안전성·유효성 심사결과

(□최초, ■변경)

2014년 9월 24일

담당자	연구관	과 장
김영은	정지원	최영주

① 회 사 명	㈜한국로슈	② 문서번호	접수번호: 20140058637 접수일자: 2014.03.31.
③ 제 품 명	아바스틴주 (베바시주맙)	④ 구분	전문의약품, 수입, 항악성종양제 (분류번호 : 421)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1 ml 중 베바시주맙(별규) 25 밀리그램		
⑥ 성 상	투명하고 무색 또는 연한 갈색액이 든 바이알		
⑦ 신청효능·효과	● 전이성 직결장암 - 플루오로피리미딘계 약물을 기본으로 하는 화학요법과 병용하여 전이성 직결장암 치료. 1차 요법에서 이 약이 포함된 항암 요법을 투여한 후 진행된 전이성 직결장암 환자에게 2차 요법제로 이 약을 투여하고자 할 경우는 플루오로피리미딘-이리노테칸 또는 플루오로피리미딘-옥살리플라틴을 기본으로 하는 화학요법과 병용투여 ● 전이성 유방암 - 전이성 유방암 환자에 1차 요법제로 파클리탁셀과 병용투여 - 탁산 또는 안트라싸이클린을 포함하는 화학요법이 적절하지 않은 전이성 유방암 환자에 1차 요법제로 카페시타빈과 병용투여. 수술 후 보조요법으로 최근 12개월 내에 탁산과 안트라싸이클린을 투여 받은 환자는 이 약과 카페시타빈을 병용투여하지 않도록 한다. ● 비소세포폐암 - 수술이 불가능한 진행성, 전이성 또는 재발성 비편평상피세포성 비소세포폐암의 1차요법제로 백금계 약물을 기본으로 하는 화학요법제와 병용투여		

	● 진행성 또는 전이성 신세포암 - 진행성 또는 전이성 신세포암의 1차요법제로 인터페론알파-2a와 병용투여 ● 이전 치료 후 진행성 질환인 교모세포종 ● 상피성난소암, 난관암 또는 원발성 복막암 - 진행성 (FIGO stages IIIB, IIIC 및 IV) 상피성 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암 환자에게 front-line 요법제로 카보플라틴과 파클리탁셀 화학요법에 병용투여 - 이전에 이 약 또는 다른 VEGF 저해제 또는 VEGF 수용체-표적 치료제를 투여한 적이 없으면서 백금계 약물에 감수성이 있는 (Platinum-sensitive) 상피성 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암 환자의 첫 번째 재발 시 카보플라틴·젬시타빈 화학요법과 병용투여 - 이전에 이 약 또는 다른 VEGF 저해제 또는 VEGF 수용체-표적 치료제를 투여한 적이 없으면서 이전에 2가지 종류 이하의 화학요법을 투여한 환자의 백금계 약물에 저항성이 있는 (Platinum-resistance) 상피성 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암 재발 시 파클리탁셀, 토포테칸 또는 페길화 리포좀 독소루비신(pegylated liposomal doxorubicin)과 병용 투여
⑧ 신청용법·용량	전이성 직결장암 이 약은 매 2주마다 1회씩, 1회 5 mg/kg 또는 10 mg/kg을 점적정맥주입(IV infusion)하거나 매 3주마다 1회씩, 1회 7.5 mg/kg 또는 15 mg/kg을 점적정맥주입한다. 기저 질환의 진행 또는 수용불가한 독성이 발생할 때까지 투여를 지속하는 것이 권장된다. 1차 요법으로 이 약이 포함된 항암요법 투여 시 질병이 진행된 환자는 플루오로피리미딘-이리노테칸 또는 플루오로피리미딘-옥살리플라틴을 기본으로 하는 화학요법과 병용하여 이 약을 투여한다. 이 때 이 약은 매 2주마다 1회씩, 1회 5 mg/kg 또는 매 3주마다 1회씩, 1회 7.5 mg/kg을 투여한다. ● 전이성 유방암 이 약은 매 2주마다 1회씩, 1회 10 mg/kg 또는 매 3주마다 1회씩, 1회 15 mg/kg을 점적정맥주입한다. 기저 질환의 진행 또는 수용불가한 독성이 발생할 때까지 투여를 지속하는 것이 권장된다. ● 비소세포폐암 이 약은 최대 6주기 동안까지 백금계 약물을 기본으로 하는 화학요법과 함께 투여되며 이후부터 질병의 진행이 있을 때까지는 이 약 단독으로 투여를 계속한다. 이 약은 매 3주마다 1회씩, 1회 7.5 mg/kg 또는 15 mg/kg를 점

	적정맥주입한다. 기저 질환의 진행 또는 수용불가한 독성이 발생할 때까지 투여를 지속하는 것이 권장된다. ● 진행성 또는 전이성 신세포암 이 약은 매 2주마다 1회씩, 1회 10 mg/kg을 점적정맥주입한다. 기저 질환의 진행 또는 수용불가한 독성이 발생할 때까지 투여를 지속하는 것이 권장된다. ● 이전 치료 후 진행성 질환인 교모세포종 이 약은 매 2주마다 1회씩, 1회 10 mg/kg을 점적정맥주입으로 질병의 진행이 있을 때까지 투여한다. ● 상피성난소암, 난관암 또는 원발성 복막암 -Front-line 요법: 이 약은 카보플라틴과 파클리탁셀을 병용 투여하는 화학요법의 제2주기부터 시작하여 제6주기까지 함께 투여하며, 이후에는 이 약 단독 투여하는 용법으로 최대 15개월까지 또는 질병의 진행이 있을 때까지 투여한다(더 빨리 도달하는 시점을 기준으로). 이 약은 매 3주마다 1회씩, 1회 15 mg/kg을 점적정맥주입한다. -백금계 약물에 감수성이 있는 재발성 질환 치료 요법: 이 약은 카보플라틴과 젬시타빈을 병용 투여하는 화학요법과 함께 6-10주기까지 투여하며, 이후에는 이 약 단독으로 질병의 진행이 있을 때까지 투여한다. 이 약은 매 3주마다 1회씩, 1회 15mg/kg을 점적정맥주입한다. -백금계 약물에 저항성이 있는 재발성 질환 치료 요법: 이 약은 파클리탁셀, 토포테칸(매주 1회 투여) 또는 페길화 리포좀 독소루비신 중 하나의 약물과 병용 투여한다. 이 약은 매 2주마다 1회씩, 1회 10mg/kg을 점적정맥주입한다. 이 약을 토포테칸(매 3주마다 제 1-5일에 투여)과 병용 시에는 매 3주마다 1회씩, 1회 15mg/kg을 점적정맥 주입한다. 질병의 진행 또는 수용불가한 독성이 발생할 때까지 투여를 지속하는 것이 권장된다. ● 일반적 주의사항 항암제 사용경험이 있는 전문의의 지도하에 투여하여야 한다. 처음에는 90분에 걸쳐 점적정맥주입하여야 한다. 만약 첫 투여에서 내약성이 우수하면, 두 번째 주입은 60분에 걸쳐 실시할 수 있다. 만약 60분간의 투여 시 내약성이 우수하다면, 이후에는 30분에 걸쳐 주입할 수 있다.

	이 약을 급속정맥주입(intravenous bolus or push)으로 투여해서는 안 된다. 사용상의 주의사항 중 11. 적용상의 주의사항의 투여용 점적 주입용액의 조제를 참고하여 조제하며, 이 약과 포도당 용액을 혼합하거나 같이 투여해서는 안 된다. 이 약 투여 시 용량감소는 권장되지 않는다. 만약 필요하다면, 이 약 투여를 중단하거나 일시적으로 중지하여야 한다(사용상의 주의사항 1.경고항 참고). ● 특수 환자군 - 신장애 및 간장애 환자 : 이러한 환자에서 이 약의 안전성·유효성은 연구된 바 없다. - 소아 및 청소년 : 소아 및 청소년에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 안전성 및 유효성에 관한 자료가 부족하여 이러한 환자에 이 약 투여는 권장되지 않는다. - 고령환자 : 어떠한 용량 조절도 필요하지 않다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	전과 동일
⑩ 기원 및 개발경위	효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항 변경
⑪ 약리작용기전	종양 내 혈관신생과 연관된 VEGF와 결합하여 VEGF가 VEGF 수용체와 결합하는 것을 차단함으로써 종양 내 혈관 신생 억제, 종양세포 증식 억제, 종양의 전이·진행 억제
⑫ 국내외 사용현황	품목허가 : 2007.09.12
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2013-193호, 2013.07.05.) 제6조, 제23조 제1항 [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품
⑭ 검토결과	적합
붙임 1. 안전성·유효성 검토 요약 보고서	

(붙임 1) 안전성·유효성 검토 요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록>

○ **관련규정** : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2013-193호, 2013.07.05.) 제6조, 제23조 제1항, [별표 1] II. 자료제출의약품 2) 당해품목 허가변경 1. 새로운 효능·효과

구분 \ 자료번호	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)														
자료범위 1. 새로운 효능·효과	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	△	X	○	X	○	○
제출여부	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○
면제사유	5. 가. 효력시험자료 및 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설 시험자료는 이전 허가 시 제출된 자료로 갈음함																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

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

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료(천연물과의 동질성을 확인 할 수 있는 자료 등)

<안전성·유효성 검토 요약>

[심사자 종합 검토의견]

- 전이성 유방암 및 난소암에 대한 임상시험성적을 근거로 효능효과를 추가하고자 하는 신청건으로 제출된 임상시험에 대한 타당성이 인정됨.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 전이성 유방암 및 난소암에 대한 임상시험성적을 근거로 효능효과를 추가하고자 함

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

- 전이성 유방암 및 난소암 환자를 대상으로 한 2건의 임상시험성적이 제출되었음(3상 2건)
  - 제출된 임상시험에 대한 자료 목록은 아래 표와 같음

연번	단계	시험번호	디자인	대상 질환	시험대상자수(N)	용법용량	결과
1	3	AVF3694g	다기관, 무작위배정, 위약대조, 이중눈가림	이전에 치료받지 않은 전이성 유방암 환자	615명 시험군 409명 위약군 206건	· 아바스틴 : 10mg/kg 3주 간격 투여 · 카페시타빈 : 1000mg/m2 3n 주주기의 1~14일 동안 일2회 경구 투여	· 유효성 베바시주맙은 카페시타빈과 병용시 카페시타빈과 위약을 투여한 군에 비하여 PFS를 유의하게 증가(화학요법군 5.7개월, 베바시주맙 병용투여군 8.6개월) 1년 생존율과 2년 생존율이 시험군에서 높았으나 OS의 차이는 통계적으로 유의하지 않음 · 안전성 전반적으로 기존에 알려진 아바스틴의 아상반응과 유사하였으며 카페시타빈 코호트 연구의 경우 투여 중단을 야기한 이상반응이 투여군간 유사
2	3	MO22224	무작위배정, 공개	백금요법에 저항성이 있는 재발한 상피성 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암 환자	361명 시험군 179명 대조군 182명	10mg/kg 2주 간격 투여, 또는 15mg/kg 3주 간격 투여	· 유효성 파클리탁셀, 토포테칸 또는 페길화 리포좀 독소루비신(pegylated liposomal doxorubicin)과 병용 투여 시 베바시주맙 군은 위약투여군에 비하여 PFS를 유의하게 증가 (화학요법군 3.4개월, 베바시주맙 병용투여군 6.8개월) OS 중간 분석에서 시험군은 위약군에 비하여 생존기간을 증가시켰으나 통계적으로 유의하지 않음

							· 안전성 하나 이상의 2-5등급 이상반응을 경험한 환자 비율은 화학요법군에서 87.3%, 베바시주맙 병용투여군에서 91.1%이었음. 병용투여군에서 이상반응이 증가하는 경향을 보였으나, 전체적인 안전성 결과는 여러 적응증에 걸쳐 알려진 베바시주맙의 안전성 양상과 일치하였으며, 새로운 안전성 정보가 확인되지 않음.

6.2.1. 검토의견

• 전이성 유방암 및 난소암 환자에 대해 임상적 유효성이 인정됨.

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

• 유럽 허가사항 제출

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

• 해당사항 없음