

아일리아주사

(애플리버셉트) 유리체내주사용(IVT)

전문의약품

[원료약품 및 그분량]

-1 바이알(0.278 밀리리터) 중

주성분 : 애플리버셉트(별규) 11.120 밀리그램

안정제 : 백당(13.900 밀리그램), 폴리소르베이트 20 (0.083 밀리그램)

그 외 첨가제 : 인산이수소나트륨일수화물, 인산일수소나트륨칠수화물, 염화나트륨, 주사용수

첨부물: 일회용여과기부착침

[성상]

무색~연한 황색의 투명한 액이 무색투명한 유리 바이알에 든 주사제

[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 유두 관류(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, 눈부심(photophobia), 시력 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 2mg(이 약 50 μ L 와 동일) 이다.

이 약은 첫 3 개월 동안 매월 1 회 주사하고 이후 2 개월마다 1 회 주사한다.

단, 시력 및/또는 해부학적 검사결과에 대한 의사의 판단에 근거하여, 안정적인 시력 및/또는 해부학적 검사결과의 유지를 위해 2 주 또는 4 주씩 투여 간격을 연장하는 treat-and-extend 용량 요법을 통해 투여 간격을 2 개월로 유지하거나 더 늘릴 수 있다. 시력 및/또는 해부학적 검사결과가 악화된다면, 치료 간격은 단축되어야 하며 최소 투여간격을 4 주로 한다.

주사 간격 사이에 모니터링은 필요하지 않다. 단, 의사의 판단에 따라 모니터링 방문 일정이 주사 일정 보다 더 빈번할 수도 있다.

16 주보다 길거나 4 주보다 짧은 투여간격은 연구되지 않았다(사용상의 주의사항 14. 전문가를 위한 정보 참조).

2. 망막정맥폐쇄성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료(망막중심정맥폐쇄 또는 망막분지정맥폐쇄)

이 약의 권장용량은 2mg(이 약 50 μ L 와 동일)이다.

처음 주사 후, 1 달에 1 회 주사한다. 주사 간격은 1 개월 미만인 되어서는 안된다.

시력 및 해부학적 검사결과(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 3 회 연속 주사해도 개선이 나타나지 않을 시 더 이상의 치료는 권고되지 않는다.

최대 시력에 도달 및/또는 질병 활성의 징후가 없을 때까지 매달 투여한다. 3 회 혹은 3 회를 초과하는 연속적인 매월 투여가 필요할 수 있다.

이후, 안정적인 시력 및/또는 해부학적 검사결과를 유지하기 위하여 점진적으로 투여 간격을 연장하여 치료를 지속할 수 있으나, 이러한 투여 간격 연장 정도에 대한 충분한 자료는 없다. 시력 및/또는 해부학적 검사결과가 악화된다면, 치료 간격은 이에 따라 적절하게 단축되어야 한다.

모니터링 및 치료 계획은 개별 환자의 반응에 근거하여 반드시 처방의사에 의해 결정되어야 한다.

질병활성의 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 2mg(이 약 50 μ L 와 동일)이다.

이 약은 첫 5 개월 동안 매월 1 회 주사하고 이후 2 개월마다 1 회 주사한다.

4. 병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료

이 약의 권장용량은 2mg(이 약 50 μ L 와 동일)이다.

이 약을 1 회 투여 후 시력 및 해부학적 검사결과(visual and anatomic outcomes)에 따라 질병이 지속되는 경우 추가적으로 투여한다. 주사 간격은 1 개월 미만이 되어서는 안된다.

시력 및 해부학적 검사결과(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]

1. 다음 환자에게는 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 신중하게 투여할 것

- 1) 유리체내 주사 관련

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

이 약을 포함하여, 유리체내 주사는 투여 후 60 분 이내에 안압의 상승이 나타났다(3. 약물이상반응 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 혈전색전성 사건(Arterial thromboembolic events, ATE)

이 약을 포함하는 VEGF 억제제의 유리체내 주사 후 동맥 혈전색전성 사건의 잠재적 위험이 있다.

3. 약물이상반응

- 1) 습성황반변성 환자군

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

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

이 약 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

2 개의 3 상 임상시험에 참여하여 최대 100 주 동안 이 약에 최소 1 회 노출된 환자인 안전성군은 총 317 명이다.

주사 절차와 관련된 중대한 이상반응은 이 약 유리체내 주사 2,728 건 중 3 회 발생하였으며 안구내염(2. 다음 환자에는 신중하게 투여할 것 참조)과 백내장 및 유리체 박리를 포함한다.

이 약 투여 환자의 5% 이상에서 발생한, 가장 흔한 이상반응은 결막 출혈, 안압 상승, 눈 통증, 유리체 박리, 유리체 부유물(vitreous floaters), 눈물분비증가 및 눈충혈이었다.

3) 망막분지정맥폐쇄성 황반부종 환자군

3 상 임상시험에 참여하여 52 주까지 이 약에 최소 1 회 노출된 환자인 안전성군은 총 158 명이다.

주사 절차와 관련된 중대한 이상반응은 이 약 유리체내 주사 1,115 건 중 1 회 발생하였으며 외상성 백내장을 포함한다.

이 약 투여 환자의 5% 이상에서 발생한 가장 흔한 이상반응은 결막 출혈이었다.

4) 당뇨병성 황반부종 환자군

2 개의 3 상 임상시험에 참여하여 100 주까지 이 약에 최소 1 회 노출된 환자인 안전성군은 총 687 명이다.

주사 절차와 관련된 중대한 이상반응은 이 약 유리체내 주사 11,237 건 중 3 회 발생하였으며 백내장 및 망막 박리를 포함한다.

이 약 투여 환자의 5% 이상에서 발생한, 가장 흔한 이상반응은 결막 출혈, 백내장, 눈 통증, 유리체 부유물(vitreous floaters), 안압상승 및 유리체 박리였다.

5) 근시성 맥락막 신생혈관 형성 환자군

3 상 임상시험에 참여하여 48 주까지 이 약에 최소 1 회 노출된 환자인 안전성군은 총 116 명이다.

주사 절차와 관련된 중대한 이상반응은 이 약 유리체내 주사 474 건 중 1 회 발생하였으며 황반원공을 포함한다.

이 약 투여 환자의 5% 이상에서 발생한 가장 흔한 이상반응은 결막 출혈, 점상 각막염, 눈 통증이였다.

아래 안전성 정보는 습성황반변성, 망막중심정맥폐쇄, 망막분지정맥폐쇄, 당뇨병성 황반부종 및 근시성 맥락막 신생혈관 형성 적응증에 대한 8 건의 3 상 연구에서의 주사 과정 또는 이 약과의 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: 3 상 연구들 또는 시판 후 조사 기간 동안 보고된 치료 관련(treatment-emergent) 모든 약물이상반응(습성황반변성,망막중심정맥폐쇄, 망막분지정맥폐쇄, 당뇨병성 황반부종 및 근시성 맥락막 신생혈관 형성 3 상 임상연구의 통합 자료)

기관 분류체계	매우 흔함 (≥1/10)	흔함 (≥1/100 ~ <1/10)	흔하지 않음 (≥1/1,000 ~ <1/100)	드물 (≥1/10,000 ~ <1/1,000)
면역계장애			과민반응***	
안구장애	결막출혈, 눈 통증	망막색소상피열상(tear)*, 망막색소상피 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	안구내염**, 망막박리, 망막열상, 포도막염, 홍채염, 홍채모양체염, 수정체불투명, 각막상피손상, 전방흐림, 각막부종	외상성 백내장, 유리체염, 전방축농

* 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.

6) 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 6 년 동안 3,169 명의 환자(신생혈관성 (습성) 연령 관련 황반변성 환자 3,115 명, 망막정맥폐쇄성황반부종에 의한 시력손상 환자 3 명, 당뇨병성황반부종에 의한 시력손상 환자 44 명, 병적근시로 인한 맥락막신생혈관 형성에 따른 시력손상환자 7 명)를 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 2.8%(90 명, 113 건)이었고, 이 중 이

약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 1.7%(54 명, 62 건)이며, 건성안, 유리체부유물 각각 0.2%(5 명, 5 건), 백내장, 안구내염, 비감염안구내염, 망막색소상피열상, 결막염 각각 0.1%(3 명, 3 건), 눈통증, 망막출혈, 안검염, 망막색소상피박리, 전립선암, 두통 각각 0.1%(2 명, 2 건), 유리체출혈, 알레르기결막염, 각막미란, 후천성 누관폐쇄, 눈염증, 황반원공, 눈출혈, 광시증, 방광염, 상기도 감염, 변비, 충치, 소화불량, 관절통, 허리통증, 인대염좌, 위암, 당뇨병성신경병증, 일과성허혈발작, 가슴통증, 열감, 혈뇨, 기침, 콧물, 기립성저혈압 각각 0.03%(1 명, 1 건)이 보고되었다. 중대한 이상사례 발현율은 0.4%(11 명, 15 건)이며, 유리체출혈 0.1%(2 명, 2 건), 안구내염, 황반원공, 망막출혈, 관절통, 척추골관절염, 서혜부탈장, 쇄골골절, 흉골골절, 경골골절, 방광암, 일과성허혈발작, 혈뇨, 혈흉이 각각 0.03%(1 명, 1 건)이 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 발현율은 0.1%(3 명, 3 건)이며, 안구내염, 황반원공, 일과성허혈발작 각각 0.03%(1 명, 1 건)이 보고되었다.

예상하지 못한 이상사례 발현율은 2.1%(66 명, 83 건)이었고, 건성안 0.3%(10 명, 11 건), 결막염 0.2%(5 명, 5 건), 유리체출혈 0.1%(4 명, 4 건), 망막출혈 0.1%(3 명, 3 건), 안검염, 알레르기결막염, 황반섬유증, 관절통, 전립선암, 두통, 혈뇨 각각 0.1% (2 명, 2 건), 후천성 누관폐쇄, 눈염증, 안구 소양증, 녹내장, 각막염, 광시증, 시력감소, 유리체 질환, 아데노바이러스성결막염, 기관지염, 방광염, 인플루엔자, 치주염, 편도염, 상기도감염, 복통, 변비, 충치, 소화불량, 위식도 역류, 서혜부 탈장, 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%(1 명, 1 건)이 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 1.0%(32 명, 38 건)이었고, 건성안 0.2%(5 명, 5 건), 결막염 0.1%(3 명, 3 건), 망막출혈, 안검염, 전립선암, 두통 각각 0.1%(2 명, 2 건), 유리체출혈, 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%(1 명, 1 건)이 보고되었다. 중대하고 예상하지 못한 이상사례 발현율은 0.3%(9 명, 13 건)이며, 유리체출혈 0.1%(2 명, 2 건), 망막출혈, 관절통, 척추골관절염, 서혜부탈장, 쇄골골절, 흉골골절, 경골골절, 방광암, 일과성허혈발작, 혈뇨, 혈흉이 각각 0.03%(1 명, 1 건)이 보고되었다. 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 0.03%(1 명, 1 건)이며, 일과성허혈발작 0.03%(1 명, 1 건)이었다.

4. 일반적 주의

1) VEGF 의 전신 억제와 잠재적으로 관련성이 있는 이상반응은 동맥 혈전색전성 사건이다. 이론적으로 VEGF 억제제의 유리체내 투여 후 동맥 혈전색전성 사건의 발생 위험성이 있다. Antiplatelet Trialists' Collaboration(APTC)에서 정의된 동맥 혈전색전성 사건은 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중 또는 심혈관성 사망(원인 미상의 사망포함)을 포함한다.

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

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

100 주의 연구기간 동안의 당뇨병성 황반부종 연구(VISTA DME 및 VIVID DME)의 APTC 동맥 혈전색전성 사건의 발생률은 이 약의 통합치료군에서 6.4%(578 명 중 37 명)이었으며 대조군인 레이저 치료군에서 4.2%(287 명 중 12 명)이었다. 이 약 2mg 매 8 주 투여군에서 이 약과 관련성을 배제할 수 없는 사망 1 건(고혈압성 심질환)이 보고되었다.

48 주의 연구기간 동안의 근시성 맥락막 신생혈관 형성 연구(MYRROR)의 APTC 동맥 혈전색전성 사건의 발생률은 이 약의 치료군에서 1.1%(91 명 중 1 명)이었으며 대조군에서 0%(31 명 중 0 명)이었다.

2) 제 1 형 당뇨병으로 인한 당뇨병성 황반부종, HbA1c 12%를 초과하는 당뇨 환자 또는 증식성 당뇨병성 망막병증을 가진 환자에서 이 약의 치료 경험은 제한적이다.

이 약은 활성 전신감염 또는 망막박리나 황반원공 등이 동반된 환자에서는 연구되지 않았다. 조절되지 않는 고혈압을 동반한 당뇨병 환자에서 이 약은 사용되지 않았다. 의사는 이러한 환자들을 치료함에 있어 정보가 부족함을 고려하여야 한다.

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

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

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

2) 임신 가능성이 있는 여성은 치료 기간 및 이 약을 마지막으로 주사한 뒤 최소 3 개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

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

6. 고령자에 대한 투여

고령자에서 이 약의 특별한 주의는 필요하지 않다. 75 세를 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 환자들에서 이 약의 용량 조절의 필요성을 시사하지 않는다.

8. 소아에 대한 투여

이 약의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

9. 운전 및 기계 조작

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

10. 과량 투여시의 처치

1 개월 마다 4mg 까지 투여한 임상시험과 8mg 을 과량 투여한 개별 사례에서 전반적으로 내약성은 우수하였다.

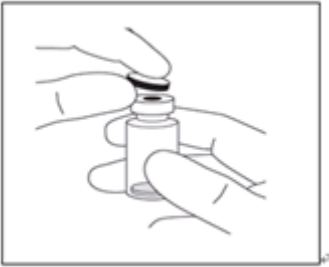
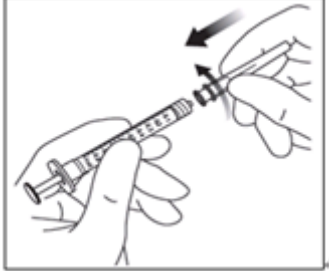

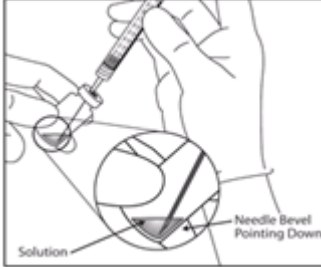
주사량 증가로 인한 과량 투여로 안압이 상승할 수 있다. 따라서 과량 투여시 안내압을 모니터링 해야 하며 담당 의사가 필요하다고 판단한 경우 적절한 치료를 시작해야 한다(11. 적용상의 주의 참조).

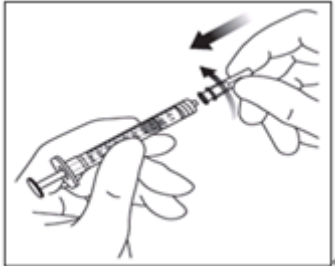

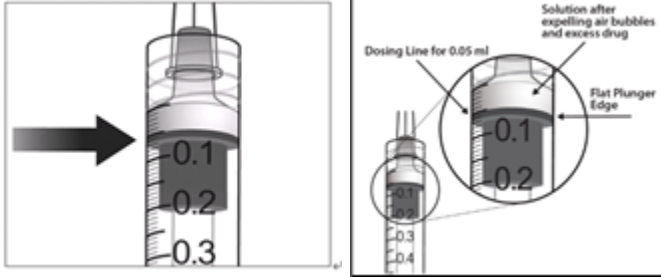
11. 적용상의 주의

- 1) 이 약을 다른 의약품과 혼합해서는 안된다.
- 2) 이 약은 일회 투여용으로만 사용하고 한 바이알은 한 쪽 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 24 시간까지 실온(25°C / 77°F)에서 보관할 수 있다. 개봉한 바이알은 무균 조건에서 조작한다.
- 5) 유리체내 주사에는 30G x ½인치 주사바늘을 사용해야 한다.
- 6) Filter needle(일회용여과기부착침):

- (1) BD Blunt Filter (Fill) Needle 은 피부 주사용이 아니다.
- (2) BD Blunt Filter (Fill) Needle 을 가압멸균(autoclave)하면 안된다.
- (3) Filter Needle 은 비-발열성이다. 개별 포장에 손상된 경우 사용하면 안된다.
- (4) 사용한 BD Blunt Filter (Fill) Needle 은 승인된 주사기 폐기함에 버려야 한다.
- (5) 주의: 재사용하면 감염 또는 기타 질병/손상이 발생할 수 있다.

7) 투여 방법

<p>(1) 플라스틱 마개를 제거하고 바이알 고무마개의 바깥부분을 소독한다.</p>	
<p>(2) 1mL 무균 루어락 시린지에 상자에 포함되어 있는 18G, 5µm 일회용여과기부착침(Filter needle)를 끼운다.</p>	
<p>(3) 일회용여과기부착침을 바이알 마개의 중심에 꽂고 바늘이 바이알 바닥이나 바닥의 가장자리에 닿을 때까지 완전히 넣는다.</p>	
<p>(4) 무균조작법을 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.</p>	
	
<p>(5) 일회용여과기부착침을 완전히 비우기 위해 바이알 내용물을 취할 때 플런저가 충분히 뒤로 잡아 당겨졌는지를 확인한다. 주사 이후 모든 미사용 제품은 폐기해야 한다.</p>	
<p>(6) 일회용여과기부착침을 분리하고 적절히 폐기한다.</p>	
<p>주의: 일회용여과기부착침은 유리체내 주사에 사용되지 않는다.</p>	

<p>(7) 무균 조작법을 이용하여 30G x ½인치 주사침을 루어락 시린지 끝에 단단하게 돌려 고정한다.</p>	
<p>(8) 주사침이 위쪽으로 향하도록 시린지를 잡고, 시린지에 거품이 있는지 확인한다. 거품이 있으면 거품이 위로 올라갈 때까지 시린지를 부드럽게 두드린다.</p>	
<p>(9) 플런저를 천천히 밀어서 거품을 모두 제거하고 과량의 약물을 뽑아내어 플런저 끝 부분(flat plunger edge)이 시린지의 용량 표시선, 0.05mL 표시선과 일치선이 되도록 한다.</p>	
	

12. 보관 및 취급상의 주의사항

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

13. 기타

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

14. 전문가를 위한 정보

약력학적 성질

애플리버셉트는 사람 IgG1 의 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 PlGF 와 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 내피세포 표면에 존재하는 두 가지 수용체 티로신 키나제를 통해 작용한다. PlGF는 백혈구 표면에도 존재하는 VEGFR-1 에만 결합한다. VEGF-A 에 의해 이러한 수용체가 과도하게 활성화되면 병리적인 신생혈관증식 및 과도한 혈관 투과가 발생할 수 있다. PlGF 는 이러한 과정에서 VEGF-A 와 상승작용을 일으킬 수 있으며, 백혈구 침윤 및 혈관 염증을 촉진하는 것으로 알려져 있다.

2) 약력학적 효과

(1) 습성 연령 관련 황반 변성

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

이 약을 투여 받은 환자(3 개월 연속 매월 1 회 주사, 이후 2 개월마다 1 회 주사)에서 치료 시작 직후 중심망막두께(CRT)가 감소하였으며, 평균 CNV 병변 크기가 줄어들었고, 라니비주맵 0.5 mg 을 매월 투여했을 때의 결과와 일관적이었다.

VIEW1 연구에서 광간섭단층촬영(OCT) 검사 결과 평균 CRT 가 감소했다(52 주째에 이 약 2 mg 을 2 개월마다 투여한 군의 경우 -130 μ m, 라니비주맵 0.5 mg 을 매월 투여한 군의 경우 -129 μ m). VIEW2 연구에서도 52 주째에 OCT 검사 결과 평균 CRT 가 감소했다(이 약 2 mg 을 2 개월마다 투여한 군의 경우 -149 μ m, 라니비주맵 0.5 mg 을 매월 투여한 군의 경우 -139 μ m). CNV 크기의 감소 및 CRT 의 감소는 연구 2 년차에 대체로 유지되었다.

ALTAIR 연구는 습성 연령 관련 황반 변성 치료 경험이 없는 일본인 환자를 대상으로 수행되었으며, 이 약 2 mg 을 첫 3 개월 동안 매 월 주사하고, 2 개월 후 1 회 주사, 이후 사전 지정된 기준에 따라 최대 16 주 간격으로 각기 다른 투여 간격(2 주 또는 4 주 조정)의 treat-and-extend 용량 요법으로 지속한 결과 VIEW 연구와 유사한 결과를 나타냈다. 52 주째 OCT 검사 결과, 2 주 및 4 주 간격조정군에서 중심망막두께(CRT)의 평균 감소치는 각각 -134.4 μ m 와 -126.1 μ m 이었다. 52 주째 OCT 검사 결과, 체액이 없는 환자의 비율은 2 주 및 4 주

간격 조정군에서 각각 68.3% 및 69.1%였다. ALTAIR 연구 2 년차에서 양쪽 치료군에서의 CRT 감소치는 대체로 유지되었다.

ARIES 연구는 1 년 동안 고정 용량으로 치료한 후 treat-and-extend 용량요법을 시작한 군 (Late start) 대비 이 약 2mg 을 첫 3 개월 동안 매 달 주사하고 2 개월 뒤 1 회 주사 투여한 직후 treat-and-extend 용량요법을 시작한 군 (Early-start)의 비열등성을 탐색하기 위해 설계되었다.

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

(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 내피세포 증식을 촉진시킨다. 상향조정된 VEGF 는 혈액 망막 장벽의 붕괴, 혈관투과성 증가, 망막 부종, 신생혈관증식 합병증과 연관이 있다.

6 개월간 매 월 연속으로 이 약 2 mg 을 투여받은 환자에서, 일관적이고 신속하며 완전한(robust) 형태학적 반응(평균 CRT 의 개선으로 측정)이 관찰되었다. 24 주째, 3 건의 모든 연구에서 CRT 의 감소는 대조군 대비 통계적으로 우월했다(COPERNICUS 의 CRVO: -457 대 -145 μm ; GALILEO 의 CRVO: -449 대 -169 μm ; VIBRANT 의 BRVO: - 280 대 -128 μm). 이러한 베이스라인 대비 CRT 의 감소는 COPERNICUS 의 경우 100 주, GALILEO 의 경우 76 주, VIBRANT 의 52 주 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.

이 약을 투여받은 환자의 경우 상당 수가 제 2 형 당뇨병 환자로 분류되었으며, 신속하고 완전한 형태학적 반응(CRT, DRSS 수치)이 관찰되었다.

VIVID^{DME} 및 VISTA^{DME} 연구에서 레이저 대조군 대비 이 약을 투여 받은 환자에서 베이스라인으로부터 52 주까지의 CRT 평균 감소치가 통계적으로 유의하게 큰 것으로 관찰되었다.

2Q8 아일리아군이 -192.4 및 -183.1 μm 이었고 대조군은 -66.2 및 -73.3 μm 이었다. VIVID^{DME} 및 VISTA^{DME} 연구에서 100 주 때의 감소치는 2Q8 아일리아군이 -195.8 및 -191.1 μm 이었고 대조군은 -85.7 및 -83.9 μm 이었다.

DRSS 의 ≥ 2 단계 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. 52 주 짜에 아일리아 2Q8 군의 27.7% 및 29.1% 그리고 대조군의 7.5% 및 14.3%가 DRSS 의 ≥ 2 단계 개선을 경험하였다. 100 주 짜에 그 비율은 아일리아 2Q8 군의 경우 32.6% 및 37.1%였으며 대조군의 경우 8.2% 및 15.6%였다.

(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 이 약을 투여받은 환자의 경우(치료 시작 시 1 회 주사, 질병이 지속되거나 재발하는 경우 추가 주사), 투여 시작 후 곧 CRT 가 감소하여 24 주 짜 이 약에 대해 우호적인 결과를 보였으며(이 약 2 mg 투여군 및 대조군의 경우 $-79 \mu\text{m}$ 및 $-4 \mu\text{m}$), 48 주째까지 유지되었다. 또한, 평균 CNV 병변 크기가 감소하였다.

3) 임상적 유효성 및 안전성

(1) 습성 연령 관련 황반 변성

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

- ① 첫 3 개월 동안 매일 투여한 이후 8 주마다 이 약 2 mg 투여(아일리아 2Q8)
- ② 4 주마다 이 약 2 mg 투여(Eylea 2Q4)
- ③ 4 주마다 이 약 0.5 mg 투여(Eylea 0.5Q4)
- ④ 4 주마다 라니비주맙 0.5 mg 투여(라니비주맙 0.5Q4)

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

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

VIEW1 연구의 경우 52 주 짜에 라니비주맙 0.5Q4 군의 환자 94.4% 대비 아일리아 2Q8 군 환자 95.1%가 시력을 유지하였다. VIEW2 연구의 경우 52 주 짜에 라니비주맙 0.5Q4 군 환자

94.4% 대비 Eylea 2Q8 군의 환자 95.6%가 시력을 유지하였다. 두 연구에서 모두 라니비주맙 0.5Q4 군 대비 이 약의 비 열등성과 임상적 동등성을 보였다.

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

표 2 : 52 주(일차 분석) 및 96 주 짜의 유효성 결과; VIEW1 및 VIEW2 연구^{B)}의 통합 데이터

유효성 결과	아일리아 2Q8 ^{E)} (첫 3 개월 동안 매월 투여 이후 8 주마다 2mg 투여) (N = 607)		라니비주맙 0.5Q4 (4 주마다 라니비주맙 0.5 mg 투여) (N = 595)	
	52 주	96 주	52 주	96 주
베이스라인 대비 평균 주사 횟수	7.6	11.2	12.3	16.5
52 주부터 96 주 째까지 평균 주사 횟수		4.2		4.7
베이스라인 대비 <15 글자 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 BCVA 의 평균 변화	8.40	7.62	8.74	7.89
LS ^{A)} 평균 변화의 차이(ETDRS 글자) ^{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: ANCOVA 에서 도출한 최소 제곱 평균
PPS(Per Protocol Set): 계획서 순응 임상시험대상자군

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

C) 아일리아군의 값에서 라니비주맙군의 값을 뺀 값이다. 양의 값은 이 약에 우호적인
결과이다.

D) 정규 근사로 계산한 신뢰 구간(CI)

- E) 첫 3개월간 매월 투여 시작 후
- F) 전체적으로 -10% 위에 있는 신뢰 구간은 이 약이 라니비주맙보다 열등하지 않음을 나타낸다.

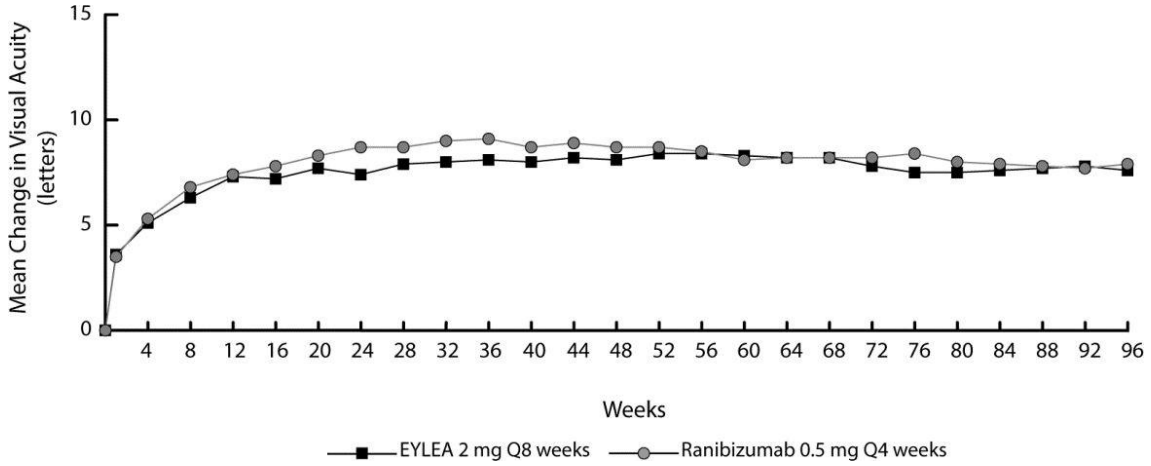


그림 1 : View1 및 View2 연구의 통합 데이터에 따른 베이스라인으로부터 96 주까지 시력의 평균 변화

VIEW1 및 VIEW2 의 통합 데이터 분석에서 사전 지정된 이차 유효성 평가변수인 국립안연구센터 시각기능설문지(NEI VFQ-25)를 통해 이 약은 라니비주맙과 임상적으로 의미 있는 차이 없이 베이스라인 대비 임상적으로 의미 있는 변화를 입증하였다. 이 변화의 정도는 출판된 연구들에서 확인된 것과 유사했으며 최대교정시력(BCVA) 15 글자 획득에 해당했다.

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

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

모든 환자들에게 첫 3 개월 동안 매달 이 약 2 mg 을 투여하고 2 개월 뒤 1 회 투여했다. 16 주째, 환자들을 두 치료군으로 1:1 무작위 배정했다: 1) 2 주 간격으로 조정된 treat-and-extend 군, 2) 4 주 간격으로 조정된 treat-and-extend 군

간격 연장	간격 유지	간격 단축
-------	-------	-------

<ul style="list-style-type: none"> - 액체가 관찰되지 않음* 그리고 - 5 자 이상의 ETDRS 글자 소실* 없음 - 100μm 이상의 CRT 증가* 없음 - 새로운 신생혈관 형성 없음 - 새로운 황반 출혈 없음 	<ul style="list-style-type: none"> - 잔류 액체의 양 감소* 그리고 - 새로운 액체가 관찰되지 않음* 그리고 - 5 자 이상의 ETDRS 글자 소실* 없음 - 100μm 이상의 CRT 증가* 없음 - 새로운 신생혈관 형성 없음 - 새로운 황반 출혈 없음 	<ul style="list-style-type: none"> - 새로운 액체의 관찰* 또는 - 잔류 액체의 양이 변화가 없거나 증가* 또는 다음 중 어느 하나라도 해당하는 경우: - 5 자 이상의 ETDRS 글자 소실* - 100μm 이상의 CRT 증가* - 새로운 신생혈관 형성 - 새로운 황반 출혈
--	--	---

두 군 모두에 대해 계획서에 정의된 시력 및/또는 해부학적 기준에 근거하여, 투여 간격 8 주 ~ 16 주 범위 내에서 투여 간격의 연장이나 단축을 결정했다. 16 주차 무작위 배정 이후 치료 기간 동안, 다음 번 유리체내 주사 시점은 매 치료 방문 시 아래 기준을 참조하여 의료진이 결정하였다.

* 결정은 OCT 로 평가한 T&E 용량 요법 기준에 근거하였다. †OCT 에서 재발된 액체의 관찰을 동반한 이전 치료 대비 5 자 이상의 ETDRS 글자 소실. ‡OCT 로 측정된 이전 최저값 대비 100 μ m 이상의 CRT 증가.

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

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

일차 유효성 평가 변수는 베이스라인 대비 52 주째의 BCVA 평균 변화였다. 2 차 유효성 평가 변수는 15 자 이상 소실되지 않은 환자의 비율과 52 주까지 BCVA 가 15 글자 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 15 글자 이상이 소실되지 않은 환자의 비율은 비슷했다

(2 주 간격 조정군 96.7% 및 4 주 간격 조정군 95.9%). 52 주째 15 글자 이상이 개선된 환자의 비율은 2 주 간격 조정군에서 32.5%였고 4 주 간격 조정군에서 30.9% 이었다.

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

연구 2 년차에, 마지막 평가를 했던 96 주까지 유효성은 대체로 유지되었고, 2 주 간격 조정군은 베이스라인으로부터 평균 7.6 글자, 4 주 간격 조정군은 베이스라인으로부터 평균 6.1 글자가 개선되었다. 투여 간격을 12 주 또는 그 이상 연장한 환자들의 비율은 2 주 간격 조정 군에서는 56.9%였고, 4 주 간격 조정군에서는 60.2% 이었다. 96 주 이전에 마지막으로 방문하였을 때는 2 주 간격의 조정군에서 64.9%, 4 주 간격의 조정군에서 61.2%의 환자들이 각각 다음 주사 일정을 12 주 후 또는 그 이후로 계획했다. 치료 2 년차에 주사 투여 횟수는 2 주 간격 조정군이 평균 3.6 회, 4 주 간격 조정군이 평균 3.7 회였다. 2 년간의 치료 기간 동안 환자들의 평균 주사 투여 횟수는 10.4 회였다.

눈 및 전신 안전성 프로파일은 주요 임상 시험인 VIEW1 과 VIEW2 에서 관찰된 것과 유사했다.

ARIES 는 치료 경험이 없는 습성 연령 관련 황반 변성 환자 269 명을 대상으로 104 주 동안 진행된 다기관, 무작위 배정, 공개, 활성 대조 연구로, 치료 1 년 이후 treat-and-extend 용량 요법을 시작한 군 대비 첫 3 개월 동안 이 약 2 mg 을 매 달 주사하고 2 개월로 치료 간격을 연장한 후 treat-and-extend 용량요법을 시작한 군의 비열등성을 유효성과 안전성 측면에서 평가하도록 설계되었다.

1 차 유효성 평가 변수는 16 주 (무작위 배정)에서 104 주까지의 BCVA 의 변화였다. 16 주에서 104 주까지의 평균 BCVA 변화는 Early start treat-and-extend 군에서 -2.1 ± 11.4 글자, Late start treat-and-extend 군에서 -0.4 ± 8.4 글자로 통계적 비열등성을 달성했다 ($p = 0.0162$). BCVA (베이스라인으로부터 104 주까지, 2 차 평가 변수)는 Early start 군의 경우 60.2 에서 64.5 글자로 변했고, Late start 군의 경우 61.3 에서 69.2 로 변했다. 16 주에서 52 주까지 BCVA 의 개선은 치료군간에 유사했다 (Early start 군의 경우 1.3 ± 6.4 글자, Late start 군의 경우 2.0 ± 5.3 글자).

ARIES 연구는 또한 연구자의 결정에 따라 매 8 주보다 더 빈번한 치료가 필요했던 환자의 비율을 연구했다. 연구 기간 동안 269 명의 환자 중 62 명이 적어도 한 번 더 빈번한 치료를 받았다. 이러한 환자는 연구에 남아 연구자의 최선의 임상적 판단에 따라 치료를 받았지만 매 4 주보다 더 자주 치료받지는 않았으며 이들의 치료 간격은 이후에 다시 연장될 수 있었다. 더 자주 치료하기로 결정한 후의 평균 투여 간격은 6.1 주였다. 104 주째, 연구 기간 동안 적어도 한 번 더 집중적인 치료를 필요로 했던 환자군의 BCVA 는 그렇지 않았던 환자군 대비 낮았다. 베이스라인으로부터 연구 종료시점까지의 BCVA 평균변화는 $+2.3 \pm$

15.6 글자였다. 더 자주 치료받은 환자들 중, 85.5%는 15 글자 미만을 소실하여 시력을 유지했고, 19.4%는 15 글자 이상의 개선을 나타냈다.

눈 및 전신 안전성 프로파일은 확증적 임상시험 VIEW1 과 VIEW2 에서 관찰된 안전성 결과와 유사했다.

(2) 망막중심정맥폐쇄에 의한 황반부종

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

6 개월간 매월 연속으로 주사 이후, 52 주째까지 계속 삼(Sham) 주사를 투여 받은 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 24 주째에 베이스라인 대비 BCVA 에서 최소 15 글자를 획득한 환자의 비율이었다. 이차 유효성 변수는 베이스라인 대비 24 주째의 시력 변화였다. 두 연구에서 투여군 간 차이는 이 약에 우호적이었으며 통계적으로 유의하였다. 시력의 최대 개선은 3개월째에 달성되었으며 이후 6개월까지 시력 및 CRT의 안정화가 유지되었다. 통계적으로 유의한 차이는 52 주째동안 유지되었다.

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

표 3 : COPERNICUS 및 GALILEO 연구의 24 주, 52 주, 76 주/100 주째의 유효성 결과(LOCF[㉠])에 따른 모든 분석 대상자군)

유효성 결과	COPERNICUS						GALILEO					
	24 주		52 주		100 주		24 주		52 주		76 주	
	아일리아 2mg Q4 (N=114)	대조군 (N=73)	아일리아 2mg (N=14)	대조군 [㉡] (N=73)	아일리아 [㉢] 2mg (N=14)	대조군 [㉣] (N=73)	아일리아 2mg Q4 (N=103)	대조군 (N=68)	아일리아 2mg (N=103)	대조군 (N=68)	아일리아 2mg (N=103)	대조군 [㉤] (N=68)
베이스라인 대비	56%	12%	55%	30%	49.1%	23.3%	60%	22%	60%	32%	57.3%	29.4%

≥15 글자 획득 환자 비율												
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)	
p 값	p<0.0001		p = 0.0006		p=0.0003		p<0.001		p = 0.0004		p=0.0004	
베이스라인 대비 ETDRS ^C 글자 점수로 측정된 BCVA ^A 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 (14.4)	16.9 (14.8)	3.8 (18.1)	13.7 (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)	
p 값	p<0.0001		p<0.001		p<0.0001		p<0.0001		p <0.001		p=0.0070	

A) 아일리아 2 mg Q4 군의 값에서 대조군의 값을 뺀 값

B) 차이 및 신뢰 구간(CI)은 지역(COPERNICUS 는 미국 대 그 외 국가, GALILEO 는 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: ANCOVA 에서 도출한 최소 제곱 평균

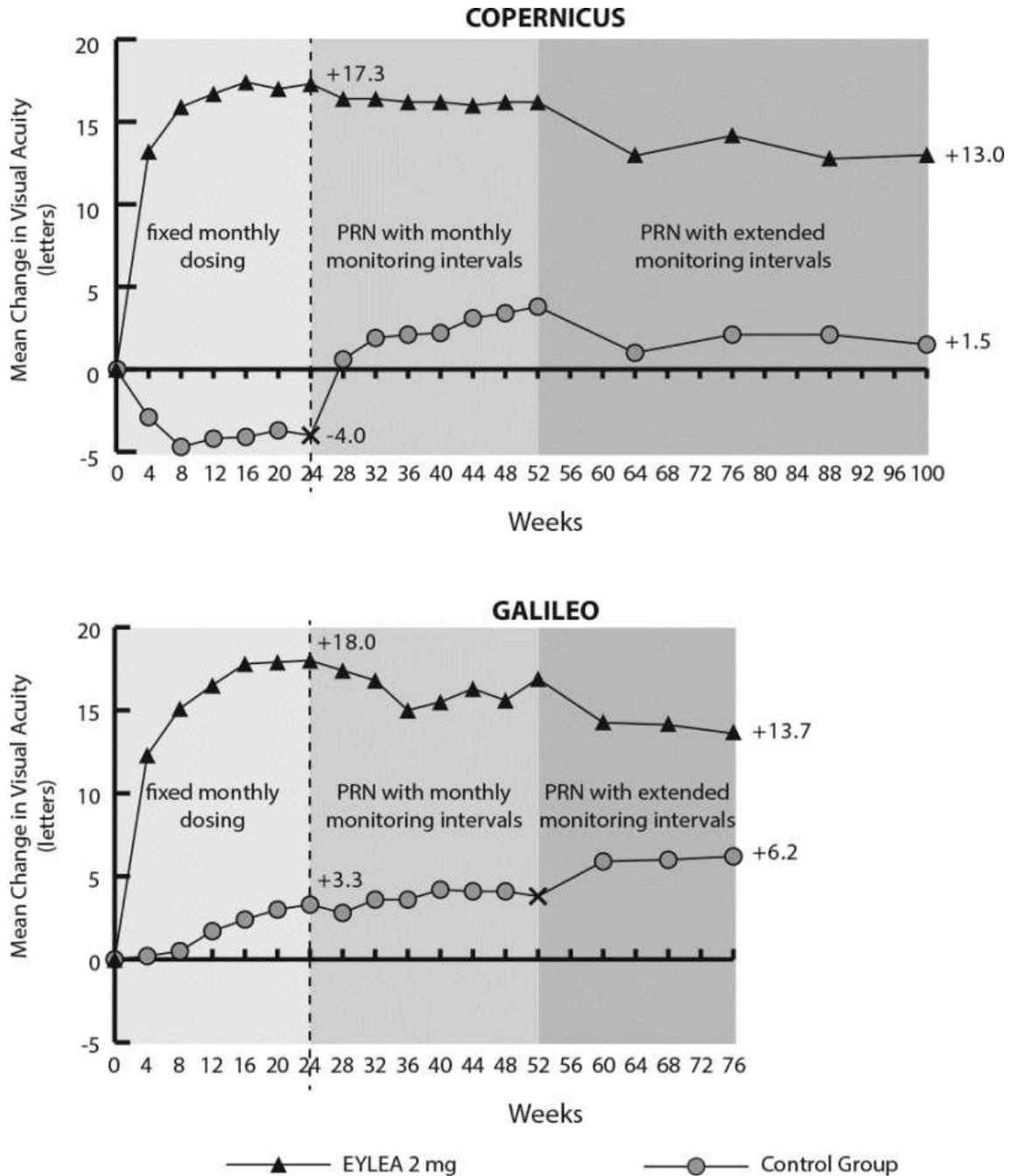
^{D)} 투여군, 지역(COPERNICUS 는 미국 대 그 외 국가, GALILEO 는 유럽 대 아시아/태평양), 베이스라인 BCVA 분류(> 20/200 및 ≤ 20/200) 등 요인별 ANCOVA 모델에 기반한 LS 평균 차이 및 신뢰 구간

^{E)} COPERNICUS 연구에서 대조군 환자는 24 주부터 52 주째까지 필요 시 이 약을 4 주마다 투여 받을 수 있었다. 환자는 4 주마다 방문했다.

^{F)} COPERNICUS 연구에서 대조군 및 이 약 2 mg 투여군 환자는 52 주부터 96 주째까지 필요 시 이 약 2 mg 을 4 주마다 투여 받았다. 환자는 분기마다 필수 방문을 했지만, 필요 시 4 주마다 방문할 수 있었다.

^{G)} GALILEO 연구에서 대조군 및 이 약 2 mg 투여군 환자는 52 주부터 68 주째까지 필요 시 이 약 2 mg 을 8 주마다 투여 받았다. 환자는 8 주마다 필수 방문을 했다.

그림 2 : COPERNICUS 및 GALILEO 연구의 베이스라인으로부터 76 주/100 주까지 투여군별 평균 시력 변화(모든 분석 대상자군)



✕ Indicates the switch of the control group to PRN treatment with EYLEA 2mg

GALILEO 연구의 베이스라인 시점에 이 약 투여군의 86.4%(n=89) 및 sham군의 79.4%(n=54)가 관류성 CRVO 환자였다. 24 주째에 관류성 CRVO 환자의 비율은 이 약 투여군이 91.8%(n=89)였고 sham군은 85.5%(n=47)였다. 이러한 비율은 76 주째에 유지되었으며, 이 약 투여군이 경우 84.3%(n=75)였고 sham군은 84.0%(n=42)였다.

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

시각 기능에 대한 이 약 투여의 유의한 효과는 관류성 및 비관류성 환자들로 구성된 베이스라인 하위군들에서 비슷하였다. 각 연구의 다른 하위군들(예: 연령, 성별, 인종, 베이스라인 시력, 망막중심정맥폐쇄 기간)에서 투여 효과는 대체로 전체 모집단의 결과와 일관적이었다.

GALILEO 및 COPERNICUS 의 통합 데이터 분석 결과 이 약은 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) 15 글자 획득에 해당했다.

(3) 망막분지정맥폐쇄에 의한 황반부종

이 약의 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 181 명의 환자가 투여 받았고 유효성 평가가 가능했다 (아일리아 91 명). 환자 연령은 42 세부터 94 세였고 평균은 65 세였다. 망막분지정맥폐쇄 연구에서 이 약 투여군에 무작위배정된 환자 중 약 58%(53 명/91 명)가 65 세 이상이었으며, 약 23%(21 명/91 명)가 75 세 이상이었다. 이 연구에서 환자들은 첫 6 개월동안 매월 주사 이후 8 주마다 이 약 2 mg 을 투여받는 군 또는 베이스라인 시점에 레이저 광응고 치료를 받는 군 (레이저 대조군)에 1:1 비율로 무작위배정되었다. 레이저 대조군의 환자는 12 주째부터 최소 12 주 간격으로 추가 레이저 광응고(‘구제 레이저 요법’)치료를 받을 수 있었다. 사전 명시된 기준에 따라 레이저군의 환자는 24 주째부터 이 약 2 mg 을 3 개월 동안 4 주간격으로 투여한 후 8 주마다 투여하는 구제 요법을 받을 수 있었다.

VIBRANT 연구에서 일차 유효성 평가변수는 베이스라인 대비 24 주째 BCVA 에서 최소 15 글자를 획득한 환자의 비율이었고, 이 약 투여군은 레이저 대조군보다 우월했다.

이차 유효성 평가변수는 베이스라인 대비 24 주째의 시력 변화였고, VIBRANT 연구에서 이 약에 우호적이며 통계적으로 유의한 결과를 보였다. 시력 개선의 경과는 신속하였으며 3 개월째에 최대 개선을 보인 후 12 개월째까지 효과가 유지되었다.

레이저군에서 환자 67 명이 24 주째부터 이 약으로 구제 요법을 받았으며(활성 대조군/아일리아 2 mg 군), 그 결과 24 주부터 52 주째까지 약 5 글자의 시력이 개선 되었다.

VIBRANT 연구의 자세한 분석 결과는 아래 표 4 및 그림 3에서 확인할 수 있다.

표 4 : VIBRANT 연구의 24 주 및 52 주째 유효성 결과(LOCF 에 따른 모든 분석 대상자군)

유효성 결과	VIBRANT			
	24 주		52 주	
	아일리아 2 mg Q4 (N = 91)	활성대조군 (레이저) (N = 90)	아일리아 2 mg Q8 (N = 91) ^{D)}	활성 대조군 (레이저)/ 아일리아 2 mg ^{E)} (N= 90)
베이스라인 대비 ≥15 글자 획득 환자 비율(%)	52.7%	26.7%	57.1%	41.1%
가중 차이 ^{A,B)} (%)	26.6%		16.2%	
(95% CI)	(13.0, 40.1)		(2.0, 30.5)	
p 값	p=0.0003		p=0.0296	
베이스라인 대비 ETDRS 글자 점으로 측정한 BCVA 의 평균 변화(SD)	17.0 (11.9)	6.9 (12.9)	17.1 (13.1)	12.2 (11.9)
LS 평균 차이 ^{A,C)}	10.5 (7.1, 14.0)		5.2 (1.7, 8.7)	
(95% CI)	p<0.0001		p=0.0035 ^{F)}	
p 값				

A) 아일리아 2 mg Q4 군의 값에서 레이저 대조군의 값을 뺀 값

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

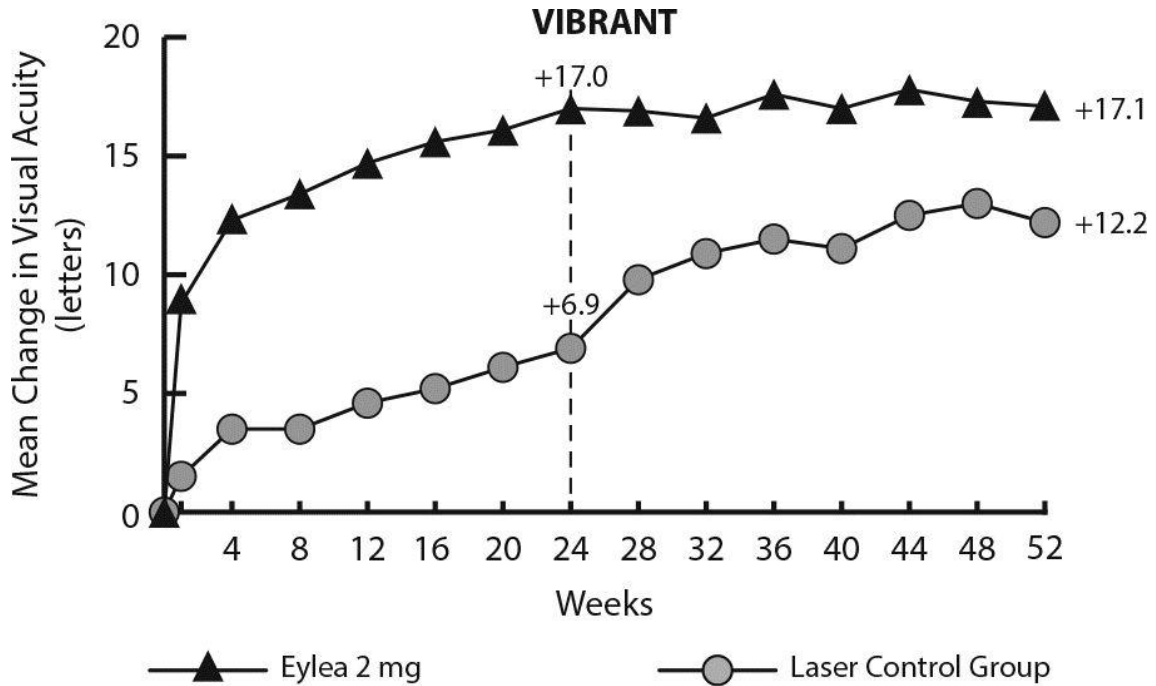
C) 투여군, 베이스라인 BCVA 분류(> 20/200 및 ≤ 20/200), 지역(북미 대 일본)을 고정 효과(fixed effect)로 하고 베이스라인 BCVA 를 공변량으로 한 ANCOVA 모델에 따른 LS 평균 차이 및 95% CI.

D) 이 약 투여군의 투여 간격은 24 주부터 48 주째까지 모든 연구대상자에 대해 4 주에서 8 주로 연장되었다.

E) 24 주째부터 레이저군의 연구대상자는 사전 명시된 적격성 기준 중 최소 하나를 만족하는 경우 이 약으로 구제 요법을 받을 수 있었다. 이 군에서 총 67 의 시험대상자가 이 약으로 구제 요법을 받았다. 이 약의 고정 구제 요법은 4 주마다 이 약 2 mg 을 3 회 투여한 이후 8 주마다 주사하는 것이었다.

F) 명목(nominal) p 값

그림 3 : VIBRANT 연구에서 베이스라인으로부터 52 주째까지 ETDRS 글자 점수로 측정된 평균 BCVA 변화



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

(4) 당뇨병성 황반부종

이 약의 안전성 및 유효성은 당뇨병성 황반부종 환자를 대상으로 한 2 건의 무작위배정, 다기관, 이중눈가림, 활성 대조 연구(VIVID^{DME} 및 VISTA^{DME})에서 평가되었다 총 862 의 환자가 투여받았고 유효성 평가가 가능했다 (아일리아 576 명). 환자 연령은 23 세부터 87 세였고 평균은 63 세였다. 당뇨병성 황반부종 연구에서 이 약 투여군에 무작위배정된 환자 중 약 47%(268 명/576 명)가 65 세 이상이었으며, 약 9%(52 명/576 명)가 75 세 이상이었다. 두 연구에서 상당 수의 환자가 제 II 형 당뇨병 환자였다.

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

- 1) 첫 5 개월동안 매월 주사 후 8 주마다 이 약 2 mg 투여(아일리아 2Q8)
- 2) 4 주마다 이 약 2 mg 투여(아일리아 2Q4)
- 3) 황반 레이저 광응고(활성 대조군)

대비 ≥15 글 자 획득 환자 비율	33%	32%	9%	31.1 %	38.2 %	12.1 %	31%	42%	8%	33.1 %	38.3%	13.0 %
가중 차이 ^D _{CE} (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)	3 4 % (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 이 약 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

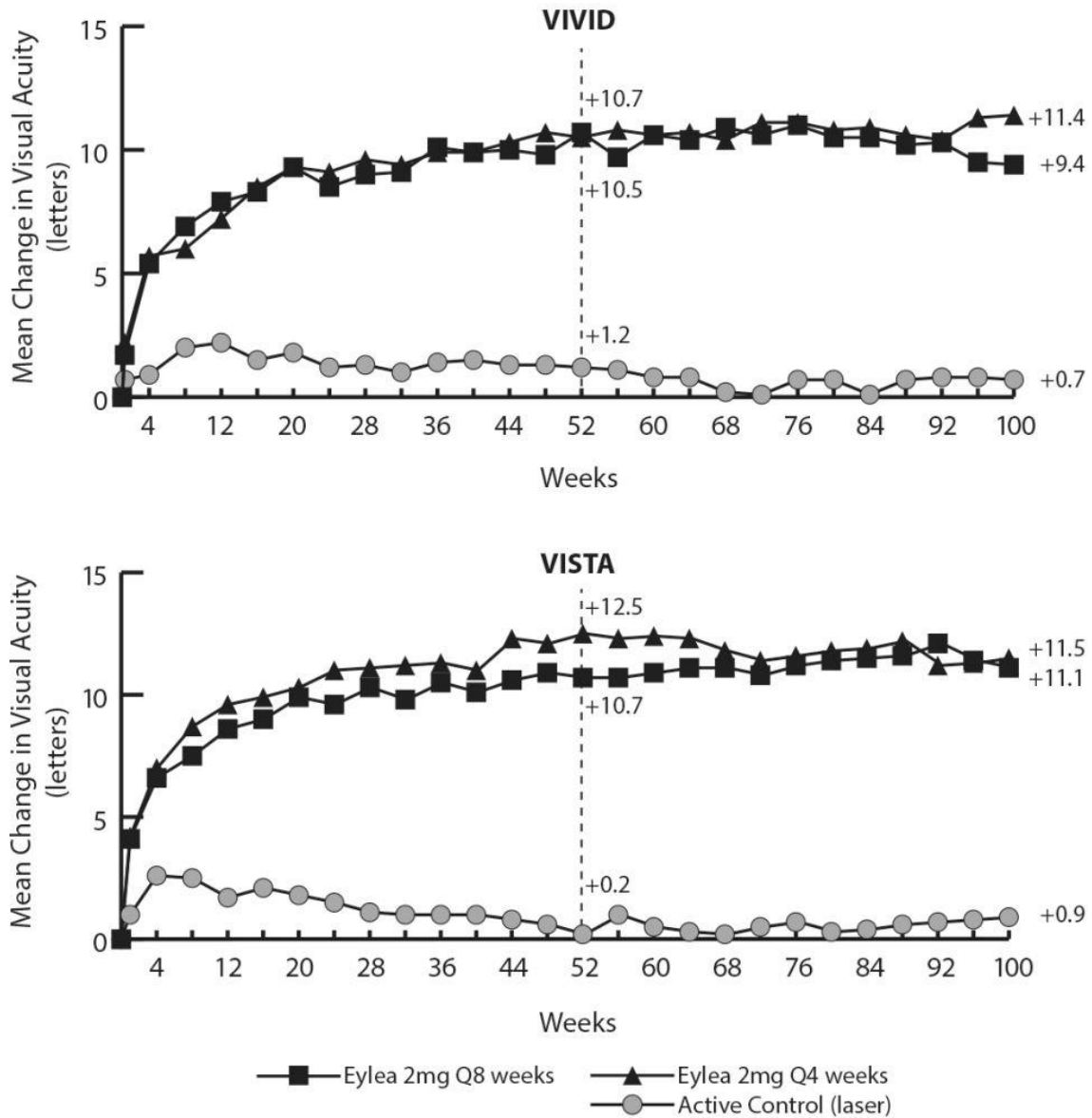
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LOCF: Last Observation Carried Forward

LS: ANCOVA에서 도출한 최소 제곱 평균

CI: 신뢰 구간

그림 4 : VIVID^{DME} 및 VISTA^{DME} 연구에서 베이스라인으로부터 100 주째까지 ETDRS 글자 점수로 측정된 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 36 명(9%) 및 197 명(43%)이 이전에 항-VEGF 요법을 받았으며 3 개월 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 이 약 투여군 환자

217 명(70.7%)이 100 주째까지 양쪽 눈에 이 약 투여를 받았다; VIVID^{DME} 연구에서는 이 약 투여군 환자 97 명(35.8%)이 다른 쪽 눈에 다른 항-VEGF 치료제 투여를 받았다.

(5) 근시성 맥락막 신생혈관

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

환자들은 이 약 2mg 유리체내 투여군 또는 삼(Sham) 주사 군에 3:1 의 비율로 무작위 배정되었다. 연구 시작 시점에 1 회 투여 받고 일차 평가변수 평가 시점인 24 주째까지 질병이 지속되거나 재발하는 경우 매 월 추가 주사를 투여했다. 24 주째에, 처음 삼(Sham)군에 무작위배정되었던 환자는 이 약을 처음으로 투여 받을 수 있었다. 이후, 두 군의 환자는 질병이 지속되거나 재발하는 경우 추가 주사 투여를 받을 수 있었다.

투여군 간 차이는 24 주째에 베이스라인 대비 일차 평가변수(BCVA 의 변화) 및 확증적 이차 유효성 평가변수(BCVA 에서 15 글자를 획득한 환자의 비율)에 대해 아일리아에 우호적이었으며 통계적으로 유의하였다. 두 평가변수의 차이는 48 주째동안 유지되었다.

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

표 6 : MYRROR 연구의 24 주(일차 분석) 및 48 주째의 유효성 결과(LOCF^A)에 따른 모든 분석 대상자군)

유효성 결과	MYRROR			
	24 주		48 주	
	아일리아 2mg (N = 90)	삼(Sham) (N = 31)	아일리아 2mg (N = 90)	삼(Sham)/아일리아 2mg (N = 31)
베이스라인 대비 ETDRS 글자 점수로 측정된 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 ≥15 글자 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

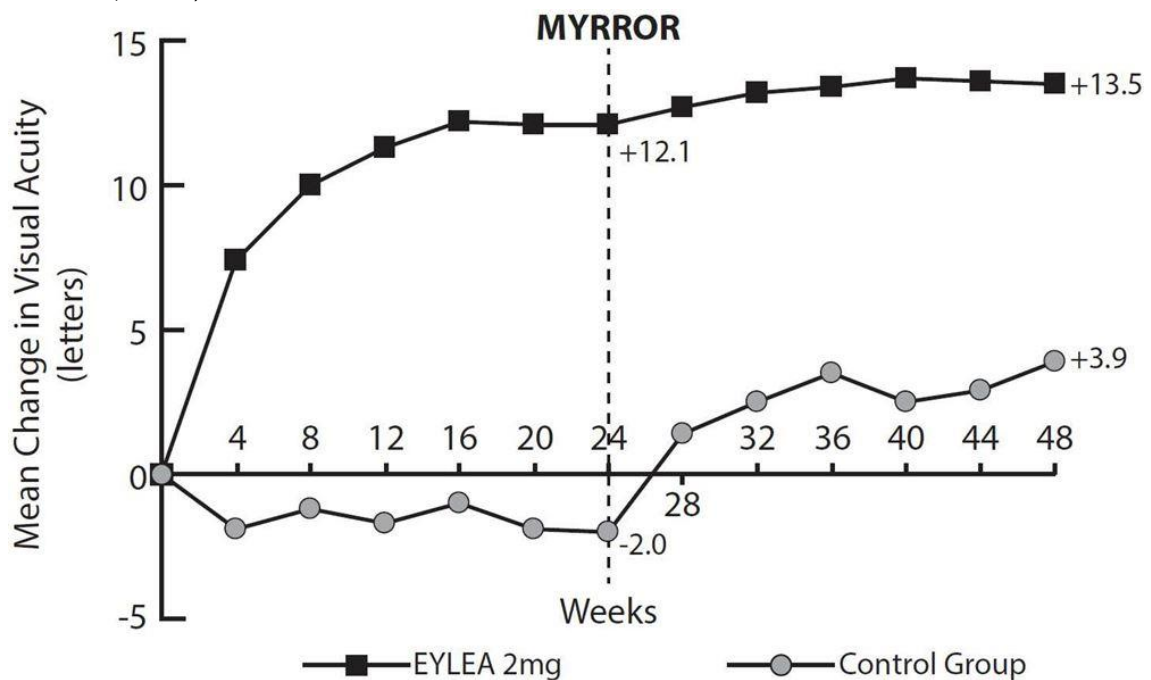
○ LS 평균: ANCOVA 모델에서 도출한 최소 제곱 평균

▷ CI: 신뢰 구간

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

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

그림 5 : MYRROR 연구의 베이스라인에서 48 주째까지 투여군별 평균 시력변화(모든 분석 대상자군, LOCF)



약동학적 특성

이 약은 눈의 국소 효과를 위해 유리체로 직접 투여한다.

1) 흡수/분포

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

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

유리 애플리버셉트의 평균 최대 혈장 농도는 동물 모델에서 전신 VEGF의 생체 활성을 50% 저해하는데 필요한 애플리버셉트 농도보다 약 50~500 배 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 100 배 이상 낮았다. 따라서 혈압 변화 등 전신 약리학 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

이 약은 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

이 약으로 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

200 배 및 700 배 더 높았다. 원숭이에서 최대무독성량(NOAE) 인 0.5 mg/눈에서 전신 노출은 Cmax 및 AUC 에 따라 각각 42 배 및 56 배 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 NOAEL 은 각각 3 mg/kg 또는 1 mg/kg 이었다. 발생 NOAEL 은 확인되지 않았다. 0.1 mg/kg 용량에서 유리 애플리버셉트의 Cmax 및 누적 AUC 에 기반한 전신 노출은 유리체내 2 mg 투여 이후 사람에서 관찰된 값보다 각각 약 17 배 및 10 배 더 높았다.

수컷 및 암컷 생식력에 대한 효과는 애플리버셉트를 3~30 mg/kg 의 용량 범위로 원숭이 정맥 내 투여한 6 개월간의 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/kg 의 용량을 정맥 내 투여 시 관찰된 유리 애플리버셉트의 Cmax 및 AUC 에 따르면 사람에서 유리체 내 2 mg 투여 후 관찰된 값보다 전신 노출이 각각 약 4,900 배 및 1,500 배 더 높았다. 모든 변화는 가역적이었다.

[포장단위]

1바이알/상자 (바이알(0.278mL)) 일회용여과기부착침(수인01-1368호) 첨부

[저장방법]

밀봉용기, 냉장보관(2~8°C)

- 만약 구입시 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질, 변패, 오염 또는 손상된 의약품은 약국개설자 및 의약품 판매업자를 통하여 교환하여 드립니다.
- 이 첨부문서의 개정년월일 이후 변경된 내용은 <http://www.bayer.co.kr> 나 (02) 829-6600에서 확인할 수 있습니다.
- 본 제품은 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의거 교환 또는 보상받을 수 있습니다.
- 의약품 사용 후 부작용 발생 시 한국의약품안전관리원(1644-6223)에 피해구제 신청을 할 수 있습니다.

첨부문서 개정년월일: 2021.12