 - 72)	(168 - 168)	253000	253000	63100	NA	NA
				CV%	26.1	26.1	NA	NA	25.3	25.3	25.3	NA	NA
5	ALT-L9	2	85	N	10	10	10	10	10	10	10	10	NA
				Mean	6660	1670	NA	168	892000	892000	223000	0.875	1.12
				SD	2190	547	(48 - 168)	(168 - 168)	315000	315000	78700	0.117	NA
				CV%	32.9	32.9	NA	NA	35.3	35.3	35.3	13.4	NA
3	Eylea®	2	1	N	10	10	10	10	10	10	10	NA	NA
				Mean	6950	1740	NA	168	827000	827000	207000	NA	NA
				SD	2570	643	(12 - 72)	(168 - 168)	242000	242000	60400	NA	NA
				CV%	37.0	37.0	NA	NA	29.2	29.2	29.2	NA	NA
3	Eylea®	2	85	N	10	10	10	10	10	10	10	10	NA
				Mean	6350	1590	48	168	799000	799000	200000	0.965	NA
				SD	2170	543	(24 - 72)	(168 - 168)	244000	244000	61100	0.0871	NA
				CV%	34.2	34.2	NA	NA	30.6	30.6	30.6	9.02	NA

· 사이노몰거스 원숭이에서 ALT-L9 또는 아일리아 2mg을 각 눈에 IVT 후 1일차 및 85일차의 평균 혈장 농도-시간 프로파일은 거의 유사하게 겹쳤음.



· ALT-L9 또는 아일리아의 IVT 후 유리체액 내 평균 농도는 각각 238,000ng/mL 및 276,833ng/mL로 유사하였음.

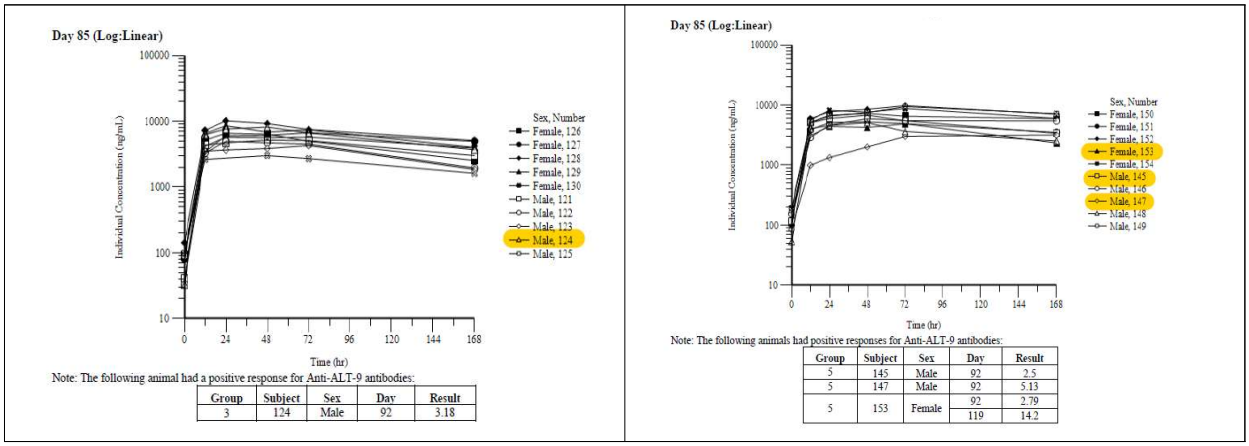
Table I. Mean ALT-L9 and Eylea® Concentration in Vitreous Humor (Males and Females Combined)

Group Number	Treatment	Dose Level (mg/eye)	Interval	Calculation	Concentration (ng/mL)
3	Eylea®	2.0	Terminal	Mean	276,833
				SD	39,716
			Recovery	Mean	2,399
				SD	3,215
5	ALT-L9		Terminal	Mean	238,000
				SD	94,562
			Recovery	Mean	1,695
				SD	697

NA – Not applicable
SD – Standard deviation

- 항약물항체: 항-ALT-L9 항체의 존재는 전신 노출에 영향을 미치지 않았으며, 역가는 2.5에서 14.2 범위였음. 92일째에 항약물항체 양성 반응을 보인 개체 중 ALT-L9 군 1마리(#153)을 제외하고는 모두 회복기의 119일째에 음성 판정을 받았음.

투여 군	ADA 양성	동물번호	92일차(역가)	119일차(역가)
위약	1/12마리	144	양성(1.32)	음성
아일리아 2mg/eye	1/10마리(10%)	124	양성(3.18)	음성
ALT-L9 2mg/eye	3/10마리 (30%)	145	양성(2.5)	음성
		147	양성(5.13)	음성
		153	양성(2.79)	양성(역가14.2)



4.2.3. 유전독성시험 (CTD 4.2.3.3)

- 해당사항 없음

4.2.4. 생식・발생독성시험 (CTD 4.2.3.5)

- 해당사항 없음

4.2.5. 발암성시험 (CTD 4.2.3.4)

- 해당사항 없음

4.2.6. 기타독성시험 (CTD 4.2.3.7)

- 해당사항 없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 동물종의 선택 : 인간과 유사한 표적(VEGF)의 상동성 및 약리활성 측면에서 독성동물 평가종으로서 원숭이 설정이 타당하다고 판단됨. 또한 안구 구조가 인간과 원숭이가 가장 유사함.
- 투여경로의 타당성 : 약물 특성 상 전신 노출도가 매우 낮을 것으로 예상되므로 임상시험 투여 예정 경로(유리체 내 투여)로 독성시험 평가하는 것에 대한 타당성 인정됨.
- 용량 설정 및 투여기간 타당성 : 원숭이 독성시험에서 적용한 안구당 2mg/50㎕는 임상 투여 용량과 동일하며 원숭이의 유리체 부피(약 2mL), 사람의 유리체 부피(약 4mL) 등을 고려했을 때 원숭이에서 독성 평가를 위한 용량 설정은 타당하다고 판단됨. 투여 간격은 동등생물의약품임을 감안 시 대조약인 아일리아가 13주 반복투여 독성시험에서 2mg/eye Q4W로 평가한 점을 고려 시 타당하다고 판단됨.
- 독성평가 결과 : 아일리아군과 ALT-L9 군 간의 명백한 독성 차이를 보이지 않았으며 새로운 독성 프로파일은 관찰되지 않았음.

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

5.1. 약리작용시험 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

- 약리작용시험은 일차 약력학시험에 중점을 두어 평가하였다. ALT-L9과 일본 아일리아 간의 생물학적 활성에서의 잠재적 차이를 평가하기 위해 일련의 시험관 내(in vitro) 시험들이 수행되었음. 토끼에서의 in vivo 약리시험 자료를 통해 ALT-L9과 일본 아일리아의 생물학적 동등성 입증을 뒷받침하였음. 이차 약력학시험 및 안전성 약리시험, 약물 상호작용시험은 수행되지 않았음.

5.2. 효력시험

1) 시험관 내(in vitro)

- ALT-L9와 아일리아 간의 생물학적 특성(VEGF 또는 Fc 관련) 비교를 위한 in vitro 시험을 품질 평가 시 수행하였음**(품질 보고서 참고 필요)**

① VEGF 관련 생물학적 활성 시험

- 표적 단백질: VEGF-A_{110}, VEGF-A_{121}, VEGF-A_{165}, VEGF-A_{189}, VEGF-A_{206}, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, PlGF-1, PlGF-2, Galectin-1
- 시험 방법: ALT-L9와 아일리아의 VEGF 아형 또는 VEGF 관련 리간드 결합능을 평가하기 위해 PathHunter, 중화능시험, 인간 제정맥 혈관내피 세포(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC) 증식 억제 시험, SPR 또는 ELISA 시험을 수행하였음.
- 결과: ALT-L9와 아일리아는 VEGF-A_{110}, VEGF-A_{121}, VEGF-A_{165}, VEGF-A_{189}, VEGF-A_{206}, VEGF-B, PlGF-1, PlGF-2에는 유사하게 결합하나, VEGF-C와 D에는 결합하지 않음. ALT-L9에서 아일리아 대비 Galectin-1에 더 약하게 결합하였음.

② Fc 관련 생물학적 활성 시험

- 표적 단백질: FcγRI, FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRIIIa, FcγRIIIb, FcRn, C1q
- 시험 방법: ALT-L9와 아일리아의 Fc 수용체에의 결합능을 평가하기 위해 SPR 분석을 수행하였으며,

C1q 결합능은 ELISA로 평가되었음. ADCC와 CDC 활성은 표적세포(HUVEC 세포)에 효과기 세포(PBMC 또는 혈청)을 이용하여 평가하였음.

- 결과: ALT-L9와 아일리아는 Fc 수용체 및 C1q에 유사한 결합 친화력을 보였음. ALT-L9은 FcRn에의 결합능에서 배치별 variation을 보였음. ADCC 및 CDC 시험 결과 애플리셉트는 ADCC 및 CDC 활성을 야기하지 않음.

2) 생체 내(in vivo)

- 토끼 맥락막 신생혈관(CNV) 모델에서 ALT-L9와 아일리아의 효력을 비교 평가하였음.

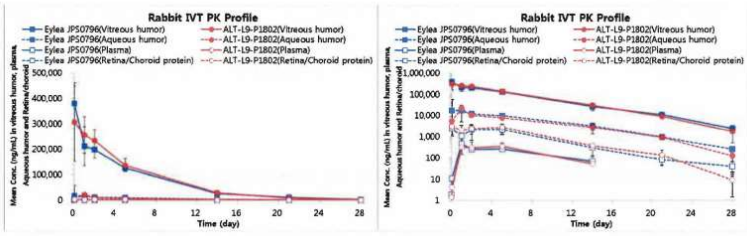
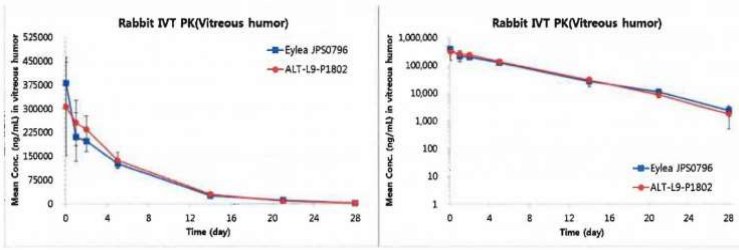
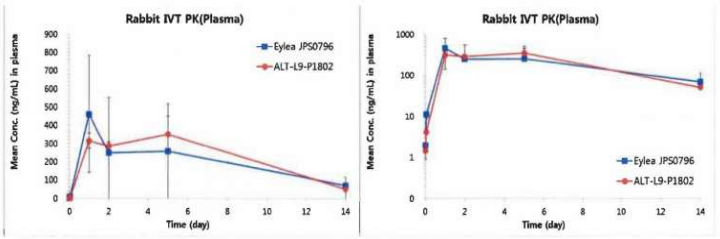
시험 번호	시험동물	시험방법	시험결과
18-KE-193	친칠라 토끼 (n=6)	• 친칠라 토끼 안구에 레이저를 조사하여 맥락막 신생혈관(CNV)를 유발 후 ALT-L9와 아일리아(JPS0796) 500μg/50μl/eye를 IVT로 단회 투여 후 안저 촬영 및 망막 형광 강도 분석을 통한 혈관 신생 억제 효과 평가 - 시험군 **Table 14. CNV study in rabbits** Group / Sex / Number of Animals / Test Article / Target Dose Level (μg/eye) / Target Dose Volume (μL/eye) G1 / M / 6 / Vehicle (No CNV induced) / - / 50 G2 / M / 6 / Vehicle (CNV induced) / - / 50 G3 / M / 6 / ALT-L9 / 500 / 50 G4 / M / 6 / Eylea® / 500 / 50 - CNV 유도일에 단회 투여 후, 0, 3, 7, 10, 14일에 평가(14일에 부검)	**[토끼 CNV 모델에서 신생혈관억제 효과]** • 투여 후 14일차에 ALT-L9(G3)와 아일리아 투여군(G4)의 형광 강도 수준은 위약군(G2)와 비교하여 유의하게 낮았음($p<0.01$) - 두 투여군 모두 투여 후 3일차부터 위약군 대비 형광 강도 수준이 낮았음. • 전 시험기간 동안 ALT-L9 투여군의 망막 형광 강도 수준은 아일리아 투여군과 유의한 차이를 나타내지 않았음.

5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험) (CTD 4.2.1.2 및 CTD 4.2.1.3)

- 해당없음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

시험 번호	시험동물	시험방법	시험결과
18-KE-192 (non-GLP)	뉴질랜드 화이트 토끼	・단회 IVT 투여 PK 분석 - ALT-L9와 아일리아(JPS0796) 500μg/50μl/eye를 IVT로 양쪽 안구에 단회 투여 후. 혈액 검체 및 표본(안구, 유리체 및 망막)을 투여전(0), 1시간, 1, 2, 5, 14, 21, 28일에 채취하여 농도 측정	・ ALT-L9와 아일리아 IVT 단회 투여 후 혈장 및 안구 조직에서의 약동학적 분포는 유사하였음. - ALT-L9와 아일리아는 모두 유리체액에서 가장 높은 농도가 관찰되었으며, 혈장에서 가장 낮은 농도를 나타냈음.

			Figure 7. PK Profile Summary (PK Code No. 18-KE-192).  - 유리체액 내 아일리아 대비 ALT-L9의 C_{max}, AUC, CL, V_{ss}의 상대 비율은 0.89~1.08 사이였으며, 유리체액 보다 낮은 농도로 약물이 존재하는 안방수, 망막/맥락막, 혈장 조직에서는 AUC만 0.83~1.24였음. - 유리체액에서의 ALT-L9의 T_{max}는 아일리아 대비 8.67배 높게 확인되었음. - 유리체액에서 ALT-L9의 농도-시간 분포는 아일리아와 거의 일치하였음. **Figure 3. Eylea™ and ALT-L9 Concentration-Time Profile in Vitreous Humor.**  - 혈장에서 ALT-L9의 농도-시간 분포는 큰 variation이 있었으나 아일리아와 유사한 경향을 보임. **Figure 4. Eylea™ and ALT-L9 Concentration-Time Profile in Plasma.** 
2089-026 (GLP)	사이노몰거스 원숭이 (n=5/군)	·반복투여 독성시험에서 PK 분석 - 아일리아와 ALT-L9 2mg/eye 13주 동안 Q4W IVT 투여하고 제1일 및 85일에 투여 전과 투여 후 약 12, 24, 48, 72, 168시간에 혈장을 채취하여 TK 분석	·ALT-L9과 아일리아는 유사한 독성동태 프로파일을 보임**(검토서 4.2.2 참고)** - ALT-L9과 아일리아는 투여 후 168시간까지 정량 가능하며 성별과 상관없는 전신노출 및 국소 노출(유리체액)을 보임. - 사이노몰거스 원숭이에서 ALT-L9 또는 아일리아 2mg을 각 눈에 IVT 후 1일차 및 85일차의 평균 혈장 농도-시간 프로파일은 거의 유사하게 겹쳤음 ·ALT-L9은 아일리아 및 위약 투여 대비 높은 빈도의 ADA 발생률을 보였으나, 노출 및 안전성에 미치는 영향은 없었음.
2089-027 (non-GLP)	더치벨티드 토끼	·조직 분포: SPECT/CT 영상 검사 및 평면 신티그래피로 방사능 농도 측정 - 방사선(iodine 125) 표지된 [^{125}I]ALT-L9와 [^{125}I] 아일리아 2mg/eye IVT 투여 후 6시간, 1, 3, 8,	· 투여 후 8일까지 모든 시점에서 ALT-L9과 아일리아의 혈장 노출량은 유사하였으나, 15일에서 아일리아 투여군에서 205번 개체의 내안구염 발생에 따른 혈장 노출량이 가파른 감소가 관찰되었음. 29일에 최종 혈중 농도는 서로 유사하였음. · 유리체액에서 ALT-L9과 아일리아의 청소율은 유사하였음.

		15, 29일에 부검하여 혈액 및 안구 조직(안구방수, 유리체액, 모양체, 수정체, 망막/맥락막, 공막) 채취하여 방사능 농도 분석	
[대사에 관한 시험] · 연구되지 않았음.			
[배설에 관한 시험] · 연구되지 않았음. - 일반적으로 IgG 항체는 주로 리소좀 단백질 분해에 의해 분해되고 극히 소량만이 소변이나 담즙으로 배설됨.			

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 단계적 접근방식에 따라 품질 평가 및 in vitro 1차 효력시험에서 ALT-L9과 비임상시험에서 사용된 JP-아일리아 및 EU-아일리아의 동등성을 입증하였으므로 독성시험 자료는 면제 가능하며, 작용기전은 동일성 및 in vitro 1차 시험에서 약리학적 유사성이 입증됨에 따라 in vivo 약리시험 자료는 면제 가능함.
- 효력시험
  - ALT-L9과 아일리아 간의 생물학적 활성의 유사성은 VEGF 및 PlGF 결합력 비교 시험, ALT-L9 의 VEGF-A_{165} 중화 활성 시험, Fc 매개 활성에 대한 비교 시험을 통해 평가하였음(상세 내용은 품질 검토서 참조 필요)
  - 토끼 안구에 레이저를 조사하여 유발한 CNV 모델에서 ALT-L9과 아일리아 간의 유사한 CNV 억제 효과를 확인하였음. 다만, CNV 모델에서의 효력 시험 결과는 임상에서 비교평가한 EU-아일리아가 아닌 JP-아일리아 배치였으며, 자료 분석 결과 중 일부 오류에 따라 참고자료로만 활용가능하다고 판단됨.
- ADME
  - 토끼에서의 단회투여 PK 및 사이노몰거스 원숭이에서 반복투여 TK 결과 혈장 및 유리체액에서 AUC로 평가한 ALT-L9과 아일리아의 노출은 유사하였으며, 특히 유리체액에서는 C_{max}, AUC에서 모두 유사한 PK 프로파일을 보였음.
  - ALT-L9과 아일리아는 모두 유리체액에서 가장 높은 농도가 관찰되었으며, 혈장에서 가장 낮은 농도를 나타냈음.

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 의약품 품목허가 임상시험에 대한 실태조사를 수행하였으며, 후속조치사항 검토 후 적합함이 확인되었음. 또한 EMA 허가(2025.09.15.) 시 제출한 자료제출증명서를 제출하였음.

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상 1상 1건, 2상 0건, 3상 1건 제출
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 ALT-L9-03임

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 임상 1상에서 혈장 내 ALT-L9과 아일리아 농도 및 ADA 검출을 위한 생체시료분석법이 개발 및 밸리데이션되었으며 3상 임상시험에서 혈장 내 ALT-L9과 아일리아 농도, ADA 및 중화항체 검출을 위한 분석법의 개발 및 밸리데이션 자료가 제출되었음.

분석대상	분석방법	보고서 번호	matrix	평가항목	주요결과
ALT-L9, 아일리아	MSD ECL	S19079	인간 혈청	정밀성, 정확성, 희석 직선성, hook effect, 안정성, 선택성	LLOQ : 1ng/mL ULOQ : 100ng/mL
		Project 217244BBCT		정밀성, 정확성, 희석 직선성, hook effect, 안정성, 특이성, 선택성(matrix, hemolysis, lipemia), hook effect, target interference	LLOQ : 5ng/mL ULOQ : 100ng/mL
ADAs	ECL	S19081	인간 혈청	cut point, 민감도, 정밀성, 안정성	민감도 ALT-L9: 24.5ng/mL 아일리아 : 0.0985ng/mL
		Project 217245BBCY		cut point, 민감도, 정밀성, 안정성, 약물내성, 선택성(matrix, hemolysis, lipemia), hook effect, target interference	민감도 ALT-L9: 51.103ng/mL 아일리아: 52.580ng/mL 약물내성: 5000ng/mL
NAbs	MSD ECL	Project 217246BBDB	인간 혈청	cut point, 민감도, 정밀성, 안정성, 약물내성, 선택성 (matrix, hemolysis, lipemic), hook effect, 특이성	민감도: 155.015ng/mL 약물내성: 5000ng/mL

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

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

시험 번호	디자인	시험 대상자	투여방법, 기간	PK/PD 평가변수(%GCV)			시험결과
				C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-28d} (day·ng/mL)	T_{max} (일)	
ALT-L9-01	제1상, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 평행군, 다기관 임상시험	50세 이상 wAMD 환자	ALT-L9 단안에 2mg IVT 투여, 8주까지 Q4W 3회투여	39.7 (103.2)	465 (28.6)	1.00 (0.13, 7.00)	PK 노출 매개변수(C_{max} 및 AUC_{0-28d})는 치료군 간에 유사했고, 모든 PK 매개변수에 대해 치료군 간에 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았음.
			아일리아주사 단안에 2mg Q4W 3회 IVT 투여	30.6 (42.2)	396 (23.5)	1.00 (1.00, 7.00)	
ALT-L9-03	제3상, 무작위 배정, 이중 눈가림, 활성대조, 평행군, 다기관 임상시험	wAMD 환자	ALT-L9 단안에 2mg Q4W 3회 IVT 투여 후 48주까지 Q8W	2일 C_{max} (ng/mL)		31.2 (123.7)	항정 상태(제58일; 제8주 + 1일)에서 투여 후 24시간에 평균 농도는 치료군 간에 유사했음.
				58일 C_{max} (ng/mL)		50.2 (89.8)	
			아일리아주사 단안에 2mg IVT 투여, 8주까지 Q4W 3회투여 후 48주까지 Q8W	2일 C_{max} (ng/mL)		41.9 (113.2)	
				58일 C_{max} (ng/mL)		54.5 (75.9)	

※ 1상 및 3상 임상시험에 사용된 ALT-L9 및 아일리아 배치 정보

표 2.7.1-1. 제1상 및 제3상에 사용된 ALT-L9(애플리버셉트)와 EYLEA의 배치 정보 요약

Phase of Clinical Study	Test Product — ALT-L9 (Aflibercept)				Reference Medicinal Product — EYLEA			
	Batch Number	Strength	Manufacturer	Expiry Date	Batch Number	Strength	Source Country	Expiry Date
Phase 1	ALT-L9-V1803	40 mg/mL (vial)	Stgen Bio	27 April 2021	KT03B67	40 mg/mL (vial)	EU	February 2021
Phase 3	2100576 (ALT-L9-V2103)	40 mg/mL (vial)	Samsung Biologics	27 April 2023	KT0AKL0	40 mg/mL (PFS)	EU	31 January 2023
					KT0BCJA			30 June 2023
	2101022 (ALT-L9-V2201)			26 July 2024	KT0F0PS			30 April 2024
					KT0J3PP			31 October 2024

약어: EU = European Union, 유럽연합; PFS = pre-filled syringe, 프리필드시린지.

- **(ALT-L9-01)** ≥50세인 신생혈관성(습성) 연령 관련 황반변성(wAMD) 환자(계획된 N=30)를 대상으로 한 제1상 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 평행설계 임상시험으로 각 14명씩 ALT-L9과 아일리아주사 투여군으로 무작위배정되어 단안에 2mg 용량을 4주 간격으로 총 3회(8주까지) IVT 주사로 투여받았으며, 투여 전 및 투여 후 혈장 내 ALT-L9 및 아일리아 농도와 ADA 발생여부를 평가하였음. 비구획 PK 분석은 시험약을 최소 1회 투여받은 시험대상자에 대한 혈장 유리(비결합) 애플리버셉트 농도-시간 자료에 대해 수행되었음. 계산된 단회 투여 혈장 PK 매개변수에는 C_{max}, T_{max}, AUC_{0-28d}, AUC_{inf}, $t_{1/2}$, CL/F, V_d/F가 포함되었으며, 독립 t-test가 치료군 간 PK 매개변수를 비교하는데 적용되어 $p \leq 0.05$를 통계적 유의성 기준으로 설정하였음.

  ALT-L9 및 아일리아 1회 투여 후 최고 혈장 노출은 투여 1일 후 발생하였으며, PK 노출 매개변수(C_{max} 및 AUC_{0-28d})는 ALT-L9과 아일리아 투여군 간에 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았음($p>0.05$).

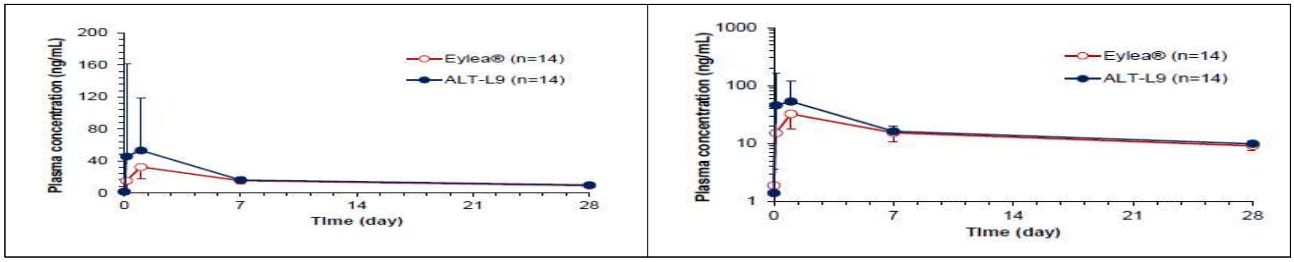
표 49. Average plasma concentration-time data of aflibercept obtained after IVT (intravitreal) injection of Eylea® and ALT-L9, respectively (unit: ng/mL, mean ± SD)

Time (day)	Eylea® (n=14)	ALT-L9 (n=14)
0	1.88 ± 2.65	1.40 ± 2.25
0.125	15.15 ± 15.23	45.57 ± 115.56
1	32.43 ± 14.96	53.15 ± 66.12
7	15.31 ± 4.68	16.19 ± 4.07
28	9.09 ± 1.65	9.88 ± 1.23

표 50. Average pharmacokinetic parameters of aflibercept obtained after IVT injection of Eylea® and ALT-L9

Parameter	Arithmetic mean ± SD		Geometric mean ± geometric SD		p-value
	Eylea®	ALT-L9	Eylea®	ALT-L9	
$t_{1/2}$ (day)	18.9 ± 6.4	19.7 ± 9.9	18.0 ± 1.4	17.6 ± 1.6	0.795
T_{max} (day)	1.4 ± 1.6	1.8 ± 2.2	1.1 ± 1.7	1.1 ± 2.6	0.621
C_{max} (ng/mL)	33.0 ± 14.2	66.1 ± 110.3	30.6 ± 1.5	39.7 ± 2.3	0.277
C_{last} (ng/mL)	9.1 ± 1.6	9.9 ± 1.2	8.9 ± 1.2	9.8 ± 1.1	0.161
AUC_{0-28d} (ng•day/mL)	405.6 ± 84.9	485.4 ± 179.1	396.3 ± 1.3	464.7 ± 1.3	0.144
$AUC_{infinity}$ (ng•day/mL)	658.7 ± 139.1	778.2 ± 182.6	645.1 ± 1.2	760.1 ± 1.2	0.062
Vd/F (L)	84.7 ± 29.2	73.1 ± 27.0	80.6 ± 1.4	67.0 ± 1.6	0.289
CL/F (L/day)	3.2 ± 0.7	2.7 ± 0.6	3.1 ± 1.2	2.6 ± 1.2	0.059

- 투여 후 3시간에 ALT-L9는 아일리아 주사에 비해 더 높은 노출을 보였으며 1일 이후 감소하기 시작하여 7일차에 항정상태에 도달하였음.



ALT-L9의 더 높은 혈장내 농도는 ALT-L9 군의 AUC 매개변수의 1.5~2배, C_{max} 평균값의 11배 높은 노출을 보인 82세 여성 대상자 결과에 의한 것으로 판단됨. 기술 통계에서 해당 대상자를 제외한 결과 ALT-L9와 아일리아의 기하 평균 PK 노출 매개변수가 유사하게 나왔음. 해당 대상자에서 높은 노출이 나타난 이유는 확인되지 않았으나 해당 대상자에서의 이상사례나 임상적으로 유의한 실험실 결과가 나타나지는 않았음.

Table A2-1. Plasma concentration-time data of aflibercept in individual patients obtained after IVT injection of ALT-L9 at a dose of 2 mg (unit: ng/mL) and descriptive statistics

ID	Time (day)				
	0	0.125 (3hr±5mins)	1 (24hr±1hr)	7	28
R01-01	4.97	5.55	12.7	15.5	9.46
R01-04	BLQ	BLQ	9.11	16.8	11.8
R01-06	BLQ	2.55	25.6	14.6	10.5
R01-07	1.21	27.3	28.8	15.9	10.2
R01-09	BLQ	29.3	58.1	14.0	10.1
R01-11	2.30	32.5	68.0	15.9	9.67
R03-01	BLQ	10.4	20.3	17.3	9.43
R03-04	BLQ	29.6	43.7	13.1	9.02
R03-06	5.85	23.8	36.4	17.4	10.2
R03-07	BLQ	2.01	52.2	28.7	11.1
R04-01	BLQ	19.1	42.8	14.8	7.79
R05-01	BLQ	5.10	53.7	12.2	9.09
R05-04	BLQ	445	274	12.3	8.02
R05-06	5.24	5.75	18.4	18.2	12.0
N	14	14	14	14	14
Minimum	0	0	9.11	12.2	7.79
Median	0	14.75	39.6	15.7	9.885
Maximum	5.85	445	274	28.7	12.0
Mean	1.40	45.57	53.15	16.19	9.88
SD	2.25	115.56	66.12	4.07	1.23
CV%	160.71	253.59	124.40	25.14	12.45

SD = Standard Deviation, CV% = coefficient of variance %
Plasma concentration below the lower limit of quantitation (1 ng/mL) (BLQ) or not detected was regarded as "0"

Table A2-2. Plasma concentration-time data of aflibercept in individual patients obtained after IVT injection of ALT-L9 at a dose of 2 mg (unit: ng/mL) and descriptive statistics (Excluding Subject R05-04)

ID	Time (day)				
	0	0.125 (3hr±5mins)	1 (24hr±1hr)	7	28
R01-01	4.97	5.55	12.7	15.5	9.46
R01-04	BLQ	BLQ	9.11	16.8	11.8
R01-06	BLQ	2.55	25.6	14.6	10.5
R01-07	1.21	27.3	28.8	15.9	10.2
R01-09	BLQ	29.3	58.1	14.0	10.1
R01-11	2.30	32.5	68.0	15.9	9.67
R03-01	BLQ	10.4	20.3	17.3	9.43
R03-04	BLQ	29.6	43.7	13.1	9.02
R03-06	5.85	23.8	36.4	17.4	10.2
R03-07	BLQ	2.01	52.2	28.7	11.1
R04-01	BLQ	19.1	42.8	14.8	7.79
R05-01	BLQ	5.10	53.7	12.2	9.09
R05-06	5.24	5.75	18.4	18.2	12.0
N	13	13	13	13	13
Minimum	0	0	9.11	12.2	7.79
Median	0	10.4	36.4	15.9	10.1
Maximum	5.85	32.5	68	28.7	12.0
Mean	1.51	14.84	36.14	16.49	10.03
SD	2.30	12.29	18.65	4.06	1.16
CV%	153.02	82.79	51.62	24.62	11.58

SD = Standard Deviation, CV% = coefficient of variance %
Plasma concentration below the lower limit of quantitation (1 ng/mL) (BLQ) or not detected was regarded as "0"

Table A4-1. Pharmacokinetic parameters of aflibercept in individual patients obtained after IVT injection of ALT-L9 at a dose of 2 mg and descriptive statistics

ID	$t_{1/2}$ (day)	T_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	C_{last} (ng/mL)	AUC_{0-28} (ng·day/mL)	$AUC_{infinity}$ (ng·day/mL)	Vd/F (L)	CL/F (L/day)
R01-01	29.48	7.00	15.50	9.46	350.12	752.46	113.04	2.66
R01-04	41.20	7.00	16.80	11.80	378.93	1080.36	110.04	1.85
R01-06	24.33	1.00	25.60	10.50	391.19	759.79	92.41	2.63
R01-07	20.43	1.00	28.80	10.20	426.25	726.92	81.10	2.75
R01-09	13.35	1.00	58.10	10.10	476.83	671.29	57.36	2.98
R01-11	11.64	1.00	68.00	9.67	524.34	686.71	48.90	2.91
R03-01	24.30	1.00	20.30	9.43	399.00	729.56	96.10	2.74
R03-04	14.50	1.00	43.70	9.02	415.92	604.55	69.18	3.31
R03-06	16.72	1.00	36.40	10.20	465.74	711.80	67.78	2.81
R03-07	12.79	1.00	52.20	11.10	648.63	853.51	43.25	2.34
R04-01	12.69	1.00	42.80	7.79	415.86	558.53	65.58	3.58
R05-01	13.26	1.00	53.70	9.09	416.01	589.93	64.87	3.39
R05-04	6.80	0.13	445.00	8.02	1052.46	1131.13	17.34	1.77
R05-06	34.95	1.00	18.40	12.00	433.65	1038.67	97.08	1.93
N	14	14	14	14	14	14	14	14
Arithmetic mean	19.7	1.8	66.1	9.9	485.4	778.2	73.1	2.7
SD	9.9	2.2	110.3	1.2	179.1	182.6	27.0	0.6
CV%	50.24	123.56	166.96	12.52	36.89	23.46	36.96	20.84
Minimum	6.80	0.13	15.50	7.79	350.12	558.53	17.34	1.77
Median	15.61	1.00	39.60	9.89	421.13	728.24	68.48	2.75
Maximum	41.20	7.00	445.00	12.00	1052.46	1131.13	113.04	3.58
Geometric mean	17.6	1.1	39.7	9.8	464.7	760.1	67.0	2.6
Geometric SD	1.6	2.6	2.3	1.1	1.3	1.2	1.6	1.2
Geometric CV%	52.57	120.52	103.18	12.71	28.55	22.43	51.62	22.43
Lower 95% CI of Geometric mean	13.26	0.6633	24.27	9.12	395.3	668.8	50.58	2.316
Upper 95% CI of Geometric mean	23.46	1.964	64.89	10.56	546.2	863.8	88.67	2.99

SD = Standard Deviation, CV% = coefficient of variance %, CI = confidence interval

Table A4-2. Pharmacokinetic parameters of aflibercept in individual patients obtained after IVT injection of ALT-L9 at a dose of 2 mg and descriptive statistics (Excluding Subject R05-04)

ID	$t_{1/2}$ (day)	T_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	C_{last} (ng/mL)	AUC_{0-28} (ng·day/mL)	$AUC_{infinity}$ (ng·day/mL)	Vd/F (L)	CL/F (L/day)
R01-01	29.48	7.00	15.50	9.46	350.12	752.46	113.04	2.66
R01-04	41.20	7.00	16.80	11.80	378.93	1080.36	110.04	1.85
R01-06	24.33	1.00	25.60	10.50	391.19	759.79	92.41	2.63
R01-07	20.43	1.00	28.80	10.20	426.25	726.92	81.10	2.75
R01-09	13.35	1.00	58.10	10.10	476.83	671.29	57.36	2.98
R01-11	11.64	1.00	68.00	9.67	524.34	686.71	48.90	2.91
R03-01	24.30	1.00	20.30	9.43	399.00	729.56	96.10	2.74
R03-04	14.50	1.00	43.70	9.02	415.92	604.55	69.18	3.31
R03-06	16.72	1.00	36.40	10.20	465.74	711.80	67.78	2.81
R03-07	12.79	1.00	52.20	11.10	648.63	853.51	43.25	2.34
R04-01	12.69	1.00	42.80	7.79	415.86	558.53	65.58	3.58
R05-01	13.26	1.00	53.70	9.09	416.01	589.93	64.87	3.39
R05-06	34.95	1.00	18.40	12.00	433.65	1038.67	97.08	1.93
N	13	13	13	13	13	13	13	13
Arithmetic mean	20.74	1.92	36.95	10.03	441.73	751.08	77.44	2.76
SD	9.57	2.25	17.53	1.16	76.63	157.93	22.64	0.51
CV%	46.14	117.17	47.45	11.58	17.35	21.03	29.23	18.62
Minimum	11.64	1.00	15.50	7.79	350.12	558.53	43.25	1.85
Median	16.72	1.00	36.40	10.10	416.01	726.92	69.18	2.75
Maximum	41.20	7.00	68.00	12.00	648.63	1080.36	113.04	3.58
Geometric mean	18.98	1.35	32.95	9.97	436.37	737.16	74.31	2.71
Geometric SD	1.53	2.08	1.67	1.12	1.17	1.22	1.35	1.22
Geometric CV%	44.78	84.01	54.62	11.74	15.88	19.94	31.06	19.94
Lower 95% CI of Geometric mean	14.66	0.8674	24.2	9.29	396.7	654.3	61.85	2.408
Upper 95% CI of Geometric mean	24.58	2.098	44.88	10.7	480	830.6	89.26	3.056

SD = Standard Deviation, CV% = coefficient of variance %, CI = confidence interval

- ALT-L9과 아일리아 투여군 모두에서 투여 전 및 12주에 ADA 양성인 대상자는 없었음.

• **(ALT-L9-03)** ≥50세인 신생혈관성(습성) 연령 관련 황반변성(wAMD) 치료 경험이 없는 환자(계획된 N=410)를 대상으로 한 제3상 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 평행설계 다기관 임상시험으로 ALT-L9과 아일리아주사 투여군으로 각각 216명, 215명 무작위배정 되어 단안에 2mg 용량을 처음 3회는 4주 간격(1일, 4주, 8주)으로, 이후에는 8주 간격(16, 24, 32, 40, 48주)으로 IVT 주사로 투여받았으며, PK 분석군(ALT-L9군 25명, 아일리아주사군 21명)에서 투여 전 및 투여 후 혈장 내 ALT-L9 및 아일리아 농도와 ADA 발생여부를 평가하였음. ALT-L9 및 아일리아 투여 전, 투여 후 1일, 58일(제8주 + 1일)에서 평균 애플리버셉트 농도는 평가되었으며 시점별 혈장 농도 데이터는 % BLQ, 산술평균, SD, CV%, 기하평균 및 CV%, 최소값, 중간값 및 최대값의 기술통계로 요약되었음.

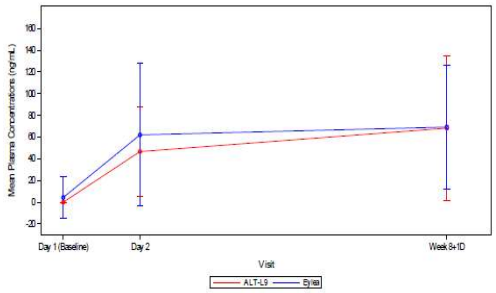
첫 번째 투여 후 1일차에 혈장 내 ALT-L9 및 아일리아의 농도는 가장 높았으며, 아일리아 투여군에 비해 ALT-L9 투여군에서 약간 낮은 농도를 보였으며 3번째 투여(58일)에서는 두 투여군에서 모두 항정상태로 유사하였음. 시험자 간의 변동성은 모든 투여군에서 높았음. 아시아 태평양 지역의 경우 두 군 간의 차이가 났으나 대상자 수가 너무 적어 유의미한 결과로 보기 어려움.

Table 32 Summary of Aflibercept Plasma Concentrations (ng/mL) (Pharmacokinetic Set)

Geographic Region	Visit	Statistic	ALT-L9 (N=25)	Eylea (N=21)
Overall	Day 1 (Baseline)	n	23	20
		GM (Geometric CV%)	- (-)	87.050 (-)
	Day 2	n	25	21
		GM (Geometric CV%)	31.201 (123.7)	41.865 (113.2)
	Week 8 + 1 D	n	25	19
		GM (Geometric CV%)	50.232 (89.8)	54.466 (75.9)
Europe	Day 1 (Baseline)	n	20	16
		GM (Geometric CV%)	- (-)	- (-)
	Day 2	n	22	17
		GM (Geometric CV%)	33.188 (125.7)	33.026 (88.0)
	Week 8 + 1 D	n	22	15
		GM (Geometric CV%)	49.596 (69.8)	44.229 (55.2)
Asia Pacific	Day 1 (Baseline)	n	3	4
		GM (Geometric CV%)	- (-)	87.050 (-)
	Day 2	n	3	4
		GM (Geometric CV%)	19.842 (114.1)	114.701 (107.2)
	Week 8 + 1 D	n	3	4
		GM (Geometric CV%)	55.151 (417.4)	118.895 (76.5)

Abbreviations: BLQ, below the lower limit of quantification (<5.00 ng/mL); CV, coefficient of variation; D, day; GM, geometric mean; N, number of subjects in the Pharmacokinetic Set for each treatment group; n, number of subjects with available data.
Note: Concentration values BLQ were treated as zero in the summary statistics and were not included in the calculation of GM and geometric CV%. Geometric CV% = sqrt(exp(s^2) − 1), in %, where s is the SD of the log-transformed data.
Source: Table 14.2.3.1.1

Figure 8 Plasma Concentrations – Mean Values Over Time (Linear Scale) (Pharmacokinetic Set)

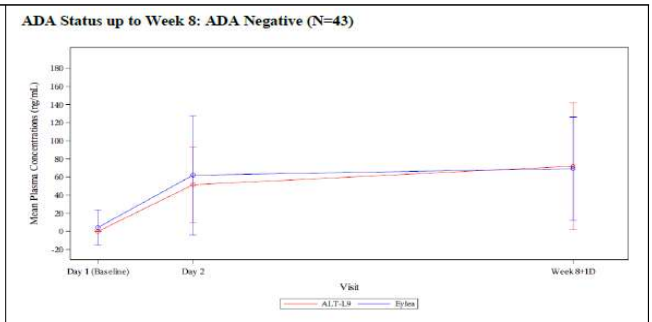


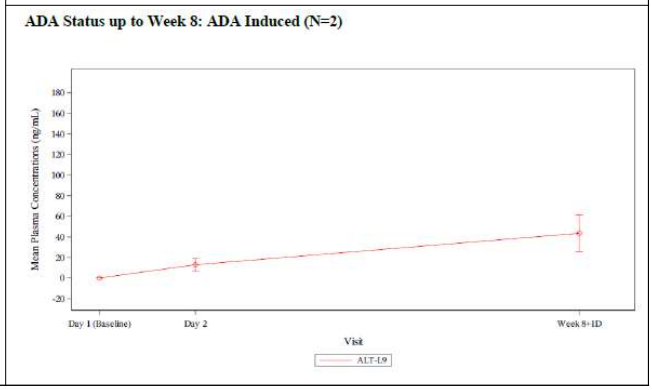
PK 분석군에서 8주까지의 ADA 상태를 평가한 결과, 아일리아 투여군에서는 모든 대상자가 8주까지 ADA 음성이었으나, ALT-L9 투여군에서는 3명(12%)에서 8주까지 ADA 양성을 보였음. ADA 양성 대상자는 모두 ADA 역가가 ≤ 10이었으며 중화항체에 대해서 모두 양성을 보였음.

- ADA 양성 대상자에서 항정상태에서의 ALT-L9의 혈장 내 농도는 ADA 음성 대상자와 유의미한 차이를 보이지 않았음.

Table 33 Summary of Aflibercept Plasma Concentrations (ng/mL) by Antidrug Antibody Status up to Week 8 (Pharmacokinetic Set)

ADA Status	Visit	Scheduled Time point	Statistic	ALT-L9 (N=25)	Eylea (N=21)
ADA negative	Day 1 (Baseline)	Predose	n	20	20
			GM (Geometric CV%)	- (-)	87.050 (-)
	Day 2	24 hours (±2 hours)	n	22	21
			GM (Geometric CV%)	36.334 (114.5)	41.865 (113.2)
	Week 8 + 1 D	24 hours (±2 hours)	n	22	19
			GM (Geometric CV%)	52.045 (96.1)	54.466 (75.9)
ADA induced	Day 1 (Baseline)	Predose	n	2	0
			GM (Geometric CV%)	- (-)	NC
	Day 2	24 hours (±2 hours)	n	2	0
			GM (Geometric CV%)	12.094 (54.3)	NC
	Week 8 + 1 D	24 hours (±2 hours)	n	2	0
			GM (Geometric CV%)	41.706 (43.8)	NC
ADA boosted	No records for this category				
ADA positive without boosted	Day 1 (Baseline)	Predose	n	1	0
			GM (Geometric CV%)	- (-)	NC
	Day 2	24 hours (±2 hours)	n	1	0
			GM (Geometric CV%)	7.280 (-)	NC
	Week 8 + 1 D	24 hours (±2 hours)	n	1	0
			GM (Geometric CV%)	33.400 (-)	NC





- 안전성 분석군에서 ADA 및 중화항체를 확인한 결과 전반적으로 ADA 양성 및 중화항체 양성 비율은 유사하였음. ALT-L9 군에서 52주차에 4명의 피험자에서 ADA 역가 20이 보고되었으며, 아일리아 투여군에서는 8주차, 32주차, 52주차에 각 1명의 대상자에서 ADA 역가 20이 보고되었음. ADA 양성인 대상자에서의 안구내 염증 이상사례 발생률은 아일리아 투여군에서만 보고(8주, 16주, 32주, 52주차 각 1명)되었고 ALT-L9 투여군에서는 보고되지 않았음.

Table 34 Summary of Antidrug Antibody and Neutralizing Antibody Status by Visit (Safety Analysis Set)

Parameter	Visit	Statistics	ALT-L9 (N=216)	Eylea (N=215)	Overall (N=431)
ADA	Baseline	n	216	213	429
		Negative, n (%)	214 (99.1)	211 (99.1)	425 (99.1)
		Positive, n (%)	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (0.9)
ADA status up to Week 4	Week 4	n	216	215	431
		ADA negative, n (%)	206 (95.4)	208 (96.7)	414 (96.1)
		ADA induced, n (%)	6 (2.8)	5 (2.3)	11 (2.6)
		ADA boosted, n (%)	0	0	0
		ADA positive without boosted, n (%)	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (0.9)
		Missing[a], n (%)	2 (0.9)	0	2 (0.5)
ADA status up to Week 8	Week 8	n	216	215	431
		ADA negative, n (%)	166 (76.9)	163 (75.8)	329 (76.3)
		ADA induced, n (%)	46 (21.3)	50 (23.3)	96 (22.3)
		ADA boosted, n (%)	0	0	0
		ADA positive without boosted, n (%)	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (0.9)
		Missing[a], n (%)	2 (0.9)	0	2 (0.5)
ADA status up to Week 16	Week 16	n	216	215	431
		ADA negative, n (%)	165 (76.4)	160 (74.4)	325 (75.4)
		ADA induced, n (%)	47 (21.8)	53 (24.7)	100 (23.2)
		ADA boosted, n (%)	0	0	0
		ADA positive without boosted, n (%)	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (0.9)
		Missing[a], n (%)	2 (0.9)	0	2 (0.5)
ADA status up to Week 32	Week 32	n	216	215	431
		ADA negative, n (%)	162 (75.0)	157 (73.0)	319 (74.0)
		ADA induced, n (%)	50 (23.1)	56 (26.0)	106 (24.6)
		ADA boosted, n (%)	0	1 (0.5)	1 (0.2)
		ADA positive without boosted, n (%)	2 (0.9)	1 (0.5)	3 (0.7)
		Missing[a], n (%)	2 (0.9)	0	2 (0.5)
ADA status up to Week 52	Week 52	n	216	215	431
		ADA negative, n (%)	156 (72.2)	148 (68.8)	304 (70.5)
		ADA induced, n (%)	56 (25.9)	65 (30.2)	121 (28.1)
		ADA boosted, n (%)	0	1 (0.5)	1 (0.2)
		ADA positive without boosted, n (%)	2 (0.9)	1 (0.5)	3 (0.7)
		Missing[a], n (%)	2 (0.9)	0	2 (0.5)
NAb[b]	Baseline	n	2	2	4
		Positive, n (%)	0	0	0
		Negative, n (%)	2 (100)	2 (100)	4 (100)
		Proportion of NAb positive (%)[c]	0	0	0
	Week 4	n	8	6	14
		Positive, n (%)	8 (100)	6 (100)	14 (100)
		Negative, n (%)	0	0	0
		Proportion of NAb positive (%)[c]	3.7	2.8	3.3
	Week 8	n	45	50	95
		Positive, n (%)	45 (100)	50 (100)	95 (100)
		Negative, n (%)	0	0	0
		Proportion of NAb positive (%)[c]	21.1	23.4	22.2
	Week 16	n	5	7	12
		Positive, n (%)	4 (80.0)	7 (100)	11 (91.7)
		Negative, n (%)	1 (20.0)	0	1 (8.3)
		Proportion of NAb positive (%)[c]	1.9	3.3	2.6
	Week 32	n	8	7	15
		Positive, n (%)	7 (87.5)	5 (71.4)	12 (80.0)
		Negative, n (%)	1 (12.5)	2 (28.6)	3 (20.0)
		Proportion of NAb positive (%)[c]	3.4	2.4	2.9
	Week 52	n	16	24	40
		Positive, n (%)	16 (100)	24 (100)	40 (100)
		Negative, n (%)	0	0	0
		Proportion of NAb positive (%)[c]	7.9	11.9	9.9

Table 35 Summary of Antidrug Antibody Titer by Visit (Safety Analysis Set)

Visit	Statistics	ALT-L9 (N=216)	Eylea (N=215)	Overall (N=431)
Baseline	n	2	2	4
	<10, n (%)	0	1 (50.0)	1 (25.0)
	10, n (%)	2 (100)	1 (50.0)	3 (75.0)
	20, n (%)	0	0	0
	40, n (%)	0	0	0
Week 4	n	8	6	14
	<10, n (%)	3 (37.5)	3 (50.0)	6 (42.9)
	10, n (%)	5 (62.5)	3 (50.0)	8 (57.1)
	20, n (%)	0	0	0
	40, n (%)	0	0	0
Week 8	n	45	50	95
	<10, n (%)	18 (40.0)	25 (50.0)	43 (45.3)
	10, n (%)	27 (60.0)	24 (48.0)	51 (53.7)
	20, n (%)	0	1 (2.0)	1 (1.1)
	40, n (%)	0	0	0
Week 16	n	5	7	12
	<10, n (%)	2 (40.0)	4 (57.1)	6 (50.0)
	10, n (%)	3 (60.0)	3 (42.9)	6 (50.0)
	20, n (%)	0	0	0
	40, n (%)	0	0	0
Week 32	n	8	7	15
	<10, n (%)	1 (12.5)	3 (42.9)	4 (26.7)
	10, n (%)	7 (87.5)	2 (28.6)	9 (60.0)
	20, n (%)	0	1 (14.3)	1 (6.7)
	40, n (%)	0	1 (14.3)	1 (6.7)
Week 52	n	16	24	40
	<10, n (%)	4 (25.0)	5 (20.8)	9 (22.5)
	10, n (%)	8 (50.0)	18 (75.0)	26 (65.0)
	20, n (%)	4 (25.0)	1 (4.2)	5 (12.5)
	40, n (%)	0	0	0

Abbreviations: N, number of subjects in the Safety Analysis Set for each treatment group; n, number of subjects with available data.
Note: Percentage was based on the number of subjects with available data at each visit.
Source: Table 14.2.5.1.1

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

시험 번호	임상시험 디자인	투여용량 투여기간	유효성 평가항목	평가결과
ALT-L9-01	제1상, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 평행군, 다기관 임상시험	ALT-L9 단안에 2mg IVT 투여, 8주까지 Q4W 3회투여 아일리아주사 단안에 2mg IVT 투여, 8주까지 Q4W 3회투여	· **일차**: 베이스라인 대비 12주 투여 종료 시점의 BCVA 변화량 · **이차** 1) 베이스라인 대비 각 평가 시점(1일, 7일, 4주, 8주 및 16주)에서의 BCVA의 변화량 2) 베이스라인 대비 각 평가 시점(1일, 7일, 4주, 8주, 12주 및 16주)에서의 중심 망막 두께 변화량 3) 베이스라인 대비 각 평가 시점(1일, 7일, 4주, 8주, 12주 및 16주)에서의 망막하액 그리고/또는 망막내액의 비율 4) 스크리닝 시점 대비 12주 시점에서의 맥락막 혈관신생 병변 부위의 변화의 비율	· **일차**: 베이스라인 대비 12주차의 BCVA 변화에서 두 군 모두 통계적으로 유의하게 증가(ALT-L9군 3.50±5.24, 아일리아군 2.86±9.69) 하였으나 두 군간의 차이는 통계적 유의성이 없었음. · **이차**: 두 군 모두 시간 경과에 따른 임상적 유의성을 보였음.
ALT-L9-03	제3상, 무작위 배정,	ALT-L9 단안에 2mg Q4W 3회 IVT 투여 후	· **일차**: ETDRS 문자 점수로 측정한 제8주 BCVA의 베이스라인 대비 변화	· **일차**: 베이스라인 대비 8주차의 BCVA 변화에서

	이중 눈가림, 활성대조, 평행군, 다기관 임상시험	48주까지 Q8W 아일리아주사 단안에 2mg IVT 투여, 8주까지 Q4W 3회투여 후 48주까지 Q8W	· **이차** 1) ETDRS 프로토콜을 사용하여 제52주까지 시간 경과에 따른 시험안 BCVA 문자 점수의 베이스라인 대비 변화 2) 베이스라인과 비교해 제52주까지 시간 경과에 따라 시험안 BCVA 문자 점수의 최소 5, 10 또는 15자 손실 또는 증가를 보인 시험대상자 비율 3) SD-OCT로 측정하여 4주 및 52주까지 시간 경과에 따른 베이스라인 대비 CST 변화 4) SD-OCT로 측정하여 베이스라인 대비 4주, 52주까지 시간 경과에 따라 망막내 또는 망막하 액체가 존재하는 대상자 비율 5) 시간 경과에 따른 베이스라인 대비 CNV 영역 크기(FA 측정) 6) 시간 경과에 따른 베이스라인 대비 CNV 누출 발생 비율(FA 측정)	사전에 정의된 동등성 한계(90% CI ±3.49자)를 만족하였음.(ALT-L9군 5.771자 아일리아군 7.863자) · **이차**: 두 군 모두 시간 경과에 따라 유사한 임상적 유의성을 보였음.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

(ALT-L9-03) **신생혈관성 연령 관련 황반변성 환자를 대상으로 ALT-L9의 유효성과 안전성을 EYLEA®와 비교 평가하기 위한 무작위배정, 제3상, 이중 눈가림, 평행군, 다기관 임상시험(ALTERA)**

1) 임상시험설계

- 시험목적
  - (1차) wAMD 환자 대상으로 ALT-L9과 아일리아의 BCVA 시력 개선 효과의 동등성 평가
  - (2차) wAMD 환자 대상으로 ALT-L9과 아일리아의 유효성, 안전성 및 면역원성 평가

- 대상질환 및 시험대상자 수
  - 50세 이상 남성 또는 여성으로 시험안에서 AMD에 이차적인 새로 진단된, 치료 무경험, 활동성 중심와하 또는 중심와연접 CNV 병변이 확인된 대상자(CRC 확인)
  - 주요 선정기준
    - 스크리닝 시 및 무작위배정 전 제1일에 ETDRS 문자 차트(ETDRS ≤73자 및 ≥34자)를 이용한 시험안의 BCVA가 20/40~20/200(양쪽 경계 포함)
    - 시험안의 전체 병변 면적(혈액, 흉터, 혈관신생 포함)이 시신경유두 면적의 ≤9.0배(≤22.86 mm^2)임이 FA로 평가되고 무작위 배정 전 CRC에 의해 확인됨
    - 무작위배정 전 CRC에 의해 확인된 CNV 면적이 시험안 전체 병변 면적의 ≥50%
  - 주요 제외 기준
    - 시험안의 wAMD에 대해 이전에 안구치료/수술(황반 레이저 또는 광역학요법 포함)을 받은 경우
    - 시험안에서 이전에 IVT 항-VEGF 치료(예: 베바시주맙, 애플리버셉트, 라니비주맙 또는 브롤루시주맙)를 받은 경우
    - FA로 평가되고 CRC에 의해 확인된 시험안의 망막하 또는 망막내 출혈이 전체 병변 면적의 50% 이상을 침범하거나 중심와를 침범한 경우 크기가 시신경유두 면적의 ≥1배(≥2.54 mm^2)인 경우
    - 시험안의 중심와하 섬유화 또는 위축이 FA로 평가되고 CRC에 의해 확인된 경우
    - 시험안의 전체 병변 크기의 50%를 초과하는 섬유화가 FA로 평가되고 CRC에 의해 확인된 경우
    - FA 또는 SD-OCT로 평가되고 CRC에 의해 확인된 시험 안의 황반을 침범한 망막색소상피 파열이 있는 경우
  - 시험대상자 수: 431명(ALT-L9군 216명, 아일리아군 215명)
    - 431명 등록 및 ITT군(유효성 분석군), 안전성 분석군에 포함

Table 13 Subjects Excluded From the Analysis Sets and Reasons (ITT Set)

	ALT-L9 (N=216) n (%)	Eylea (N=215) n (%)	Overall (N=431) n (%)
Subjects excluded from SAF	0	0	0
Subjects excluded from PPS	13 (6.0)	9 (4.2)	22 (5.1)
Reason for exclusion			
Administered out of ±7-day window at Week 4 affecting efficacy up to and including Week 8 in the study eye	4 (1.9)	2 (0.9)	6 (1.4)
Administered out of ±7-day window at Week 4 and BCVA assessment out of ±7-day window at Week 8 affecting efficacy up to and including Week 8 in the study eye	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
BCVA assessment out of ±7-day window at Week 8 affecting efficacy up to and including Week 8 in the study eye	1 (0.5)	2 (0.9)	3 (0.7)
BCVA at Week 8 was performed by incorrect procedure affecting efficacy up to and including Week 8 in study eye	1 (0.5)	0	1 (0.2)
BCVA at Week 8 was performed with expired bulbs affecting efficacy up to and including Week 8 in the study eye	0	1 (0.5)	1 (0.2)
Major PD of IC/EC affecting efficacy up to and including Week 8 in the study eye.	2 (0.9)	0	2 (0.5)
Major PD of IC/EC affecting efficacy up to and including Week 8 in study eye. Prohibited medication use before Week 8 affecting efficacy up to and including Week 8 in the study eye	0	1 (0.5)	1 (0.2)
Missed dose before Week 8, no postbaseline BCVA data available at both Week 4 and Week 8	2 (0.9)	0	2 (0.5)
Prohibited medication use before Week 8 affecting efficacy up to and including Week 8 in the study eye	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (0.9)
Subjects signed PK consent[a]	26	23	70
Subjects included in the PK Set	25 (96.2)	21 (91.3)	46 (65.7)
Subjects excluded from the PK Set	1 (3.8)	2 (8.7)	24 (34.3)
Reason for exclusion			
No sample collected	1 (3.8)	2 (8.7)	3 (4.3)
Screen failure	0	0	21 (30.0)

Abbreviations: BCVA, best-corrected visual acuity; EC, exclusion criteria; IC, inclusion criteria; ICF, informed consent form; ITT, Intent-to-Treat; N, number of subjects in the ITT Set for each treatment group; n, number of subjects with available data; PD, protocol deviation; PK, pharmacokinetic; PPS, Per-Protocol Set; SAF, Safety Analysis Set.
Note: Percentage was calculated as n/N × 100.
a. Number of subjects and percentage were calculated based on all subjects who signed the ICF and PK consent, regardless of randomization.
Source: Table 14.1.1.2

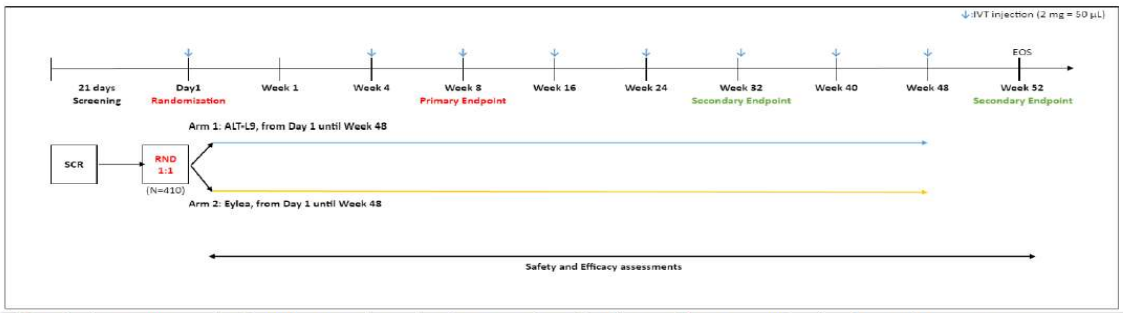
Table 14 Analysis Set Status by Region and Country (Enrolled Set)

Region Country	Enrolled Set[a] N=642	SAF[b] Na=216/ Ne=215	ITT Set[c] Na=216/ Ne=215	PPS[d] Na=203/ Ne=206	PKS[e] Na=25/ Ne=21
Overall	642	216/215	216/215	203/206	25/21
Asia Pacific	148	38/34	38/34	34/34	3/4
Japan	82	18/15	18/15	15/15	0/0
Republic of Korea	66	20/19	20/19	19/19	3/4
Europe	494	178/181	178/181	169/172	22/17
Austria	10	5/2	5/2	5/2	1/0
Bulgaria	27	5/11	5/11	5/10	0/0
Czech Republic	75	30/26	30/26	26/25	4/4
Estonia	8	2/4	2/4	2/4	0/0
Hungary	127	46/51	46/51	45/49	0/0
Latvia	46	19/16	19/16	17/14	3/1
Lithuania	11	5/4	5/4	4/4	1/0
Poland	131	46/46	46/46	46/45	11/11
Slovakia	29	12/7	12/7	11/6	1/1
Spain	30	8/14	8/14	8/13	1/0

Abbreviations: BCVA, best-corrected visual acuity; ICF, informed consent form; ITT, Intent-to-Treat; N, number of subjects in enrolled set (screened); Na, number of subjects in ALT-L9 treatment group for each analysis set; Ne, number of subjects in Eylea treatment group for each analysis set; PK, pharmacokinetic; PKS, Pharmacokinetic Set; PPS, Per-Protocol Set; SAF, Safety Analysis Set.
a. The Enrolled Set consists of all individuals who sign the ICF, regardless of randomization.
b. The SAF consists of all randomized subjects who receive at least 1 administration (full or partial) of the study drug. Subjects were analyzed under the treatment actually received.
c. The ITT Set consists of all randomized subjects, irrespective of any deviation from the protocol or premature discontinuation. Subjects were analyzed under the treatment group as initially randomized.
d. The PPS consists of all randomized subjects with at least 1 baseline and postbaseline assessment of BCVA, and for whom there are no major protocol deviations affecting efficacy at Week 8. Subjects were analyzed under the treatment group as randomized.
e. The PKS consists of all subjects in the SAF who have at least 1 blood sample that provided evaluable PK data and additionally do not have fellow eye treatment at any point up to and including a PK assessment. Subjects were analyzed under the treatment actually received.
Source: Table 14.1.1.5

- **산출근거**: 제8주에 아일리아에 대한 SD가 9.5이고, 실제 가정된 치료 차이가 0이고, 알파가 0.025(즉, 양측 95% CI)이고, BCVA 문자 차이에 대한 동등성 범위가 ±3.49자라고 가정하여, **투여군 당 194명의 평가 가능 시험대상자(총 388명)**는 일차 평가변수와 관련하여 ALT-L9 대 아일리아의 유효성 동등성을 확인하기 위한 약 90% 검정력을 제공할 수 있음. FDA의 경우 알파 수준이 0.05(즉, 양측 90% CI 구현)이고 동일한 가정을 유지하면 동일한 표본 크기가 약 95%의 검정력을 제공함. 아일리아의 임상연구(VIEW1, VIEW2, HAWK 및 HARRIER 연구)에 근거하면 연구 종료 시 6.5~7.0%의 중도탈락이 예상됨. 8주차의 1차 유효성 분석의 경우 PPS 분석 요건을 고려 시 최대 5% 탈락율이 가정되어 군당 205명(총 410명)의 피험자가 배정됨. 해당 표본 크기는 PPS의 1차 평가변수에 대한 최소 80% 검정력을 보장함.
- PK 분석군(치료군 당 20명): ALT-L9과 아일리아 SD가 0.52인 경우 실제 가정된 치료 차이가 0이고 알파가 0.025(즉, 양측 95% CI)를 생성하기에 충분한 대상자 크기로 ALT-L9 및 아일리아 농도에 대한 CI 및 기술 통계를 기반으로 통계적 추론 제공에 충분한 표본 크기임(동등성 검증 미수행).

- 시험내용

버전	흐름도
1.0	 약어: EOS, end-of-study(시험 종료); IVT, intravitreal(유리체내); RND, randomization(무작위배정); SCR, screening(스크리닝)
2.0	 Abbreviations: EOS, End-of-Study; IVT, intravitreal; N, number of subjects who were randomized to each treatment group; RND, randomization; SCR, screening.

- 431명의 대상자가 1:1 무작위배정되어 ALT-L9 또는 아일리아를 총 48주간 투여받았으며, 52주차까지 추적관찰되었음.
- 시험약물 및 투여 방법
  - ALT-L9(배치번호: 2100576, 2101022) : 무작위배정 1일, 4주차, 8주차에 Q4W로 한쪽 눈에 2mg IVT 주사 받았으며, 16주차부터 48주차까지 총 5회는 Q8W로 2mg IVT 주사 받았음.
  - 아일리아(배치번호: KT0AKL0, KT0BCJA, KT0F0PS, KT0J3PP) : 무작위배정 1일, 4주차, 8주차에 Q4W로 한쪽 눈에 2mg IVT 주사 받았으며, 16주차부터 48주차까지 총 5회는 Q8W로 2mg IVT 주사 받았음.
- 주요 계획서 변경내용(2022년 9월 28일 프로토콜 v 2.0으로 변경)
  - 평가변수의 평가 시점 중 32주 삭제(아일리아 투여군에서 32주차에 ALT-L9과 아일리아 투여군으로 1:1 무작위배정 계획을 삭제하였음)

● 평가변수

- 일차 평가변수: ETDRS 문자 점수로 측정한 제8주 BCVA의 베이스라인 대비 변화
- 이차 평가변수
  - ETDRS 프로토콜을 사용하여 제52주까지 시간 경과에 따른 시험안 BCVA 문자 점수의 베이스라인 대비 변화
  - 베이스라인과 비교해 제52주까지 시간 경과에 따라 시험안 BCVA 문자 점수의 최소 5, 10 또는 15자 손실을 보인 시험대상자 비율
  - 베이스라인과 비교해 제52주까지 시간 경과에 따라 시험안 BCVA 문자 점수의 최소 5, 10 또는 15자 증가를 보인 시험대상자 비율
  - SD-OCT로 측정하여 4주 및 52주까지 시간 경과에 따른 베이스라인 대비 CST 변화
  - SD-OCT로 측정하여 베이스라인 대비 4주, 52주까지 시간 경과에 따라 망막내 또는 망막하 액체가 존재하는 대상자 비율

• FA로 측정한 시간 경과에 따른 베이스라인 대비 CNV 영역 크기
• FA로 측정한 시간 경과에 따른 베이스라인 대비 CNV 누출 발생 비율

• 통계분석
- 유효성 평가
• 1차 평가변수(ETDRS 레터 점수로 측정한 8주차 BCVA의 베이스라인 대비 변화)에 대한 추정치는 ANOVA 모델을 사용하여 분석되며 투여군(ALT-L9, 아일리아), 등록지역(유럽, 아시아 태평양), 베이스라인 BCVA(<64글자, ≥64글자), 무작위배정에 사용된 선별 CST(<300 micron, ≥300 micron)이 계층화 요인으로 포함됨. 각 치료 그룹의 LSM 추정치, 치료 그룹 간 차이, 각각의 다중 추정 데이터 세트에서 발생한 관련 SD는 Rubin의 규칙을 사용하여 결합되어 차이 주변의 90% 및 95% CI와 함께 치료 차이에 대한 단일 추정치를 제시함. ALT-L9과 아일리아 투여군에서의 8주차 베이스라인 대비 BCVA 변화량 차이가 FDA에서는 양측 90% CI로 제시되었으며 CI가 사전 정의된 ±3.49자 범위에 포함되는 경우 동등성이 확립되었으며 이는 5% 유의수준에서 TOST와 동일하였음. EMA, MFDS, PMDA 및 기타 다른 기관에서는 양측 95% CI가 사전 정의된 ±3.49자 범위에 포함되는 경우 동등성을 입증하며 이는 2.5% 유의수준에서 TOST와 동일하였음.

Table 5 Criterion for Assessment of Similarity

Agency for submission	Estimate of treatment difference	CI for assessment of equivalence	Equivalence margin
FDA	Difference in means	90% ($\alpha = 0.05$)	±3.49 letters
EMA, MFDS, PMDA, and other agencies	Difference in means	95% ($\alpha = 0.025$)	±3.49 letters

Abbreviations: EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; MFDS, Ministry of Food and Drug Safety; PMDA, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency.

※ 참고

<동등성 마진 설정 근거>

아일리아의 임상연구(VIEW1, VIEW2, HAWK 및 HARRIER 연구) 및 라니비주맙 연구(위약 정보 추출 목적)에 근거하여 위약 투여 시 베이스라인 대비 8주차에 평균변화는 -1.0~-2.0으로 확인되었으며 -1.0을 위약 반응으로 가정 시 애플리버셉트와 위약군의 차이는 7.0자로 예상됨. 치료 효과의 50%를 유지하면서 ALT-L9과 아일리아의 유사성을 확인할 수 있는 한계는 ±3.49자임. 문헌에서 제시된 시력의 임상적으로 중요한 최소 차이는 5글자로 ±3.49는 임상적 주요 차이 범위 내에 있으며 위약 대비 최소 50% 효과를 나타낼 수 있음.

• 연속적인 2차 평가변수는 1차 평가변수와 동일한 분석 방법으로 구현하며, 계층화된 평가변수는 CMH 테스트를 사용하여 분석됨.

Table 9 Analyses for Secondary Efficacy Endpoints

Secondary efficacy endpoints	Estimand	Analysis set	Modeling method	Data handling
• Change from baseline in BCVA letter score in the study eye over time up to Week 52 using the ETDRS protocol • Change from baseline in CST in the study eye over time up to Week 4 and Week 52 as measured by SD-OCT • Change from baseline in the total size of the CNV area in the study eye over time up to Week 52 as measured by FA	Primary, secondary, and tertiary	ITT, PPS	ANCOVA	As per data handling of the primary, secondary, and tertiary estimands for the primary efficacy endpoint
• Proportion of subjects with a loss of at least 5, 10, or 15 letters in BCVA letter score in the study eye over time up to Week 52 compared with baseline, using the ETDRS protocol • Proportion of subjects with a gain of at least 5, 10, or 15 letters in BCVA letter score in the study eye over time up to Week 52 compared with baseline, using the ETDRS protocol • Proportion of subjects with existing intraretinal or subretinal fluid in the study eye over time up to Week 4 and Week 52 compared with baseline, as measured by SD-OCT • Proportion of subjects with active CNV leakage in the study eye over time up to Week 52 compared with baseline, as measured by FA	Primary, secondary, and tertiary	ITT, PPS	CMH test	As per data handling of the primary, secondary, and tertiary estimands for the primary efficacy endpoint
• Change from baseline in BCVA letter score in the study eye over time up to Week 52 using the ETDRS protocol	Primary	ITT, PPS	ANCOVA	As per the primary estimand. Additionally imputed the "0" result in BCVA absolute letter score using return-to-baseline MI approach

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; BCVA, best-corrected visual acuity; CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; CNV, choroidal neovascularization; CST, central subfield thickness; ETDRS, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; FA, fluorescein angiography; ITT, Intent-to-Treat; PPS, Per-Protocol Set; SD-OCT, spectral domain-optical coherence tomography.

- 중간분석

• 1차 평가변수와 2차 평가변수에 대한 분석은 모든 대상자가 32주차 방문을 완료하거나 이 방문 전 시험을 중단한 후 데이터베이스 잠금 후 별도의 분석팀에서 중간분석이 수행되었으며, 시험연구자는 눈가림을 유지하였음. 최종 분석은 모든 대상자가 EOS/52주차 방문을 완료하거나 이 방문 전 시험을 중단한 경우 데이터베이스 잠금 후 분석을 수행함.

2) 결과

• 인구학적 특성

- ITT군에서 ALT-L9 투여군과 아일리아 투여군 간의 인구통계학적 특성과 기본 특성은 두 치료군 간에 유사하였음.

• 대상자의 평균 연령(SD)은 74.2세(7.90세)였으며, 여성 비율이 59.9%로 더 높았으며 백인 비율이 83.3%였음. 베이스라인에서 97.4% 대상자는 반대쪽 눈에 대한 치료 경험이 없었으며 BCVA <64자인 대상자가 57.3%로 ≥64자인 경우보다 더 많았고 CST ≥300 micron인 대상자가 64.5%로 CST <300 micron인 대상자보다 많았음. 전체 ITT 군에서 한국인은 ALT-L9군 20명 아일리아군 19명으로 총 39명이 포함되었으며 아시아 태평양 지역에서는 ALT-L9군 38명 아일리아군 34명으로 총 72명(16.7%)가 포함되었음.

• ALT-L9 투여군과 아일리아 투여군 간에 보고된 안구 및 비안구 병력은 두 치료군 간에 유사하였으며 모든 대상자가 베이스라인에서 지속적인 안구 병력이 있었으며, AMD는 100% 보고된 가장 흔한 안구 병력이었으며, 건조 AMD 및 백내장 순으로 가장 흔하게 보고되었음. 전신범주의 병력으로는 고혈압이 가장 높게 보고되었음.

• 이전 약물 사용여부는 두 치료군 간에 비슷하여 ALT-L9군 38%, 아일리아군 35.8%에서 보고되었으며 가장 흔하게 사용된 약물은 플루오레세인 나트륨이었음. 연구 기간 동안 97.7%(421명)에서 병용약물을 복용한 경험이 있었으며, ALT-L9군의 1.9%(4명), 아일리아군의 0.9%(2명)에서 시험안에 대한 후속 약물이 사용되었음.

Table 15 Demographic Characteristics (ITT Set)

	ALT-L9 (N=216)	Eylea (N=215)	Overall (N=431)
Age (year)			
n	216	215	431
Mean (SD)	74.4 (7.83)	73.9 (7.97)	74.2 (7.90)
Median	75.0	75.0	75.0
Min, Max	52, 92	50, 90	50, 92
Age group, n (%)			
<75 years	103 (47.7)	104 (48.4)	207 (48.0)
≥75 years	113 (52.3)	111 (51.6)	224 (52.0)
Sex, n (%)			
Male	84 (38.9)	89 (41.4)	173 (40.1)
Female	132 (61.1)	126 (58.6)	258 (59.9)
Is the subject of childbearing potential? n (%)[a]			
No	132 (100)	126 (100)	258 (100)
Race, n (%)			
White	178 (82.4)	181 (84.2)	359 (83.3)
Asian	38 (17.6)	34 (15.8)	72 (16.7)
Ethnicity, n (%)			
Not Hispanic or Latino	216 (100)	215 (100)	431 (100)
Geographical region and country, n (%)			
Europe	178 (82.4)	181 (84.2)	359 (83.3)
Austria	5 (2.3)	2 (0.9)	7 (1.6)
Bulgaria	5 (2.3)	11 (5.1)	16 (3.7)
Czech Republic	30 (13.9)	26 (12.1)	56 (13.0)
Estonia	2 (0.9)	4 (1.9)	6 (1.4)
Hungary	46 (21.3)	51 (23.7)	97 (22.5)
Latvia	19 (8.8)	16 (7.4)	35 (8.1)
Lithuania	5 (2.3)	4 (1.9)	9 (2.1)
Poland	46 (21.3)	46 (21.4)	92 (21.3)
Slovakia	12 (5.6)	7 (3.3)	19 (4.4)
Spain	8 (3.7)	14 (6.5)	22 (5.1)
Asia Pacific	38 (17.6)	34 (15.8)	72 (16.7)
Japan	18 (8.3)	15 (7.0)	33 (7.7)
Republic of Korea	20 (9.3)	19 (8.8)	39 (9.0)
Height (cm)			
n	216	215	431
Mean (SD)	165.08 (7.931)	165.49 (8.734)	165.29 (8.334)
Median	165.00	165.00	165.00
Min, Max	144.0, 187.0	147.0, 188.0	144.0, 188.0
Weight (kg)			
n	216	215	431
Mean (SD)	75.187 (15.8315)	74.242 (14.5711)	74.715 (15.2055)
Median	73.500	73.000	73.000
Min, Max	38.90, 155.00	42.00, 130.40	38.90, 155.00
BMI (kg/m^2)[b]			
n	216	215	431
Mean (SD)	27.481 (4.8294)	27.054 (4.6254)	27.268 (4.7280)
Median	26.571	26.219	26.400
Min, Max	18.44, 44.32	16.65, 46.38	16.65, 46.38

Abbreviations: BMI, body mass index; ITT, Intent-to-Treat; Max, maximum; Min, minimum; N, number of subjects in the ITT Set for each treatment group; n, number of subjects with available data.
Note: Percentage was based on the number of subjects in the ITT Set.
a. The number and percentage were calculated based on the number of female subjects.
b. BMI (kg/m^2) = Weight (kg)/[Height (m)^2]
Source: Table 14.1.3.1.1

Table 16 Baseline Characteristics (ITT Set)

	ALT-L9 (N=216)	Eylea (N=215)	Overall (N=431)
Study eye, n (%)			
OS	104 (48.1)	119 (55.3)	223 (51.7)
OD	112 (51.9)	96 (44.7)	208 (48.3)
Eye color, n (%)			
Light iris	133 (61.6)	125 (58.1)	258 (59.9)
Dark iris	83 (38.4)	90 (41.9)	173 (40.1)
Fellow eye treatment at baseline, n (%)			
Yes	8 (3.7)	3 (1.4)	11 (2.6)
No	208 (96.3)	212 (98.6)	420 (97.4)
BCVA (letter scores) at baseline, n (%)			
<64 letters	124 (57.4)	123 (57.2)	247 (57.3)
≥64 letters	92 (42.6)	92 (42.8)	184 (42.7)
CST (microns) at screening, n (%)			
<300 microns	77 (35.6)	76 (35.3)	153 (35.5)
≥300 microns	139 (64.4)	139 (64.7)	278 (64.5)

Abbreviations: BCVA, best corrected visual acuity; CST, central subfield thickness; ITT, Intent-to-Treat; N, number of

Table 17 Most Common (Reported in >5% of the Subjects Overall in Category) Ongoing Ocular History at Baseline (Safety Analysis Set)

System organ class Preferred term	ALT-L9 (N=216) n (%)	Eylea (N=215) n (%)	Overall (N=431) n (%)
Subjects with any ongoing ocular history at baseline	216 (100)	215 (100)	431 (100)
Eye disorders	216 (100)	215 (100)	431 (100)
Neovascular age-related macular degeneration	216 (100)	215 (100)	431 (100)
Dry age-related macular degeneration	139 (64.4)	134 (62.3)	273 (63.3)
Cataract	97 (44.9)	96 (44.7)	193 (44.8)
Pseudophakia	81 (37.5)	70 (32.6)	151 (35.0)
Hypermetropia	26 (12.0)	26 (12.1)	52 (12.1)
Astigmatism	26 (12.0)	21 (9.8)	47 (10.9)
Glaucoma	16 (7.4)	11 (5.1)	27 (6.3)
Retinal drusen	13 (6.0)	14 (6.5)	27 (6.3)
Dry eye	13 (6.0)	10 (4.7)	23 (5.3)
Myopia	14 (6.5)	9 (4.2)	23 (5.3)
Cataract nuclear	7 (3.2)	15 (7.0)	22 (5.1)

Table 18 Most Common (Reported in >5% of the Subjects Overall) Prior Medications by ATC Class and Preferred Term (Safety Analysis Set)

ATC class Level 4 Preferred term	ALT-L9 (N=216) n (%)	Eylea (N=215) n (%)	Overall (N=431) n (%)
Subjects with any prior medication	82 (38.0)	77 (35.8)	159 (36.9)
Other diagnostic agents	45 (20.8)	46 (21.4)	91 (21.1)
Fluorescein sodium	31 (14.4)	35 (16.3)	66 (15.3)
Fluorescein	14 (6.5)	11 (5.1)	25 (5.8)
Indocyanine green	14 (6.5)	11 (5.1)	25 (5.8)

Abbreviations: ATC; anatomical therapeutic chemical; N, number of subjects in the Safety Analysis Set for each treatment group; n, number of subjects with available data.
Notes: Percentage was based on the number of subjects in the Safety Analysis Set. Medications were coded using the World Health Organization Drug Dictionary Version Global-B3/202309. Medications that started and stopped before start of the first dose of the study treatment were considered prior medications. For each subject, multiple records of the same medication were counted only once within each preferred term level. The medication used on both eyes was counted twice, once each for the study eye and fellow eye.
Source: Table 14.1.4.1

- **임상시험용 의약품 정보**

	Preparations to be administered	
	ALT-L9	**Eylea**
Manufacturer	Samsung Biologics (investigational drug product manufacturer [filling and sealing] and release/stability test) DM Bio Ltd (release/stability test), Almac Clinical Services Limited (EU importer and responsible for QP release)	Bayer AG Müllerstraße 178 13353 Berlin Germany
Active ingredient	Aflibercept	Aflibercept
Dosage	Single dose once every 4 weeks until Week 8 and once every 8 weeks until Week 48	Single dose once every 4 weeks until Week 8 and once every 8 weeks until Week 48
Route	Ophthalmic IVT injection	Ophthalmic IVT injection
Formulation	Single use vial, used only for the treatment of a single eye (ie, the study eye)	Single prefilled syringe to be used only for the treatment of a single eye (ie, the study eye)
Batch number(s)	2100576/2101022	KT0AKL0/KT0BCJA/KT0F0PS/KT0J3PP

Abbreviations: EU, European Union; IVT, intravitreal; QP, qualified person.

- **유효성 결과**
  - ALT-L9와 아일리아의 치료적 동등성은 베이스라인 대비 8주차에 BCVA 변화에 대한 1차 유효성 평가변수에 있어 LS 평균 치료 차이(-2.092)에 대한 95% CI(-3.431, -0.753)가 사전에 설정된 동등성 한계인 ±3.49자 내에 포함되었음.
  - 52주차까지 평가된 2차 평가변수에서 전반적으로 두 치료군의 치료적 동등성이 확인되었음.

(1) **1차 평가변수**: 베이스라인 대비 제8주에서의 BCVA의 보정된 변화량은 ALT-L9군에서 5.771, 아일리아군에서 7.863으로 LS 평균 치료차이는 -2.092(95% CI: [-3.431, -0.753])로 사전에 설정된 동등성 한계인 ±3.49자 내에 95% CI 범위가 포함되었음.

- ICE 발생률은 금지약물의 복용이 가장 흔한 이유였으며 두 치료군에서 유사한 비율로 보고되었으며, MMRM 분석 결과를 포함한 13개 분석 중 12개의 분석 방법에서 모두 동등성 마진 내에 포함되었음.

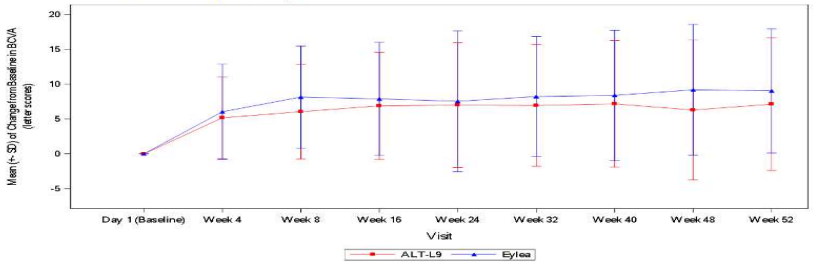
Table 14.2.1.2.1.1
Analysis of Change from Baseline in BCVA (Letter Scores) as Measured by ETDRS Protocol, of Study Eye at Week 8
(ITT Set)

Statistic	ALT-L9 (N=216)	Eylea* (N=215)
Number of subjects experienced (Affecting Week 8) :		
Any ICE	31 (14.4%)	26 (12.1%)
ICE1 - Death	0	0
ICE2 - Premature discontinuation of study treatment because of LoE	0	0
ICE3 - Premature discontinuation of study treatment because of reason other than LoE	2 (0.9%)	1 (0.5%)
ICE4 - Missed administration of study treatment because of any reason	0	0
ICE5 - Study treatment administration outside of ± 7-day window	6 (2.8%)	5 (2.3%)
ICE6 - Incorrect administration of study treatment from the different treatment group	0	0
ICE7 - Prohibited medication used	25 (11.6%)	21 (9.8%)
Primary Estimand		
Adjusted change from baseline in BCVA [1]		
n (%)	216 (100)	215 (100)
Mean (SD)	6.0571 (6.78825)	8.1535 (7.33053)
Median	6.0000	8.0000
Min, Max	-20.000, 29.000	-11.000, 32.000
LSM (SE)	5.771 (0.5321)	7.863 (0.5888)
LSM Difference (SE)	-2.092 (0.6834)	
90% CI	(-3.216, -0.968)	
95% CI	(-3.431, -0.753)	
Secondary Estimand		
Adjusted change from baseline in BCVA [1]		
n (%)	216 (100)	215 (100)
Mean (SD)	6.3071 (6.80597)	8.0045 (7.21702)
Median	6.0000	8.0000
Min, Max	-20.000, 31.362	-16.845, 32.000
LSM (SE)	6.272 (0.6240)	7.972 (0.6248)
LSM Difference (SE)	-1.700 (0.7209)	
90% CI	(-2.886, -0.514)	
95% CI	(-3.113, -0.287)	
Tertiary Estimand		
Change from baseline in BCVA [1]		
n (%)	184 (85.2)	188 (87.4)
Mean (SD)	6.3207 (6.76865)	7.9628 (7.27046)
Median	6.0000	7.5000
Min, Max	-20.000, 29.000	-8.000, 32.000
LSM (SE)	6.340 (0.6328)	7.970 (0.6387)
LSM Difference (SE)	-1.630 (0.7288)	
90% CI	(-2.831, -0.428)	
95% CI	(-3.063, -0.197)	

Table 14.2.1.2.6.1
Sensitivity Analysis - Change from Baseline in BCVA (Letter Scores) as Measured by ETDRS Protocol, of Study Eye at Week 8
(Per Protocol Set)

Statistic	ALT-L9 (N=203)	Eylea* (N=206)
Primary Estimand		
Change from baseline in BCVA		
n (%)	203 (100)	206 (100)
Mean (SD)	6.1182 (6.75003)	8.0826 (7.36795)
Median	6.0000	8.0000
Min, Max	-20.000, 29.000	-11.000, 32.000
LSM (SE)	6.026 (0.6011)	7.982 (0.6007)
LSM Difference (SE)	-1.956 (0.7015)	
90% CI	(-3.110, -0.802)	
95% CI	(-3.331, -0.581)	
Primary Estimand with LOCF method [1]		
Change from baseline in BCVA		
n (%)	203 (100)	206 (100)
Mean (SD)	6.1182 (6.76668)	8.1117 (7.38437)
Median	6.0000	8.0000
Min, Max	-20.000, 29.000	-11.000, 32.000
LSM (SE)	6.014 (0.6007)	7.999 (0.6001)
LSM Difference (SE)	-1.985 (0.7003)	
90% CI	(-3.139, -0.830)	
95% CI	(-3.362, -0.608)	
Secondary Estimand		
Change from baseline in BCVA		
n (%)	203 (100)	206 (100)
Mean (SD)	6.2823 (6.82066)	7.9909 (7.24568)
Median	6.0000	7.8727
Min, Max	-20.000, 31.362	-15.471, 32.000
LSM (SE)	6.246 (0.6356)	7.979 (0.6362)
LSM Difference (SE)	-1.733 (0.7227)	
90% CI	(-2.922, -0.544)	
95% CI	(-3.149, -0.316)	
Tertiary Estimand		
Change from baseline in BCVA		
n (%)	182 (89.7)	187 (90.8)
Mean (SD)	6.2582 (6.77616)	7.9626 (7.28998)
Median	6.0000	7.0000
Min, Max	-20.000, 29.000	-8.000, 32.000
LSM (SE)	6.301 (0.6358)	7.992 (0.6418)
LSM Difference (SE)	-1.691 (0.7335)	
90% CI	(-2.900, -0.481)	
95% CI	(-3.133, -0.248)	

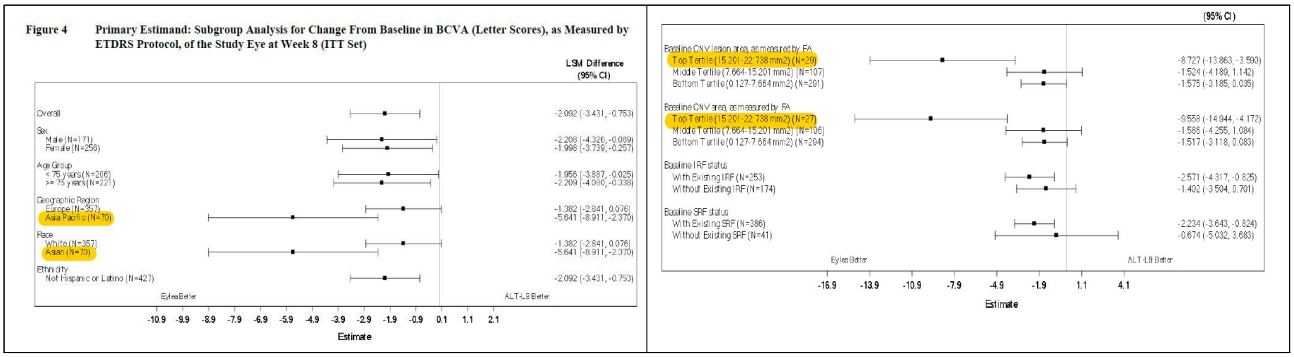
Figure 2 **Primary Estimand Plot for Change From Baseline in BCVA (Letter Scores), as Measured by the ETDRS Protocol, of the Study Eye Over Time up to Week 52 (ITT Set)**



- 하위군 분석: ADA 상태, 기본 특성 및 반대눈에 항 VEGF 치료제 사용 여부에 따라 하위군 분석을 수행함.

  • 지역에 따른 하위군 분석 결과 유럽 지역 및 백인에서는 전체군에서와 유사한 동등성이 확인되었으나 아시아 태평양지역 및 아시아인에서는 아일리아가 ALT-L9 대비 더 높은 효과를 보이는 것으로 확인되었으나 제한된 대상자 수에 의한 것으로 판단됨.

  • 베이스라인에서 FA로 측정한 CNV 병변 영역이 큰 하위군에서는 아일리아가 ALT-L9 대비 더 높은 효과(LS 효과차이 -9.558,(95% CI: [-14.944, -4.172]))를 보이는 것으로 확인됨.



(2) 2차 평가변수 : 52주차까지 평가된 2차 평가변수에서 ALT-L9은 아일리아와 유사한 치료효과를 보였음.

① ETDRS 프로토콜을 사용하여 제52주까지 시간 경과에 따른 시험안 BCVA 문자 점수의 베이스라인 대비 변화

- ALT-L9과 아일리아 투여군 모두에서 베이스라인 대비 BCVA 문자점수가 개선되었음. 1차 추정치에서 제4, 16, 24, 32, 40, 48 및 52주에서의 LS 평균 차이(SE)는 각각 -0.866(0.6169), -1.027(0.7685), -0.589(0.9339), -1.309(0.8539), -1.264(0.9003), -2.936(0.9457), 및 -1.944 (0.9373) 였으며 2, 3차 추정치 분석 결과는 1차 추정치 분석 결과와 유사하였고 PPS 군 결과도 ITT 군과 유사하였음.

표 2.7.3-15. 임상시험 ALT-L9-03: ETDRS 프로토콜을 사용하여 측정된 제52주까지 시험안 BCVA(문자 점수)의 베이스라인 대비 변화의 분석(ITT 분석군)

	ALT-L9 (N=216) versus EYLEA (N=215)		
Statistic	**LSM difference (SE)**	**90% CI**	**95% CI**
Week 4			
Primary estimand	-0.866 (0.6169)	-1.881, 0.148	-2.075, 0.343
Secondary estimand	-0.749 (0.6515)	-1.820, 0.323	-2.026, 0.528
Tertiary estimand	-0.882 (0.6162)	-1.897, 0.134	-2.093, 0.330
Week 16			
Primary estimand	-1.027 (0.7685)	-2.291, 0.237	-2.533, 0.479
Secondary estimand	-0.379 (0.8417)	-1.763, 1.006	-2.029, 1.272
Tertiary estimand	-0.993 (0.7712)	-2.265, 0.278	-2.509, 0.523
Week 24			
Primary estimand	-0.589 (0.9339)	-2.125, 0.948	-2.419, 1.242
Secondary estimand	-0.245 (0.9446)	-1.800, 1.310	-2.098, 1.608
Tertiary estimand	-0.578 (0.9334)	-2.117, 0.960	-2.413, 1.256
Week 32			
Primary estimand	-1.309 (0.8539)	-2.714, 0.095	-2.983, 0.365
Secondary estimand	-0.555 (1.0184)	-2.231, 1.122	-2.553, 1.443
Tertiary estimand	-1.258 (0.8535)	-2.665, 0.149	-2.936, 0.420
Week 40			
Primary estimand	-1.264 (0.9003)	-2.745, 0.217	-3.029, 0.500
Secondary estimand	-0.401 (1.0731)	-2.168, 1.366	-2.507, 1.706
Tertiary estimand	-1.132 (0.9064)	-2.626, 0.362	-2.914, 0.650
Week 48			
Primary estimand	-2.936 (0.9457)	-4.492, -1.381	-4.790, -1.083
Secondary estimand	-1.431 (1.0912)	-3.228, 0.365	-3.573, 0.710
Tertiary estimand	-2.859 (0.9510)	-4.427, -1.291	-4.729, -0.990
Week 52			
Primary estimand	-1.944 (0.9373)	-3.485, -0.402	-3.781, -0.107
Secondary estimand	-1.380 (1.0807)	-3.160, 0.400	-3.501, 0.742
Tertiary estimand	-1.812 (0.9169)	-3.324, -0.301	-3.615, -0.010

Table 14.2.2.1.1.1
Analysis of Change from Baseline in BCVA (Letter Scores) as Measured by ETDRS Protocol, of Study Eye up to Week 52 (ITT Set)

Visit: Week 4

Statistic	ALT-L9 (N=216)	Eylea[a] (N=215)
Number of subjects experienced (Affecting Week 4) :		
Any ICE	28 (13.0%)	22 (10.2%)
ICE1 - Death	0	0
ICE2 - Premature discontinuation of study treatment because of LoE	0	0
ICE3 - Premature discontinuation of study treatment because of reason other than LoE	1 (0.5%)	0
ICE4 - Missed administration of study treatment because of any reason	0	0
ICE5 - Study treatment administration outside of ± 7-day window	5 (2.3%)	3 (1.4%)
ICE6 - Incorrect administration of study treatment from the different treatment group	0	0
ICE7 - Prohibited medication used	23 (10.6%)	20 (9.3%)
Primary Estimand		
Adjusted change from baseline in BCVA [1]		
n (%)	216 (100)	215 (100)
Mean (SD)	5.1775 (5.87058)	6.0512 (6.81331)
Median	5.0000	6.0000
Min, Max	-11.000, 24.000	-13.000, 30.000
LSM (SE)	4.993 (0.5285)	5.849 (0.5320)
LSM Difference (SE)	-0.866 (0.6169)	
90% CI	(-1.881, 0.148)	
95% CI	(-2.075, 0.343)	

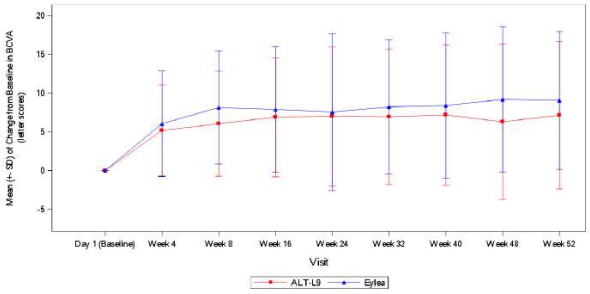


그림 2.7.3-2. 임상시험 ALT-L9-03: ETDRS 프로토콜을 사용하여 측정된 제52주까지 시간 경과에 따른 시험안 BCVA(문자 점수)의 베이스라인 대비 변화에 대한 1차 판심모수 도표(ITT 분석군)

약어: BCVA = best-corrected visual acuity, 최대 교정 시력; ETDRS = early treatment diabetic retinopathy study, 조기치료 당뇨망막병증 연구; ITT = intent-to-treat, 배정된 대로; SD = standard deviation, 표준편차.

출처: ALT-L9-03 CSR 그림 2

Secondary Estimand		
Adjusted change from baseline in BCVA [1]		
n (%)	216 (100)	215 (100)
Mean (SD)	5.2578 (5.87701)	6.0080 (6.72777)
Median	6.0000	6.0000
Min, Max	-18.866, 31.844	-14.788, 30.000
LSM (SE)	6.254 (0.5670)	6.003 (0.5653)
LSM Difference (SE)	-0.749 (0.6618)	
90% CI	(-1.820, 0.323)	
95% CI	(-2.026, 0.528)	
Tertiary Estimand		
Change from baseline in BCVA [1]		
n (%)	187 (86.6)	193 (89.8)
Mean (SD)	5.2299 (5.78890)	6.0000 (6.79000)
Median	5.0000	6.0000
Min, Max	-10.000, 24.000	-13.000, 30.000
LSM (SE)	5.217 (0.5649)	5.984 (0.5728)
LSM Difference (SE)	-0.767 (0.6602)	
90% CI	(-1.839, 0.306)	
95% CI	(-2.046, 0.511)	

Visit: Week 16

Statistic	ALT-L9 (N=216)	Eylea* (N=215)
Number of subjects experienced (Affecting Week 16) :		
Any ICE	37 (17.1%)	36 (16.7%)
ICE1 - Death	0	0
ICE2 - Premature discontinuation of study treatment because of LoE	0	0
ICE3 - Premature discontinuation of study treatment because of reason other than LoE	2 (0.9%)	2 (0.9%)
ICE4 - Missed administration of study treatment because of any reason	0	0
ICE5 - Study treatment administration outside of ± 7-day window	8 (3.7%)	11 (5.1%)
ICE6 - Incorrect administration of study treatment from the different treatment group	0	0
ICE7 - Prohibited medication used	30 (13.9%)	26 (12.1%)
Primary Estimand		
Adjusted change from baseline in BCVA [1]		
n (%)	216 (100)	215 (100)
Mean (SD)	6.8982 (7.69090)	7.8968 (8.11787)
Median	7.0000	7.0000
Min, Max	-28.000, 27.000	-22.000, 34.000
LSM (SE)	7.279 (0.6581)	8.306 (0.6618)
LSM Difference (SE)	-1.027 (0.7685)	
90% CI	(-2.291, 0.237)	
95% CI	(-2.535, 0.479)	
Secondary Estimand		
Adjusted change from baseline in BCVA [1]		
n (%)	216 (100)	215 (100)
Mean (SD)	7.1659 (7.84988)	7.8119 (8.06458)
Median	7.0000	7.0000
Min, Max	-28.000, 34.408	-22.836, 34.000
LSM (SE)	7.742 (0.7041)	8.121 (0.7192)
LSM Difference (SE)	-0.379 (0.8417)	
90% CI	(-1.763, 1.006)	
95% CI	(-2.025, 1.272)	
Tertiary Estimand		
Change from baseline in BCVA [1]		
n (%)	176 (81.5)	178 (82.8)
Mean (SD)	7.1691 (7.82069)	7.4944 (8.10541)
Median	7.0000	7.0000
Min, Max	-28.000, 27.000	-22.000, 34.000
LSM (SE)	7.769 (0.7317)	8.115 (0.7362)
LSM Difference (SE)	-0.347 (0.8472)	
90% CI	(-1.744, 1.050)	
95% CI	(-2.013, 1.319)	

Visit: Week 24

Statistic	ALT-L9 (N=216)	Eylea* (N=215)
Number of subjects experienced (Affecting Week 24) :		
Any ICE	47 (21.8%)	44 (20.5%)
ICE1 - Death	0	0
ICE2 - Premature discontinuation of study treatment because of LoE	0	0
ICE3 - Premature discontinuation of study treatment because of reason other than LoE	5 (2.3%)	5 (2.3%)
ICE4 - Missed administration of study treatment because of any reason	0	0
ICE5 - Study treatment administration outside of ± 7-day window	12 (5.6%)	15 (7.0%)
ICE6 - Incorrect administration of study treatment from the different treatment group	0	0
ICE7 - Prohibited medication used	37 (17.1%)	30 (14.0%)
Primary Estimand		
Adjusted change from baseline in BCVA [1]		
n (%)	216 (100)	215 (100)
Mean (SD)	6.9990 (8.95681)	7.5802 (10.11831)
Median	7.0000	7.0000
Min, Max	-45.000, 31.237	-56.000, 34.000
LSM (SE)	7.583 (0.8093)	8.172 (0.8040)
LSM Difference (SE)	-0.589 (0.9239)	
90% CI	(-2.125, 0.948)	
95% CI	(-2.419, 1.242)	
Secondary Estimand		
Adjusted change from baseline in BCVA [1]		
n (%)	216 (100)	215 (100)
Mean (SD)	7.5594 (8.33271)	7.7661 (8.71858)
Median	7.0090	7.0000
Min, Max	-24.021, 36.263	-28.075, 38.534
LSM (SE)	8.232 (0.8302)	8.477 (0.8337)
LSM Difference (SE)	-0.245 (0.9446)	
90% CI	(-1.800, 1.310)	
95% CI	(-2.098, 1.608)	
Tertiary Estimand		
Change from baseline in BCVA [1]		
n (%)	168 (77.8)	170 (79.1)
Mean (SD)	7.5833 (8.21815)	7.7765 (8.74203)
Median	7.0000	7.0000
Min, Max	-22.000, 26.000	-24.000, 34.000
LSM (SE)	8.265 (0.7966)	8.438 (0.8004)
LSM Difference (SE)	-0.173 (0.9218)	
90% CI	(-1.693, 1.348)	
95% CI	(-1.986, 1.641)	

Visit: Week 32

Statistic	ALT-L9 (N=216)	Eylea* (N=215)
Number of subjects experienced (Affecting Week 32) :		
Any ICE	63 (29.2%)	52 (24.2%)
ICE1 - Death	0	0
ICE2 - Premature discontinuation of study treatment because of LoE	0	0
ICE3 - Premature discontinuation of study treatment because of reason other than LoE	7 (3.2%)	7 (3.3%)
ICE4 - Missed administration of study treatment because of any reason	1 (0.5%)	0
ICE5 - Study treatment administration outside of ± 7-day window	15 (6.9%)	18 (8.4%)
ICE6 - Incorrect administration of study treatment from the different treatment group	1 (0.5%)	0
ICE7 - Prohibited medication used	47 (21.8%)	34 (15.8%)
Primary Estimand		
Adjusted change from baseline in BCVA [1]		
n (%)	216 (100)	215 (100)
Mean (SD)	6.9439 (8.73794)	8.2254 (8.62986)
Median	7.0000	8.0000
Min, Max	-23.000, 32.406	-25.000, 36.000
LSM (SE)	7.806 (0.7948)	8.814 (0.7942)
LSM Difference (SE)	-1.009 (0.8839)	
90% CI	(-2.714, 0.095)	
95% CI	(-2.983, 0.965)	
Secondary Estimand		
Adjusted change from baseline in BCVA [1]		
n (%)	216 (100)	215 (100)
Mean (SD)	7.5902 (8.92391)	8.1060 (8.85915)
Median	8.0000	8.0000
Min, Max	-26.526, 41.568	-28.000, 36.004
LSM (SE)	8.294 (0.8919)	8.849 (0.8682)
LSM Difference (SE)	-0.555 (1.0184)	
90% CI	(-2.231, 1.122)	
95% CI	(-2.583, 1.443)	
Tertiary Estimand		
Change from baseline in BCVA [1]		
n (%)	153 (70.8)	163 (75.8)
Mean (SD)	7.6275 (8.99583)	8.1840 (8.89877)
Median	8.0000	8.0000
Min, Max	-23.000, 31.000	-25.000, 36.000
LSM (SE)	8.505 (0.8928)	9.011 (0.8674)
LSM Difference (SE)	-0.506 (1.0032)	
90% CI	(-2.161, 1.150)	
95% CI	(-2.479, 1.469)	

Visit: Week 40

Statistic	ALT-L9 (N=216)	Eylea* (N=215)
Number of subjects experienced (Affecting Week 40) :		
Any ICE	69 (31.9%)	61 (28.4%)
ICE1 - Death	0	0
ICE2 - Premature discontinuation of study treatment because of LoE	0	0
ICE3 - Premature discontinuation of study treatment because of reason other than LoE	7 (3.2%)	8 (3.7%)
ICE4 - Missed administration of study treatment because of any reason	1 (0.5%)	0
ICE5 - Study treatment administration outside of ± 7-day window	17 (7.9%)	23 (10.7%)
ICE6 - Incorrect administration of study treatment from the different treatment group	1 (0.5%)	0
ICE7 - Prohibited medication used	52 (24.1%)	39 (18.1%)
Primary Estimand		
Adjusted change from baseline in BCVA [1]		
n (%)	216 (100)	215 (100)
Mean (SD)	7.1769 (9.09302)	8.3979 (9.35108)
Median	8.0000	8.0000
Min, Max	-26.000, 34.000	-28.000, 36.000
LSM (SE)	7.796 (0.7873)	9.061 (0.7782)
LSM Difference (SE)	-1.264 (0.9033)	
90% CI	(-2.745, 0.217)	
95% CI	(-3.029, 0.500)	
Secondary Estimand		
Adjusted change from baseline in BCVA [1]		
n (%)	216 (100)	215 (100)
Mean (SD)	7.9772 (9.13905)	8.3401 (9.22239)
Median	8.1018	8.0000
Min, Max	-24.128, 40.919	-25.513, 40.573
LSM (SE)	8.328 (0.9544)	8.728 (0.9297)
LSM Difference (SE)	-0.401 (1.0731)	
90% CI	(-2.168, 1.366)	
95% CI	(-2.807, 1.706)	
Tertiary Estimand		
Change from baseline in BCVA [1]		
n (%)	147 (68.1)	153 (71.2)
Mean (SD)	7.7755 (9.07789)	8.3725 (9.27992)
Median	8.0000	8.0000
Min, Max	-23.000, 34.000	-22.000, 36.000
LSM (SE)	8.288 (0.9324)	8.764 (0.9103)
LSM Difference (SE)	-0.476 (1.0595)	
90% CI	(-2.215, 1.262)	
95% CI	(-2.550, 1.597)	

Visit: Week 48

Statistic	ALT-L9 (N=216)	Eylea* (N=215)
Number of subjects experienced (Affecting Week 48) :		
Any ICE	76 (35.2%)	72 (33.5%)
ICE1 - Death	1 (0.5%)	0
ICE2 - Premature discontinuation of study treatment because of LoE	0	0
ICE3 - Premature discontinuation of study treatment because of reason other than LoE	9 (4.2%)	12 (5.6%)
ICE4 - Missed administration of study treatment because of any reason	1 (0.5%)	0
ICE5 - Study treatment administration outside of ± 7-day window	24 (11.1%)	27 (12.6%)
ICE6 - Incorrect administration of study treatment from the different treatment group	1 (0.5%)	0
ICE7 - Prohibited medication used	58 (26.9%)	45 (20.9%)
Primary Estimand		
Adjusted change from baseline in BCVA [1]		
n (%)	216 (100)	215 (100)
Mean (SD)	6.2972 (10.02448)	9.1911 (9.38361)
Median	8.0000	9.0000
Min, Max	-31.314, 34.660	-25.855, 39.437
LSM (SE)	6.884 (0.8129)	9.820 (0.8258)
LSM Difference (SE)	-2.936 (0.9457)	
90% CI	(-4.492, -1.381)	
95% CI	(-4.790, -1.083)	
Secondary Estimand		
Adjusted change from baseline in BCVA [1]		
n (%)	216 (100)	215 (100)
Mean (SD)	7.8774 (9.48184)	9.2744 (9.50057)
Median	9.0000	9.0000
Min, Max	-27.906, 39.638	-28.962, 40.389
LSM (SE)	8.194 (0.9401)	9.625 (0.9168)
LSM Difference (SE)	-1.431 (1.0912)	
90% CI	(-3.228, 0.366)	
95% CI	(-3.573, 0.710)	
Tertiary Estimand		
Change from baseline in BCVA [1]		
n (%)	140 (64.8)	143 (66.5)
Mean (SD)	7.7423 (9.41538)	9.3706 (9.40458)
Median	8.0000	9.0000
Min, Max	-24.000, 34.000	-14.000, 37.000
LSM (SE)	8.217 (0.9729)	9.748 (0.9581)
LSM Difference (SE)	-1.530 (1.1060)	
90% CI	(-3.356, 0.296)	
95% CI	(-3.708, 0.647)	

Visit: Week 52

Statistic	ALT-L9 (N=216)	Eylea* (N=215)
Number of subjects experienced (Affecting Week 52) :		
Any ICE	77 (35.6%)	72 (33.5%)
ICE1 - Death	1 (0.5%)	0
ICE2 - Premature discontinuation of study treatment because of LoE	0	0
ICE3 - Premature discontinuation of study treatment because of reason other than LoE	10 (4.6%)	13 (6.0%)
ICE4 - Missed administration of study treatment because of any reason	1 (0.5%)	0
ICE5 - Study treatment administration outside of ± 7-day window	24 (11.1%)	27 (12.6%)
ICE6 - Incorrect administration of study treatment from the different treatment group	1 (0.5%)	0
ICE7 - Prohibited medication used	59 (27.3%)	46 (21.4%)
Primary Estimand		
Adjusted change from baseline in BCVA [1]		
n (%)	216 (100)	215 (100)
Mean (SD)	7.1312 (9.52710)	9.0499 (8.90380)
Median	8.0000	9.0000
Min, Max	-24.931, 37.416	-22.000, 38.000
LSM (SE)	7.315 (0.7871)	9.259 (0.8018)
LSM Difference (SE)	-1.944 (0.9373)	
90% CI	(-3.485, -0.402)	
95% CI	(-3.781, -0.107)	
Secondary Estimand		
Adjusted change from baseline in BCVA [1]		
n (%)	216 (100)	215 (100)
Mean (SD)	8.2219 (9.10248)	9.5832 (8.90791)
Median	8.2183	9.0000
Min, Max	-28.194, 44.016	-24.150, 40.482
LSM (SE)	8.171 (0.9406)	9.551 (0.8940)
LSM Difference (SE)	-1.380 (1.0807)	
90% CI	(-3.160, 0.400)	
95% CI	(-3.501, 0.742)	
Tertiary Estimand		
Change from baseline in BCVA [1]		
n (%)	138 (63.9)	143 (66.5)
Mean (SD)	8.1667 (9.21010)	9.5245 (8.88172)
Median	8.5000	9.0000
Min, Max	-23.000, 36.000	-22.000, 38.000
LSM (SE)	8.251 (0.9443)	9.524 (0.9282)
LSM Difference (SE)	-1.274 (1.0749)	
90% CI	(-3.048, 0.500)	
95% CI	(-3.390, 0.842)	

② 베이스라인 대비 제52주까지 시간 경과에 따라 시험안 BCVA 문자 점수의 최소 5, 10 또는 15자 손실을 보인 시험대상자 비율

- 베이스라인 대비 BCVA 문자점수 5, 10, 15자 손실을 보인 대상자 비율은 두 치료군 모두에서 낮았으며 10자 및 15자 손실을 보인 대상자 비율도 유사하였음.

Table 14.2.2.2.1.1
Analysis of Proportion of Subjects with a Loss of >= 5 Letters in BCVA as Measured by ETDRS Protocol, of Study Eye up to Week 52
(ITT Set)

Visit: Week 52

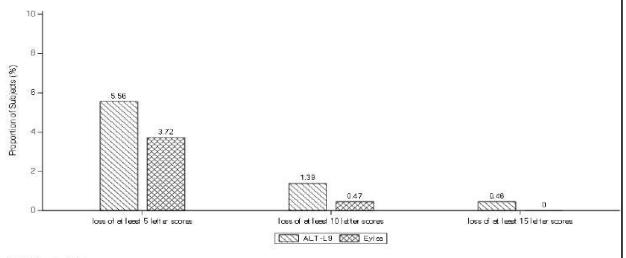
Statistic	ALT-L9 (N=216)	Eylea* (N=215)
Number of subjects experienced (Affecting Week 52) :		
Any ICE	77 (35.6%)	72 (33.5%)
ICE1 - Death	1 (0.5%)	0
ICE2 - Premature discontinuation of study treatment because of LoE	0	0
ICE3 - Premature discontinuation of study treatment because of reason other than LoE	10 (4.6%)	13 (6.0%)
ICE4 - Missed administration of study treatment because of any reason	1 (0.5%)	0
ICE5 - Study treatment administration outside of ± 7-day window	24 (11.1%)	27 (12.6%)
ICE6 - Incorrect administration of study treatment from the different treatment group	1 (0.5%)	0
ICE7 - Prohibited medication used	59 (27.3%)	46 (21.4%)
Primary Estimand		
Adjusted Proportion with a Loss of >= 5 Letters in BCVA (%) [1]	10.6	4.0
Risk Difference (SE)	6.7 (2.03)	
90% CI	(2.5, 10.9)	
95% CI	(1.8, 11.7)	
Secondary Estimand		
Adjusted Proportion with a Loss of >= 5 Letters in BCVA (%) [1]	8.1	3.7
Risk Difference (SE)	4.6 (2.71)	
90% CI	(0.0, 9.0)	
95% CI	(-0.8, 9.8)	
Tertiary Estimand		
Subjects with a Loss of >= 5 Letters in BCVA [1]	12 (8.7)	4 (2.8)
Risk Difference (SE)	5.8 (2.75)	
90% CI	(1.3, 10.3)	
95% CI	(0.4, 11.2)	

Table 14.2.2.3.1.1
Analysis of Proportion of Subjects with a Loss of >= 10 Letters in BCVA as Measured by ETDRS Protocol, of Study Eye up to Week 52
(ITT Set)

Visit: Week 52

Statistic	ALT-L9 (N=216)	Eylea* (N=215)
Number of subjects experienced (Affecting Week 52) :		
Any ICE	77 (35.6%)	72 (33.5%)
ICE1 - Death	1 (0.5%)	0
ICE2 - Premature discontinuation of study treatment because of LoE	0	0
ICE3 - Premature discontinuation of study treatment because of reason other than LoE	10 (4.6%)	13 (6.0%)
ICE4 - Missed administration of study treatment because of any reason	1 (0.5%)	0
ICE5 - Study treatment administration outside of ± 7-day window	24 (11.1%)	27 (12.6%)
ICE6 - Incorrect administration of study treatment from the different treatment group	1 (0.5%)	0
ICE7 - Prohibited medication used	59 (27.3%)	46 (21.4%)
Primary Estimand		
Adjusted Proportion with a Loss of >= 10 Letters in BCVA (%) [1]	6.4	2.0
Risk Difference (SE)	4.4 (1.96)	
90% CI	(1.2, 7.7)	
95% CI	(0.6, 8.3)	
Secondary Estimand		
Adjusted Proportion with a Loss of >= 10 Letters in BCVA (%) [1]	3.5	1.5
Risk Difference (SE)	2.0 (1.75)	
90% CI	(-0.8, 4.9)	
95% CI	(-1.4, 5.5)	
Tertiary Estimand		
Subjects with a Loss of >= 10 Letters in BCVA [1]	6 (4.3)	2 (1.4)
Risk Difference (SE)	3.0 (2.00)	
90% CI	(-0.3, 6.2)	
95% CI	(-1.0, 6.9)	
Tertiary Estimand		
Subjects with a Loss of >= 15 Letters in BCVA [1]	4 (2.9)	1 (0.7)
Risk Difference (SE)	2.2 (1.57)	
90% CI	(-0.4, 4.8)	
95% CI	(-0.9, 5.2)	

At Week 8:



At Week 52:

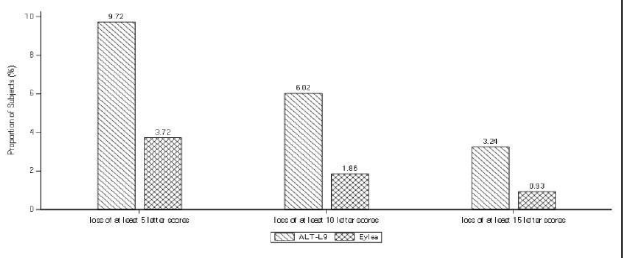


Table 14.2.2.4.1.1
Analysis of Proportion of Subjects with a Loss of >= 15 Letters in BCVA as Measured by ETDRS Protocol, of Study Eye up to Week 52
(ITT Set)

Visit: Week 52

Statistic	ALT-L9 (N=216)	Eylea[a] (N=215)
Number of subjects experienced (Affecting Week 52) :		
Any ICE	77 (35.6%)	72 (33.5%)
ICE1 - Death	1 (0.5%)	0
ICE2 - Premature discontinuation of study treatment because of LoE	0	0
ICE3 - Premature discontinuation of study treatment because of reason other than LoE	10 (4.6%)	13 (6.0%)
ICE4 - Missed administration of study treatment because of any reason	1 (0.5%)	0
ICE5 - Study treatment administration outside of ± 7-day window	24 (11.1%)	27 (12.6%)
ICE6 - Incorrect administration of study treatment from the different treatment group	1 (0.5%)	0
ICE7 - Prohibited medication used	59 (27.3%)	46 (21.4%)
Primary Estimand		
Adjusted Proportion with a Loss of >= 15 Letters in BCVA (%) [1]	3.4	1.0
Risk Difference (SE)	2.5 (1.43)	
90% CI	(0.1, 4.8)	
95% CI	(-0.3, 5.3)	
Secondary Estimand		
Adjusted Proportion with a Loss of >= 15 Letters in BCVA (%) [1]	2.0	0.6
Risk Difference (SE)	1.5 (1.15)	
90% CI	(-0.4, 3.4)	
95% CI	(-0.8, 3.7)	

③ 베이스라인과 비교해 제52주까지 시간 경과에 따라 시험안 BCVA 문자 점수의 최소 5, 10 또는 15자 증가를 보인 시험대상자 비율

- ALT-L9과 아일리아 투여군 모두에서 BCVA 문자 점수의 최소 5, 10, 15자 증가를 보인 대상자의 비율은 4주차에서 52주차로 증가하는 추세였으며 개선 비율은 두 치료군에서 유사하였음.

Table 14.2.2.5.1.1
Analysis of Proportion of Subjects with a Gain of >= 5 Letters in BCVA as Measured by ETDRS Protocol, of Study Eye up to Week 52
(ITT Set)

Visit: Week 52

Statistic	ALT-L9 (N=216)	Eylea[a] (N=215)
Number of subjects experienced (Affecting Week 52) :		
Any ICE	77 (35.6%)	72 (33.5%)
ICE1 - Death	1 (0.5%)	0
ICE2 - Premature discontinuation of study treatment because of LoE	0	0
ICE3 - Premature discontinuation of study treatment because of reason other than LoE	10 (4.6%)	13 (6.0%)
ICE4 - Missed administration of study treatment because of any reason	1 (0.5%)	0
ICE5 - Study treatment administration outside of ± 7-day window	24 (11.1%)	27 (12.6%)
ICE6 - Incorrect administration of study treatment from the different treatment group	1 (0.5%)	0
ICE7 - Prohibited medication used	59 (27.3%)	46 (21.4%)
Primary Estimand		
Adjusted Proportion with a Gain of >= 5 Letters in BCVA (%) [1]	68.8	72.9
Risk Difference (SE)	-4.2 (4.52)	
90% CI	(-11.6, 3.2)	
95% CI	(-13.1, 4.7)	
Secondary Estimand		
Adjusted Proportion with a Gain of >= 5 Letters in BCVA (%) [1]	71.0	74.2
Risk Difference (SE)	-3.3 (6.26)	
90% CI	(-11.9, 5.4)	
95% CI	(-13.6, 7.1)	
Tertiary Estimand		
Subjects with a Gain of >= 5 Letters in BCVA [1]	103 (74.6)	109 (76.2)
Risk Difference (SE)	-2.2 (5.21)	
90% CI	(-10.7, 6.4)	
95% CI	(-12.4, 8.0)	

Table 14.2.2.6.1.1
Analysis of Proportion of Subjects with a Gain of >= 10 Letters in BCVA as Measured by ETDRS Protocol, of Study Eye up to Week 52
(ITT Set)

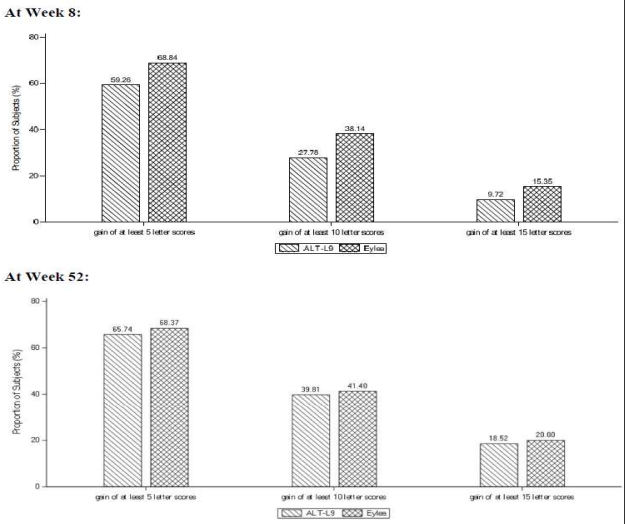
Visit: Week 52

Statistic	ALT-L9 (N=216)	Eylea[a] (N=215)
Number of subjects experienced (Affecting Week 52) :		
Any ICE	77 (35.6%)	72 (33.5%)
ICE1 - Death	1 (0.5%)	0
ICE2 - Premature discontinuation of study treatment because of LoE	0	0
ICE3 - Premature discontinuation of study treatment because of reason other than LoE	10 (4.6%)	13 (6.0%)
ICE4 - Missed administration of study treatment because of any reason	1 (0.5%)	0
ICE5 - Study treatment administration outside of ± 7-day window	24 (11.1%)	27 (12.6%)
ICE6 - Incorrect administration of study treatment from the different treatment group	1 (0.5%)	0
ICE7 - Prohibited medication used	59 (27.3%)	46 (21.4%)
Primary Estimand		
Adjusted Proportion with a Gain of >= 10 Letters in BCVA (%) [1]	41.5	44.6
Risk Difference (SE)	-3.3 (5.08)	
90% CI	(-11.6, 5.0)	
95% CI	(-13.2, 6.6)	
Secondary Estimand		
Adjusted Proportion with a Gain of >= 10 Letters in BCVA (%) [1]	43.9	47.2
Risk Difference (SE)	-3.4 (5.76)	
90% CI	(-12.9, 6.0)	
95% CI	(-14.7, 7.9)	
Tertiary Estimand		
Subjects with a Gain of >= 10 Letters in BCVA [1]	62 (44.9)	66 (46.2)
Risk Difference (SE)	-0.6 (5.97)	
90% CI	(-10.4, 9.2)	
95% CI	(-12.3, 11.1)	

Table 14.2.2.7.1.1
Analysis of Proportion of Subjects with a Gain of >= 15 Letters in BCVA as Measured by ETDRS Protocol, of Study Eye up to Week 52
(ITT Set)

Visit: Week 52

Statistic	ALT-L9 (N=216)	Eylea[a] (N=215)
Number of subjects experienced (Affecting Week 52) :		
Any ICE	77 (35.6%)	72 (33.5%)
ICE1 - Death	1 (0.5%)	0
ICE2 - Premature discontinuation of study treatment because of LoE	0	0
ICE3 - Premature discontinuation of study treatment because of reason other than LoE	10 (4.6%)	13 (6.0%)
ICE4 - Missed administration of study treatment because of any reason	1 (0.5%)	0
ICE5 - Study treatment administration outside of ± 7-day window	24 (11.1%)	27 (12.6%)
ICE6 - Incorrect administration of study treatment from the different treatment group	1 (0.5%)	0
ICE7 - Prohibited medication used	59 (27.3%)	46 (21.4%)
Primary Estimand		
Adjusted Proportion with a Gain of >= 15 Letters in BCVA (%) [1]	19.2	21.8
Risk Difference (SE)	-3.0 (3.93)	
90% CI	(-9.5, 3.5)	
95% CI	(-10.7, 4.7)	
Secondary Estimand		
Adjusted Proportion with a Gain of >= 15 Letters in BCVA (%) [1]	21.5	26.0
Risk Difference (SE)	-3.6 (4.79)	
90% CI	(-11.6, 4.2)	
95% CI	(-13.1, 5.8)	
Tertiary Estimand		
Subjects with a Gain of >= 15 Letters in BCVA [1]	29 (21.0)	34 (23.8)
Risk Difference (SE)	-2.3 (4.84)	
90% CI	(-10.3, 5.6)	
95% CI	(-11.8, 7.1)	



④ SD-OCT로 측정하여 4주 및 52주까지 시간 경과에 따른 베이스라인 대비 CST 변화

- SD-OCT로 측정한 시험안의 평균 CST는 베이스라인 이후 모든 시점에서 감소하여 52주차에 가장 큰 감소가 관찰되어, 52주차에 ALT-L9군에서는 -134.6 microns, 아일리아군은 -122.4 microns이었음.

Figure 7 **Primary Estimand Plot for the Change From Baseline in CST (Microns), as Measured by SD-OCT, of the Study Eye Over Time up to Week 52 (ITT Set)**

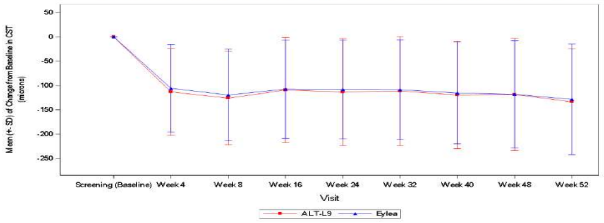


Table 14.2.2.8.2.1
Analysis of Change from Baseline in CST (microns) as Measured by SD-OCT, of Study Eye up to Week 52
(ITT Set)

Visit: Week 8

Statistic	ALT-L9 (N=216)	Eylea* (N=215)
Number of subjects experienced (Affecting Week 8) :		
Any ICE	31 (14.4%)	26 (12.1%)
ICE1 - Death	0	0
ICE2 - Premature discontinuation of study treatment because of LoE	0	0
ICE3 - Premature discontinuation of study treatment because of reason other than LoE	2 (0.9%)	1 (0.5%)
ICE4 - Missed administration of study treatment because of any reason	0	0
ICE5 - Study treatment administration outside of ± 7-day window	6 (2.8%)	5 (2.3%)
ICE6 - Incorrect administration of study treatment from the different treatment group	0	0
ICE7 - Prohibited medication used	25 (11.6%)	21 (9.8%)
Primary Estimand		
Adjusted change from baseline in CST [1]		
n (%)	216 (100)	215 (100)
Mean (SD)	-125.8797 (95.72927)	-119.4803 (94.28637)
Median	-107.7756	-105.0000
Min, Max	-505.000, 83.489	-488.000, 138.000
LSM (SE)	-111.554 (6.4713)	-105.583 (6.5152)
LSM Difference (SE)	-5.971 (7.5634)	
90% CI	(-18.412, 6.470)	
95% CI	(-20.795, 8.853)	
Secondary Estimand		
Adjusted change from baseline in CST [1]		
n (%)	216 (100)	215 (100)
Mean (SD)	-124.5879 (95.33888)	-118.6278 (94.52869)
Median	-106.0000	-106.0000
Min, Max	-505.000, 136.024	-488.000, 138.000
LSM (SE)	-109.906 (6.7503)	-104.336 (6.8256)
LSM Difference (SE)	-5.570 (7.8667)	
90% CI	(-18.510, 7.371)	
95% CI	(-20.969, 9.850)	
Tertiary Estimand		
Change from baseline in CST [1]		
n (%)	182 (84.3)	187 (87.0)
Mean (SD)	-128.4835 (97.01488)	-120.6791 (96.98295)
Median	-106.0000	-108.0000
Min, Max	-505.000, 44.000	-488.000, 138.000
LSM (SE)	-111.561 (7.2749)	-105.102 (7.3388)
LSM Difference (SE)	-6.460 (8.3708)	
90% CI	(-20.264, 7.344)	
95% CI	(-22.921, 10.002)	

Table 14.2.2.8.2.1
Analysis of Change from Baseline in CST (microns) as Measured by SD-OCT, of Study Eye up to Week 52
(ITT Set)

Visit: Week 52

Statistic	ALT-L9 (N=216)	Eylea* (N=215)
Number of subjects experienced (Affecting Week 52) :		
Any ICE	77 (35.6%)	72 (33.5%)
ICE1 - Death	1 (0.5%)	0
ICE2 - Premature discontinuation of study treatment because of LoE	0	0
ICE3 - Premature discontinuation of study treatment because of reason other than LoE	10 (4.6%)	13 (6.0%)
ICE4 - Missed administration of study treatment because of any reason	1 (0.5%)	0
ICE5 - Study treatment administration outside of ± 7-day window	24 (11.1%)	27 (12.6%)
ICE6 - Incorrect administration of study treatment from the different treatment group	1 (0.5%)	0
ICE7 - Prohibited medication used	59 (27.3%)	46 (21.4%)
Primary Estimand		
Adjusted change from baseline in CST [1]		
n (%)	216 (100)	215 (100)
Mean (SD)	-133.6247 (108.54740)	-128.4019 (113.48992)
Median	-111.0000	-108.0000
Min, Max	-620.000, 195.291	-765.564, 165.657
LSM (SE)	-116.023 (7.6471)	-111.281 (7.5733)
LSM Difference (SE)	-4.742 (8.8080)	
90% CI	(-19.230, 9.746)	
95% CI	(-22.006, 12.521)	
Secondary Estimand		
Adjusted change from baseline in CST [1]		
n (%)	216 (100)	215 (100)
Mean (SD)	-130.6951 (106.97930)	-128.2760 (114.24696)
Median	-108.0000	-109.0000
Min, Max	-620.000, 164.384	-765.564, 186.682
LSM (SE)	-113.460 (8.1122)	-111.471 (8.2944)
LSM Difference (SE)	-1.978 (9.4372)	
90% CI	(-17.504, 13.547)	
95% CI	(-20.479, 16.522)	
Tertiary Estimand		
Change from baseline in CST [1]		
n (%)	138 (63.9)	141 (65.6)
Mean (SD)	-129.5435 (113.48549)	-123.2270 (103.85883)
Median	-102.0000	-108.0000
Min, Max	-620.000, 19.000	-617.000, 109.000
LSM (SE)	-119.074 (9.2764)	-108.034 (9.1333)
LSM Difference (SE)	-11.039 (10.5908)	
90% CI	(-28.619, 6.440)	
95% CI	(-31.889, 9.810)	

⑤ SD-OCT로 측정하여 베이스라인 대비 4주, 52주까지 시간 경과에 따라 망막내 또는 망막하 액체가 존재하는 대상자 비율

- ITT 모든 대상자에서 베이스라인에 시험안에 망막내액 또는 망막하액이 존재하였으며, ALT-L9 및 아일리아 투여군 모두에서 베이스라인 대비 52주차까지 망막내액 또는 망막하액이 존재하는 비율은 감소하는 경향을 보였음.

		ALT-L9 n(%)	아일리아 n(%)
베이스라인	분석대상자 수	216	215
	망막내액 또는 망막하액 존재 대상자 비율	216 (100)	215 (100)
	Risk difference(SE), 95% CI		
4주	분석대상자 수	214	213
	망막내액 또는 망막하액 존재 대상자 비율	133 (61.6)	121 (56.3)
	Risk difference(SE), 95% CI	5.1 (4.72), (-4.1, 14.4)	
8주	분석대상자 수	211	212
	망막내액 또는 망막하액 존재 대상자 비율	99 (45.8)	103 (47.9)
	Risk difference(SE), 95% CI	-1.6 (4.75), (-10.9, 7.8)	
24주	분석대상자 수	207	208
	망막내액 또는 망막하액 존재 대상자 비율	124 (57.4)	118 (54.9)
	Risk difference(SE), 95% CI	3.8 (4.72), (-5.5, 13.0)	
48주	분석대상자 수	205	205
	망막내액 또는 망막하액 존재 대상자 비율	124 (57.4)	117 (54.4)

	Risk difference(SE), 95% CI	4.1 (4.70), (-5.1, 13.3)	
52주	분석대상자 수	204	200
	망막내액 또는 망막하액 존재 대상자 비율	78 (36.1)	75 (34.9)
	Risk difference(SE), 95% CI	0.9 (4.78), (-8.5, 10.2)	

⑥ FA로 측정한 시간 경과에 따른 베이스라인 대비 CNV 영역 크기

- 52주차에 CNV 영역의 평균 총 크기 변화는 두 치료군에서 베이스라인 대비 유사한 수준으로 감소하였음.

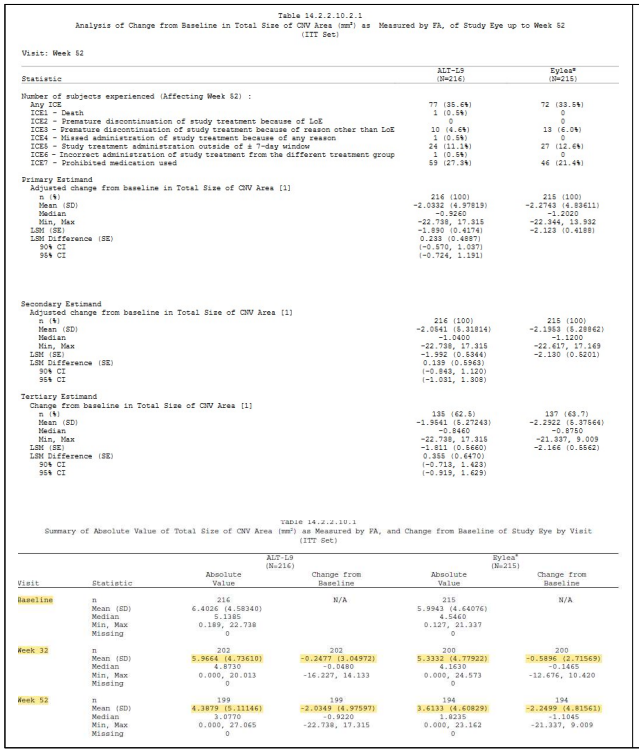


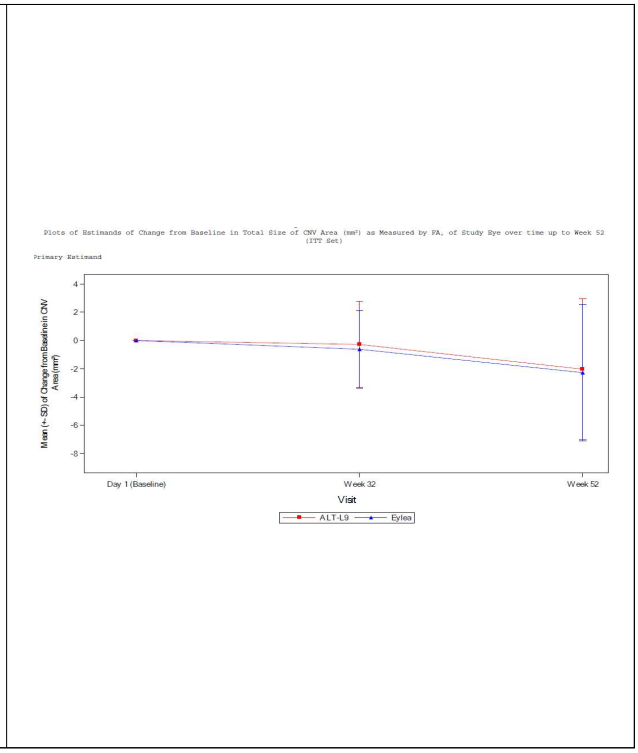
Table 14.2.2.10.2.1
Analysis of Change from Baseline in Total Size of CNV Area (mm²) as Measured by FA, of Study Eye up to Week 52
(ITT Set)

Visit: Week 52

Statistic	ALT-L9 (N=216)	Eylea* (N=215)
Number of subjects experienced (Affecting Week 52) :		
Any IOE	77 (35.6%)	72 (33.5%)
IOE1 - Death	1 (0.5%)	0
IOE2 - Premature discontinuation of study treatment because of LoE	0	0
IOE3 - Premature discontinuation of study treatment because of reason other than LoE	10 (4.6%)	13 (6.0%)
IOE4 - Missed administration of study treatment because of any reason	1 (0.5%)	0
IOE5 - Study treatment administration outside of ± 7-day window	24 (11.1%)	27 (12.6%)
IOE6 - Incorrect administration of study treatment from the different treatment group	1 (0.5%)	0
IOE7 - Prohibited medication used	59 (27.3%)	46 (21.4%)
Primary Estimand		
Adjusted change from baseline in Total Size of CNV Area [1]		
n (%)	216 (100)	215 (100)
Mean (SD)	-2.0332 (4.97819)	-2.2743 (4.83611)
Median	-0.9260	-1.2020
Min, Max	-22.738, 17.315	-22.344, 13.992
LSM (SE)	-1.890 (0.4174)	-2.123 (0.4188)
LSM Difference (SE)	0.233 (0.4887)	
90% CI	(-0.570, 1.037)	
95% CI	(-0.724, 1.191)	
Secondary Estimand		
Adjusted change from baseline in Total Size of CNV Area [1]		
n (%)	216 (100)	215 (100)
Mean (SD)	-2.0841 (5.31814)	-2.1953 (5.28862)
Median	-1.0400	-1.1200
Min, Max	-22.738, 17.315	-22.617, 17.169
LSM (SE)	-1.992 (0.5344)	-2.130 (0.5201)
LSM Difference (SE)	0.139 (0.5963)	
90% CI	(-0.843, 1.120)	
95% CI	(-1.031, 1.308)	
Tertiary Estimand		
Change from baseline in Total Size of CNV Area [1]		
n (%)	135 (62.5)	137 (63.7)
Mean (SD)	-1.9541 (5.27243)	-2.2922 (5.37664)
Median	-0.8460	-0.8750
Min, Max	-22.738, 17.315	-21.337, 9.009
LSM (SE)	-1.811 (0.5660)	-2.166 (0.5562)
LSM Difference (SE)	0.355 (0.6470)	
90% CI	(-0.713, 1.423)	
95% CI	(-0.919, 1.629)	

Table 14.2.2.10.1
Summary of Absolute Value of Total Size of CNV Area (mm²) as Measured by FA, and Change from Baseline of Study Eye by Visit
(ITT Set)

Visit	Statistic	ALT-L9 (N=216) Absolute Value	ALT-L9 (N=216) Change from Baseline	Eylea* (N=215) Absolute Value	Eylea* (N=215) Change from Baseline
Baseline	n	216	N/A	215	N/A
	Mean (SD)	6.4026 (4.58340)		5.9943 (4.64076)	
	Median	5.1385		4.5460	
	Min, Max	0.189, 22.738		0.127, 21.337	
	Missing	0		0	
Week 32	n	202	202	200	200
	Mean (SD)	5.9664 (4.73610)	-0.2477 (3.04972)	5.3332 (4.77922)	-0.5896 (2.71569)
	Median	4.8730	-0.0480	4.1630	-0.1465
	Min, Max	0.000, 20.013	-16.227, 14.133	0.000, 24.573	-12.676, 10.420
	Missing	0		0	
Week 52	n	199	199	194	194
	Mean (SD)	4.3879 (5.11146)	-2.0349 (4.97597)	3.6133 (4.60829)	-2.2499 (4.81561)
	Median	3.0770	-0.9220	1.8235	-1.1045
	Min, Max	0.000, 27.065	-22.738, 17.315	0.000, 23.162	-21.337, 9.009
	Missing	0		0	



⑦ FA로 측정한 시간 경과에 따른 베이스라인 대비 CNV 누출 발생 비율

- 베이스라인에도 모든 대상자는 시험 안의 활성 CNV 누출을 보고하였으나, 52주차에 ALT-L9군의 57.4%, 아일리아군 49.3%에서 활성 CNV 누출이 관찰되었음.

		ALT-L9, n(%)	아일리아, n(%)
베이스라인	분석대상자 수	216	215
	활성 CNV 누출 대상자 비율	216 (100)	215 (100)
	Risk difference(SE), 95% CI		
32주	분석대상자 수	201	200
	활성 CNV 누출 대상자 비율	169 (78.2)	162 (75.3)
	Risk difference(SE), 95% CI	3.7 (3.77), (-3.7, 11.1)	
52주	분석대상자 수	199	193
	활성 CNV 누출 대상자 비율	124 (57.4)	106 (49.3)
	Risk difference(SE), 95% CI	6.7 (4.95), (-3.0, 16.4)	

- **안전성 결과**

(1) **안전성 분석 대상**

- 무작위배정된 ITT 군 중 안전성 분석군에서 제외된 대상자는 없음(ALT-L9 군 216명, 아일리아군 215명)
- 노출
  - 연구 약물의 평균 노출기간은 ALT-L9군은 46.8주, 아일리아군은 46.7주였고 두 군의 평균 총 투여 횟수는 7.8회로 ALT-L9 군의 대상자 1명에서 24주차에 약물 투여가 누락된 것을 제외하고 모두 약물을 투여받았음. 해당 환자는 결막염 이상사례로 24주차에 휴약하였다가 32주차에 다시 약물을 투여받았음.

Table 20 Study Drug Exposure (Safety Analysis Set)

Statistics	ALT-L9 (N=216)	Eylea (N=215)	Overall (N=431)
Total number of dose administered			
n	216	215	431
Mean (SD)	7.8 (0.97)	7.8 (0.91)	7.8 (0.94)
Median	8.0	8.0	8.0
Min, Max	1, 8	2, 8	1, 8
Duration of exposure (Weeks)			
n	216	215	431
Mean (SD)	46.8 (6.96)	46.7 (6.95)	46.8 (6.95)
Median	48.1	48.1	48.1
Min, Max	0, 53	4, 56	0, 56
Extent of exposure (%)			
n	216	215	431
Mean (SD)	99.6 (2.95)	99.9 (1.20)	99.7 (2.26)
Median	100.0	100.0	100.0
Min, Max	71, 100	88, 100	71, 100

(2) 결과

- 전체적으로 TEAE, SAE, 임상시험 중단으로 이어진 TEAE를 보고한 대상자 비율은 전신 및 안구 범주 모두에서 유사하였고, 보고된 대부분의 TEAE는 경증 또는 중등증이었음.

표 2.7.4-12. 임상시험 ALT-L9-03: 전신 범주에 대한 이상사례의 전체 요약(안전성 분석군)

	ALT-L9 (N=216)		EYLEA (N=215)		Total (N=431)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Any AEs	122 (56.5)	320	118 (54.9)	299	240 (55.7)	619
Any TEAEs	116 (53.7)	292	112 (52.1)	274	228 (52.9)	566
Any SAEs	25 (11.6)	29	25 (11.6)	31	50 (11.6)	60
Any treatment-related TEAEs	0		2 (0.9)	3	2 (0.5)	3
Any treatment-related SAEs	0		2 (0.9)	2	2 (0.5)	2
Any AESIs	2 (0.9)	2	7 (3.3)	8	9 (2.1)	10
Any TEAEs leading to discontinuation from study treatment	2 (0.9)	2	7 (3.3)	8	9 (2.1)	10
Any TEAEs leading to discontinuation from study	3 (1.4)	3	6 (2.8)	8	9 (2.1)	11
Any TEAEs leading to death	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.2)	1

표 2.7.4-13. 임상시험 ALT-L9-03: 안구 범주에 대한 이상사례의 전체 요약(안전성 분석군)

	ALT-L9 (N=216)		EYLEA (N=215)		Total (N=431)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Any AEs	90 (41.7)	137	75 (34.9)	115	165 (38.3)	252
Any TEAEs	90 (41.7)	137	75 (34.9)	114	165 (38.3)	251
Any SAEs	1 (0.5)	1	3 (1.4)	3	4 (0.9)	4
Any treatment-related TEAEs	3 (1.4)	3	3 (1.4)	5	6 (1.4)	8
Any treatment-related SAEs	0		0		0	
Any AESIs	11 (5.1)	14	15 (7.0)	18	26 (6.0)	32
Any TEAEs leading to discontinuation from study treatment	1 (0.5)	1	2 (0.9)	2	3 (0.7)	3
Any TEAEs leading to discontinuation from study	1 (0.5)	1	2 (0.9)	2	3 (0.7)	3
Any TEAEs leading to death	0		0		0	

- 가장 흔하게 보고된 TEAE는 전신 범주에서는 비인두염(ALT-L9군 5.1%, 아일리아군 9.8%), 고혈압(ALT-L9군 5.1%, 아일리아군 4.7%), COVID-19, 두통 순이었음. 안구 범주에서는 반대쪽 눈의 AMD(ALT-L9군 10.6%, 아일리아군 6.0%), 시험안-의 시력저하(ALT-L9 4.2%, 아일리아군 3.7%), 백내장(ALT-L9군 3.7%, 아일리아군 1.9%) 순이었음.
- ALT-L9 군의 1명의 대상자에서 신경 아교종 SAE에 의한 사망이 발생하였으나 약물과의 인과성은 확인되지 않았으며, 각 치료군에서 각각 25명(11.6%)의 대상자가 전신 SAE를 경험하였으며 가장 흔한 전신 SAE는 허혈성 뇌졸중이었음.
- 안구 범주에서의 TEAE는 ALT-L9군 90명(41.7%), 아일리아군 75명(34.9%)에서 보고되었으며 안구 범주의 SAE는 ALT-L9군에서 1명(0.5%, 안구내염), 아일리아 군에서 3명(1.4%, 안구내염 2명, 실명 1명)가 경험하였으며, 이중 안구내염 SAE를 경험한 ALT-L9군 1명 및 아일리아군 2명에서는 임상시험약 투여 중단으로 이어졌음. 안구내염을 경험한 대상자들은 모두 동일한 임상시험기관(site no. 280)에서 투여받았으며, IVT 주사 절차와 관련된 것으로 치료약과의 인과성은 확인되지 않았음.
- 치료관련 TEAE의 발생률은 매우 낮았으며, 전신 범주에서는 ALT-L9군에서는 보고된 바가 없고 아일리아군에서 0.9%(혈전성 뇌경색, 허혈성 뇌졸중 각 1건)에서 보고되었으며, 안구 범주에서는 각 군단 3명(1.4%)에서 보고되었으며 망막 색소 상피 열상이 각 군당 1명씩에서 보고되어 가장 흔하게 보고된

치료 관련 TEAE였음.

표 2.7.4-14. 임상시험 ALT-L9-03: 범주, 기관계 대분류 및 대표 용어별 가장 흔한(전체 임상시험대상자의 >2%에서 보고) 투여 후 발생 이상사례(안전성 분석군)

System Organ Class Preferred Term	ALT-L9 (N=216)		EYLEA (N=215)		Total (N=431)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Category: Systemic						
At least 1 TEAE	116 (53.7)	292	112 (52.1)	274	228 (52.9)	566
Infections and infestations	41 (19.0)	65	42 (19.5)	51	83 (19.3)	116
Nasopharyngitis	11 (5.1)	11	21 (9.8)	23	32 (7.4)	34
COVID-19	11 (5.1)	14	3 (1.4)	3	14 (3.2)	17
Musculoskeletal and connective tissue disorders	20 (9.3)	30	23 (10.7)	32	43 (10.0)	62
Back pain	4 (1.9)	6	5 (2.3)	5	9 (2.1)	11
Nervous system disorders	17 (7.9)	23	17 (7.9)	29	34 (7.9)	52
Headache	7 (3.2)	8	4 (1.9)	5	11 (2.6)	13
Vascular disorders	17 (7.9)	20	15 (7.0)	17	32 (7.4)	37
Hypertension	11 (5.1)	13	10 (4.7)	11	21 (4.9)	24
Category: Ocular						
At least 1 TEAE	90 (41.7)	137	75 (34.9)	114	165 (38.3)	251
Eye disorders	83 (38.4)	120	70 (32.6)	99	153 (35.5)	219
Neovascular age-related macular degeneration	23 (10.6)	24	13 (6.0)	13	36 (8.4)	37
Visual acuity reduced	12 (5.6)	12	10 (4.7)	11	22 (5.1)	23
Cataract	8 (3.7)	8	4 (1.9)	5	12 (2.8)	13
Subretinal fluid	6 (2.8)	6	4 (1.9)	4	10 (2.3)	10

Table 39 Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by Category, SOC, and PT (Safety Analysis Set)

SOC PT	ALT-L9 (N=216) n (%) e	Eylea (N=215) n (%) e	Overall (N=431) n (%) e
Category: Systemic			
At least 1 treatment-related TEAE	0	2 (0.9) 3	2 (0.5) 3
Nervous system disorders	0	2 (0.9) 3	2 (0.5) 3
Thrombotic cerebral infarction	0	1 (0.5) 2	1 (0.2) 2
Ischaemic stroke	0	1 (0.5) 1	1 (0.2) 1
Category[a]: Ocular			
At least 1 treatment-related TEAE	3 (1.4) 3	3 (1.4) 5	6 (1.4) 8
Eye disorders	3 (1.4) 3	2 (0.9) 2	5 (1.2) 5
Retinal pigment epithelial tear	1 (0.5) 1	1 (0.5) 1	2 (0.5) 2
Anterior chamber cell	0	1 (0.5) 1	1 (0.2) 1
Cataract	1 (0.5) 1	0	1 (0.2) 1
Retinal haemorrhage	1 (0.5) 1	0	1 (0.2) 1
Investigations	0	1 (0.5) 3	1 (0.2) 3
Intraocular pressure increased	0	1 (0.5) 3	1 (0.2) 3
Category[a]: Ocular – Study Eye			
At least 1 treatment-related TEAE	3 (1.4) 3	3 (1.4) 5	6 (1.4) 8
Eye disorders	3 (1.4) 3	2 (0.9) 2	5 (1.2) 5
Retinal pigment epithelial tear	1 (0.5) 1	1 (0.5) 1	2 (0.5) 2
Anterior chamber cell	0	1 (0.5) 1	1 (0.2) 1
Cataract	1 (0.5) 1	0	1 (0.2) 1
Retinal haemorrhage	1 (0.5) 1	0	1 (0.2) 1
Investigations	0	1 (0.5) 3	1 (0.2) 3
Intraocular pressure increased	0	1 (0.5) 3	1 (0.2) 3
Category[a]: Ocular – Fellow Eye			
None	-	-	-

- 특별관심 이상사례*는 전신 및 안구 범주 모두에서 ALT-L9군(전신 0.9%, 안구 5.1%)에 비해 아일리아군(전신 3.3%, 안구 7.0%)에서 더 높은 비율로 보고되었음. 전신 범주에서 가장 흔한 AESI는 허혈성 뇌졸중(ALT-L9군 0.5%, 아일리아군 1.4%)이었으며 안구범주에서 가장 흔한 AESI는 안압 상승으로 두 군 모두에서 각 1.4% 보고되었음. 주사부위반응 중 가장 흔한 TEAE는 안압 상승으로 각 군당 3명(1.4%)에서 보고되었으며, 결막 출혈, 안구내염, 유리체 출혈, 결막손상, 전방 세포, 실명, 결막 광범 피하 출혈, 눈자극, 눈 이물감, 눈물 분비 증가, 점상 각막염, 망막 색소 상피 열상, 망막 층간 분리 및 유리체 부유물이 포함되었음.

*특별관심 이상사례(protocol 12.7.4)

- 동맥 혈전색전증: 치명적이지 않은 뇌졸중, 치명적이지 않은 심근경색 또는 혈관 사망(원인을 알 수 없는 사망 포함)
- 비안구 출혈
- 다음을 포함하되 이에 국한되지 않는 IVT 주사 관련 반응과 관련된 모든 AE: 내안염, 안압 증가, 안구 내 염증, 망막 열공, 망막 파열 및 의인성 외상성 백내장, 조사자가 IVT 주사 시술과 관련이 있다고 생각하는 이상사례

Table 44 Most Common (Reported in >1 Subject in Either Treatment Group) Adverse Events of Special Interest by Category, SOC, and PT (Safety Analysis Set)

SOC PT	ALT-L9 (N=216) n (%) e	Eylea (N=215) n (%) e	Overall (N=431) n (%) e
Category: Systemic			
At least 1 AESI	2 (0.9) 2	7 (3.3) 8	9 (2.1) 10
Nervous system disorders	2 (0.9) 2	4 (1.9) 5	6 (1.4) 7
Ischaemic stroke	1 (0.5) 1	3 (1.4) 3	4 (0.9) 4
Category: Ocular			
At least 1 AESI	11 (5.1) 14	15 (7.0) 18	26 (6.0) 32
Eye disorders	7 (3.2) 7	10 (4.7) 10	17 (3.9) 17
Conjunctival haemorrhage	1 (0.5) 1	4 (1.9) 4	5 (1.2) 5
Vitreous haemorrhage	2 (0.9) 2	0	2 (0.5) 2
Investigations	3 (1.4) 6	3 (1.4) 5	6 (1.4) 11
Intraocular pressure increased	3 (1.4) 6	3 (1.4) 5	6 (1.4) 11
Infections and infestations	1 (0.5) 1	2 (0.9) 2	3 (0.7) 3
Endophthalmitis	1 (0.5) 1	2 (0.9) 2	3 (0.7) 3

Abbreviations: AESI, adverse event of special interest; e, number of events; IVT, intravitreal; N, number of subjects in the Safety Analysis Set for each treatment group; n, number of subjects with available data; PT, preferred term; SOC, system organ class.
Notes: Percentage was calculated as n/N × 100. Medical Dictionary for Regulatory Activities (Version 26.1) coding dictionary was applied. If a subject experienced more than 1 event in a given SOC, that subject was counted once for the SOC. If a subject experienced more than 1 event with a given PT, that subject was counted only once for that PT. AESIs included arterial thromboembolic events, non-ocular hemorrhages, and all AEs related to IVT injection-related reactions.

Table 46 Injection-Site Reactions by SOC and PT (Safety Analysis Set)

SOC PT	ALT-L9 (N=216) n (%) e	Eylea (N=215) n (%) e	Overall (N=431) n (%) e
At least 1 injection-site reaction	11 (5.1) 14	15 (7.0) 18	26 (6.0) 32
Eye disorders	7 (3.2) 7	10 (4.7) 10	17 (3.9) 17
Conjunctival haemorrhage	1 (0.5) 1	4 (1.9) 4	5 (1.2) 5
Vitreous haemorrhage	2 (0.9) 2	0	2 (0.5) 2
Anterior chamber cell	0	1 (0.5) 1	1 (0.2) 1
Blindness	0	1 (0.5) 1	1 (0.2) 1
Conjunctival suffusion	1 (0.5) 1	0	1 (0.2) 1
Eye irritation	1 (0.5) 1	0	1 (0.2) 1
Foreign body sensation in eyes	1 (0.5) 1	0	1 (0.2) 1
Lacrimation increased	0	1 (0.5) 1	1 (0.2) 1
Punctate keratitis	0	1 (0.5) 1	1 (0.2) 1
Retinal pigment epithelial tear	1 (0.5) 1	0	1 (0.2) 1
Retinoschisis	0	1 (0.5) 1	1 (0.2) 1
Vitreous floaters	0	1 (0.5) 1	1 (0.2) 1
Investigations	3 (1.4) 6	3 (1.4) 5	6 (1.4) 11
Intraocular pressure increased	3 (1.4) 6	3 (1.4) 5	6 (1.4) 11
Infections and infestations	1 (0.5) 1	2 (0.9) 2	3 (0.7) 3
Endophthalmitis	1 (0.5) 1	2 (0.9) 2	3 (0.7) 3
Injury, poisoning and procedural complications	0	1 (0.5) 1	1 (0.2) 1
Injury of conjunctiva	0	1 (0.5) 1	1 (0.2) 1

- 투여 중단으로 이어진 TEAE 중 안구범주는 ALT-L9군 0.5%, 아일리아군 0.9%이었으며, 전신 범주로는 ALT-L9군 0.9%, 아일리아군 3.3%였으며, 시험중단을 초래한 전신성 TEAE에는 급성 골수성 백혈병, 폐선암종, 폐암전이, 전립선암을 포함한 양성, 악성종양이 포함되었으며 발생률은 ALT-L9 대비 아일리아군에서 더 높은 빈도로 보고되었음.

Table 45 Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Treatment Discontinuation by Category, SOC, and PT (Safety Analysis Set)

SOC PT	ALT-L9 (N=216) n (%) e	Eylea (N=215) n (%) e	Overall (N=431) n (%) e
Category: Systemic			
At least 1 TEAE leading to study treatment discontinuation	2 (0.9) 2	7 (3.3) 8	9 (2.1) 10
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (0.5) 1	3 (1.4) 3	4 (0.9) 4
Acute myeloid leukaemia	1 (0.5) 1	0	1 (0.2) 1
Lung adenocarcinoma	0	1 (0.5) 1	1 (0.2) 1
Lung cancer metastatic	0	1 (0.5) 1	1 (0.2) 1
Prostate cancer	0	1 (0.5) 1	1 (0.2) 1
Nervous system disorders	0	3 (1.4) 4	3 (0.7) 4
Ischaemic stroke	0	2 (0.9) 2	2 (0.5) 2
Thrombotic cerebral infarction	0	1 (0.5) 2	1 (0.2) 2
Gastrointestinal disorders	1 (0.5) 1	0	1 (0.2) 1
Pancreatitis acute	1 (0.5) 1	0	1 (0.2) 1
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	1 (0.5) 1	1 (0.2) 1
Pemphigoid	0	1 (0.5) 1	1 (0.2) 1
Category: Ocular			
At least 1 TEAE leading to study treatment discontinuation	1 (0.5) 1	2 (0.9) 2	3 (0.7) 3
Infections and infestations	1 (0.5) 1	2 (0.9) 2	3 (0.7) 3
Endophthalmitis	1 (0.5) 1	2 (0.9) 2	3 (0.7) 3

- 실험실 매개변수, 활력징후, 신체검사 또는 안과 검사에서 중대한 안전성 이슈는 보고되지 않았으며, 치료군 간에 대체로 유사하였음. 호산구 수의 증가와 콜레스테롤 및 중성지방 증가, 고혈당으로의 전환이 유의미하게 보고되었나 치료군 간의 큰 차이는 보이지 않았음. 특이적으로, 아일리아 군의 2명에서 빈혈(출혈성 빈혈 1명, 중증 빈혈 1명)이 보고되었음.

Table 47 Shifts From Baseline Relative to the Normal Range of Hematology up to Week 52 (Safety Analysis Set)

Parameter (unit)	Worst Postbaseline Clinical Grade [a]	ALT-L9 (N=216) n (%)	Eylea (N=215) n (%)	Overall (N=431) n (%)
Basophils (%)	n	209	212	421
	Decrease to low	0	0	0
	Change to normal or no change	209 (100)	212 (100)	421 (100)
	Increase to high	0	0	0
Eosinophils (%)	n	209	212	421
	Decrease to low	0	0	0
	Change to normal or no change	184 (88.0)	193 (91.0)	377 (89.5)
	Increase to high	25 (12.0)	19 (9.0)	44 (10.5)
Ery. MCHC (g/L)	n	211	212	423
	Decrease to low	4 (1.9)	8 (3.8)	12 (2.8)
	Change to normal or no change	207 (98.1)	204 (96.2)	411 (97.2)
	Increase to high	0	0	0
Ery. MCH (pg/cell)	n	211	212	423
	Decrease to low	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (0.9)
	Change to normal or no change	207 (98.1)	207 (97.6)	414 (97.9)
	Increase to high	2 (0.9)	3 (1.4)	5 (1.2)
Ery. MCV (fL)	n	211	212	423
	Decrease to low	4 (1.9)	1 (0.5)	5 (1.2)
	Change to normal or no change	189 (89.6)	191 (90.1)	380 (89.8)
	Increase to high	18 (8.5)	20 (9.4)	38 (9.0)
Erythrocytes (10^{12}/L)	n	211	212	423
	Decrease to low	19 (9.0)	16 (7.5)	35 (8.3)
	Change to normal or no change	192 (91.0)	195 (92.0)	387 (91.5)
	Increase to high	0	1 (0.5)	1 (0.2)
Hematocrit (%[v/v])	n	211	212	423
	Decrease to low	15 (7.1)	8 (3.8)	23 (5.4)
	Change to normal or no change	191 (90.5)	198 (93.4)	389 (92.0)
	Increase to high	5 (2.4)	6 (2.8)	11 (2.6)
Hemoglobin (g/L)	n	211	212	423
	Decrease to low	21 (10.0)	13 (6.1)	34 (8.0)
	Change to normal or no change	188 (89.1)	198 (93.4)	386 (91.3)
	Increase to high	2 (0.9)	1 (0.5)	3 (0.7)
Leukocytes (10^9/L)	n	209	212	421
	Decrease to low	11 (5.3)	13 (6.1)	24 (5.7)
	Change to normal or no change	193 (92.3)	195 (92.0)	388 (92.2)
	Increase to high	5 (2.4)	4 (1.9)	9 (2.1)
Lymphocytes (%)	n	209	212	421
	Decrease to low	21 (10.0)	15 (7.1)	36 (8.6)
	Change to normal or no change	180 (86.1)	189 (89.2)	369 (87.6)
	Increase to high	8 (3.8)	8 (3.8)	16 (3.8)
Monocytes (%)	n	209	212	421
	Decrease to low	8 (3.8)	11 (5.2)	19 (4.5)
	Change to normal or no change	189 (90.4)	182 (85.8)	371 (88.1)
	Increase to high	13 (6.2)	20 (9.4)	33 (7.8)
Neutrophils (%)	n	209	212	421
	Decrease to low	9 (4.3)	7 (3.3)	16 (3.8)
	Change to normal or no change	183 (87.6)	192 (90.6)	375 (89.1)
	Increase to high	17 (8.1)	13 (6.1)	30 (7.1)
Platelets (10^9/L)	n	209	210	419
	Decrease to low	9 (4.3)	6 (2.9)	15 (3.6)
	Change to normal or no change	198 (94.7)	201 (95.7)	399 (95.2)
	Increase to high	2 (1.0)	3 (1.4)	5 (1.2)

Table 48 Shifts From Baseline Relative to the Normal Range of Clinical Chemistry up to Week 52 (Safety Analysis Set)

Parameter (unit)	Worst Postbaseline Clinical Grade [a]	ALT-L9 (N=216) n (%)	Eylea (N=215) n (%)	Overall (N=431) n (%)
Alanine Aminotransferase (U/L)	n	209	211	420
	Decrease to low	0	0	0
	Change to normal or no change	196 (93.8)	192 (91.0)	388 (92.4)
	Increase to high	13 (6.2)	19 (9.0)	32 (7.6)
Albumin (g/L)	n	211	212	423
	Decrease to low	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
	Change to normal or no change	210 (99.5)	211 (99.5)	421 (99.5)
	Increase to high	0	0	0
Alkaline Phosphatase (IU/L)	n	211	212	423
	Decrease to low	3 (1.4)	2 (0.9)	5 (1.2)
	Change to normal or no change	199 (94.3)	198 (93.4)	397 (93.9)
	Increase to high	9 (4.3)	12 (5.7)	21 (5.0)
Aspartate Aminotransferase (U/L)	n	207	211	418
	Decrease to low	0	0	0
	Change to normal or no change	191 (92.3)	196 (92.9)	387 (92.6)
	Increase to high	16 (7.7)	15 (7.1)	31 (7.4)
Bicarbonate (mmol/L)	n	211	212	423
	Decrease to low	7 (3.3)	2 (0.9)	9 (2.1)
	Change to normal or no change	190 (90.0)	200 (94.3)	390 (92.2)
	Increase to high	14 (6.6)	10 (4.7)	24 (5.7)
Bilirubin (µmol/L)	n	211	212	423
	Decrease to low	0	0	0
	Change to normal or no change	204 (96.7)	210 (99.1)	414 (97.9)
	Increase to high	7 (3.3)	2 (0.9)	9 (2.1)
Calcium (mmol/L)	n	211	212	423
	Decrease to low	6 (2.8)	8 (3.8)	14 (3.3)
	Change to normal or no change	186 (88.2)	187 (88.2)	373 (88.2)
	Increase to high	19 (9.0)	17 (8.0)	36 (8.5)
Chloride (mmol/L)	n	211	212	423
	Decrease to low	7 (3.3)	7 (3.3)	14 (3.3)
	Change to normal or no change	204 (96.7)	203 (95.8)	407 (96.2)
	Increase to high	0	2 (0.9)	2 (0.5)
Cholesterol (mmol/L)	n	211	211	422
	Decrease to low	0	0	0
	Change to normal or no change	181 (85.8)	177 (83.9)	358 (84.8)
	Increase to high	30 (14.2)	34 (16.1)	64 (15.2)
Creatine kinase (IU/L)	n	209	212	421
	Decrease to low	4 (1.9)	4 (1.9)	8 (1.9)
	Change to normal or no change	184 (88.0)	189 (89.2)	373 (88.6)
	Increase to high	21 (10.0)	19 (9.0)	40 (9.5)
Creatinine (µmol/L)	n	210	212	422
	Decrease to low	3 (1.4)	6 (2.8)	9 (2.1)
	Change to normal or no change	171 (81.4)	182 (85.8)	353 (83.6)
	Increase to high	36 (17.1)	24 (11.3)	60 (14.2)
Direct bilirubin (µmol/L)	n	206	209	415
	Decrease to low	0	0	0
	Change to normal or no change	188 (91.3)	197 (94.3)	385 (92.8)
	Increase to high	18 (8.7)	12 (5.7)	30 (7.2)
Gamma-glutamyl transferase (U/L)	n	210	210	420
	Decrease to low	0	2 (1.0)	2 (0.5)
	Change to normal or no change	199 (94.8)	191 (91.0)	390 (92.9)
	Increase to high	11 (5.2)	17 (8.1)	28 (6.7)
Glucose (mmol/L)	n	211	209	420
	Decrease to low	20 (9.5)	22 (10.5)	42 (10.0)
	Change to normal or no change	121 (57.3)	142 (67.9)	263 (62.6)
	Increase to high	75 (35.5)	47 (22.5)	122 (29.0)
Lactate dehydrogenase (U/L)	n	203	204	407
	Decrease to low	0	0	0
	Change to normal or no change	191 (94.1)	199 (97.5)	390 (95.8)
	Increase to high	12 (5.9)	5 (2.5)	17 (4.2)
Phosphate (mmol/L)	n	211	212	423
	Decrease to low	23 (10.9)	19 (9.0)	42 (9.9)
	Change to normal or no change	181 (85.8)	186 (87.7)	367 (86.8)
	Increase to high	7 (3.3)	7 (3.3)	14 (3.3)
Potassium (mmol/L)	n	208	210	418
	Decrease to low	0	0	0
	Change to normal or no change	187 (89.9)	186 (88.6)	373 (89.2)
	Increase to high	21 (10.1)	24 (11.4)	45 (10.8)
Protein (g/L)	n	211	212	423
	Decrease to low	6 (2.8)	6 (2.8)	12 (2.8)
	Change to normal or no change	204 (96.7)	201 (94.8)	405 (95.7)
	Increase to high	1 (0.5)	5 (2.4)	6 (1.4)
Sodium (mmol/L)	n	211	211	422
	Decrease to low	4 (1.9)	6 (2.8)	10 (2.4)
	Change to normal or no change	206 (97.6)	204 (96.7)	410 (97.2)
	Increase to high	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
Triglycerides (mmol/L)	n	209	211	420
	Decrease to low	0	0	0
	Change to normal or no change	164 (78.5)	146 (69.2)	310 (73.8)
	Increase to high	45 (21.5)	65 (30.8)	110 (26.2)
Urea nitrogen (mmol/L)	n	211	212	423
	Decrease to low	2 (0.9)	1 (0.5)	3 (0.7)
	Change to normal or no change	171 (81.0)	176 (83.0)	347 (82.0)
	Increase to high	38 (18.0)	36 (17.0)	74 (17.5)

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

(ALT-L9-01) 신생혈관성(습성) 연령 관련 황반변성 환자에게 ALT-L9 투여 시의 안전성, 유효성, 약동학적 평가를 위한 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 평행설계 제1상 임상시험

1) 임상시험 설계

- 시험목적
  - (1차) wAMD 환자에게 16주(치료 기간 8주, 추적 관찰 기간 8주)동안 ALT-L9 Q4W 투여에 따른 안전성 평가
  - (2차) wAMD 환자에게 16주(치료 기간 8주, 추적 관찰 기간 8주)동안 ALT-L9 Q4W 투여에 따른 유효성 평가
  - (약동학적 특성 평가) wAMD 환자에게 16주(치료 기간 8주, 추적 관찰 기간 8주)동안 ALT-L9 Q4W 투여에 따른 약동학적 특성 평가
- 대상질환 및 시험대상자 수
  - 50세 이상으로 wAMD 치료를 위해 항 VEGF 약물(애플리버셉트, 베바시주맙, 라니비주맙) 치료 이력이 있으며 활성 병변이 있는 환자
  - 주요 선정기준
    - 시험안에 마지막 항 VEGF 약물 투여 시점이 베이스라인 방문일로부터 최소 8주 이전인 환자
    - 스크리닝 방문 시 시험안에 FA 그리고/또는 ICGA 그리고/또는 SD-OCT에 의해 증명된 황반에 영향을 미치는 중심오목곁(juxtafoveal) 병변부를 포함한 이차적인 AMD로 활성 원발성 황반하 맥락막 혈관신생(CNV) 병변부를 가진 환자
    - 스크리닝 방문시 시험안에 대하여 SD-OCT (optical coherence tomography, 광간섭단층영상)로 평가된 망막하액, 망막내액 혹은 망막하 색소 상피 세포액을 동반한 환자
    - 스크리닝 방문 시 시험안에 대하여 ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) BCVA 가 20/40 ~ 20/320이며 letter score 73 ~ 25인 환자
    - 스크리닝 방문 시 타안의 ETDRS BCVA가 20/400 이상이며 letter score 20 이상인 환자
  - 주요 제외 기준
    - 베이스라인 방문일로부터 8주 이내에 시험안에 신생혈관성(습성) 연령 관련 황반변성을 위한 항 VEGF 약물 치료 혹은 전신적인 치료를 받은 적이 있는 환자(단, 식이 보조제나 비타민 제외)
    - 시험안에 wAMD 관련 황반변성 치료를 위한 외과적 수술을 받은 적이 있는 환자
    - 시험안에 신생혈관성 (습성) 연령 관련 황반변성 이외의 황반이나 망막질환(예: 당뇨황반부종(diabetic macular edema), 망막정맥폐쇄(retinal vein occlusion), 병리적 근시(pathological myopia), 망막색소선조(angioid streaks), 눈히스토플라스마증(ocular histoplasmosis), 안외상(trauma), 망막박리(retinal detachment), 망막전막(epiretinal membrane), 황반원공(macular hole), 중심성장액맥락망막병증(central serous chorioretinopathy), 맥락막파열(choroidal rupture), 다발성맥락막염(multiple network choroiditis), 증식성 당뇨병성 망막병증(proliferative diabetic retinopathy) 등)을 현재 앓고 있거나 과거력이 있는 환자
    - 시험안의 중심와의 중심을 포함하는 흉터, 섬유증 또는 위축증이 있는 환자
    - 시험안에 전체 병변부 50% 이상의 망막하 또는 중심와 아래에 출혈이 있는 환자
    - 시험안의 황반에 망막색소상피 파열이나 찢김이 있는 환자
  - 시험대상자 수

- 계획 : 30명
- 무작위배정 : 28명(ALT-L9 14명, 아일리아 14명)

	시험군	대조군	전체
스크리닝	-	-	43
무작위배정	14	14	28
Safety Set	14	14	28
FAS(Full Analysis Set)	14	14	28
PPS(Per Protocol Set)	13	14	27

- **산출 근거** : 1상 임상시험으로 통계적 유의성을 고려하지 않았음. 그러나 아일리아주사의 2상 반복투여 임상시험에서 동일 용법용량으로 투여한 군의 83.9%(26/31명)에서 안구 관련 이상반응이 확인되었으며 그 중 결막 출혈이 29%(9/31명)에서 발현된 것을 근거하여, 한 개 이상의 이상반응 발생 검출 확률을 99.9%, 결막 출혈 발생을 98%로 검출 가능한 대상자 수 12명이며 중도탈락률 20%를 고려하여 군당 15명으로 총 30명의 대상자 수를 설정함.

● 시험 내용

- 각 시험대상자는 1:1 비율로 무작위배정되어 ALT-L9 또는 아일리아(EU) 2mg를 8주 동안 4주 간격으로 1회씩 총 3회(0일, 4주, 8주) IVT 투여받았으며, 8주간 추적관찰하였음.
- 시험약물
  - ALT-L9(배치번호: ALT-L9-V1803)
  - 아일리아(배치번호: KT03B679)

● 평가변수

- 안전성 평가변수
  - 12주에 시험안에 대한 특정 이상반응* 발생률
  - 임상시험용 의약품 첫 투여 이후 각 평가시점에서 시험안에 대한 특정 이상반응* 발생률

※특정 이상반응
- SOIS 점수 4+ 이상의 안구 염증이 발생한 경우
- SOIS 점수 2 또는 3+ 의 안구 염증이 발병일 기준으로 30일 이내에 SOIS 점수 1+ 이하로 감소에 실패한 경우
- 임상시험용 의약품 투여 전 베이스라인 시점에서의 BCVA 평가 대비 15글자를 초과하여 시력 소실을 보인 경우
- 안압(intra ocular pressure, IOP)의 상승으로 인한 광각인지(light perception) 능력이 지속적(15분 초과)으로 저하된 경우
- 안압이 20mmHg를 초과하며 발병일 기준으로 7일 이내에 임상시험용의약품 투여 전 베이스라인 시점에서 측정한 안압 수치로 돌아가지 않는 경우
- 새로운 망막 파열 혹은 박리가 발생한 경우

  - 이상반응 발생률(시험안, 반대눈, 기타)
  - 약물이상반응 발생률
  - 안구학적 검사(FA, ICGA, SD-OCT, BCVA, 세극등 현미경 검사, 안압, 안저검사, 안저 촬영)
  - 실험실적 검사, 활력징후
  - 첫 번째 임상시험용의약품 투여전 및 12주 시점의 면역원성 평가
- 유효성 평가변수
  - 일차 유효성 평가변수: 베이스라인 대비 12주 BCVA 변화량
  - 이차 유효성 평가변수

    ① 베이스라인 대비 각 평가시점(1일, 7일, 4주, 8주, 16주)에서의 BCVA 변화량

    ② 베이스라인 대비 각 평가시점(1일, 7일, 4주, 8주, 12주, 16주)에서의 중심 망막 두께 변화량

    ③ 베이스라인 대비 각 평가시점(1일, 7일, 4주, 8주, 12주, 16주)에서의 망막하액/망막내액 비율

    ④ 스크리닝 시점 대비 12주에서의 맥락막 혈관신생 병변 부위의 변화 비율

- 약동학적 평가변수
  • 첫 번째 임상시험용 의약품 투여 시 혈장 내 약동학적 특성 평가(투여전, 투여 후 3시간, 1일, 7일, 28일)

• 통계분석
- 연속형 변수는 기술통계량(평균, 표준편차, 중앙값, 최소값, 최대값)을, 범주형 변수는 빈도 및 백분율을 제시하였음. 특별한 명시가 없는 경우 모든 검정은 유의수준 5% 하에서 양측 검정을 원칙으로 하였고, 평균, 표준편차, 백분율 등 소수점 이하의 값을 가지는 수치는 소수점 3자리에서 반올림하여 소수점 2자리까지 제시하였으며, 모든 p-value 값에 대해서는 소수점 4자리까지 제시하고 0.0001보다 작게 나올경우 '<0.0001'로 제시하였음.
- 안전성 평가 분석 중 투여군간 차이에 대한 비교는 Pearson's chi-square test(기대빈도가 5 미만인 셀이 20% 초과 시 Fisher's exact test)를 이용하여 분석하였음.
- 유효성 평가는 베이스라인 대비 평가 시점에서의 변화량에 대한 기술통계량(대상자 수, 평균, 표준편차, 중앙값, 최소값, 최대값)을 각각 제시하였고, 투여군 간 차이에 대한 비교는 Two-sample t-test (Shapiro-Wilk test 결과 정규성 분포 가정을 만족하지 않을 시 Wilcoxon's rank sum test)를 이용하여 분석하였음. 베이스라인 대비 망막하액/망막내액의 비율 및 12주 시점에서의 맥락막 혈관신생 병변 부위의 변화* 비율은 각 시점별 빈도 및 백분율은 제시하고, 투여군간 차이에 대한 비교는 Pearson's chi-square test(기대빈도가 5 미만인 셀이 20% 초과 시 Fisher's exact test)를 이용하여 분석하였음.

*변화 여부는 Ratio of Choroidal Neovascularization Size to Total Lesion Size 값으로 확인하였고, 스크리닝 시점 대비 12주 시점 측정 값이 동일한 경우 '불변', 증가한 경우 '악화', 감소한 경우 '개선'으로 정의함.

2) 결과

• **인구학적 특성**
- 대상자의 평균 연령(SD)은 72.57세(6.64세)였으며, 남성 비율이 75.0%로 더 높았으며 ALT-L9 군이 아일리아군 보다 남성 비율이 더 높았음. wAMD 투병기간을 살펴보면, 평균 53.05±31.94개월(최소 13.78개월, 최대 113.26개월)로, 평균 4.42±2.66년(최소 1.15년, 최대 9.44년)이었으며, ALT-L9 군이 아일리아군보다 wAMD 투병기간이 더 길었음.
- 과거병력이 있는 대상자는 ALT-L9군이 21.43%, 아일리아군이 14.29%였으며, 안구 질환이 10.71%로 가장 많았으며 백내장이 7.14%로 가장 많았음. 현재 병력이 있는 대상자는 ALT-L9군은 100%, 아일리아군은 92.86%로 유사하였으며, 안구 질환이 71.43%로 가장 많았고 대사성질환이 64.29%, 혈관장애가 53.57% 순이었음. 세부 질환별로는 고혈압(53.57%), 고지혈증(42.86%), 양성 전립선 이형성증(42.86%) 순이었음.
- 병용요법은 아일리아군에서 렌즈 치료 1건이 확인되었으며, 모든 대상자가 항-VEGF 선행 투여 경험이 있으며 평균 투여 횟수는 ALT-L9군이 26.14±14.21회, 아일리아군은 21.57±14.66회로 통계적 유의성이 없었음. 시험 안의 항-VEGF 평균 투여횟수는 ALT-L9군이 24.64±13.92회, 아일리아군이 16.79±8.72회로 ALT-L9군 대상자가 항-VEGF 치료제에 더 많이 노출되었음. 항-VEGF 병용투여를 받은 대상자는 아일리아군의 2명(14.29%)로 라니비주맙을 반대 눈에 1.00±0.00회 병용 투여받았음.

표 8. 인구학적 및 기타 기저특성 정보(Safety set)

	시험군 (N=14)	대조군 (N=14)	전체 (N=28)	p-value
성별, N (%)				0.3845$
Male	12 (85.71)	9 (64.29)	21 (75.00)	
Female	2 (14.29)	5 (35.71)	7 (25.00)	
연령 (세)				0.2875‡
N	14	14	28	
Mean (SD)	73.93(6.66)	71.21(6.57)	72.57(6.64)	
Median	75.50	71.50	72.50	
Min, Max	62.00, 84.00	63.00, 87.00	62.00, 87.00	
음주력, N (%)				0.2910$
Current	5 (35.71)	6 (42.86)	11 (39.29)	
Former	5 (35.71)	1 (7.14)	6 (21.43)	
Never	4 (28.57)	7 (50.00)	11 (39.29)	
음주기간 (year)				0.6888#
N	10	7	17	
Mean (SD)	37.90(14.91)	36.86(8.80)	37.47(12.43)	
Median	45.00	40.00	40.00	
Min, Max	13.00, 50.00	25.00, 50.00	13.00, 50.00	
흡연력, N (%)				0.5164$
Current	2 (14.29)	1 (7.14)	3 (10.71)	
Former	10 (71.43)	8 (57.14)	18 (64.29)	
Never	2 (14.29)	5 (35.71)	7 (25.00)	
흡연기간 (year)				0.6947‡
N	12	9	21	
Mean (SD)	24.75(16.53)	27.22(9.72)	25.81(13.77)	
Median	20.00	30.00	25.00	
Min, Max	6.00, 60.00	10.00, 40.00	6.00, 60.00	
흡연량 (pack/per day)				0.6234#
N	12	9	21	
Mean (SD)	0.80(0.30)	0.87(0.27)	0.83(0.28)	
Median	1.00	1.00	1.00	
Min, Max	0.20, 1.00	0.30, 1.00	0.20, 1.00	
신생혈관성(습성) 연령관련 황반변성 투병기간 (month)				0.1611#
N	14	14	28	
Mean (SD)	60.98(32.75)	45.11(30.17)	53.05(31.94)	
Median	54.58	39.34	47.80	
Min, Max	13.78, 113.26	14.79, 103.86	13.78, 113.26	
신생혈관성(습성) 연령관련 황반변성 투병기간 (year)				0.1611#
N	14	14	28	
Mean (SD)	5.08(2.73)	3.76(2.51)	4.42(2.66)	
Median	4.55	3.28	3.98	
Min, Max	1.15, 9.44	1.23, 8.65	1.15, 9.44	

표 9. Anti-VEGF 선행 투여횟수(전체) (Safety set)

	시험군 (N=14)	대조군 (N=14)	전체 (N=28)
Total			
N (%) [E]	14 (100.00) [366]	14 (100.00) [302]	28 (100.00) [668]
p-value	-		
Mean (SD)	26.14(14.21)	21.57(14.66)	23.86(14.36)
Median	27.00	18.00	21.50
Min, Max	6.00, 59.00	5.00, 59.00	5.00, 59.00
p-value	0.4098‡		
Ranibizumab			
N (%) [E]	8 (57.14) [55]	8 (57.14) [77]	16 (57.14) [132]
p-value	1.0000$		
Mean (SD)	6.88(5.49)	9.63(6.28)	8.25(5.87)
Median	4.00	10.50	7.00
Min, Max	2.00, 16.00	2.00, 21.00	2.00, 21.00
p-value	0.4261#		
Bevacizumab			
N (%) [E]	13 (92.86) [170]	9 (64.29) [143]	22 (78.57) [313]
p-value	0.1647&		
Mean (SD)	13.08(10.06)	15.89(7.98)	14.23(9.17)
Median	11.00	16.00	13.00
Min, Max	1.00, 31.00	5.00, 31.00	1.00, 31.00
p-value	0.4929‡		
Aflibercept			
N (%) [E]	10 (71.43) [141]	7 (50.00) [82]	17 (60.71) [223]
p-value	0.2457$		
Mean (SD)	14.10(8.72)	11.71(7.13)	13.12(7.96)
Median	14.50	8.00	14.00
Min, Max	3.00, 27.00	3.00, 22.00	3.00, 27.00
p-value	0.5602‡		

표 10. Anti-VEGF 선행 투여횟수(시험안) (Safety set)

	시험군 (N=14)	대조군 (N=14)	전체 (N=28)
Total			
N (%) [E]	14 (100.00) [345]	14 (100.00) [235]	28 (100.00) [580]
p-value	-		
Mean (SD)	24.64(13.92)	16.79(8.72)	20.71(12.08)
Median	24.00	13.50	19.00
Min, Max	6.00, 59.00	5.00, 32.00	5.00, 59.00
p-value	0.0851‡		
Ranibizumab			
N (%) [E]	7 (50.00) [50]	8 (57.14) [49]	15 (53.57) [99]
p-value	0.7047$		
Mean (SD)	7.14(5.87)	6.13(4.09)	6.60(4.84)
Median	3.00	5.50	5.00
Min, Max	2.00, 16.00	1.00, 11.00	1.00, 16.00
p-value	0.8607#		
Bevacizumab			
N (%) [E]	13 (92.86) [154]	8 (57.14) [116]	21 (75.00) [270]
p-value	0.0768&		
Mean (SD)	11.85(8.81)	14.50(6.65)	12.86(7.99)
Median	11.00	16.50	12.00
Min, Max	1.00, 29.00	3.00, 21.00	1.00, 29.00
p-value	0.4740‡		
Aflibercept			
N (%) [E]	10 (71.43) [141]	7 (50.00) [70]	17 (60.71) [211]
p-value	0.2457$		
Mean (SD)	14.10(8.72)	10.00(6.73)	12.41(8.01)
Median	14.50	8.00	10.00
Min, Max	3.00, 27.00	3.00, 20.00	3.00, 27.00
p-value	0.3141‡		

표 11. Anti-VEGF 선행 투여횟수(타안) (Safety set)

	시험군 (N=14)	대조군 (N=14)	전체 (N=28)
Total			
N (%) [E]	2 (14.29) [21]	4 (28.57) [67]	6 (21.43) [88]
p-value	0.6483&		
Mean (SD)	10.50(10.61)	16.75(14.24)	14.67(12.44)
Median	10.50	16.00	11.50
Min, Max	3.00, 18.00	4.00, 31.00	3.00, 31.00
p-value	0.6195‡		
Ranibizumab			
N (%) [E]	1 (7.14) [5]	2 (14.29) [28]	3 (10.71) [33]
p-value	1.0000&		
Mean (SD)	5.00(-)	14.00(1.41)	11.00(5.29)
Median	5.00	14.00	13.00
Min, Max	5.00, 5.00	13.00, 15.00	5.00, 15.00
p-value	0.5403#		
Bevacizumab			
N (%) [E]	2 (14.29) [16]	4 (28.57) [27]	6 (21.43) [43]
p-value	0.6483&		
Mean (SD)	8.00(7.07)	6.75(4.43)	7.17(4.71)
Median	8.00	7.00	7.00
Min, Max	3.00, 13.00	2.00, 11.00	2.00, 13.00
p-value	0.7956‡		
Aflibercept			
N (%) [E]	0 (0.00) [0]	3 (21.43) [12]	3 (10.71) [12]
p-value	0.2222&		
Mean (SD)	-	4.00(2.65)	4.00(2.65)
Median	-	3.00	3.00
Min, Max	-	2.00, 7.00	2.00, 7.00
p-value	-		

• **유효성 결과**

- ALT-L9군과 아일리아군 모두에서 1차 유효성 평가변수인 베이스라인 대비 12주 BCVA 변화량은 ALT-L9군에서 3.50±5.24, 아일리아군에서 2.86±9.69로 두 군 모두 통계적으로 유의하게 증가하였음.
- 2차 유효성 평가변수에서도 전반적으로 ALT-L9군과 아일리아군 간에 치료적 효과는 유사하였음.

⑴ **1차 평가변수**: FAS군에서 분석된 베이스라인 대비 제12주에서의 BCVA의 변화량은 ALT-L9군에서 3.50(5.24)자, 아일리아군에서 2.86(9.69)자로 두 군 모두에서 통계적으로 유의하게 증가되었으며 ALT-L9군에서 아일리아군 대비 평균 변화량이 컸으나 통계적으로 유의한 차이는 확인되지 않았음(p=0.6446).

- PPS군에서도 ALT-L9군 4.23(4.66)자, 아일리아군 2.86(9.69)로 FAS군에서의 분석과 유사하게 관찰되었음.

표 2.7.3-7. 임상시험 ALT-L9-01: 베이스라인 대비 12주 투여 종료 시점에서의 BCVA의 변화량(전체 분석군)

Letter Score Result	Study Group (N=14)	Control Group (N=14)	*p*-value
Baseline			
Mean (SD)	58.43 (12.28)	54.14 (17.22)	0.8360[a]
Median	63.50	59.00	
Min, Max	35.00, 71.00	27.00, 72.00	
Week 12			
Mean (SD)	61.93 (10.82)	57.00 (20.95)	0.7299[a]
Median	64.00	62.50	
Min, Max	45.00, 77.00	0.00, 77.00	
Week 12 - Baseline			
Mean (SD)	3.50 (5.24)	2.86 (9.69)	0.6446[a]
Median	4.00	4.50	
Min, Max	-6.00, 13.00	-27.00, 16.00	
p-value	0.0267[b]	0.0256[c]	

⑵ **2차 평가변수** : 전반적으로 FAS군에서 ALT-L9군과 아일리아군 모두 베이스라인 대비 각 시점별 평가된 이차 평가변수(BCVA 변화량, 중심망막두께 변화량, 망막하액/망막내액 비율)에서 통계적으로 유의하게 개선되는 양상을 보였으나 군 간의 치료효과 차이는 대체로 통계적으로 유의미하지 않았음.

① 베이스라인 대비 각 평가시점(1일, 7일, 4주, 8주, 16주)에서의 BCVA 변화량

- ALT-L9군과 아일리아군 모두 베이스라인 대비 12주를 제외한 각 시점(즉, 1일, 7일, 4주, 8주, 16주)별 평균 BCVA 변화량이 증가하였으며, 16주 시점에서 시험군(3.21(7.52)자) 및 대조군(2.64(9.56)자) 모두 평균(SD) BCVA 변화량이 가장 컸으나, 모든 시점에서 두 군 간에는 통계적으로 유의한 차이는 없었음.

	1일-베이스라인	7일-베이스라인	4주-베이스라인	8주-베이스라인	16주-베이스라인
시험군	0.21±4.46	2.21±4.66	1.79±6.70	0.50±8.18	**3.21±7.52**
대조군	0.57±3.39	1.14±4.00	0.07±7.19	1.36±8.61	**2.64±9.56**

② 베이스라인 대비 각 평가시점(1일, 7일, 4주, 8주, 12주, 16주)에서의 중심 망막 두께 변화량

- ALT-L9군과 아일리아군 모두 베이스라인 대비 각 시점별 평균 중심 망막두께가 감소하였으며, 16주를 제외하고는 군 간의 통계적 유의한 차이가 확인되지 않았음.

표 46. 베이스라인 대비 각 평가 시점 (1 일, 7 일, 4 주, 8 주, 12 주 및 16 주)에서의 중심 망막 두께 변화량 (FAS)

	시험군 (N=14)	대조군 (N=14)	p-value
Fovea centralis thickness(μm)			
Baseline			
N	14	14	0.3982[†]
Mean (SD)	435.86(136.50)	391.00(139.83)	
Median	439.00	382.00	
Min, Max	253.00,723.00	185.00,753.00	
Day 1			
N	14	14	0.3149[†]
Mean (SD)	431.14(155.67)	379.21(108.26)	
Median	396.00	370.00	
Min, Max	249.00,723.00	195.00,606.00	
Day 1 - Baseline			
N	14	14	0.4346[#]
Mean (SD)	-4.71(54.56)	-11.79(43.97)	
Median	-9.50	-1.50	
Min, Max	-79.00,163.00	-147.00, 30.00	
p-value	0.1729[&]	0.6384[§]	
Day 7			
N	14	14	0.9633[#]
Mean (SD)	367.71(143.35)	334.43(85.30)	
Median	309.50	344.00	
Min, Max	197.00,745.00	174.00,473.00	
Day 7 - Baseline			
N	14	14	0.2905[#]
Mean (SD)	-68.14(114.01)	-56.57(104.17)	
Median	-77.50	-33.50	
Min, Max	-331.00,194.00	-409.00, 15.00	
p-value	0.0435[*]	0.0009[§]	
Week 4			
N	14	14	0.9634[#]
Mean (SD)	320.64(137.84)	294.21(71.06)	
Median	283.00	301.00	
Min, Max	178.00,692.00	210.00,409.00	
Week 4 - Baseline			
N	14	14	0.4761[#]
Mean (SD)	-115.21(144.93)	-96.79(103.23)	
Median	-115.00	-77.00	
Min, Max	-536.00,141.00	-395.00, 28.00	
p-value	0.0054[§]	0.0004[§]	
Week 8			
N	14	14	0.5157[†]
Mean (SD)	299.86(100.45)	277.93(73.58)	
Median	277.00	251.50	
Min, Max	184.00,549.00	182.00,439.00	
Week 8 - Baseline			
N	14	14	0.5657[#]
Mean (SD)	-136.00(131.08)	-113.07(136.39)	
Median	-112.00	-76.00	
Min, Max	-539.00,-29.00	-517.00, 65.00	
p-value	0.0001[§]	0.0012[§]	
Week 12			
N	14	14	0.9268[#]
Mean (SD)	287.57(90.20)	278.50(75.37)	
Median	275.00	241.00	
Min, Max	183.00, 545.00	176.00, 445.00	
Week 12 - Baseline			
N	14	14	0.2801[#]
Mean (SD)	-148.29(141.37)	-112.50(130.97)	
Median	-119.50	-94.50	
Min, Max	-540.00, 23.00	-522.00, 27.00	
p-value	0.0004[§]	0.0006[§]	
Week 16			
N	14	14	0.3923[†]
Mean (SD)	292.79(82.45)	321.64(92.76)	
Median	276.50	291.00	
Min, Max	183.00,439.00	197.00,486.00	
Week 16 - Baseline			
N	14	14	0.0308[#]
Mean (SD)	-143.07(139.90)	-69.36(138.69)	
Median	-102.50	-28.50	
Min, Max	-540.00, -2.00	-505.00, 84.00	
p-value	0.0001[§]	0.0234[§]	

③ 베이스라인 대비 각 평가시점(1일, 7일, 4주, 8주, 12주, 16주)에서의 망막하액/망막내액 비율

- ALT-L9군에서 망막하액이 '있음(Yes)'인 임상시험대상자 비율은 12주 시점까지 유지 또는 감소하여 12주 시점에 14.29%(2/14명)로 가장 낮은 비율을 보였으며, 16주 시점에 42.86%(6/14명)로 증가했으며, 망막내액이 있는 대상자 비율은 16주 시점까지 유지 또는 감소하였음. 아일리아군의 경우, 망막하액 및 망막내액이 있는 대상자 비율이 8주 시점까지 비율이 감소하여 8주 및 12주 시점에 각 28.57%(4/14명), 14.29%(2/14명)로 가장 낮은 비율을 보였으며, 16주 시점에 증가하였음. 모든 시점에서 망막하액 또는 망막내액이 '있음(Yes)'인 임상시험대상자 비율에 대하여 두 치료군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었음.

- **망막하액**

	베이스라인	1일	7일	4주	8주	12주	16주
시험군	92.86% (13/14명)	92.86% (13/14명)	85.71% (12/14명)	35.71% (5/14명)	28.57% (4/14명)	**14.29% (2/14명)**	42.86% (6/14명)
대조군	100.00% (14/14명)	92.86% (13/14명)	85.71% (12/14명)	50.00% (7/14명)	**28.57% (4/14명)**	**28.57% (4/14명)**	64.29% (9/14명)

- **망막내액**

	베이스라인	1일	7일	4주	8주	12주	16주
시험군	64.29% (9/14명)	57.14% (8/14명)	57.14% (8/14명)	35.71% (5/14명)	21.43% (3/14명)	21.43% (3/14명)	**14.29% (2/14명)**
대조군	57.14% (8/14명)	57.14% (8/14명)	35.71% (5/14명)	21.43% (3/14명)	**14.29% (2/14명)**	**14.29% (2/14명)**	42.86% (6/14명)

④ 스크리닝 시점 대비 12주에서의 맥락막 혈관신생 병변 부위의 변화 비율

- 12주에 전체 병변 면적 대비 CNV 면적 비율의 변화를 확인하여 '불변', '악화' 또는 '개선'으로 평가 시, ALT-L9군은 12주 시점에서 '개선(Improved)'이 42.86%(6/14명), '불변(Unchanged)'이 50.00%(7/14명), '악화(Worsened)'가 7.14%(1/14명)였으며 아일리아군의 경우, 12주 시점에서 '개선(Improved)'이 28.57%(4/14명), '불변(Unchanged)'이 57.14%(8/14명), '악화(Worsened)'가 14.29% (2/14명)로 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 확인되지 않았음.

표 48. 스크리닝 시점 대비 12 주 시점에서의 맥락막 혈관신생 (CNV, choroidal neovascularization) 병변 부위의 변화의 비율 (FAS)

	시험군 (N=14)	대조군 (N=14)	p-value
병변 부위의 변화 여부, N (%)			0.7575[&]
불변	7 (50.00)	8 (57.14)	
악화	1 (7.14)	2 (14.29)	
개선	6 (42.86)	4 (28.57)	

• 안전성 결과

(1) 안전성 분석 대상

- 무작위배정된 FAS군 중 안전성 분석군에서 제외된 대상자는 없음(ALT-L9 군 14명, 아일리아군 14명)
- 노출

• 안전성 분석 대상자 모두 계획한 투여일정(4주 간격 총 3회 투여)을 완료하였음.

(2) 결과

- 전체 이상사례는 28.57%(8/28명, 17건)에서 발생하였으며, ALT-L9군에서 14.29%(2/14명, 3건), 아일리아군에서 42.86%(6/14명, 14건)로 아일리아군에서 발생률이 더 높았으며, 약물이상반응은 발생하지 않았으며, 중대한 이상반응은 아일리아군에서만 녹내장 1건(7.14%)이 발생하였음. 사망사례 및 임상시험용 의약품 투여 중단으로 이어진 이상사례는 없었음.
- 전신 범주에서 보고된 이상사례는 총 4명에서 7건 보고되었으며 ALT-L9군 2명에서 3건, 아일리아군 2명에서 4건이 보고되었으며, 모두 경증 또는 중등증이었고 약물과의 인과성은 확인되지 않았음.
- 시험안에서 보고된 모든 이상사례는 아일리아 군(28.57%)에서 발생하였으며, 반대눈에서 보고된 이상사례도 아일리아군에서 보고되었음. 시험안에서 보고된 6건의 이상사례는 각종 눈장애(2명[14.29%]에서 AE 4건) 및 감염 및 기생충 감염(2명[14.29%]에서 AE 2건)이였으며, 각종 눈 장애 SOC에서는 대표 용어(PT)로 눈 건조, 시각 장애, 각막 미란, 녹내장이 있었고, 감염 및 기생충 감염 SOC에서는 맥립종 및 결막염이 보고되었음.
- 12주 시점에 평가한 사전에 정의된 특정 이상사례는 아일리아군에서 시력 소실을 보인 대상자 1명에서만 확인되었으며 임상시험용 의약품과의 관련성은 확인되지 않았음.
- 실험실 매개변수, 활력징후, 신체검사에서 중대한 안전성 이슈는 보고되지 않았으며, 치료군 간에

대체로 유사하였음. 아일리아군에서 16주 시점에 중심망막두께가 ALT-L9군 대비 유의하게 감소하였으나 이외의 시점에서는 두 군간의 유의한 차이는 확인되지 않았으며 BCVA, 세극등 현미경검사, 안압, 안저 검사 및 안저촬영에서도 군간의 유의한 차이는 확인되지 않았음.

- ALT-L9군 및 아일리아군 모두에서 베이스라인 및 12주 시점에 ADA 양성을 보인 대상자는 없었음.

표 2.7.4-3. 임상시험 ALT-L9-01: 전체 이상사례(안전성 분석군)

Item	Study Group (N=14) n (%)	E	Control Group (N=14) n (%)	E	Total (N=28) n (%)	E
AE	2 (14.29)	3	6 (42.86)	14	8 (28.57)	17
95% Confidence interval	(1.78, 42.81)		(17.66, 71.14)		(13.22, 48.67)	
p-value			0.2087			
ADRs	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
95% Confidence interval	(0.00, 23.16)		(0.00, 23.16)		(0.00, 12.34)	
p-value			NC			
SAE	0 (0.00)	0	1 (7.14)	1	1 (3.57)	1
95% Confidence interval	(0.00, 23.16)		(0.18, 33.87)		(0.09, 18.35)	
p-value			1.0000			

표 2.7.4-5. 임상시험 ALT-L9-01: 시험안의 이상사례 발생률(안전성 분석군)

Item	Study Group (N=14) n (%)	E	Control Group (N=14) n (%)	E	Total (N=28) n (%)	E
AE	0 (0.00)	0	4 (28.57)	6	4 (14.29)	6
95% Confidence interval	(0.00, 23.16)		(8.39, 58.10)		(4.03, 32.67)	
p-value			0.0978			
SAE	0 (0.00)	0	1 (7.14)	1	1 (3.57)	1
95% Confidence interval	(0.00, 23.16)		(0.18, 33.87)		(0.09, 18.35)	
p-value			1.0000			

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- ALT-L9-03 임상시험에서 wAMD 환자 대상 ALT-L9과 아일리아의 치료적 동등성을 확인하였음. wAMD는 아일리아의 승인된 치료 적응증 중 가장 대표적인 적응증이며 선정/제외기준에서 아일리아와의 치료적 차이를 확인하기에 적합한 대상자로 잘 선정되었으며, 임상시험에 참여한 대상자의 노출정도 및 특성은 두 군간에 차이가 없었음.
- 핵심 임상시험인 ALT-L9-03에서 ALT-L9과 아일리아의 치료적 동등성은 1차 평가변수인 제8주에 베이스라인 대비 BCVA 변화량의 LS 평균 치료 차이에 대해 사전에 정의된 동등성 마진인 95% CI 가 ±3.49자 내에 포함되었음(-2.092(95% CI: [-3.431, -0.753])).
- 2차 평가변수에서 ALT-L9과 아일리아는 모두 베이스라인 대비 치료적 유익성을 보였으며, CNV 누출 발생, 망막내액 또는 망막하액 존재 비율, CST 영역 등의 개선정도는 ALT-L9과 아일리아 군간에 유의미한 차이는 없었음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- ALT-L9-01 및 ALT-L9-03에서 ALT-L9 투여군과 아일리아 투여군의 안전성 프로파일은 유사하였음. 두 임상시험 모두에서 TEAE, SAE, 시험 중단으로 이어진 TEAE를 보고한 대상자 비율은 전신 및 안구 범주 모두에서 치료군 간에 유사하였으며 대부분의 TEAE는 경증 또는 중등도였음.
- 시험중단으로 이어진 TEAE와 특별관심 이상사례 발생률은 아일리아군에서 ALT-L9 군보다 더 높았으며, ALT-L9 투여군에서 신경아교종 SAE로 1명이 사망하였으나 치료약과의 인과성은 없었음.
- 안구 범주에서 보고된 SAE는 안구내염과 실명이었으며, 가장 흔한 안구범주 내 특별관심이상사례는 안압 상승이었음. IVT 투여에 따른 흔한 TEAE는 안압 상승, 결막 출혈, 안구내염, 결막 손상 등이 보고되었음. 이중 안구내염, 안구 내 염증, 안압증가, 망막색소상피열상, 백내장은 중요한 규명된 위해성으로 위해성 관리 계획에서 중점 모니터링될 예정임.
- 전체 기간동안 활력 징후, 실험실적 매개변수, 안과검사에서 치료군 간에 임상적으로 유의한 차이는 발견되지 않았음.
- ALT-L9-03 임상시험의 PK 분석군(ALT-L9군 25명, 아일리아군 21명) 8주차까지 ADA 양성이 보고된 대상자는 ALT-L9 투여군에서만 3명(12%)이었으며 해당 대상자에서는 모두 중화항체가 양성으로 나왔음. ADA 양성에 따른 노출 및 안전성 차이는 확인되지 않았으며 해당 대상자에서의 ADA 발생이 노출에 영향을 주지 않은 것으로 확인되었으며 안전성 분석군(ALT-L9군 216명, 아일리아군 215명)에서 두 투여군 간의 ADA 양성 및 중화항

체 양성 대상자 비율은 유사하였음.

6.5.9. 유익성-위해성 평가

- wAMD 환자에서 제8주에 시험안의 BCVA 점수 베이스라인 대비 변화에서 ALT-L9은 아일리아와 동등하게 유효했음. 시험기간 동안 전반적으로 ALT-L9은 우수한 내약성을 보이고 아일리아와 유사한 안전성 프로파일을 보였음.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

• 약동학의 타당성

- 이 약은 유리체내로 투여되어 전신 노출이 낮으며, 투여 경로의 침습성이 높아 윤리적인 이유로 인해 건강인 대상 약동학 시험은 수행되지 않았음. wAMD 환자에서의 약동학 평가한 제1상(ALT-L9-01) 및 제3상 임상시험(ALT-L9-03) 결과, PK 노출 매개변수는 두 투여군 간에 차이가 나지 않았으나, 혈장 노출은 ALT-L9가 아일리아 주사에 비해 더 높은 노출을 보이다 항정상태에 도달하였음. 다만, ALT-L9 및 아일리아 IVT 투여 후 혈중 약물 농도가 큰 변동계수를 보였으며, 일부 평가변수(C_{max})에서 두 군의 표준편차가 겹쳤으며 대부분의 최저 약물 농도가 BLQ 결과였음을 고려할 때, ALT-L9과 아일리아의 약동학 프로파일은 대체로 유사하다고 판단됨.

• 유효성의 타당성

- 1차 평가변수인 제 8주에 BCVA 의 베이스라인 대비 평균 변화는 대조약인 아일리아주사의 3상 임상시험(52주)과 평가시점의 차이가 있으나 용량-반응 곡선의 가파른 상승(=효력의 급격한 증가)을 보이는 시점으로 동등성 평가 시 민감도가 높을 것으로 기대되는 시점이므로 타당하게 설정되었으며, 국내 허가된 동등생물의약품(아이덴젤트주사, 아필리부주40밀리그램/밀리리터)에서도 동일한 1차 평가변수를 사용하고 있음.
- ALT-L9와 아일리아의 치료적 동등성은 베이스라인 대비 8주차에 BCVA 변화에 대한 1차 유효성 평가변수에 있어 LS 평균 치료 차이(-2.092 95% CI(-3.431, -0.753))에 대한 95% CI가 사전에 설정된 동등성 한계인 ±3.49자 내에 포함되었으며 52주차까지 평가된 2차 평가변수에서 전반적으로 두 치료군의 치료적 동등성이 확인되었음.

• 안전성의 타당성

- 안전성 측면에서 ALT-L9과 아일리아의 노출기간이 거의 같았으며 TEAE, SAE, 임상시험 중단으로 이어진 TEAE를 보고한 대상자 비율은 전신 및 안구 범주 모두에서 유사하였고, 보고된 대부분의 TEAE는 경증 또는 중등증이었음. 전체 연구기간 동안 ALT-L9 군의 1명의 대상자에서 신경 아교종 SAE에 의한 사망이 발생하였으나 약물과의 인과성은 확인되지 않았음.
- 안구 범주에서 보고된 SAE는 안구내염과 실명이었으며, 가장 흔한 안구범주 내 특별관심이상사례는 안압 상승이었음. IVT 투여에 따른 흔한 TEAE는 안압 상승, 결막 출혈, 안구내염, 결막 손상 등이 보

고되었음. 이 중 안구내염, 안구 내 염증, 안압증가, 망막색소상피열상, 백내장은 중요한 규명된 위해성으로 위해성 관리 계획에서 중점 모니터링될 예정임.

• **적응증 외삽의 타당성**

- 대조약인 아일리아와의 작용기전 및 적응증에서의 작용기전, 품질에서의 비교동등성, 약동학, 안전성 및 유효성, 면역원성의 포괄적인 비교 결과를 제시하였으며, 아일리아가 승인된 모든 적응증에 대한 외삽은 타당함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• 신청 품목은 2025년 9월 15일 EMA 허가되었음(Eyluxvi).

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

• 아일리아주사와 비교 자료 제출

• 적응증 외삽의 타당성

- 애플리버셉트의 주요 작용기전은 VEGF-A 및 PlGF에 대한 결합으로, 아일리아(대조약)가 승인된 모든 적응증(습성 연령 관련 황반변성, 망막중심정맥폐쇄(CRVO) 및 망막분지정맥폐쇄(BRVO), 당뇨병성 황반부종, 근시성 맥락막 신생혈관(CNV))에 동일하게 작용함.
- ALT-L9은 아일리아와 비교하여 구조적, 물리화학적, 생물학적 특성에 대한 유사성을 입증하기 위해 최첨단 기술(state-of-the-art)과 상호보완적 방법(orthogonal methods)을 사용하여 광범위한 특성 규명 시험이 수행되었으며 ALT-L9은 동등성 입증을 위한 특성 시험에서 아일리아와 매우 동등함이 입증되었음.
- 임상적 생물학적 유사성(clinical biosimilarity)은 제3상 임상시험(ALT-L9-03)에서 입증되었으며, ALT-L9은 아일리아와 유사한 안전성, 유효성 및 약동학 프로파일을 보였음. 임상시험에서 ALT-L9과 아일리아의 안전성 프로파일은 전체적으로 이상사례(AE), 투여 후 발생한 이상사례(TEAE), 중대한 이상사례(SAE) 또는 시험 중단으로 이어진 투여 후 발생한 이상사례를 보고한 임상시험대상자의 비율은 전신 및 안구 범주 모두에서 치료군 간에 유사하였으며 대부분의 투여 후 발생한 이상사례는 경증에서 중등도 수준이었음.
- ALT-L9과 아일리아의 치료적 동등성은 제8주에 최대교정시력(BCVA)의 베이스라인 대비 변화에 대한 1차 유효성 분석을 통해 통계적으로 확인되었으며 최소 제곱 평균(least squares mean) 차이에 대한 90% 및 95% 신뢰구간(confidence interval) 모두 사전 설정된 동등성 한계(±3.49자) 내에 완전히 포함되었음.
- ALT-L9과 아일리아의 약동학 프로파일은 임상시험대상자 간 변동성은 있었으나 항정 상태에서 투여 24시간 후 혈장 애플리버셉트 농도의 기하 평균은 두 치료군 간 유사하였고 항-약물항체(ADA) 및 중화항체(NAb) 발생률은 ALT-L9과 아일리아 간 유사하여, 면역원성 분석 결과에서도 치료군 간 결과가 유사하였음.
- 이러한 작용기전, 광범위한 특성 규명 시험, 안전성, 유효성, 약동학 및 면역원성의 포괄적인 비교 연구를 종합할 때, ALT-L9은 아일리아가 승인된 모든 적응증에 대한 외삽이 가능할 것으로 사료됨.

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)알테오젠	허가일	26.05.14.
제품명	아이젠피주(애플리버셉트)	위해성관리계획 번호	v1.2
주성분 및 함량	1 바이알(0.278 mL) 중 애플리버셉트 11.12 밀리그램		
효능·효과	1. 신생혈관성 (습성) 연령 관련 황반변성의 치료 2. 망막정맥폐쇄성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료(망막중심정맥폐쇄 또는 망막분지정맥폐쇄) 3. 당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 4. 병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

중요한 규명된 위해성	의약품 감시 계획	위해성 완화조치
안구내염 (감염성 기원으로 추정되는)	• 일반적 의약품 감시활동 • 추가적 의약품 감시활동	• 첨부문서 • 환자용 사용설명서 • 전문가용 사용설명서
안구 내 염증	• 일반적 의약품 감시활동 • 추가적 의약품 감시활동	• 첨부문서 • 환자용 사용설명서 • 전문가용 사용설명서
일과성 안구 내압 증가	• 일반적 의약품 감시활동 • 추가적 의약품 감시활동	• 첨부문서 • 환자용 사용설명서 • 전문가용 사용설명서
망막 색소 상피 열상	• 일반적 의약품 감시활동 • 추가적 의약품 감시활동	• 첨부문서 • 환자용 사용설명서 • 전문가용 사용설명서
백내장(외상성 기원)	• 일반적 의약품 감시활동 • 추가적 의약품 감시활동	• 첨부문서 • 환자용 사용설명서 • 전문가용 사용설명서
중요한 잠재적 위해성	**의약품 감시 계획**	
투약 오류	• 일반적 의약품 감시활동 • 추가적 의약품 감시활동	• 첨부문서 • 환자용 사용설명서 • 전문가용 사용설명서
허가 외 사용 및 오용	• 일반적 의약품 감시활동	• 첨부문서

	• 추가적 의약품 감시활동	• 환자용 사용설명서 • 전문가용 사용설명서
배태자 독성	• 일반적 의약품 감시활동 • 추가적 의약품 감시활동	• 첨부문서 • 환자용 사용설명서 • 전문가용 사용설명서
중요한 부족 정보	**의약품 감시 계획**	
-	-	-

※ “경고”항 : 없음