의약품 품목 허가보고서

접수일자		2020-05-06	접수번호	20200073608
신청구분		동등생물의약품(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		삼성바이오에피스(주)		
제 품 명		온베브지주(베바시주맙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		베바시주맙		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		제형 : 투명하고 무색 또는 연한 갈색액이 든 무색투명한 바이알 함량 : 1 mL 중 베바시주맙 25 mg		
최종 허가 사항	허가일자	2021.03.11.		
	효능·효과	붙임 1. 참조		
	용법·용량	붙임 1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 냉장(2-8°C)보관, 차광보관, 제조일로부터 36개월		
	허가조건	붙임 1. 참조		
국외 허가현황		EMA 2020.08.21.		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	조아름 남주선, 정현철
심사부서		유전자재조합의약품과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	최경민, 김지영, 백대현, 정지원 황유리, 승호선, 문은희
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	이정희, 지영혜, 문은희

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<붙임 1> 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·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 병용 투여

● **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 1차 요법제로 백금계 약물을 기본으로 하는 화학요법제와 병용투여
- EGFR 활성 변이가 있는 수술이 불가능한 진행성, 전이성 또는 재발성 비편평상피세포성 비소세포폐암의 1 차 요법제로 엘로티닙과 병용투여

● **진행성 또는 전이성 신세포암**

- 진행성 또는 전이성 신세포암의 1차 요법제로 인터페론알파-2a와 병용투여

● **교모세포종**

- 이전 치료 후 진행성인 교모세포종에서 이 약의 단독투여

● **상피성 난소암, 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
- 백금계 약물에 감수성이 있는(platinum-sensitive) 상피성 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암 환자의 첫 번째 재발 시 카보플라틴·파클리탁셀 화학요법과 병용투여

● **자궁경부암**

- 지속성(persistent), 재발성 또는 전이성 자궁경부암에 파클리탁셀과 시스플라틴 병용요법 또는 파클리탁셀과 토포테칸 병용요법과 함께 투여

○ 용법·용량

● 전이성 직결장암

이 약은 매 2주마다 1회씩, 1회 5 mg/kg 또는 10 mg/kg을 점적정맥주입(IV infusion)하거나 매 3주마다 1 회씩, 1회 7.5 mg/kg 또는 15 mg/kg을 점적정맥주입한다. 기저 질환의 진행 또는 수용 불가한 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

- 비소세포폐암의 1차 요법제로 백금계 약물을 기본으로 하는 화학요법제와 병용투여

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/kg을 점적정맥주입한다. 기저 질환의 진행 또는 수용 불가한 독성이 발생할 때까지 투여를 지속하는 것이 권장된다.

- EGFR 활성 변이가 있는 비소세포폐암의 1차 요법제로 엘로티닙과 병용투여

엘로티닙과 병용 투여 시 이 약은 매 3주마다 1회씩, 1회 15mg/kg을 점적정맥주입한다. 질병의 진행이 있을 때까지 이 약과 엘로티닙 병용투여를 지속하는 것이 권장된다. 엘로티닙에 적절한 환자 선정과 용법 용량은 엘로티닙의 허가사항을 참고한다.

● 진행성 또는 전이성 신세포암

이 약은 매 2주마다 1회씩, 1회 10 mg/kg을 점적정맥주입한다. 기저 질환의 진행 또는 수용불가한 독성 이 발생할 때까지 투여를 지속하는 것이 권장된다.

● 교모세포종

이전 치료 후 진행성인 교모세포종에서 이 약은 매 2주마다 1회씩, 1회 10 mg/kg을 점적정맥주입으로 질병의 진행이 있을 때까지 투여한다.

● 상피성 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암

- Front-line 요법 : 이 약은 카보플라틴과 파클리탁셀을 병용 투여하는 화학요법의 제2주기부터 시작하여 제6주기까지 함께 투여하며, 이후에는 이 약을 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 파클

리탁셀을 병용 투여하는 화학요법과 함께 6-8주기까지 투여하며, 이후에는 이 약 단독으로 질병의 진행이 있을 때까지 투여한다. 이 약은 매 3주마다 1회씩, 1회 15 mg/kg을 점적정맥주입한다.

● **자궁경부암**

이 약은 파클리탁셀과 시스플라틴 병용요법 또는 파클리탁셀과 토포테칸 병용요법과 함께 투여 한다. 이 약은 매 3주마다 1회씩, 1회 15 mg/kg을 점적정맥주입한다. 기저 질환의 진행이 있을 때까지 이 약 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).

● **특수환자군**

- 신장애 및 간장애 환자 : 이러한 환자에서 이 약의 안전성·유효성은 연구된 바 없다.
- 소아 및 청소년 : 18세 미만의 환자에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 안전성 및 유효성에 관한 자료가 부족하여 이러한 환자에 이 약 투여는 권장되지 않는다.
- 고령 환자 : 어떠한 용량 조절도 필요하지 않다.

○ 사용상의 주의사항

이 약은 아바스틴주(베바시주맙)를 대조약으로 한 동등생물의약품이다.

1. 경고

1) 위장관계 천공 및 누공

베바시주맙 투여 시 위장관계와 담낭 천공 발생위험이 증가될 수 있다. 전이성 직결장암 환자에서 복부 내 염증반응은 위장관계 천공의 위험인자가 될 수 있으므로 이러한 환자에 투여 시 주의가 필요하다. 위장관계 천공이 발생한 환자의 경우 베바시주맙 투여를 영구 중단하여야 한다. 베바시주맙을 투여 받는 지속성, 재발성 또는 전이성 자궁경부암 환자는 질과 위장관계 사이의 누공(위장-질 누공) 발생 위험이 증가할 수 있다.

2) 비위장관계 누공

베바시주맙을 투여 받는 환자에서 누공발생 위험이 증가될 수 있다. 기관식도 누공이나 4등급 누공의 경우 베바시주맙 투여를 영구 중단한다. 현재 기타 다른 누공을 가진 환자에서 베바시주맙 투여 지속에 대한 정보는 제한적이다. 위장관계에서 비

롯되지 않은 내루의 경우 베바시주맙 투여 중단을 고려하여야 한다.

3) 상처 치유 관련 합병증

베바시주맙은 상처 치유 과정에 유해한 영향을 미칠 수 있다. 치명적인 결과를 초래하는 중대한 상처 치유 관련 합병증이 보고되었다. 따라서 중대한 수술 후 최소 28일 동안 또는 수술부위가 완전히 치유될 때까지 베바시주맙 투여를 시작하지 않는다. 베바시주맙 투여 중 상처 치유 관련 합병증이 발생한 경우 상처가 치유될 때까지 투여를 중단한다. 선택적 수술에 대해서도 베바시주맙 투여를 중단하여야 한다. 치명적인 사례를 포함한 괴사근막염이 베바시주맙을 투여한 환자에서 드물게 보고되었다. 일반적으로 상처 치유 관련 합병증, 위장관계 천공, 또는 누공형성 이후 발생하였다. 괴사근막염이 발생한 환자는 베바시주맙 투여를 중단하고 즉시 적절한 치료를 시작해야 한다.

4) 고혈압

베바시주맙을 투여한 환자에서 고혈압 발생률이 증가되었다. 임상시험의 안전성 결과는 고혈압 발생률이 용량의존적일 수 있음을 나타낸다. 베바시주맙 투여를 시작하기 전에 기존의 고혈압을 적절히 조절하여야 한다. 투여 시작 시 조절되지 않은 고혈압을 가진 환자에서 베바시주맙의 효과에 대한 정보는 없다. 대개 베바시주맙 투여 중에는 혈압을 모니터하는 것이 권장된다. 대부분의 고혈압은 환자 개별 상태에 따른 표준 항고혈압치료제로 잘 조절되었다. 시스플라틴을 기본으로 하는 화학요법을 받고 있는 고혈압 환자에 이뇨제를 투여하지 않는다. 고혈압 위기나 고혈압성 뇌병증이 나타난 환자 또는 고혈압치료제로 적절히 조절되지 않는 고혈압 환자의 경우 베바시주맙 투여를 영구 중단한다.

5) 가역적 후두부 뇌병증 증후군(PRES)

드물게 베바시주맙을 투여한 환자에서 가역적 후두부 뇌병증 증후군과 동일한 징후 및 증상이 나타났다는 보고가 있었다. 가역적 후두부 뇌병증 증후군은 희귀한 신경계 장애로 다음의 징후 및 증상으로 나타날 수 있다. 발작, 두통, 의식변화, 시각장애 또는 피질맹(고혈압의 여부와 상관없이). PRES의 정확한 진단을 위해 뇌영상(가급 적 MRI)을 촬영한다. PRES가 나타난 환자의 경우 베바시주맙 투여를 중단하고 고혈압 등을 포함한 특정 증상의 치료를 시작한다. 이전에 PRES를 경험한 환자에 베바시주맙 투여 재개에 대한 안전성은 알려져 있지 않다.

6) 단백뇨

고혈압 병력이 있는 환자에 베바시주맙 투여 시 단백뇨 발생위험이 증가될 수 있다. 1등급 단백뇨의 경우 용량과 연관이 있음을 암시하는 증거가 있다. 베바시주맙 투여 시작 전 및 투여 중에 뇨분석 dipstick에 의한 단백뇨 모니터링이 권장된다. 임상시험에서 화학요법 단독투여 환자와 비교해 베바시주맙과 화학요법을 병용 투여한 환자에서 단백뇨 발생률이 높았다. 4등급 단백뇨(신증후군)는 베바시주맙을 투여한 환자의 최대 1.4%에서 나타났다. 신증후군이 나타난 환자의 경우 치료를 영구 중단하여야 한다.

7) 동맥 혈전색전증

5개의 무작위 임상시험에서 화학요법단독군에 비해 베바시주맙과 화학요법을 병용한 환자에서 뇌혈관사고(CVA), 일과성 허혈성 발작(TIA) 및 심근경색 등 동맥 혈전색전성 이상반응의 발생률이 더 높게 나타났다. 65세 이상의 연령, 당뇨병이나

동맥 혈전색전성 이상반응의 병력은 치료 중에 동맥 혈전색전성 이상반응의 발생 위험증가와 연관될 수 있으므로 이러한 환자에 베바시주맙 투여 시 주의를 기울여야 한다. 동맥 혈전색전성 이상반응이 나타난 환자에서 베바시주맙 투여를 영구 중단하여야 한다.

8) 정맥 혈전색전증

베바시주맙 투여 시 폐색전증 등의 정맥 혈전색전성 이상반응이 발생할 위험이 있다. 생명을 위협하는(4등급) 폐색전증 등의 혈전색전성 이상반응이 나타난 환자는 베바시주맙 투여를 중단하여야 한다. 3등급 이하의 혈전색전증환자에 대해서는 세심한 모니터링이 필요하다. 베바시주맙을 투여 받는 지속성, 재발성 또는 전이성 자궁경부암 환자는 정맥 혈전색전증의 위험이 증가할 수 있다.

9) 출혈

영상 진단(Imaging Procedure)이나 징후/증상을 근거로 할 때, 대개 치료되지 않은 중추신경계전이 환자는 베바시주맙의 임상시험에서 제외되었다. 따라서 이러한 환자에서 중추신경계 출혈의 위험성은 무작위 임상시험에서 전향적으로 평가될 수 없었다. 중추신경계 출혈의 징후 및 증상에 대해 환자들을 모니터하고 두 개내 출혈이 발생할 경우 베바시주맙 투여를 중단한다.

베바시주맙을 투여 받은 환자에서 출혈, 특히 종양관련 출혈 위험이 증가될 수 있다. 베바시주맙 투여 중에 3등급 또는 4등급의 출혈이 나타난 환자의 경우 베바시주맙 투여를 영구 중단한다.

선천성 출혈 소인이 있는 환자, 후천성 응고병 환자, 베바시주맙 투여 시작 전에 혈전색전증 치료를 위해 항응고제 전용량을 복용했던 환자의 경우 임상시험에서 제외되기 때문에 이러한 환자에서 베바시주맙의 안전성 양상에 대한 정보는 없다. 따라서 이러한 환자에 베바시주맙 투여 개시 시 주의를 기울여야 한다. 그러나 베바시주맙 투여 중 정맥 혈전증이 나타난 환자에서는 베바시주맙과 와파린 전용량을 동시 투여 시에도 3등급 이상인 출혈의 위험이 증가되지 않는 것으로 나타났다.

10) 울혈성 심부전

울혈성 심부전과 일치하는 이상반응들이 임상시험에서 보고되었다. 그 정도는 무증후성 좌심박출률 저하에서부터 치료나 입원이 필요한 증후성 울혈성 심부전까지 다양하였다. 울혈성 심부전을 경험한 환자의 대부분은 전이성 유방암 환자이었으며 이전에 안트라싸이클린을 투여 받은 적이 있거나 이전에 좌측 흉부에 방사선을 조사받았거나 심장관상동맥질환 또는 심장독성약물 병용과 같은 기타 울혈성 심부전 위험인자를 지니고 있었다. 임상적으로 유의한 심혈관계 질환 또는 울혈성 심부전의 병력이 있는 환자에 베바시주맙 투여 시 주의를 기울여야 한다.

11) 폐출혈/객혈

비소세포폐암 환자에 베바시주맙 투여시 중대하고 어떤 경우에는 치명적인 폐출혈/객혈이 나타날 수 있다. 최근에 폐출혈/객혈(적혈구 2.5 ml 초과)을 경험한 환자에 베바시주맙을 투여하지 않는다.

12) 호중구감소증 및 감염

화학요법 단독군에 비해 베바시주맙과 일부 골수독성화학요법을 병용한 환자에서 중증의 호중구감소증, 발열성 호중구감소증, 또는 중증의 호중구감소증(일부 치명적인 사례도 포함)이 동반되거나/동반되지 않는 감염 발생률 증가가 나타났다. 이는

주로 비소세포폐암과 전이성 유방암에서 백금계 약물이나 탁산계 약물과의 병용요법에서 나타났다.

13) 과민반응, 점적주입반응

환자에서 점적주입/과민반응 발생위험이 있을 수 있다. 다른 치료용 인간화 단클론항체 점적주입시에서와 같이 베바시주맙 투여 중 및 투여 후 환자에 대한 면밀한 관찰이 권장된다. 이러한 반응이 발생하면 주입을 중단하고 적절한 의학적 처치를 실시하여야 한다. 전신적인 전처리 약물요법이 필요하지는 않다.

14) 턱의 골괴사증

턱의 골괴사증 위험인자로 확인된 비스포스포네이트 제제의 정맥 투여를 받았던 이력이 있는 환자가 베바시주맙을 투여 받거나 또는 베바시주맙과 비스포스포네이트 제제를 정맥으로 병용 투여 받은 환자에게서 드물게 턱의 골괴사증 사례가 보고되었다. 따라서 베바시주맙과 정맥 투여용 비스포스포네이트 제제를 동시에 또는 순차적으로 투여할 경우 주의를 기울여야 한다.

또한 침습적 치과 치료도 턱의 골 괴사의 위험인자로 확인되었다. 그러므로 베바시주맙의 투여 전에 치과 검사 및 적절한 치과적 예방 조치를 고려하는 것이 권장된다.

이와 관련하여 가능하면 정맥 투여용 비스포스포네이트 제제를 투여 받은 경력이 있거나 투여 받고 있는 환자는 침습적인 치과 치료를 삼가야 한다.

15) 눈의 이상

이상 반응은 허가 받지 않은 유리체내 사용에서 보고되었다. 이러한 반응으로 감염성안내염, 무균성안내염과 포도막염 및 유리체염과 같은 안구내 감염, 망막박리, 망막색소상피열상, 안압상승, 유리체출혈이나 망막출혈과 결막출혈같은 안내출혈이 있었다. 이 중 몇몇 반응들은 중대한 이상반응으로 나타났다.

16) 난소부전

베바시주맙은 여성의 생식능에 손상을 줄 수 있다. 따라서 베바시주맙으로 치료를 시작하기 전에 임신할 가능성이 있는 여성의 생식능 보존을 위한 논의가 선행 되어야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 베바시주맙 또는 이 약의 구성성분에 과민증인 환자
2) CHO 세포산물이나 기타 재조합 인체 또는 인간화 항체에 과민증인 환자
3) 임산부

3. 이상반응

1) 베바시주맙의 전반적인 안전성은 여러 암종에 베바시주맙을 단독 또는 화학요법과 병용으로 투여한 임상시험의 자료를 근거로 하고 있다. 가장 중대한 이상반응은 다음과 같다.

● 위장관계 천공
● 비소세포폐암 환자에서 더 흔하게 발생하는 폐출혈/객혈을 포함한 출혈
● 동맥 혈전색전성 이상반응

임상시험 전반에 걸쳐 베바시주맙을 투여 받은 환자에서 가장 자주 관찰된 이상반응은 고혈압, 피로 또는 무력증, 설사 및 복통이었다. 임상시험 안전성 분석결과는

베바시주맙 투여와 고혈압 및 단백뇨 발생률이 용량-의존적임을 나타낸다.

2) 다음 표는 다양한 암종에서 다른 화학요법과 병용 시 베바시주맙과 연관된 이상반응을 나열한 것이다. 이 이상반응들은 주요 임상시험 중 최소 1개에서 대조군에 비해 최소 10%(NCI-CTC 1-5등급 이상반응)의 발생률 차이를 보이거나 대조군에 비해 최소 2%(NCI-CTC 3-5등급 이상반응)의 발생률 차이를 보인 것들이다. 이상반응들은 다음과 같은 항목으로 분류되었다. 매우 흔함(≥10%) 및 흔함(≥1%-<10%). 기관별로 높은 발생률을 가진 순서로 나열하였으며 각 기관계 내에서는 이상반응의 정도가 심한 것부터 나열하였다. 일부 이상반응은 화학요법에서 흔히 관찰되는

기관	**NCI-CTC 3-5등급 (최소 1개 임상시험에서 시험군간에 2% 이상 차이를 보인 것)**		**모든 등급 (최소 1개 임상시험에서 시험군간에 10% 이상의 차이를 보인 것)**
	매우 흔함	흔함	매우 흔함
감염		패혈증 농양 연조직염 감염증	손발톱주위염
혈액 및 림프계	발열성 호중구감소증 백혈구감소증 혈소판감소증 호중구감소증	빈혈 림프구감소증	
대사 및 영양		탈수 저나트륨혈증	식욕부진 저마그네슘혈증 저나트륨혈증
신경계	말초감각 신경병증	뇌혈관사고 실신 혼미 두통	미각이상 두통 구음장애
눈			눈의 질환 눈물분비 증가
심장		울혈성심부전 심실상성 빈맥	
혈관계	고혈압	혈전색전증(동맥) 심부 정맥 혈전증 출혈	고혈압
호흡기계		폐색전증 호흡곤란 저산소증 비출혈	호흡곤란 비출혈 비염 기침
위장관계	설사 구역 구토 복통	장관 천공 장폐색증 장관 폐쇄 직장질루** 위장관계 장애 구내염 직장통증	변비 구내염 직장 출혈 설사
내분비계			난소부전*
피부 및 피하조직		수족증후군	박탈성 피부염 피부건조 피부변색

근골격계		근육약화 근육통 관절통 요통	관절통
신장 및 비뇨기계		단백뇨 요로감염증 감염	단백뇨
전신 및 투여부위	무력증 피로	통증 기면(Lethargy) 점막염증	발열 무력증 통증 점막염증
생식계 및 유방		골반통증	
신체검사			체중감소

것이나 화학요법제와 베바시주맙 병용 시 이러한 이상반응이 악화될 수 있다. 예를 들면 페길화 리포좀 독소루비신(pegylated liposomal doxorubicine) 또는 카페시타빈에 의한 수족증후군 (palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome), 파클리탁셀 또는 옥살리플라틴에 의한 말초 감각 신경병증, 파클리탁셀에 의한 손발톱 이상 또는 탈모, 엘로티닙에 의한 손발톱주위염이 포함된다.

* 임상시험 AVF3077s (NSABP C-08)에 참여한 295명의 환자를 근거로 하였다.

** 직장질루는 위장-질 누공 카테고리에서 가장 흔한 누공이다.

3) 기타 중대한 이상반응에 대한 상세한 정보는 다음과 같다.

● 위장관계 천공 및 누공

베바시주맙은 중대한 위장관계 천공 또는 누공과 연관이 있다. 위장관계 천공은 전이성 유방암이나 비소세포폐암 임상시험에서는 1% 미만으로, 전이성 신세포암, 새로이 진단된 교모세포종, 난소암 임상시험에서는 최대 2%까지, 전이성 직결장암 임상시험에서 최대 2.7%까지(위장관계 누공 및 농양 포함) 발생한 것으로 보고된 바 있다. 재발성 교모세포종 환자에서도 위장관계 천공이 관찰된 바 있다.

지속성, 재발성 또는 전이성 자궁경부암 환자를 대상으로 한 임상시험(GOG-0240)에서 위장관계 천공(모든 등급)은 베바시주맙을 투여 받은 환자의 3.2%에서 보고되었으며 이 환자들은 모두 이전에 골반 방사선 조사(pelvic radiation)를 받은 적이 있었다.

중대한 위장관계 천공의 약 3분의 1은 치명적인 결과를 초래하였으나 이는 베바시주맙을 투여 받은 전체 환자의 0.2%-1%에 해당된다. 발현증상은 복부 X-ray상에 나타난 유리 공기(별다른 치료 없이 해결)에서부터 복부 농양 및 치명적인 결과를 초래하는 장관천공에 이르기까지 형태와 정도가 매우 다양하였다. 몇몇 사례에서는 위궤양 질환, 종양괴사, 게실염 또는 화학요법과 연관된 결장염 등에 의한 복부 내 농양이 나타났다.

임상시험에서 모든 등급의 위장관계 누공은 전이성 직결장암과 난소암 환자에서는 최대 2%까지 발생된 바 있으나 다른 암종 환자에서는 이보다는 덜 흔하게 보고되었다.

지속성, 재발성 또는 전이성 자궁경부암 환자를 대상으로 한 임상시험에서 위장-질 누공 발생률은 베바시주맙 투여군에서 8.3%, 대조군에서 0.9%이었으며 이 환자들

은 모두 이전에 골반 방사선 조사(pelvic radiation)를 받은 적이 있었다. 위장-질 누공이 발생한 환자는 장폐색도 있을 수 있으며 수술적 치료와 전환조루술(diverting ostomies)이 필요할 수 있다.

● 비위장관계 누공

베바시주맙은 사망을 초래하는 사례를 포함한 심각한 누공과 연관이 있다.

지속성, 재발성 또는 전이성 자궁경부암 환자를 대상으로 한 임상시험(GOG-0240)에서 베바시주맙을 투여 받은 환자의 1.8%, 대조군 환자의 1.4%에서 비위장관계 질, 방광 또는 여성 생식기 누공이 보고되었다.

여러 암종에 걸쳐 위장관계 이외의 신체 다른 부위에서의 누공이 흔하지 않게(0.1% 이상 1% 미만) 보고되기도 했다(예를 들면 기관지늑막루 및 담도누공). 또한 시판 후 조사에서도 누공이 보고되었다. 이 이상반응은 베바시주맙 투여 개시 후 1주일에서부터 1년 이상까지, 투여 중 다양한 시점에서 보고되었으나 대부분은 투여 첫 6개월 이내에 발생하였다.

● 상처 치유

베바시주맙은 상처 치유를 저해할 수 있기 때문에 28일 이내에 중대한 수술이 있는 환자는 3상 임상시험에서 제외되었다. 전이성 직결장암 임상시험에서 베바시주맙 투여 전 28-60일에 중대한 수술을 받았던 환자에서 수술 후 출혈이나 상처 치유 관련 합병증 위험이 증가되지 않았다. 수술 시 베바시주맙을 투여 받고 있던 환자에서는 중대한 수술 후 60일 이내 수술 후 출혈 또는 상처 치유 관련 합병증 발생률의 증가가 관찰되었다. 그 발생률은 10%(4/40) 및 20%(3/15)사이에서 다양하였다. 베바시주맙 투여 중에 중대한 상처 치유 관련 합병증이 보고되었고, 이 중 일부는 치명적인 결과를 초래하였다(사망 3례(<0.1%)).

문합부 합병증을 포함한 중대한 상처 치유 관련 합병증이 보고되었으며, 일부는 치명적이었다.

국소 재발성 및 전이성 유방암 임상시험에서 3-5 등급 상처 치유 관련 합병증은 베바시주맙을 투여한 군의 최대 1.1%에서 관찰되었으며 대조군의 경우 최대 0.9%에서 관찰되었다.

난소암 임상시험에서 3-5등급 상처치유관련 합병증은 베바시주맙을 투여한 군의 최대 1.2%에서 관찰되었으며 대조군의 경우 최대 0.1%에서 관찰되었다.

재발성 교모세포종 임상시험(AVF3708g)에서 수술 후 상처치유관련 합병증(개두술 부위 열개 및 뇌척수액 유출)의 발생률은 베바시주맙 단독요법군에서 3.6% 및 베바시주맙과 이리노테칸 병용요법군에서 1.3%로 나타났다.

새롭게 진단된 교모세포종 환자(BO21990)에서 Grade 3-5 수술 후 상처치유관련 합병증(개두술 이후 합병 증 포함)은 화학요법 및 방사선요법 단독 치료 시 1.6%이었던데 비해 화학요법 및 방사선요법과 베바시주맙 병용 시 3.3%이었다.

● 감염

새롭게 진단된 교모세포종 환자에 화학요법 및 방사선요법과 베바시주맙을 병용 투여한 위약대조, 이중눈가림, 무작위 다기관 3상 임상시험(BO21990)에서 베바시주맙과 화학요법 및 방사선요법 병용군에서 모든 등급의 감염은 54.4%, 3-5등급의 감염은 12.8%이었던데 비해 화학요법 및 방사선요법 단독군에서 각각 39.1%, 7.8%이었다.

● 비중격 천공

매우 드물게 베바시주맙을 투여한 환자에서 비중격 천공이 보고되었다.

● 고혈압

임상시험 JO25567을 제외하고, 대조군에 비해 베바시주맙을 투여한 환자에서 고혈압(모든 등급) 발생률이 증가되었다(대조군 최대 14% vs. 베바시주맙 투여군 최대 42.1%). 베바시주맙을 투여한 환자에서 3 및 4 등급 고혈압(경구용 항고혈압 약물 치료가 필요한)의 발생률은 0.4%-17.9%의 범위이었다. 4등급 고혈압(고혈압위기)은 베바시주맙과 화학요법을 병용한 군에서 최대 1.0%로 나타난 것에 비해 화학요법 단독군에서는 최대 0.2%까지 발생하였다.

임상시험 JO25567에서 EGFR 활성 변이가 있는 비편평상피세포성 비소세포폐암에 대한 1차 요법제로 베바시주맙과 엘로티닙을 병용 투여한 군 중 모든 등급 고혈압이 77.3%에서 관찰된 것과 비교하여, 엘로티닙 단독 투여군에서는 14.3%로 관찰되었다. 3등급 고혈압은 베바시주맙과 엘로티닙 병용 투여군에서 60.0%, 엘로티닙 단독투여군에서 11.7%였다. 4 또는 5등급 고혈압 사례는 없었다.

고혈압은 대체로 ACE저해제, 이뇨제 및 칼슘채널차단제 등과 같은 경구용 항고혈압제로 적절히 조절되었다. 드물게 베바시주맙 투여 중단이나 입원을 초래하는 경우도 있었다. 매우 드물게 고혈압성 뇌병증이 보고되기도 하였으며 이들 중 일부는 치명적이었다. 베바시주맙과 연관된 고혈압의 위험은 시험시작 시 환자 특징, 기저 질환 또는 병용치료법 등과는 연관되지 않았다.

● 가역적 후두부 뇌병증 증후군(PRES)

난소암 임상시험(AVF4095g, OCEANS)에서 2명의 환자(0.8%)가 PRES로 확진되었다. 어떤 환자는 신경학적 후유증을 경험하기도 했지만 증상은 보통 수일 내에 소멸되거나 개선되었다.

● 단백뇨

임상시험에서 베바시주맙을 투여 받은 환자의 0.7%-54.7%에서 단백뇨가 보고되었다. 정도에 있어 임상적 무증상, 일시적, 미량 단백뇨에서부터 신증후군까지 다양하였으나 대부분이 1등급이었다. 3등급 단백뇨는 투여한 환자의 최대 8.1%에서 보고되었다. 4등급 단백뇨(신증후군)는 베바시주맙을 투여한 환자의 최대 1.4%에서 나타났다. 고혈압 병력이 있는 환자에 베바시주맙 투여시 단백뇨 발생 위험이 증가될 수 있다. 1등급 단백뇨가 베바시주맙 투여와 연관이 있음을 암시하는 증거가 있다. 베바시주맙 투여를 시작하기 전에 단백뇨 검사를 실시하는 것이 권장된다. 대부분 임상시험에서 뇨단백수치가 2 g/24hr 이상일 경우 2 g/24hr 미만으로 수치가 떨어질 때까지 베바시주맙 투여를 중단하였다.

● 출혈

적응증 전반에 걸친 임상시험에서 NCI-CTC 3-5등급 출혈이상반응의 전체 발생률은 화학요법 대조군이 0-4.5%인데 비해 베바시주맙을 투여한 군은 0.4%-6.9%범위이었다. 임상시험에서 관찰된 출혈성 이상반응은 대부분이 종양과 연관된 출혈과 경미한 점막출혈(예를 들면 비출혈)이었다.

● 종양 관련 출혈

중대한 또는 대량 폐출혈/객혈은 주로 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 임상시험에서 관찰되었다. 가능한 위험인자로는 편평상피세포조직, 항류마티스/항염증성 약

물투여, 항응고제투여, 이전 방사선치료유무, 베바시주맙 투여, 동맥경화증병력, 중심종양위치 및 치료 전이나 치료 중 종양 cavitation이 있다. 이 중 베바시주맙 투여 및 편평상피세포조직인자만 출혈과 통계학적으로 유의한 상관관계를 보였다.
편평상피세포 또는 대부분이 편평상피세포이거나 혼합된 세포조직을 가진 비소세포폐암 환자는 이후 임상 시험에서 제외되었으나 조직학적으로 분류되지 않은 종양조직을 가진 환자는 포함되었다.
편평상피세포조직이 대부분인 환자를 제외한 비소세포폐암 환자에서 모든 등급의 이상반응의 발생률은 화학요법 단독군이 최대 5%인데 비해 베바시주맙과 화학요법을 병용한 군에서 9.3%까지 나타났다. 3-5등급 이상반응은 베바시주맙과 화학요법을 병용한 군의 최대 2.3%에서 발생하였으며 화학요법 단독군에서는 1% 미만으로 발생하였다. 중대한 또는 대량 폐출혈/객혈은 갑자기 발생하였으며 중대한 폐출혈의 3분의 2는 치명적인 결과를 초래하였다. 직장 출혈 및 혈변을 포함한 위장관계 출혈이 직결장암 환자에서 보고되었으며 종양 관련 출혈로 평가되었다.
또한 종양 관련 출혈은 드물게 다른 종양 및 다른 부위에서도 관찰되었으며 이러한 출혈로는 중추신경계 전이 환자 및 교모세포종(glioblastoma) 환자에서의 중추신경계 출혈이 있었다.
베바시주맙을 투여 받은 치료되지 않은 중추신경계 전이 환자에서 중추신경계 출혈의 발생률은 무작위 임상시험에서 전향적으로 평가되지 않았다. 다양한 종양을 가진 환자들이 포함된 13개 무작위 임상시험의 탐색적 후향 분석에서 베바시주맙을 투여 받지 않은 환자 96명 중 1명(1%)에서 중추신경계 출혈(5등급)이 발생한데 비해, 베바시주맙을 투여 받은 뇌전이 환자의 경우 91명 중 3명(3.3%)이 중추신경계 출혈(모두 4등급)을 경험하였다. 치료된 뇌전이 환자를 대상으로 진행한 2개 임상시험(약 800명의 환자가 포함됨)의 중간 안전성 분석 시 베바시주맙을 투여한 83명에서 2등급 중추신경계 출혈 건(1.2%)이 보고되었다.
재발성 교모세포종 환자에서 두개내 출혈이 발생할 수 있다. 임상시험 AVF3708g에서 베바시주맙 단독요법에서 중추신경계 출혈(1등급)은 2.4%(2/84)로 보고되었으며 베바시주맙과 이리노테칸 병용요법군에서 중추신경계 출혈(1, 2 및 4등급)은 3.8%(3/79)로 보고되었다.
임상시험 전반에 걸쳐 베바시주맙을 투여한 환자의 최대 50%에서 점막 출혈이 관찰되었다. 가장 흔하게 발생한 것은 NCI-CTC 1등급 비출혈로 5분 이내에 의학적 처치 없이 해결되었으며 치료용량이나 용법에 어떠한 변화도 필요하지 않았다. 임상 안전성 데이터는 경미한 점막 출혈(예, 비출혈)은 용량의존적임을 나타낸다. 또한 잇몸출혈 및 질출혈과 같은 기타 다른 부위에서 미미한 점막출혈이 이 보다는 덜 흔하게 보고되기도 했다.

● 동맥 혈전색전증

적응증 전반에 걸쳐 뇌혈관사고, 심근경색, 일과성 허혈성 발작 및 기타 동맥 혈전색전성 이상반응을 포함한 동맥 혈전색전성 이상반응의 발생률은 베바시주맙을 투여한 군에서 증가되는 것으로 나타났다.
임상시험에서 동맥 혈전색전성 이상반응의 전체 발생률은 화학요법군에서 최대 1.7%, 베바시주맙 투여군에서 최대 5.9%로 나타났다. 치명적인 결과는 베바시주맙을 투여한 군의 0.8% 및 화학요법군의 0.5%에서 보고되었다. 뇌혈관사고(일과성 허

혈성 발작 포함)는 화학요법군의 최대 0.5%에 비해 베바시주맙을 투여한 군에서 최대 2.7% 까지 보고되었다. 심근경색은 화학요법군 최대 0.7%에 비해 베바시주맙을 투여한 군의 최대 1.4%에서 보고되었다. 전이성 직결장암에 대한 임상시험(AVF2192g)에서 동맥 혈전색전성 이상반응의 발생률은 화학요법단독군이 5.8%(6/104)인데 비해 베바시주맙 투여군의 경우 11%(11/100)로 나타났다. 재발성 교모세포종에 대한 임상시험(AVF3708g)에서 동맥 혈전색전증은 베바시주맙 단독투여군에서 최대 4.8%(4/84)인데 비해 이리노테칸과 베바시주맙 병용투여군에서 최대 6.3%(5/79)이었다.

● 정맥 혈전색전증

임상시험에서 정맥 혈전색전성 이상반응의 발생률은 화학요법 대조군과 베바시주맙과 화학요법을 병용한 군간에 유사하였다. 정맥 혈전색전성 이상반응으로는 심부정맥 혈전증, 폐색전증 및 혈전성정맥염이 있다.

적응증 전반에 걸친 임상시험에서, 정맥 혈전색전성 이상반응의 전체 발생률은 대조군이 3.2%-15.6%인데 비해 베바시주맙을 투여한 군은 2.8%-17.3%이었다. 화학요법 단독군의 최대 4.9%에 비해 베바시주맙과 화학요법을 병용한 군에서 최대 7.8%가 3-5등급 정맥 혈전색전성 이상반응을 보고하였다. 화학요법 단독군에 비해 베바시주맙과 화학요법을 병용한 군에서 정맥 혈전색전성 이상반응의 재발위험이 더 높을 수 있다.

지속성, 재발성 또는 전이성 자궁경부암 환자를 대상으로 한 임상시험(GOG-0240)에서 3-5등급의 정맥 혈전색전증은 화학요법 단독군에서 최대 5.4%에 비해 베바시주맙과 화학요법을 병용한 군에서 최대 10.6%이었다.

새롭게 진단된 교모세포종 시험대상자를 대상으로 한 임상시험(BO21990)에서 3-5등급의 정맥 혈전색전증은 화학요법 및 방사선요법 단독군에서 8.0%인데 비해 화학요법 및 방사선요법과 베바시주맙 병용군에서 7.6%이었다.

● 울혈성 심부전

현재까지 연구된 암관련 모든 임상시험에서 울혈성 심부전이 관찰되었으나 대부분이 전이성 유방암 환자에서 발생되었다. 전이성 유방암 환자를 대상으로 한 3상 임상시험(AVF2119g, E2100, BO17708, AVF3694g, AVF3693g)에서 3등급 이상인 울혈성 심부전 발생률 증가가 베바시주맙 투여군에서 관찰되었다. 베바시주맙을 투여한 군에서 울혈성 심부전 발생률은 최대 3.5%이며 대조군의 경우 최대 0.9%이었다.

AVF3694g 연구에서 안트라싸이클린과 베바시주맙을 병용 투여 받은 환자 중 3등급 이상인 울혈성 심부전 발생 비율이 베바시주맙 투여군과 대조군 모두가 다른 전이성 유방암 임상시험과 비슷하였다. 안트라싸이클린+베바시주맙 : 2.9%, 안트라싸이클린+위약 : 0%. 또한 AVF3694g 연구에서 모든 등급의 울혈성 심부전 발생 비율이 안트라싸이클린+베바시주맙(6.2%)과 안트라싸이클린+위약(6.0%)에서 비슷하게 보고되었다.

전이성 유방암 임상시험에서 발생된 심부전의 대부분은 적절한 의학적 처치 후 증상 및/또는 좌심실기능이 향상되었다. 기존에 NYHA II-IV의 울혈성 심부전을 지닌 환자는 베바시주맙의 임상시험에서 제외되기 때문에 이러한 환자군에서의 울혈성 심부전의 위험에 대한 정보는 없다. 이전에 안트라싸이클린에 노출된 적이 있거나 이전에 흉부벽에 방사선을 조사받은 적이 있는 환자에서 울혈성 심부전의 발생

위험이 있다. 미만형 대형 B세포 림프종 환자를 대상으로 한 리툭시맙/사이클로포스파마이드/독소루비신/빈크리스틴/프레드니손(R-CHOP)+베바시주맙 병용요법과 리툭시맙/사이클로포스파마이드/독소루비신/빈크리스틴/프레드니손(R-CHOP) 투여를 비교한 3상 임상시험에서 독소루비신 누적 용량 300 mg/m^2 이상인 환자에게 베바시주맙을 투여 했을 때 울혈성 심부전 발생률 증가가 관찰 되었다. 두 투여군 모두에서 이전 독소루비신 요법에 비해 높은 비율로 울혈성 심부전이 발생했지만 베바시주맙+R-CHOP 투여군에서 더 높은 비율로 발생하였다.

● 실험실적 검사치의 이상

호중구수 감소, 백혈구수 감소 및 요단백 검출은 베바시주맙과 연관이 있을 수 있다. 임상시험에서 전반에 걸쳐 대조군에 비해 베바시주맙 투여군에서 2% 이상 더 높은 발생율을 가진 3 및 4등급 실험실적 이상은 다음과 같다. 과혈당증, 헤모글로빈감소, 저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 백혈구수감소, 프로트롬빈 시간 및 정상화비율(Normalized Ratio) 증가. 임상시험에서 베바시주맙 투여와 일시적인 혈청 크레아티닌 상승간 관련성이 증명되었다(기저수치의 1.5-1.9배 범위, 단백뇨가 있는 경우와 없는 경우 모두). 이러한 혈청 크레아티닌 상승은 베바시주맙을 투여한 환자에서 임상적 신장 손상 증상 발생률의 증가와 관련이 없었다.

● 과민증, 점적주입반응

일부 임상시험에서 아나필락시스 및 아나필락시스성 반응은 화학요법 단독군에 비해 베바시주맙과 화학요법을 병용한 환자에서 더 자주 보고되었다. 베바시주맙의 일부 임상시험에서 이러한 이상반응이 흔하게 발생하였다 (베바시주맙 투여군에서 최대 5%까지)

● 난소부전

3개월 이상의 무월경, FSH level ≥30 mIU/mL, 혈청 β-HCG 음성으로 정의 되는 난소부전이 보고되었다. 새로운 난소부전 사례가 베바시주맙 투여 그룹에서 더 빈번하게 보고되었다. 베바시주맙 투여 중단 후 환자는 난소기능을 회복하였다. 베바시주맙 투여가 생식능에 미치는 장기적 영향은 알려지지 않았다.

● 시판 후 보고된 이상반응

기관	**이상반응(빈도*)**
선천성, 가족성, 유전성 이상	베바시주맙 단독 또는 배아독성이 있다고 알려진 화학요법을 병용 투여한 여성에서 태아 기형 사례가 관찰되었다.
신경계	고혈압성 뇌병증(매우 드물게**) 가역적 후두부 뇌병증 증후군(PRES)(드물게***)
혈관계	임상적으로 단백뇨로 발현된 신장 혈전성 미세혈관병증, 동맥류 및 동맥 박리(빈도 알려지지 않음)
호흡기계	비중격천공(빈도 알려지지 않음) 폐고혈압(빈도 알려지지 않음) 발성장애(흔함****)
위장관계	위장관 궤양(빈도 알려지지 않음)
간담도	담낭 천공(빈도 알려지지 않음)
면역계	과민증, 점적주입반응(빈도 알려지지 않음): 아래 증상동반가능성이 있음 - 호흡곤란/숨이 참, 홍조/발적/발진, 저혈압이나 고혈압, 산소탈포화, 흉통, 경직 및 구역/구토
눈의 이상(허가받지	감염성 안내염[4] (어떤 경우는 영구적인 실명에 이르게 하였음, 빈도

않은 유리체내 사용에서 보고됨)	알려지지 않음), 무균성 안내염, 포도막염 및 유리체염과 같은 안구내 감염[1,5](어떤 경우는 영구적인 실명에 이르게 하였음), 망막박리(빈도 알려지지 않음), 막색소상피열상(빈도 알려지지 않음), 안압상승(빈도 알려지지 않음), 유리체 출혈이나 망막 출혈과 같은 안내출혈(빈도 알려지지 않음), 결막출혈(빈도 알려지지 않음) 습성 연령관련 황반변성 환자를 대상으로 허가 받지 않은 베바시주맙의 유리체내 투여와 허가 받은 치료법을 비교하는 관찰 연구[1]에서 베바시주맙 투여시 안구내 염증이 높게 보고되었으며(adjusted HR 1.82, 99% CI : 1.20, 2.76/베바시주맙은 1년에 100명 당 0.46례 발생, 대조약은 1년에 100명 당 0.26례 발생), 백내장 수술 위험도 더 높게 나타났음(adjusted HR 1.11, 99% CI : 1.01, 1.23/베바시주맙은 1년에 100명 당 6.33례 발생, 대조약은 1년에 100명 당 5.64례 발생). 베바시주맙을 혼합/조제[5] 하고 보관하고 취급하는데 있어 다양한 검증되지 않은 방법의 결과로 여러 환자에게 영향을 미치는 중대한 안구 이상반응이 보고되었음.
전신이상반응(허가받지 않은 유리체내주사에 의한 보고)	습성 연령관련 황반변성 환자를 대상으로 허가 받지 않은 베바시주맙의 유리체내 투여와 허가 받은 치료법을 비교하는 관찰 연구[1]에서 베바시주맙 투여시 출혈성 뇌졸중 위험이 높게 보고되었으며(adjusted HR 1.57, 99% CI : 1.04, 2.37/베바시주맙은 1년에 100명 당 0.41례 발생, 대조약은 1년에 100명 당 0.26례 발생), 사망률도 더 높았다(adjusted HR 1.11, 99% CI : 1.01, 1.23/베바시주맙은 1년에 100명 당 6.03례 발생, 대조약은 1년에 100명 당 5.51례 발생). 두 번째 관찰연구에서도 모든 원인에 의한 사망률에 대해 비슷한 결과를 보였음[2]. 습성 연령관련 황반변성 환자를 대상으로 허가 받지 않은 베바시주맙의 유리체내 투여와 허가 받은 치료법을 비교하는 무작위 대조 연구에서[3] 베바시주맙 투여시 중대한 전신 증상에 대한 유해 사례가 증가 하였으며 대부분은 입원치료가 필요하였음(adjusted risk ratio 1.29, 95% CI : 1.01, 1.66/베바시주맙 24.1%, 대조약 19.0%).
근골격 및 결합조직 이상	주로 이전에 비스포스포네이트 정맥 투여를 받은 적이 있거나 베바시주맙과 비스포스포네이트를 정맥으로 병용 투여 받은 환자에서 턱의 골괴사증이 관찰되었음. 베바시주맙을 투여한 소아환자에서 턱 이외 부위의 골괴사 사례가 관찰되었음[6].
감염 및 감염증	괴사근막염, 일반적으로 상처 치유 관련 합병증, 위장관계 천공 또는 누공형성 이후 발생(드물게)

* 명시된 빈도는 임상시험 자료에 근거함.

[1] Gower et al. Adverse Event Rates Following Intravitreal Injection of Avastin or Lucentis for Treating Age-Related Macular Degeneration ARVO 2011, Poster 6644, Data on file

[2] Curtis LH, et al. Risks of mortality, myocardial infarction, bleeding, and stroke associated with therapies for age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol. 2010;128(10):1273-1279

[3] CATT Research Group, Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. 10.1056/NEJMoa1102673

[4] 뇌수막염을 초래하는 안구외로 확장된 감염이 1건 보고되었음

[5] 정맥내 투여의 항암화학약물을 혼합/조제한 후 실명에 이르게 하는 심각한 눈 염증 군을 포함

[6] 비-자사 임상시험(non-company clinical trials)과 시판 후 조사 중 소아 환자군에서 골괴사가 관찰되었고, CTC 등급이나 보고율이 공개된 자료로부터 이용가능하지 않기에 시판 후 보고된 이상반응 항에 추가되었다.

** 매우 드물게 (<1/10,000)

*** 드물게 (≥1/10,000~<1/1,000)

**** 흔함 (≥1/100~<1/10)

4) 국내 시판 후 조사결과 (아바스틴주(베바시주맙))

(1) 국내에서 6년 동안 환자 602명 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 유해사례 발현율은 68.3% (411명/602명, 1817건)로 보고되었고, 이 중 베바시주맙과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 48.8%(294명/602명, 1096건)이며, 구역 12.0%(72명/602명, 90건), 설사 11.0%(66명/602명, 78건), 식욕부진 10.6%(64명/602명, 85건), 호중구감소증 9.0%(54명/602명, 99건), 말초감각신경병증 7.0%(42명/602명, 58건), 점막염 6.6%(40명/602명, 57건), 구토 6.0%(36명/602건, 46건), 피로 5.8%(35명/602, 39 건), 수족 증후군 4.8%, 복통 4.3%, 혈소판감소증 3.5%, 발열, 비출혈 각 3.3%, 신경병증 3.2%, 변비, 전신 쇠약 각 2.8%, 무력증 2.3%, 구내염 2.2%, 두통 2.0%, 말초신경병증 각 1.8%, 피부과다색소침착 1.7%, 고혈압, 탈모, 기침 각 1.5%, 근육통, 가려움증 각 1.2%, 백혈구감소증, 적혈구감소증, 발진 각 1.0%, 오한 0.7% 등이 보고되었다. 중대한 유해사례는 3.3%(20명/602명, 26건)이었으며 폐렴 5건, 설사 2건, 발열성 호중구감소증 2건, 호중구감소증 2건 외 담석, 패혈성 쇼크, 패혈증, 항문주위농양, 요로감염, 복막염, 복통, 소장염, 소장천공, 장폐색증, 췌장염, 혈변, 등통증, 섬망, 호흡곤란 각각 1건이 보고되었다. 이 중 베바시주맙과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물유해반응 발현율은 0.8%(5명/602명, 5건), 설사 2건, 소장천공 1건, 혈변 1건, 섬망 1건이 보고되었다. 예상하지 못한 유해사례 발현율은 32.4%(195명/602명, 438건)이었고, 이 중 베바시주맙과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물유해반응 발현율은 18.3%(110명/602명, 207건)이었으며, 신경병증 25건, 피부과다색소침착 12건, 탈모 11건, 기침 9건, 가려움증 8건, AST 증가, 불면증 각각 6건, ALT 증가, 인후통, 무감각, 소화불량 각각 5건, 오한, 손발톱변화, 목/어깨통증, 복부팽만 각각 4건, ALP증가, 상기도감염, 다발신경병증, 쉰소리, 배뇨곤란, 딸꾹질, 옆구리통증, 부종, 사지부종, 사지 통증 각각 3건, 연조직염, 묽은변, 어지러움, 피부결절, 피부질환, 가래증가, 콧물, 우울증, 등통증, 치통, 항문통증, 심계항진, 잇몸통증 각각 2건, 황달, 관절염, 뼈통증, 고콜레스테롤혈증, 당뇨병, 체중감소, 대상포진, 결막질환, 요

로결석, 요저류, 잔뇨감, 배변횟수증가, 복부불편감, 치주질환, 후중감, 흑색변, 가슴긴장감, 가슴불편함, 골반통증, 눈주위부종, 다리통증, 말초부종, 복수, 흉벽통증, 발기부전, 불안, 섬망, 지남력장애, 혼돈, 감각저하, 음성변화, 이명, 두드러기, 습진, 홍반, 말초한랭, 부비동염, 폐렴 각각 1건이었다. 중대하고 예상하지 못한 유해사례 발현율은 1.8%(11명/602명, 12건)이며, 폐렴 5건, 섬망, 담석, 등통증, 췌장염, 복막염, 패혈성쇼크, 소장염 각각 1건이 보고되었다. 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응 발현율은 0.2%(1명/602명, 1건)이며, 섬망 1건이었다.

(2) 베바시주맙에 대한 국내 재심사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 유해사례 보고자료(1989-2014.2.)와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 유해사례에 비해 베바시주맙에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 피부와 부속기관 장애 : 탈모, 손발톱질환
- 근육-골격계 장애 : 골격통
- 중추 및 말초신경계 장애 : 신경통
- 위장관계 장애 : 치통, 잇몸염, 소장염
- 대사 및 영양 질환 : 고콜레스테롤혈증, 당뇨병
- 호흡기계 질환 : 기침, 가래증가, 폐렴
- 적혈구 장애 : 범혈구감소증
- 전신적 질환 : 등통증, 복수

4. 일반적 주의

1) 점적주입관련 반응 : 임상시험에서 베바시주맙 첫 번째 투여시 점적 주입관련 반응은 흔하지 않았으며(<3%) 중증 이상반응은 환자의 0.2%에서 발생하였다. 임상시험 및 시판 후 조사에서 보고된 주입관련 이상반응으로는 고혈압, 신경계 징후 및 증상과 연관된 고혈압위기, 천명, 산소불포화, 3등급 과민반응, 흉통, 두통, 경직 및 발한이 있다. 재투여에 대한 정보는 충분하지 않다. 중증 점적주입관련 반응을 나타내는 환자에는 베바시주맙 점적주입을 중단하여야 하고 적절한 의학적 치료를 실시한다. 중증 점적주입관련 반응을 경험한 후 베바시주맙을 안전하게 재투여할 수 있는 환자를 식별할 수 있는 가장 적절한 방법에 관한 자료는 없다.

2) 수술 : 중대한 수술 후 최소 28일간 베바시주맙 투여를 시작해서는 안 된다. 베바시주맙 투여 전에 수술 절개부위가 완전히 치유되어야 한다. 상처 치유를 손상시킬 가능성이 있기 때문에 선택적 수술 전에 베바시주맙 투여를 중단하여야 한다. 베바시주맙 마지막 투여와 선택적 수술간에 적정 간격은 알려져 있지 않다. 그러나 베바시주맙의 반감기가 20일로 추정되므로 적정 간격의 선택 시 약물의 반감기를 고려하여야 한다.

3) 심혈관계 질환 : 만약 전년도에 임상적으로 유의한 심혈관계 질환을 경험한 환자는 베바시주맙의 임상시험에서 제외되었다. 최근에 임상적으로 유의한 심혈관계 질환의 병력이 없었던 환자를 대상으로 한 5 개의 무작위, 위약-대조 임상시험의 탐색적 분석 결과, 동맥 혈전색전성 이상반응의 전체 발생률, 치명적 혈전색전성

이상반응 발생률 및 심혈관계 혈전색전성 이상반응의 발생률은 화학요법 단독군에 비해 베바시주맙과 화학요법을 병용한 군에서 증가되었다.

4) 면역원성 : 모든 치료용 단백질제제에서와 같이 베바시주맙 또한 면역원성의 가능성이 있다. 베바시주맙을 투여 받은 환자에서 항체 발생률은 낮은 항체농도를 검출할 정도로 시험의 감도가 충분하지 않아서 만족스러울 정도로 측정되지는 않았다. 주로 화학요법과 베바시주맙을 병용 투여한 환자 약 500명의 혈청에 대해 ELISA시험을 실시하였다. 높은 역가의 사람 항-베바시주맙 항체는 검출되지 않았다.
5) 동맥류 및 동맥 박리 : 고혈압 유무와 관계없이 전신작용 혈관내피 성장인자(VEGF) 경로 억제제 사용은 환자의 동맥류 또는 동맥 박리의 형성을 촉진할 수 있다. 이 약 투여를 시작하기 전에, 고혈압 또는 동맥류 병력과 같은 위험 요소를 가진 환자에서 동맥류 및 동맥 박리의 위험을 주의 깊게 고려하여야 한다.
6) 이전 치료 후 진행성 질환인 교모세포종은 객관적반응률 및 6개월 무진행생존율에 대하여 연구되었으며 생존기간에 대한 자료는 제한적이다.
7) 전이성 유방암 환자에 1차 요법제로 베바시주맙과 파클리탁셀과 병용요법의 유효성은 무진행생존기간(PFS)을 근거로 하였으며 생존기간(OS)에 대한 평가는 충분히 이루어지지 않았다.
8) 유리체내 투여에 대한 베바시주맙의 안전성과 유효성은 연구되지 않았다.

5. 상호작용

1) 베바시주맙의 약물동태에 대한 항악성종양약물의 영향 : 집단 약물동태 분석결과 베바시주맙과 병용 투여된 화학요법제간에 임상적으로 유의한 어떤 약물동태학적 상호작용도 관찰되지 않았다. 인터페론 알파-2a, 엘로티닙 또는 화학요법제(IFL, 5-FU/LV, 카보플라틴-파클리탁셀, 카페시타빈, 독소루비신 또는 시스플라틴/젬시타빈)와 베바시주맙을 병용 투여받은 환자와 베바시주맙을 단독으로 투여 받은 환자와 비교시 베바시주맙의 청소율에는 어떠한 통계학적인 유의성이나 임상적으로 연관 있는 차이가 관찰되지 않았다.
2) 항악성종양약물의 약물동태에 대한 베바시주맙의 영향 : 베바시주맙과 인터페론 알파-2a, 엘로티닙 (및 활성대사체 OSI-420), 또는 화학요법제 이리노테칸 (및 활성대사체 SN38), 카페시타빈, 옥살리플라틴(자유 및 총 백금량으로 측정), 시스플라틴을 병용 투여했을 때 베바시주맙이 이들 약물의 약동학에 미치는 임상적으로 유의한 상호작용은 관찰되지 않았다. 젬시타빈 약동학에 대한 베바시주맙의 영향은 아직 결론내릴 수 없다.
3) 화학요법(테모졸로마이드), 방사선요법 및 베바시주맙 병용 투여에 대한 안전성 및 유효성을 새롭게 진단된 교모 세포종 환자 921명에 대한 위약대조, 이중눈가림, 무작위 3상 임상시험 BO21990에서 평가하였다. 이 임상시험에서 베바시주맙과 관련된 새로운 이상반응은 보고되지 않았다. 방사선요법과 베바시주맙의 병용에 대한 안전성 및 유효성은 다른 효능효과에서는 확립되지 않았다.
4) 말산수니티닙과 병용 : 2개의 전이성 신세포암 임상시험에서 베바시주맙(매 2주마다 10 mg/kg씩 투여)과 말산수니티닙(1일 50 mg)을 병용한 환자 19명 중 7명이 미세혈관병성 용혈성 빈혈(Microangiopathic Haemolytic Anaemia, MAHA)을 보

고하였다. MAHA는 용혈성 장애로 분열적혈구 증가증, 빈혈 및 혈소판 감소증으로 나타날 수 있다. 이외에 일부 환자에서는 고혈압(고혈압위기 포함), 크레아티닌 상승 및 신경계 증상 등도 관찰되었다. 이들 모두 가역적인 것으로 베바시주맙과 말산 수니티닙 투여 중단 시 회복되었다.

6. 임산부 및 수유부에 대한 투여

1) 임산부 : 임산부에 베바시주맙을 투여한 자료는 없다. 동물실험에서 기형을 포함한 생식독성이 나타났다. IgG는 태반을 통과하므로 베바시주맙도 태아의 혈관신생을 저해할 것으로 기대된다. 따라서 임신 중에 투여 시 심각한 선천성 결손을 유발할 수 있다. 시판 후 조사에서 베바시주맙 단독 또는 배아독성이 있다고 알려진 화학요법을 병용 투여한 여성에서 태아 기형 사례가 관찰되었다. 임신 중에 베바시주맙을 투여하지 않는다. 임신 가능성이 있는 여성의 경우 베바시주맙 투여 중 및 투여 후 6개월까지 효과적인 피임을 실시하여야 한다.
   동물을 대상으로 반복투여한 안전성 시험에서 암컷 생식능에 대한 이상반응이 나타날 수 있음을 보여 주었다. 폐경 전 여성 295명을 대상으로 한 소그룹 임상시험에서 베바시주맙 투여군이 대조군 보다 난소부전의 사례가 더 많이 발생 하였다. 베바시주맙 투여를 중단 하였을 때 대부분의 환자가 난소의 기능을 회복 하였다. 베바시주맙 투여가 생식능에 미치는 장기적 영향은 알려지지 않았다.
2) 수유부 : 베바시주맙이 모유로 분비되는지에 대해서는 알려져 있지 않다. 모체 IgG가 모유로 분비되고 베바시주맙이 유아 성장 및 발달에 유해할 수 있으므로 베바시주맙 투여 중에는 수유를 중단하여야 하며 베바시주맙 마지막 투여후 최소 6 개월간은 모유수유를 하지 않는다.

7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 환자에 대한 베바시주맙 투여는 허가되지 않았다. 이러한 환자군에서 베바시주맙의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 두 개의 2상 임상시험(고등급 신경아교종 소아환자를 대상으로 한 임상시험과 전이성 횡문근육종이나 비횡문근육종 연부조직육종 소아환자를 대상으로 한 임상시험)에서 표준요법에 베바시주맙을 추가하는 것은 소아 환자에서 임상적 유익성을 입증하지 못하였다. 공개된 보고서에 따르면 베바시주맙에 노출된 18세 미만의 환자에서 턱 이외 부위의 골괴사 사례가 관찰되었다.
mg/kg으로 사람 권장 용량 및 노출보다 적은 용량으로 투여한 개방 성장판을 지닌 어린 원숭이에서 성장판 이형성이 관찰되었다. 성장판 이형성의 발생률 및 정도는 용량 의존적이었으며 치료를 종료하자 부분적으로 회복 되었다.

8. 고령자에 대한 투여

무작위 임상시험에서 65세보다 높은 연령은 뇌혈관사고(CVA), 일과성 허혈성 발작(TIAs) 및 심근경색등의 동맥 혈전색전성 이상반응의 발생위험 증가와 연관이 있었다. 65세 이하보다 이 환자군에서 더 높은 발생률을 보인 기타 이상반응으로는 3-4등급 백혈구감소증 및 혈소판감소증, 모든 등급 호중구감소증, 설사, 구역, 두통 및 피로가 있었다. 한 임상시험에서 65세보다 높은 연령의 환자는 3등급 이상 고혈압 발생

률이 65세 미만 보다 두 배 더 높았다. 또한 백금계 약물에 저항성이 있는 재발성 난소암 환자에 대한 연구에서 화학요법과 베바시주맙을 병용 투여한 환자군 중 65세 미만 환자와 비교 시 65세 이상 환자에서 탈모, 점막염증, 말초감각신경병증, 단백뇨, 고혈압이 5% 이상 더 발생한다고 보고되었다.
전이성 직결장암 환자에 대한 임상시험(연구 AVF2107)에서 위장관계 천공, 상처치유 합병증, 울혈성 심부전 및 기타 이상반응의 경우, 65세 이하 환자에 비해 65세 보다 높은 연령의 환자에서 그 발생률이 증가되지 않았다.

9. 임상검사치에의 영향

1) 베바시주맙 투여 중에 매 2주 또는 3주 마다 혈압에 대한 모니터링을 실시하여야 한다. 베바시주맙 투여시 고혈압이 발생한 환자는 더 자주 혈압에 대한 모니터링을 실시하여야 한다. 베바시주맙에 의해 고혈압이 발생하거나 또는 베바시주맙에 의해 고혈압이 악화되어 베바시주맙 투여를 중단한 환자는 규칙적으로 계속 혈압을 모니터하여야 한다.
2) 베바시주맙을 투여중인 환자는 연속적인 요분석으로 단백뇨의 발생이나 악화에 대해 모니터하여야 한다. 뇨 dipstick으로 2+ 이상인 환자는 24시간 요채취등의 추가 평가를 수행하여야 한다.

10. 과량투여시 주의사항

베바시주맙의 최대 내성 용량은 정해지지 않았다. 사람에서 시험된 최대 용량(20 mg/kg IV)은 16명중 9명에서의 두 통 및 16명중 3명에서 중증 두통과 연관이 있었다.

11. 적용상의 주의사항

투여용 점적 주입용액의 조제

이 약은 전문가에 의해 무균상태에서 희석되어야 한다. 이 약을 희석할 때에는 멸균 주사침과 주사기를 사용하여야 한다. 환자별로 용법용량에 따라 적정량을 취하여 생리식염주사액으로 희석하며 이 때 최종 농도는 1.4-16.5 mg/ml 범위 이내가 되도록 하여야 한다. 이 제품은 보존제를 함유하고 있지 않으므로 바이알에 남아있는 미사용분은 폐기한다. 비경구투여용 제품은 투여 전에 미립자 및 변색여부를 검사하여야 한다.

이 약의 희석된 점적주입용 용액은 2-8℃에서 35일 동안 물리화학적, 미생물학적으로 안정하며, 이후 30℃ 이하의 온도에서 48시간 동안 보관할 수 있다. 통제되고 검증된 무균조건하에서 희석이 실시되지 않는 한, 일반적으로 2-8℃에서 24시간을 초과하여 보관하지 않는다.

이 약과 폴리비닐클로라이드 또는 폴리올레핀 백간에 상호작용은 관찰되지 않았다. 이 약과 포도당 용액을 혼합시키거나 같이 투여해서는 안 된다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약은 냉장보관(2-8℃)하여야 한다. 이 때 얼리지 않도록 주의한다.
2) 빛으로부터 보호하기 위해 사용 전까지 원포장 그대로 보관하여야 한다.
3) 이 약은 30℃를 초과하지 않는 차광조건의 실온에서 최대 35일 동안 보관할 수 있

다. 실온보관 되었던 제품은 다시 냉장 보관해서는 안 된다. 냉장고에서 최초로 꺼낸 후 35일 이내에 사용되지 않았다면 폐기해야 한다.

13. 기타

- 26주간 시험에서 개방형 성장판을 지닌 어린 cynomolgus 원숭이에 베바시주맙을 예상된 인체 치료 농도보다 낮은 농도로 투여 시 성장판 이형성이 관찰되었다. 제안된 임상적 용량보다 낮은 용량으로 투여한 토끼에서 상처 치유가 저해되었다. 상처 치유에 대한 영향은 완전히 가역적인 것으로 나타났다.
- 베바시주맙의 유전독성 및 발암성을 평가하는 연구는 수행된 바 없다.
- 동물의 수태능에 미치는 영향을 평가하는 연구는 수행되지 않았다. 그러나 동물을 대상으로 한 반복투여독성시험에서 생리주기수의 감소뿐만 아니라 난소 및 자궁 중량의 감소, 여포성숙억제 및 황체감소/무황체가 관찰되어 베바시주맙은 암컷 수태능에 대하여 유해한 영향을 미칠 것으로 예상된다.
- 토끼에서 베바시주맙은 배자독성 및 최기형성을 유발하는 것으로 나타났다. 관찰된 유해한 영향으로는 모체 및 태자 체중감소, 태자 흡수 증가 및 태자에서의 뚜렷한 전체 및 골격계 기형 발생률 증가가 있다. 이러한 태자에 대한 유해한 영향은 시험된 모든 용량에서 관찰되었으며 가장 낮은 용량으로 투여 시 평균 혈청 농도는 매 2주마다 5 mg/kg으로 투여한 사람에서의 평균 혈청농도보다 약 3배 정도 더 높은 것에 해당한다.
- 전이성 직결장암에 대한 임상시험 중 연구 AVF2107g, AVF0780g, AVF2192g, E3200, NO16966에서 베바시주맙은 이리노테칸·5-플루오로우라실·류코보린, 5-플루오로우라실·류코보린, FOLFOX, XELOX 요법과 병용 투여하였다. 1차 요법으로 베바시주맙이 포함된 항암 요법을 투여한 후 진행된 전이성 직결장암 환자를 대상으로 한 임상시험 ML18147에서는 2차 요법제로 베바시주맙과 플루오로피리미딘-이리노테칸 또는 플루오로피리미딘-옥살리플라틴을 기본으로 하는 화학요법을 병용 투여하였다.
- 수술이 불가능한 진행성, 전이성 또는 재발성 비편평상피세포성 비소세포폐암의 1차 요법에 대한 임상시험 중 연구 E4599에서 베바시주맙은 카보플라틴·파클리탁셀과 병용 투여하였고, 연구 BO17704에서는 시스플라틴·젬시타빈과 병용 투여하였다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 비교동등성 입증 정보

- 대조약과의 동등성: 이 약은 품질, 비임상, 임상 시험 결과 대조약과의 동등성이 입증되었다.
- 이 약과 대조약과의 동등성을 증명하기 위하여 건강한 성인 남성 지원자와 재발성 또는 전이성 비편평상피세포성 비소세포폐암 환자 총 882명을 대상으로 약물동태학 및 유효성에 대한 동등성을 평가하는 임상시험을 수행하였다. 119명의 건강한 성인 남성 지원자를 대상으로 진행된 임상약리시험에서 혈중농도 곡선하면적(AUC_{inf}, AUC_{last}) 및 최대 혈청농도(C_{max})에서 이 약과 대조약 간의 약물동태학적 동등성을 증명하였다. 763명의 비소세포폐암 환자를 대상으로 분석한 약물의 유효성 평가에서 이 약과 대조약의 최고 전체 반응률(best ORR)은 이 약 투여군

[169/337(50.1%)]과 대조약 투여군 [147/328(44.8%)]로서 임상적으로 의미 있는 차이를 나타내지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 냉장(2-8℃)보관, 차광보관, 제조일로부터 36개월

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사) 4**년

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제1항제2호나목

○ **(위해성 관리계획)** v2.3

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

○ **(기타)** 특허관계 4

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 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	‘20.05.06.	‘20.05.06.	‘20.05.06.	20.05.07.	‘20.05.07.
보완요청일자(1차)	‘20.09.14.	‘20.09.11.	‘20.10.14.	20.08.10.	‘20.08.11.
보완접수일자(1차)	‘20.11.27.	‘20.11.27.	‘21.01.27.	‘20.11.27.	‘20.11.27.
보완요청일자(2차)	‘21.01.19.	‘21.01.18.			‘20.12.22.
보완접수일자(2차)	‘21.01.29.	‘21.01.29.			‘21.01.29.
최종처리일자	‘21.03.10.	‘21.02.26.	‘21.01.28	‘21.01.18.	‘21.02.25.

<붙임 2> 안전성·유효성 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1/2/3] 에 따른 구분
[별표1] II. 자료제출의약품 1) 신규품목 8. 동등생물의약품(유전자재조합의약품)

구분 \ 제출자료	자 료 번 호 주1)																																	
	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)														
제출범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	X	△	X	X	X	X	○	X	△	X	○	X	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	○	○	○	X	○	X	X	X	X	○	X	○	X	○	X	○	○
면제사유	제5호 가목 효력시험 자료는 추가 신청한 적응증에 대한 동일 타켓 및 유사 작용 기전을 가지고 있어 기 허가시 제출한 자료로 갈음 제5호 다목 흡수, 분포, 대사 및 배설 시험 자료는 기 허가시 제출한 자료로 갈음																																	

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
      2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      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
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
   나. 반복투여독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

1. 개요

- 베바시주맙은 VEGF와 결합하여 VEGF와 혈관 내피세포 표면에 있는 VEGF의 수용체 VEGF receptor 1(VEGFR-1, Flt-1)과 VEGF receptor 2 VEGFR-2, KDR)의 상호작용을 차단함으로써 혈관 신생과 종양의 성장과 전이를 억제함
- 신청 품목은 아바스틴주(베바시주맙)의 동등생물의약품으로 개발되었으며, 등재특허권의 존속기간이 있는 적응증을 제외하고 아바스틴주와 동일한 적응증으로 품목허가를 신청하였음

2. 제출자료

- 주요 임상시험자료로 대조약 아바스틴주와의 1, 3상 시험자료를 제출하였음

3. 주요 결과

(약동학)

- 건강한 남성을 대상으로 한 1상 임상시험에서 대조약과 약동학 비교 결과, SB8과 EU아바스틴의 Cmax 및 AUCinf 평균값 비의 90% CI가 각각 [0.9333, 1.0628], [0.8154, 0.9498] 로 동등성이 확인되었음

(유효성)

- 전이성 또는 재발성 비편평상피세포성 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 3상 임상시험 결과,
  - **(MFDS, EMA)** PPS군에서 유도기 24주까지 best ORR을 보인 환자의 비율은 SB8군에서 50.1%, EU아바스틴군에서 44.8%였고, best ORR 차이에 대한 95% CI는 [‐2.2%, 12.9%]로, 사전에 정의된 동등성 범위[‐12.5%, 12.5%] 내에 포함되지 않았음
  - **(USFDA)** FAS 군에서 유도기 24주까지 best ORR을 보인 환자의 비율은 SB8군에서 47.6%, EU아바스틴군에서 42.8%였고, best ORR 비에 대한 90% CI는 [0.975, 1.269]로, 사전에 정의된 동등성 범위[0.737, 1.357] 내에 포함되었음
  - 1차 평가변수에 대해, 결측 대상을 “유도치료기간 동안 연구를 중단한 환자”로 재정의 시 동등성이 확인됨. 또한, EMA가 기 설정된 평가변수보다 더 민감하다고 판단되는 “주기6에서의 ORR 차이”를 추가로 분석한 결과, 동등성이 확인됨. FDA에서 설정한 평가변수인 “best ORR 비”에서 동등성이 확인됨
  - 항암제의 최종 임상 평가변수인 PFS와 OS 는 두 군 간에 유사하였으며, 여러 분석방법에서 확인된 시험약과 대조약의 반응률 차이가 임상적으로 의미가 있는 것으로 판단되지 않음.

(안전성)

- 주요 이상반응의 발생 빈도, 양상 및 중증도는 대조약과 유사하였음

4. 결론

- 두 약물 간에 품질과 약동학의 동등성이 입증되었음. 3상 시험 결과 통계적, 임상적 측면에서 SB8이 아바스틴에 비해 시밀러하지 않다는 결론을 내리기 어려움. totality of evidence 측면에서 품질, 비임상 및 임상의 전체적인 자료를 고려했을 때 두 약물의 동등성이 확인되었으므로, 신청 적응증에 대한 타당성이 인정됨

[약어 및 정의]

- VEGF(vascular endothelial growth factor) : 혈관내피성장인자

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 온베브지주(베바시주맙)

- 베바시주맙을 주성분으로 하는 아바스틴주의 동등생물의약품
- 개발사: 삼성바이오에피스(주)

- 약리작용 기전

- 베바시주맙: 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor; VEGF)에 대한 재조합 인간화 항-VEGF 단일클론 항체
- 베바시주맙은 VEGF와 결합하여 VEGF와 혈관 내피세포 표면에 있는 VEGF의 수용체 VEGF receptor 1(VEGFR-1, Flt-1)과 VEGF receptor 2 VEGFR-2, KDR)의 상호작용을 차단함으로써 혈관 신생과 종양의 성장과 전이를 억제한다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 아바스틴의 동등생물의약품 개발
  - 전이성 직결장암, 전이성 유방암, 비소세포폐암, 진행성 또는 전이성 신세포암, 교모세포종, 상피성난소암, 난관암 또는 원발성 복막암*, 자궁경부암 신청

  * 상피성난소암, 난관암 또는 원발성 복막암 중, 현재 아바스틴관련 등재특허권의 존속기간이 있는 적응증에 대해서는 제외

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 생략

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항을 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 신청 적응증과 관련된 임상시험 국내 실시 현황(임상제도과-30877호)

승인일	임상시험계획번호	임상시험 제목
2016.05.09.	SB8-G31-NSCLC	전이성 또는 재발성 비편평상피세포성 비소세포 폐암이 있는 시험대상자에서 아바스틴®과 SB8 (베바시주맙 동등생물의약품)의 유효성, 안전성, 약동학 및 면역원성을 비교하는 제3상, 무작위 배정, 이중 눈가림, 다기관 임상시험

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 베바시주맙
- 일반명 : 베바시주맙
- 분자식 : $C_{6538}H_{10000}N_{1716}O_{2032}S_{44}$

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(성상, 삼투압, 순도, 미생물한도)

시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 트레할로스이수화물, 소듐아세테이트삼수화물, 아세트산, 폴리소르베이트20, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 <해당 없음> □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시) *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제 ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(삼투압, 순도) *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-70±10℃	원료의약품과 동일 재질	공정 밸리데이션 배치로 24개월의 장기보존시험 결과 기준 내 적합
중간시험	-20±5℃		공정 밸리데이션 배치로 24개월의 장기보존시험 결과 기준 내 적합
가속시험	5±3℃		공정밸리데이션 배치에서 6개월의 가속시험자료 제출

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	완제의약품과 동일 재질	상업규모를 대표하는 안정성 배치로 36개월의 장기보존시험 결과 기준 내 적합
가속시험	25±2℃/60±5%RH		공정밸리데이션 배치에서 6개월의 가속시험자료 제출
가혹시험	40±2℃/75±5%RH		공정밸리데이션 배치에서 3개월의 가혹시험자료 제출
광안정성	ICH Q1B		품질의 대표성이 인정되는 배치에서 광안정성 자료 제출
가혹시험	산, 염기, 산화		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가혹시험 자료 제출

3.3. 신청사항

- 원료의약품 : -70±10℃, 제조일로부터 24개월
- 완제의약품 : 밀봉용기, 냉장(2-8℃) 보관, 차광보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제3호에 따라 검토 결과 신청한 보관조건 및 사용기간에 적합한 안정성 시험자료를 제출하여 신청사항 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 요약표

시험종류	Study No.	종 및 계통	GLP 준수	투여기간	투여 경로	용량(mg/kg)	결과
반복투여 독성시험	SBL327-001	C.원숭이(3/성별/군)	O	4주 주2회	iv	SB8 vehicle, SB8, US Avastin 50mg/kg	대퇴골말단에서의 골단연골의 비대(thickening) 현상(연골부위 이형성[physeal dysplasia])은 양 군에서 모두 관찰됨

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험

- 미실시

4.2.2. 반복투여독성시험

- 설정 용량: 선정된 50 mg/kg 농도는 아바스틴의 전임상 안전성 평가 결과를 바탕으로 설정하였다(Ryan et al., 1999). 아바스틴의 cynomolgus monkeys 대상 수행한 생체 내 독성 시험에 따르면, 베바시주맙은 50 mg/kg까지 내약성이 있었으며 50 mg/kg 농도를 포함한 어떠한 농도(2, 10, 그리고 50 mg/kg; 주당 2회 4주 또는 13주 동안, 혹은 매주 26주 동안)에서도 심각한 체내 독성이 관찰되지 않았다.
- 시험 종료 시까지 모든 개체가 생존하였다. 또한, 모든 투여 군에서 임상 증상, 투여 부위 소견, 체중, 사료 섭취량, 안구, 심전도, 소변 분석, 혈액학(hematology), 혈액화학(blood chemistry), 부검, 장기 무게 등에서 SB8, 혹은 US 아바스틴 연관된 이상(changes)이 관찰되지 않았다.
- SB8 또는 US 아바스틴을 50 mg/kg 농도로 투여 받은 모든 수컷과 암컷 개체 들에서 대퇴골, 비장, 장간막 림프절, 부신에서 관찰된 부수적인 조직병리학적 소견 외에 투여 물질과 관계된 변화는 관찰되지 않았다. 베바시주맙의 비정상적으로 확장된(exaggerated) 약리학적 효과로 인해 나타나는 대퇴골말단에서의 골단연골의 비대(thickening) 현상(연골부위 이형성[physeal dysplasia])은 양 군에서 모두 관찰되었다. 다른 변화들은 SB8과 US 아바스틴을 외부 단백질로 인식함에 따른 면역 반응이나 스트레스 조건에 따른 2차적인 결과로 생각되며, 이러한 변화들은 SB8과 US 아바스틴의 직접적인 영향으로 보이지 않는다. 다른 조직병리학적 소견은 vehicle 투여 군 또는 시설 내 별다른 약물을 투여 받지 않은 동물 등에서 관찰되는 변화들이었으며, 산발적으로 발생하였거나 독성학적으로 유의하지 않았다.

4.2.3. 유전독성시험

- 해당사항 없음

4.2.4. 생식·발생독성시험

- 해당사항 없음

4.2.5. 발암성시험

- 해당사항 없음

4.2.6. 기타독성시험

- 해당사항 없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- **반복 독성시험에서**

- **동물 종**: 아바스틴주 허가시 원숭이 사용.
- **투여 경로**: 임상 치료 경로인 iv 투여 적절함
- **투여 용량**: 아바스틴주에서 내약성이 확인된 최고 용량으로 설정 타당함
- **시험 결과**: SB8과 아바스틴은 뚜렷한 독성 차이를 보이지 않았으며, 새로운 독성도 관찰되지 않았음. 유일한 영향은 대퇴골말단에서의 연골부위 이형성으로, 원개발사 독성시험 결과와 일치함

<아바스틴주 EPAR_scientific discussion>

시험 종류	투여용량
C.monkey, 4주 반복투여(iv)	0, 2, 10, 50mg/kg
C.monkey, 13주 반복투여(iv)	0, 2, 10, 50mg/kg
C.monkey, 26주 반복투여(iv)	0, 2, 10, 50mg/kg

A dose-dependent increased incidence and severity of physeal dysplasia (as described for the 4-week study) was noted, and in males it was seen at all dose levels and regarded as moderately severe at 10 and 50 mg/kg.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 약리학 관련 프로그램은 일차 효력시험을 중점적으로 평가하였다. SB8과 아바스틴의 생물학적 활성의 잠재적 차이를 평가하기 위해 일련의 시험관 내 및 생체 내 시험들을 수행하였다. SB8은 동등생물의약품으로 개발되었음에 근거하여 유럽의약품청 가이드라인(EMA/CHMP/BMWP/403543/2010)에 따라 2차 효력시험, 안전성약리시험, 약력학적 약물상호작용 시험은 수행되지 않았다.

5.2. 효력시험

- **In vitro study (M3 기재)**

- 시험관 내 시험 결과를 통해 SB8과 아바스틴은 생물학적 활성측면에서 유사하였다.

	평가항목	동등성 기준 (Similarity Range)	결과
Potency assay	HUVEC anti-proliferation	75-122	SB8 vs. EU 아바스틴의 HUVEC 항증식 활성은 유사함
	VEGF neutralization (VEGF-A165)	86-112	SB8 vs. EU 아바스틴의 VEGF 중화 활성은 유사함
Binding assay	VEGF-A165 binding (ELISA)	84-114	SB8 vs. EU 아바스틴의 VEGF-A165 결합력은 유사함
	FcRn binding	9.83E-09 - 4.40E-08	SB8 vs. EU 아바스틴의 FcRn 결합력은 유사함
Additional assays	VEGF-A165 binding (SPR)	-	SB8 vs. EU 아바스틴의 VEGF-A165 결합력은 유사함
	VEGF-A121 binding	-	SB8 vs. EU 아바스틴의 VEGF-A121 결합력은 유사함

	VEGF-A189 binding	-	SB8 vs. EU 아바스틴의 VEGF-A189 결합력은 유사함
	VEGF-A specificity (VEGF-B, C, D, and PIGF-1,2)	-	SB8 vs. EU 아바스틴의 VEGF-A에 대한 특이성은 유사함 *VEGF, PIGF(태반성장인자): VEGF family member
	FcγRIa binding	-	SB8 vs. EU 아바스틴의 FcγRIa 결합력은 유사함
	FcγRIIa binding	-	SB8 vs. EU 아바스틴의 FcγRIIa 결합력은 유사함
	FcγRIIb binding	-	SB8 vs. EU 아바스틴의 FcγRIIb 결합력은 유사함
	FcγRIIIa binding	-	SB8 vs. EU 아바스틴의 FcγRIIIa 결합력은 유사함
	FcγRIIIb binding	-	SB8 vs. EU 아바스틴의 FcγRIIIb 결합력은 유사함
	C1q 결합시험	-	SB8 vs. EU 아바스틴의 C1q 결합력은 유사함
	VEGFR phosphorylation inhibition	-	SB8 vs. EU 아바스틴의 VEGFR 인산화 억제능은 유사함
	HUVEC anti-migration	-	SB8 vs. EU 아바스틴의 HUVEC anti-migration 활성은 유사함
	HUVEC anti-survival	-	SB8 vs. EU 아바스틴의 HUVEC anti-survival 활성은 유사함
	ADCC	-	SB8 및 EU 아바스틴은 ADCC 활성 없음
	CDC	-	SB8 및 EU 아바스틴은 CDC 활성 없음

- **In vivo study**

<table>
<tr><th>시험항목</th><th>Study #</th><th>시험방법 및 시험결과</th></tr>
<tr><td>COLO 205 이종이식 마우스 모델
*CRC</td><td>E0303-U1502</td><td>COLO 205 이종이식 마우스 모델에서 SB8의 항 종양 효능을 평가하기 위하여 각 암컷 15마리로 구성된 10 그룹에 각각 인간 IgG1 동종 대조군(human IgG1 isotype control, Lot no. AB150001), SB8 TOX DP (Lot no. SB08-T01-A), SB8 Clinical DP (Lot no. 2404-102) 또는 US 아바스틴(Lot no. 640016)을 0.5, 1.5 그리고 5 mg/kg농도로 주당 2회씩 4주간 투여하였다.
SB8과 US 아바스틴의 효능은 각 마우스 개체의 종양 부피(한 주당 2번)를 측정하여 평가하였고, 추가로 시험 종료일(35일)에 측정한 종양 무게와 종양성장억제 비율(TGI%)에 기초하여 평가하였다. COLO 205 이종이식 마우스 모델에 피하 투여된 SB8 TOX DP, SB8 Clinical DP, 그리고 US 아바스틴 모두 vehicle 투여 군(human IgG1 isotype control, 5 mg/kg) 대비 항 종양 효과에 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$ by Student's t-test). one-way ANOVA을 사용하여 투여 군간 종양 부피와 종양 무게에 대한 항 종양 효과를 분석 했을 때, SB8과 US 아바스틴을 투여한 군의 평균 종양 부피에서는 통계적 차이가 없었으나($p > 0.05$), 평균 종양 무게에서는 통계적 차이($p < 0.05$) 를 보였다(표 3). 종양 부피와 종양 무게에서의 통계적 불일치는 이종이식 마우스 모델이 가지는 고유의 큰 변이성(variability)에 기인한 것으로 보인다. 따라서 이 모델에서 SB8과 US 아바스틴의 항 종양 효과의 차이에 대한 결론을 내리기엔 명확하지 않다.

표 3: COLO 205 이종이식 마우스 모델에서 종양 성장 저해에 따른 SB8 TOX DP, SB8 Clinical DP, US 아바스틴 투여 군간 항 종양 활성(Study No. E0303-U1502)
<table>
<tr><th>Article</th><th>Human IgG1 Isotype Control</th><th colspan="3">0.5 mg/kg</th><th colspan="3">1.5 mg/kg</th><th colspan="3">5 mg/kg</th></tr>
<tr><th></th><th></th><th>SB8 TOX DP</th><th>SB8 Clinical DP</th><th>US Avastin®</th><th>SB8 TOX DP</th><th>SB8 Clinical DP</th><th>US Avastin®</th><th>SB8 TOX DP</th><th>SB8 Clinical DP</th><th>US Avastin®</th></tr>
<tr><td>Group No.</td><td>G1</td><td>G2</td><td>G5</td><td>G8</td><td>G3</td><td>G6</td><td>G9</td><td>G4</td><td>G7</td><td>G10</td></tr>
<tr><td>Number of Animals and Gender</td><td>15F</td><td>15F</td><td>15F</td><td>15F</td><td>15F</td><td>15F</td><td>15F</td><td>15F</td><td>15F</td><td>15F</td></tr>
<tr><td>Findings</td><td colspan="10"></td></tr>
<tr><td>Died or Sacrificed Moribund</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>TGI by Tumor Volume (%)</td><td>N/A</td><td>32</td><td>32</td><td>32</td><td>34</td><td>28</td><td>38</td><td>25</td><td>36</td><td>33</td></tr>
<tr><td>Tumor Volume on Day 35 (Mean ± SEM, mm³)</td><td>1734 ± 155</td><td>1182 ± 95**</td><td>1183 ± 87**</td><td>1178 ± 75**</td><td>1137 ± 86**</td><td>1245 ± 109*</td><td>1079 ± 71**</td><td>1309 ± 80*</td><td>1103 ± 82**</td><td>1160 ± 113**</td></tr>
<tr><td>P-value</td><td>N/A</td><td colspan="3">0.945[a]</td><td colspan="3">0.424[b]</td><td colspan="3">0.283[b]</td></tr>
<tr><td>TGI by Tumor Weight (%)</td><td>N/A</td><td>40</td><td>38</td><td>56</td><td>40</td><td>35</td><td>61</td><td>33</td><td>38</td><td>51</td></tr>
<tr><td>Tumor Weight on Day 35 (Mean ± SEM, mg)</td><td>1668.6 ± 138.5</td><td>1000.0 ± 72.0***</td><td>1032.0 ± 66.1***</td><td>738.4 ± 53.3***</td><td>997.7 ± 72.8***</td><td>1083.3 ± 84.3**</td><td>651.9 ± 46.6***</td><td>1113.1 ± 69.2**</td><td>1038.8 ± 73.2**</td><td>821.6 ± 96.8***</td></tr>
<tr><td>P-value</td><td>N/A</td><td colspan="3">0.004[b]</td><td colspan="3"><0.001[b]</td><td colspan="3">0.038[b]</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

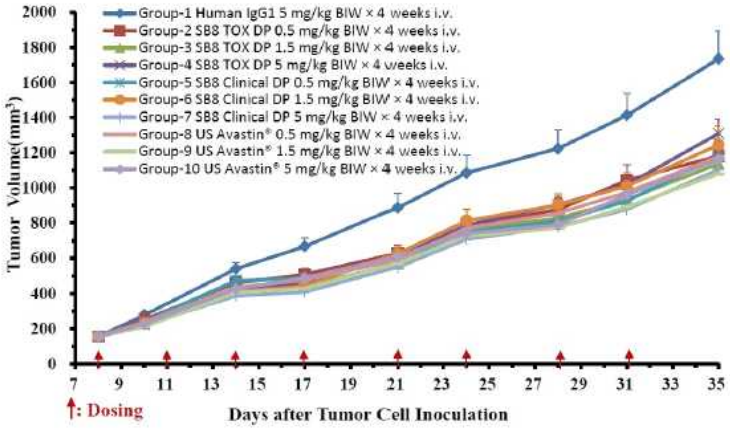
<table>
<tr><th>시험항목</th><th>Study #</th><th>시험방법 및 시험결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>

Figure 3: Anti-tumor Activity of SB8 TOX DP, SB8 Clinical DP, and US Avastin® on Tumor Volume in COLO 205 Human Colorectal Carcinoma Xenograft Mice Model (Study No. E0303-U1502)</td></tr>
<tr><td>NCI-H358 이종이식 마우스 모델
*NSCLC</td><td>E0303-U1501</td><td>12마리의 암컷으로 구성된 7개 투여 군의 NCI-H358 이종이식 마우스에 각각 SB8 조성 완충액(SB8 formulation buffer, Lot no. 150300066), SB8 (Lot no. 2404-101), EU 아바스틴(Lot no. B8000B14) 또는 US 아바스틴(Lot no. 640016)을 0.7 mg/kg과 5 mg/kg의 농도로 주당 3회씩 3주간 투여하였다.
그 결과, 5 mg/kg을 투여한 모든 투여 군에서 vehicle 투여 군 대비 유의한 항 종양 효과를 보였으며($p < 0.001$ by Student's t-test), 세 투여 군의 항 종양 활성에는 유의한 차이가 없었다($p > 0.05$ by one-way ANOVA).
0.7 mg/kg 투여 군에서는 세 군 간의 평균 종양 부피 및 종양 무게가 통계적으로 유사($p > 0.05$ by one-way ANOVA or Kruskal-Wallis test)하였지만, vehicle 투여 군과 비교 시 EU 아바스틴과 US 아바스틴 투여 군의 평균 종양 무게에서만 통계적으로 유의한 차이를 확인하였다($p < 0.05$ by Student's t-test). SB8 0.7 mg/kg 투여 군에서 상대적으로 큰 표준 편차(standard deviation, SD)가 관찰된 점을 고려할 때, 0.7 mg/kg 투여에 따른 결과는 각 개체 간의 반응성의 차이와 더불어 이종이식 마우스 모델에 내제된 variability에 기인한 것으로 보인다. 따라서, SB8이 5 mg/kg 용량에서 EU 아바스틴 및 US 아바스틴과 구별하기 어려운 항 종양 효과를 보였음에 비해, 0.7 mg/kg의 농도는 본 마우스 모델에서 투여 물질의 약력학 활성(PD activity)의 상대적 차이를 평가하기 위한 최적의 농도보다는 다소 낮다고 여겨진다.
Table 5. Antitumor Activity of SB8, US Avastin®, and EU Avastin® in NCI-H358 Human Non-Small Cell Lung Cancer Xenograft Model by Tumor Volume Analysis
<table>
<tr><th>Treatment</th><th>Tumor Size (mm^3)[a] at day 28</th><th>TGI (%)</th><th>p value[b]</th></tr>
<tr><td>Group-1 SB8 Formulation</td><td>1150 ± 98</td><td>--</td><td>--</td></tr>
<tr><td>Group-2 SB8 (0.7 mg/kg)</td><td>1319 ± 227</td><td>-15</td><td>0.503</td></tr>
<tr><td>Group-3 SB8 (5 mg/kg)</td><td>235 ± 24</td><td>80</td><td><0.001</td></tr>
<tr><td>Group-4 US Avastin® (0.7 mg/kg)</td><td>834 ± 123</td><td>27</td><td>0.057</td></tr>
<tr><td>Group-5 US Avastin® (5 mg/kg)</td><td>245 ± 26</td><td>79</td><td><0.001</td></tr>
<tr><td>Group-6 ES Avastin® (0.7 mg/kg)</td><td>869 ± 138</td><td>24</td><td>0.111</td></tr>
<tr><td>Group-7 ES Avastin® (5 mg/kg)</td><td>231 ± 27</td><td>80</td><td><0.001</td></tr>
</table>
Note: a. Mean ± SEM; b. vs. vehicle control.</td></tr>
</table>

시험항목	Study #	시험방법 및 시험결과

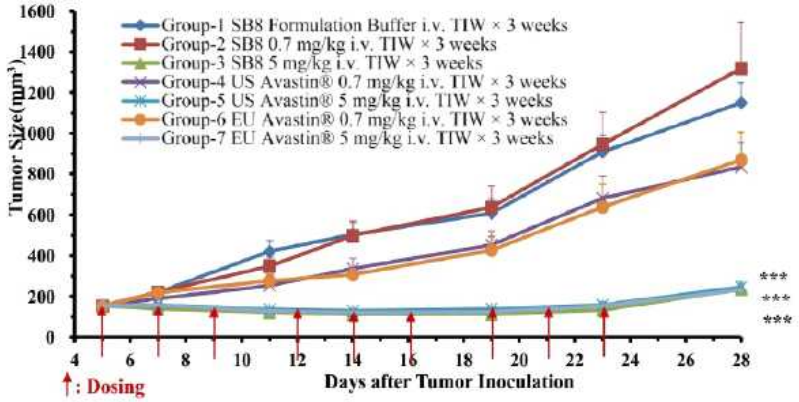


Figure 5: Anti-tumor Activity of SB8, EU Avastin®, and US Avastin® on Tumor Volume in NCI-H358 NSCLC Xenograft Mice Model (Study No. E0303-U1501)

표 4: NCI-H358 이종이식 마우스 모델에서 종양 성장 저해에 따른 SB8, EU 아바스틴, US 아바스틴 투여 군 간 항 종양 활성 (Study No. E0303-U1501)

Article	SB8 Formulation Buffer	0.7 mg/kg			5 mg/kg		
		SB8	US Avastin®	EU Avastin®	SB8	US Avastin®	EU Avastin®
Group No.	G1	G2	G4	G6	G3	G5	G7
Number of Animals and Gender	12F	12F	12F	12F	12F	12F	12F
Findings							
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0
TGI by Tumor Volume (%)	N/A	–15	27	24	80	79	80
Tumor Volume on Day 28 (Mean ± SEM, mm³)	1150 ± 98	1319 ± 227	834 ± 123	869 ± 138	235 ± 24***	245 ± 26***	231 ± 27***
P-value	N/A	0.093[a]			0.923[a]		
TGI by Tumor Weight (%)	N/A	–23	29	30	75	74	77
Tumor Weight on Day 28(Mean ± SD, mg)	966.2 ± 269.5	1191.4 ± 678.0	683.7 ± 382.6*	671.8 ± 262.3*	245.7 ± 68.6***	250.5 ± 106.1***	221.9 ± 79.0***
P-value	N/A	0.077[b]			0.687[a]		

- 두 이종이식 마우스 모델을 대상으로 수행한 생체 내 효력시험에서의 상충된 결과 및 제한된 수의 동물이 사용되었던 점을 고려할 때, 생체 내 이종이식 연구에서 SB8과 아바스틴의 잠재적 차이에 대한 명확한 결론을 단정지을 수 없다. 그러나 차후 비소세포폐암 환자 대상으로 임상 3상을 수행하여 약물의 항 종양 활성을 직접 측정할 수 있는 24주차 까지의 최고 전체 반응률의 양 군간 동등성에 차이가 없음을 입증하였다.

[검토의견] in vitro 시험 결과 시험약과 대조약이 동등한 결과를 보였다고 하였으나, 동등성 기준에 대해 언급 없는 항목 있음. in vitro 동등성 기준 및 설정 근거는 품질 파트 검토 참조
in vivo 시험의 경우 종양 모델, 투여 용량 및 평가항목(종양 부피/무게) 등에 따라 상이한 결과가 발생하여, SB8과 아바스틴의 잠재적 차이에 대한 명확한 결론을 내릴 수 없음

5.3. 안전성약리시험 또는 일반약리시험

- 해당사항 없음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 유럽의약품청의 가이드라인(EMA/CHMP/BMWP/403543/2010) 과 미국식품의약품 안전청의 권고(FDA BPD Type 2 Meeting, May 20, 2014)에 따라 단회 투여 약동학 시험은 수행되지 않았다. Cynomolgus monkey대상 4주간 반복독성시험의 일부로 반복 투여 약동학/독성동태학 시험이 수행되었다.

5.4.1. 분석방법과 밸리데이션 보고서

- Cynomolgus monkeys의 혈청 내 베바시주맙(SB8과 아바스틴) 농도는 cynomolgus monkeys 에 SB8과 US 아바스틴 반복 투여 후 인간 베바시주맙 항체(Human anti-bevacizumab, Bio-Rad Laboratories Inc.)를 사용

한 전기화학발광방법(electrochemiluminescence [ECL] assay)을 통해 측정하였다.

Table 3: Analytical Methods and Validation Reports

Test Article: Bevacizumab

Study Title	Species/Sample Matrix	Analytes	Calibration Range	Method	GLP Compliance	Study No.
Validation of a Method for the Determination of SB8 and Avastin® Concentrations in Cynomolgus Monkey Serum by Electrochemiluminescence Assay	Cynomolgus monkey/Serum	SB8 US Avastin®	27.1 - 1735.9 ng/mL	ECL assay	Yes	SBL327-006

ECL = electrochemiluminescence

5.4.2. 흡수

- **[SBL327-001] 4주 반복투여 독성시험의 일부로서 독성동태 평가**

- C.monkey(n=3/성별/군). vehicle(SB8 formulation buffer), SB8 50 mg/kg 또는 US 아바스틴 50 mg/kg, iv, 주 2회, 4주 반복투여
- SB8과 US 아바스틴의 약동학/독성동태학 프로파일의 동등성은 Cmax, AUC0-72h 등을 포함한 parameters로 평가하였다. SB8과 US 아바스틴의 평균 체내 노출은 양성 모두에서 반복 투여에 따라 증가하였다. Cmax 와 AUC0-72h는 양 군간 유사하였으며, 독성동태학 차이는 관찰되지 않았다.

C_{max} (μg/mL) values of SB8 and Avastin® are summarized in the table below.

Article	Dose (mg/kg)	1st dosing		8thEighth dosing	
		Males	Females	Males	Females
SB8	50	1180 ± 110	1120 ± 90	3090 ± 770	2870 ± 240
Avastin®	50	1050 ± 80	1260 ± 130	2770 ± 270	2740 ± 410

$AUC_{0\text{-}72hr}$ (μg·h/mL) values (AUC) and Biosimilar comparison ratio (Ratio) are summarized in the table below.

Article	Dose (mg/kg)	1st dosing				8th dosing			
		Males		Females		Males		Females	
		AUC	Ratio[1)]	AUC	Ratio[1)]	AUC	Ratio[1)]	AUC	Ratio[1)]
SB8	50	50800 ± 6300	1.20	45500 ± 7400	0.934	166000 ± 53000	1.15	153000 ± 16000	1.11
Avastin®	50	42400 ± 4600		48700 ± 6600		144000 ± 16000		138000 ± 35000	

Values are expressed as mean ± S.D. for 3 animals

[1)] Biosimilar comparison ratio = $AUC_{0\text{-}72h}$ after dosing of SB8/$AUC_{0\text{-}72h}$ after dosing of Avastin®

- **면역원성 평가**

- 검증된 방법에 따라 cynomolgus monkeys의 혈청에서 항 베바시주맙 항체를 측정하였다(Study No. SBL327-004). 투여기간 종료 시까지 SB8과 US 아바스틴 투여 군에서 항-SB8 항체 및 항-US 아바스틴 항체는 검출되지 않았다.

5.4.3. 분포

- 해당사항 없음

5.4.4. 대사

- 해당사항 없음

5.4.5. 배설

- 해당사항 없음

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 효력시험

- in vitro 시험 결과 시험약과 대조약이 동등한 결과를 보였다고 하였으나, 동등성 기준에 대해 언급 없는 항

목 있음. in vitro 동등성 기준 및 설정 근거는 품질 파트 검토 참조

- in vivo 시험의 경우 종양 모델, 투여 용량 및 평가항목(종양 부피/무게) 등에 따라 상이한 결과가 발생하여, SB8과 아바스틴의 잠재적 차이에 대한 명확한 결론을 내릴 수 없음

- ADME

- TK 자료에서 체내 노출의 동등성 기준 미제시. 다만, SB8/US 아바스틴의 베바시주맙 평균 AUC 비는 0.8~1.2로 유사해 보임

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 유럽 TOC 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 2건, 1상 1건, 3상 1건

- 1상 시험: 건강 성인에서 약동학 비교

- 3상 시험: NSCLC 환자에서의 안전성 유효성 비교

6.3. 생물약제학시험

- SB8의 개발 과정 전반에 걸쳐 동일한 조성이 사용되었다. 임상용 배치와 Process Performance Qualification (PPQ)/상업용 배치 간의 동등성은 비교 동등성 프로그램을 통해 증명되었다 (Section 3.2.S.2.6 Comparability Assessment 참조).
- 혈청 샘플 내 베바시주맙의 농도는 밸리데이션 된 효소결합면역흡착검사(ELISA)를 통해 측정 되었다. 건강한 피험자 및 비소세포 폐암환자 혈청에서 베바시주맙 정량 측정의 정확도를 저해하는 matrix effect는 관찰되지 않았고, SB8, EU아바스틴, US아바스틴의 검출분석법의 민감도(sensitivity)는 차이가 없었다.
- SB8 또는 아바스틴 투여 후의 항 약물항체(Anti-drug antibody [ADA])검출을 위해 리간드 결합 전기화학발광 분석(ligand-binding electrochemiluminescent, ECL) 기반 Meso Scale Discovery (MSD) 플랫폼을 사용하여 측정하였다. 항 약물항체가 검출된 샘플들에 대하여 항 약물항체를 측정한 방법과 동일한 platform을 사용하여 중화항체(Neutralizing antibody [NAb])를 측정하였다

6.4. 임상약리시험

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ Clinical Pharmacology				
1. [SB8-G11-NHV] 건강한 남성에서 3가지 베바시주맙 제형(SB8, EU Sourced Avastin®, and US Sourced Avastin®)의 약동학, 안전성, 내약성 및 면역원성을 비교하기 위한 무작위배정, 이중맹검, 3군, 평행, 단회투여 연구				
1상 (완료) 벨기에	건강 성인 남성(n=119)	- SB8, EU 아바스틴, US 아바스틴 -3mg/kg -IV, 단회투여	약동학 안전성 ADA	**<약동학>** -SB8과 EU아바스틴, SB8과 US아바스틴의 AUC_{inf} AUC_{last} 및 Cmax 의 test/reference ratio는 0.880~ 1.012이고, 90% CI는 모두 0.80, 1.25 에 포함되어 두 제제의 PK는 동등함 **<안전성>** -3군 간에 안전성 프로파일 유사함 **<ADA>** -SB8, EU 아바스틴, US 아바스틴에서 1/39 (2.6%), 4/39 (10.3%) and 1/38 (2.6%)

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

[임상 1상 시험 SB8-G11-NHV]

- **시험 설계**

- 시험군: 임상 1상 시험의 주요 목적은 동등생물의약품과 대조약 간의 약동학적 동등성을 충분히 민감(sensitive)하고 homogeneous한 피험자군에서 증명하고자 함이다. 따라서, 본 시험의 약동학적 비교 동등성 평가 시험군으로 교란 변수(confounding factor)로 작용할 수 있는 기저질환 및 병용요법을 가지고 있는 환자들에 비하여 변동성(variability)을 줄일 수 있는 건강한 피험자들이 시험군으로 선정되었다. 추가적으로, 연구에 참여하는 동안 의도하지 않은 피해에 노출되지 않는 안전한 집단을 선정하기 위해, 베바시주맙의 약동학적 성별차이(예: 남성환자가 여성환자보다 중심 분포 용적의 경우 20%, 청소율의 경우 17% 가 높게 나타남)와 난소 부전 위험성을 고려하여 피험자들을 선정하였다. 결과적으로, 임상 1상 시험의 시험군은 건강한 성인 남자로 선정되었다.
- 평행설계: 베바시주맙의 긴 반감기(약 20일)와 면역원성에 대한 잠재적 영향을 평가하기에 적절한 기간을 고려하여 임상1상 시험은 단일 용량, 교차설계(cross-over design)가 아닌 단일 용량, 평행 시험(parallel group)으로 설계 되었다.
- 투여용량: 동등성 정보에서 필수적인 후기 소실단계를 포함하는 베바시주맙의 전체 약동학적 프로파일을 특성화하기 위하여 단회 투여가 선정되었다. 건강한 피험자에서의 치료 용량은 알려지지 않았으므로, 당사는 건강한 피험자의 위험을 최소화함과 동시에 전체 약동학 시료채취 기간 동안 베바시주맙의 혈중농도를 충분히 측정하기 위해 점적정맥주입 단회 용량으로 3 mg/kg를 선정하였다.
- 평가변수: (EMA) AUCinf, (US) AUCinf, AUClast, Cmax
- 표본크기: 표본 크기는 사전에 생성된 아바스틴의 약동학 자료에 근거하여 산출되었다. 전이성 고형종양 환자에서 보고된 AUCinf에 대한 피험자간 변동 계수(inter-subject %CV)는 아바스틴 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg 투여 후 각각 26%, 55%, 19%로 보고되었다. 이 세 값에서 각 자유도(degree of freedom, df)를 가중한 total variance을 추정하였을 때 혼합 변동 계수(pooled CV)는 약 31%로 산출되었다. 건강한 피험자의 변동 계수를 환자간 변동 계수의 약 80%로 가정하였을 때, 당사는 25%의 혼합 변동 계수를 사용하여 표본크기를 산출하였다. 각 군당의 표본크기는 36명으로, 시험은 90%의 검정력으로 시험약과 대조약 평균값의 비(geometric mean ratio)의 90% 신뢰구간을 기반으로 생물학적 동등성을 검증하였다. 5% 유의수준의 생물학적 동등성에 대한 귀무가설로 구성된 2개의 one-sided t-test와 동일하다. 5%의 탈락률을 예측하여 총 114명의 피험자(군당38명)가 무작위로 배정되도록 계획하였다.

- **시험 결과**

Table 6: Statistical Comparison of the PK Parameters AUC_{inf}, AUC_{last}, and C_{max} between SB8 and EU Avastin® (PK Population, Study SB8-G11-NHV)

PK Parameter	Treatment	N	n	Geo-LSMean	Ratio A/B	90% CI of Ratio
AUC_{inf} (µg·h/mL)	SB8	38	38	24901.3	0.880	0.8154; 0.9498
	EU Avastin®	38	38	28294.9		
AUC_{last} (µg·h/mL)	SB8	38	38	23812.9	0.886	0.8258; 0.9516
	EU Avastin®	38	38	26862.9		
C_{max} (µg/mL)	SB8	38	38	74.927	0.996	0.9333; 1.0628
	EU Avastin®	38	38	75.232		

A: SB8, B: EU Avastin®.
CI = confidence interval; LSMean = least squares mean; N = number of subjects in PK population; n = number of subjects with an available assessment

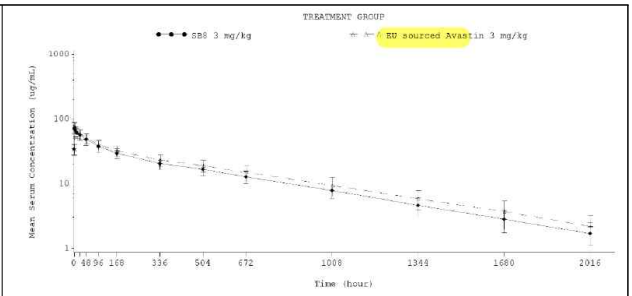


Table 7: Statistical Comparison of the PK Parameters AUC_{inf}, AUC_{last}, and C_{max} between SB8 and US Avastin® (PK Population, Study SB8-G11-NHV)

PK Parameter	Treatment	N	n	Geo-LSMean	Ratio A/B	90% CI of Ratio
AUC_{inf} (µg·h/mL)	SB8	38	38	24901.3	0.885	0.8201;0.9546
	US Avastin®	38	38	28143.3		
AUC_{last} (µg·h/mL)	SB8	38	38	23812.9	0.891	0.8296;0.9565
	US Avastin®	38	38	26732.5		
C_{max} (µg/mL)	SB8	38	38	74.927	1.012	0.9223;1.1093
	US Avastin®	38	38	74.074		

A: SB8, B: US Avastin®.

Table 8: Statistical Comparison of the PK Parameters AUC_{inf}, AUC_{last}, and C_{max} between EU Avastin® and US Avastin® (PK Population, Study SB8-G11-NHV)

PK Parameter	Treatment	N	n	Geo-LSMean	Ratio A/B	90% CI of Ratio
AUC_{inf} (µg·h/mL)	EU Avastin®	38	38	28294.9	1.005	0.9299;1.0870
	US Avastin®	38	38	28143.3		
AUC_{last} (µg·h/mL)	EU Avastin®	38	38	26862.9	1.005	0.9349;1.0801
	US Avastin®	38	38	26732.5		
C_{max} (µg/mL)	EU Avastin®	38	38	75.232	1.016	0.9313;1.1076
	US Avastin®	38	38	74.074		

A: EU Avastin®, B: US Avastin®.

- PK: SB8과 EU아바스틴, SB8과 US아바스틴 및 EU아바스틴과 US아바스틴의 AUCinf, AUClast, Cmax 평균값 비의 90%신뢰구간이 기 설정된 동등성 범위인 0.8과 1.25사이에 포함되어, 약동학적 동등성이 입증되었다.

- ADA: SB8, EU 아바스틴, US 아바스틴에서 1/39 (2.6%), 4/39 (10.3%) and 1/38 (2.6%)였으며, 3군에서 postdose ADA 발생률은 통계적으로 유의한 차이가 없었다(p-value = 0.3584 between SB8 and EU아바스틴, p-value = 1.0000 between SB8 and US아바스틴, and p-value = 0.3584 between EU아바스틴 and US아바스틴). 중화항체가 발생한 환자는 없었다.

[임상 3상 시험 SB8-G31-NSCLC – 보충적 약동학 연구]

- 환자군에서의 약동학적 동등성을 추가적으로 뒷받침하기하기 위하여, 임상 3상 시험의 일부 환자군에서 SB8과 EU아바스틴의 최고 혈중농도와 최저 혈중농도를 평가하였다. 약동학 분석 군은 총 341명(SB8군에 161명, EU아바스틴군에 180명) 으로 구성되었다.

- 평가변수: Cycle 1, 3, 5, 7의 Ctrough, Cmax

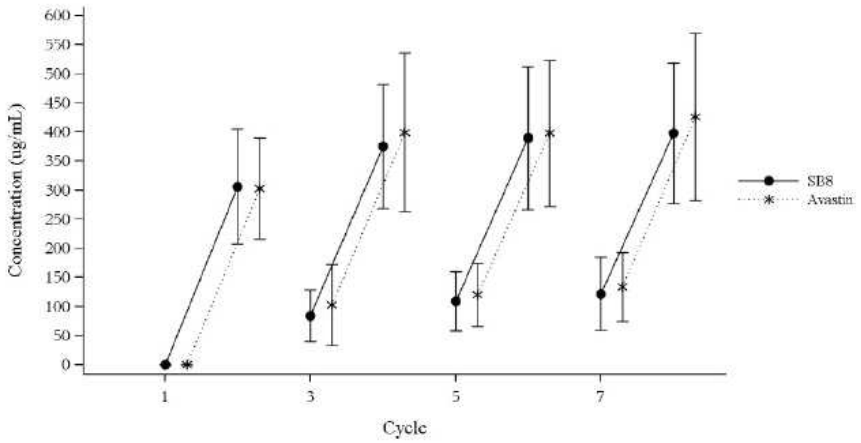


Figure 2: Mean Serum Trough (pre-dose) and Maximum (post-dose) Concentration Profiles from Cycle 1 to Cycle 7 (Study SB8-G31-NSCLC)

- 주기 1부터 7에서 측정된 최저 혈중농도 및 최고 혈중 농도의 전체 평균값은 SB8치료 군과 EU아바스틴 치료군 간에 동등하였다. 주기1부터 7까지에서 SB8치료 군의 최저 혈중농도는 0.0000 에서 121.7382 ± 62.62150 µg/mL였고 EU아바스틴 치료 군의 최저 혈중농도는 0.0000 에서 133.7669 ± 58.84136 µg/mL였다. 주기1부터 7까지에서 SB8치료 군의 최고 혈중농도는 306.0352 ± 98.71872 에서 397.5435 ± 120.74092 µg/mL였고, EU아바스틴 치료 군의 최고 혈중농도는 302.6362 ± 87.10467 로부터 426.1350 ± 144.24538 µg/mL였다. 개인의 최저 혈중농도와 최고 혈중농도 측정값에 대한 범위와 변동성은 양 군 간 동등하였다(Section 2.7.2-2.2 Clinical Phase III Study SB8-G31-NSCLC – Supportive Pharmacokinetics, Table 9)

- ADA: 주기 1부터 7에서 항 약물항체가 양성으로 보고된 환자 수와 비율은 SB8, EU 아바스틴에서 46/341 (13.5%), 34/337 (10.1%)이었다. 항 약물항체 양성으로 보고된 환자들 중 중화항체를 가진 환자의 수와 비율은 측정된 모든 시점에서 양 군 간 유사하였다(Cycle 1: 0.0 vs 6.7%, Cycle 3: 31.0 vs 40.9%, Cycle 5: 33.3 vs 38.1%, Cycle 7: 42.9 vs 55.0%, EOT: 42.9 vs 55.6%).

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 해당사항 없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 해당사항 없음

6.4.4. 집단 약동학시험

- 해당사항 없음

6.4.5. 약력학시험(PD)

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 제3상 1건

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ Efficacy & Safety				
1. [SB8-G31-NSCLC] 전이성 또는 재발성 비편평상피세포성 비소세포 폐암이 있는 시험대상자에서 아바스틴®과 SB8 (베바시주맙 동등생물의약품)의 유효성, 안전성, 약동학 및 면역원성을 비교하는 제3상, 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관 임상시험				
3상 (완료) 13개국	-전이성 또는 재발성 비편평상피세포 NSCLC 성인 환자 (1차 요법) -763명	***IMP** -SB8 25mg/mL -EU 아바스틴 25mg/mL ***Treatment** -15 mg/kg, Q3W, IV -투여기간: 문서화된 방사선학적 질병 진행, 받아들일 수 없는 독성, 사망 또는 임상시험-종료 중 먼저 발생한 시점까지	-유효성 -안전성 -약동학	**<유효성>** -**(MFDS, EMA)** PPS군에서 best ORR 차이: SB8군에서 50.1%, 아바스틴군에서 44.8%로 Best ORR 차이 5.3%, 95% CI [－2.2%, 12.9%]. 동등성 범위[－12.5%, 12.5%]를 벗어남 **(USFDA)** FAS 군에서 best ORR 비: SB8군에서 47.6%, 아바스틴군에서 42.8%로 Best ORR 비 1.11, 90% CI [0.975, 1.269]. 동등성 범위[0.737, 1.357] 만족 **<안전성>** -두 군간에 안전성 프로파일 유사함 -**ADA**: SB8, EU 아바스틴에서 46/341 (13.5%), 34/337 (10.1%)

6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

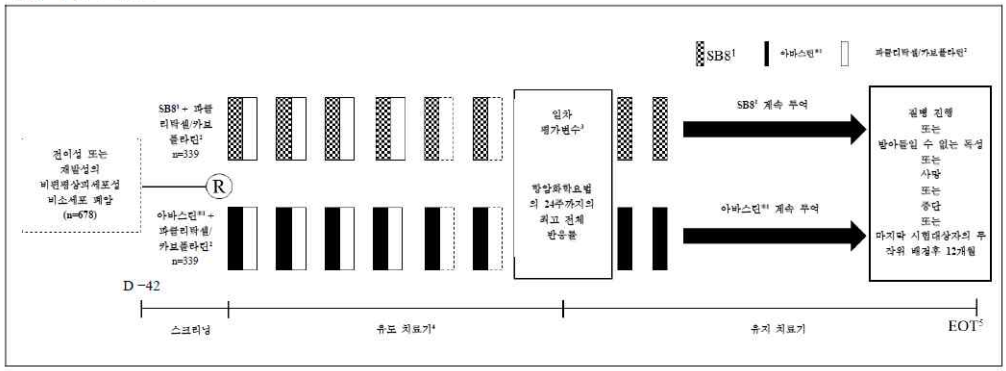
시험명	**[SB8-G31-NSCLC] 전이성 또는 재발성 비편평상피세포성 비소세포 폐암이 있는 시험대상자에서 아바스틴®과 SB8 (베바시주맙 동등생물의약품)의 유효성, 안전성, 약동학 및 면역원성을 비교하는 제3상, 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관 임상시험**			
임상단계	제3상		Study code.	SB8-G31-NSCLC
자료의 적합성	■ 허가당시제출자료 □ 전문학회지 □ 국내외기관 (유럽 TOC 제출)			
시험기관	기관명	벨라루스, 조지아, 독일, 헝가리, 한국, 폴란드, 루마니아, 러시아, 세르비아, 스페인, 대만, 타이, 우크라이나의 100개 기관	연구책임자	Martin Reck, M.D., Ph.D.
			시험기간	2016.07.05. ~ 2018.08.09. reporting: 2019.01.11.
시험목적	일차 목적 • 전이성 또는 재발성 비편평상피세포 NSCLC 시험대상자에서 항암화학요법의 24주까지의 최고 전체 반응률 (best ORR) 측면에서 아바스틴®과 비교하여 SB8의 동등성을 입증 이차 목표 • 아바스틴®과 비교하여 SB8 의 유효성을 평가함 - 무진행 생존 (PFS) - 전체 생존 (OS)			

<table>
<tr><td colspan="2"></td><td colspan="2">- 반응 기간 (DOR)
• 아바스틴®과 비교하여 SB8 의 안전성 및 내약성을 평가함
• 아바스틴®과 비교하여 SB8 의 약동학을 평가함
• 아바스틴®과 비교하여 SB8 의 면역원성을 평가함

<u>탐색적 목표</u>
• 11 주 및 17 주까지의 최고 전체 반응률을 평가함</td></tr>
<tr><td colspan="2">대상질환 및 시험 대상자수</td><td colspan="2">전이성 또는 재발성 비편평상피세포성 NSCLC 성인 환자
<table><tr><th></th><th>SB8</th><th>Avastin®</th><th>Total</th></tr><tr><td>Randomised Set</td><td>379 (100.0)</td><td>384 (100.0)</td><td>763 (100.0)</td></tr><tr><td>Full Analysis Set (FAS)</td><td>379 (100.0)</td><td>383 (99.7)</td><td>762 (99.9)</td></tr><tr><td>Per-protocol Set (PPS)</td><td>337 (88.9)</td><td>328 (85.4)</td><td>665 (87.2)</td></tr><tr><td>Safety Set (SAF)</td><td>378 (99.7)</td><td>380 (99.0)</td><td>758 (99.3)</td></tr><tr><td>PK Population</td><td>161 (42.5)</td><td>180 (46.9)</td><td>341 (44.7)</td></tr></table></td></tr>
<tr><td rowspan="5">시험 약물</td><td rowspan="2">대상약물</td><td>제품명(제형)</td><td>SB8</td></tr>
<tr><td>주성분 및 함량</td><td>주성분: 베바시주맙 25mg/mL (100 mg or 400 mg per vial)

SB8 100 mg: 2404-103, 2404-104, 2404-106
SB8 400 mg: 2416-102, 2416-103, 2416-104, 2416-105</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td>15 mg/kg, Q3W, IV</td></tr>
<tr><td rowspan="2">대조약물 (활성대조)</td><td>제품명(제형)</td><td>EU-sourced Avastin</td></tr>
<tr><td>주성분 및 함량</td><td>주성분: 베바시주맙 25mg/mL (100 mg or 400 mg per vial)

Avastin® 100 mg: B8006H19, B8008H20, B7213B05, B7217B04, B7222B88, B7226H08
Avastin® 400 mg: B8005H01, B8012H13, B7225B07, B7235B05, B7238B03, B8024H07, N7148H04, N7149H07, N7150H01, N7166H01, N7166H03, N7178H05, N7198H02, N7202H04</td></tr>
<tr><td></td><td>용법·용량</td><td>15 mg/kg, Q3W, IV</td></tr>
<tr><td>시험 내용</td><td>시험방법</td><td colspan="2">본 임상시험은 아바스틴®과 비교하여 SB8의 유효성 및 안전성을 평가하는 3상, 무작위 배정, 이중 눈가림, 다기관 임상시험이다. 알려진 EGFR 유전자 돌연변이 또는 ALK 유전자 전좌가 없는 전이성 또는 재발성 비편평상피세포성 NSCLC가 있는 시험대상자가 연령 (<70 세 및 ≥70세) 및 성별에 따라 층화되어 1:1 비로 무작위 배정되어 SB8 또는 아바스틴®과 항암화학요법(파클리탁셀 + 카보플라틴)을 병용 투여 받을 것이다. 시험대상자는 다음과 같이 RECIST v1.1에 따라 질병 상태에 대한 방사선적 평가(CT 또는 MRI)를 받을 것이다: 주기 2, 4 및 6에서 IP 투여 완료 후 (각각 예정된 주기 3, 5 및 7의 제1일 시작 전), 그리고 그 이후 문서화된 방사선학적 질병 진행, 받아들일 수 없는 독성, 사망 또는 임상시험-종료 중 먼저 발생한 시점까지 4주기마다. SB8 또는 아바스틴®과 항암화학요법을 병용 투여하는 유도 치료기가 완료된 후 시험대상자가 치료에 대한 반응, 즉 CR/PR/SD으로 정의된 반응을 보이는 경우, 해당 시험대상자는 질병 진행 또는 받아들일 수 없는 독성 또는 사망 또는 임상시험-종료(EOS) 시점까지 무작위배정된 대로 SB8 또는 아바스틴® 유지 요법을 계속 투여 받을 것이다.
등록된 시험대상자의 약 50%에 대하여, 주기 1, 3, 5 및 7의 투여 전 및 투여 후에 PK 분석을 위한 혈액 검체를 수집할 것이다.</td></tr>
</table>

		임상시험 흐름도  그림 1. 임상시험 설계 도표 R = 무작위 배정; ORR = 전체 반응률; EOT = 치료-종료 [1]SB8 또는 아바스틴® 15 mg/kg IV (3주마다 1회, 제1일에 주입). [2]파클리탁셀 200 mg/m² IV (최소 4 주기 및 최대 6 주기 동안 3주마다 1회, 제1일에 3시간에 걸쳐 주입). 카보플라틴 AUC 6 IV (최소 4 주기 및 최대 6 주기 동안 3주마다 1회, 제1일에 30분에 걸쳐 주입). [3]일차 평가변수는 'SB8 또는 아바스틴®+ 항암화학요법'의 24주까지의 최고 전체 반응률이다.
	투여방법 (투여경로) 투여기간	**●투여용량 및 투여기간** **<u>유도 치료기 (주기 1부터 주기 6까지)</u>** 유도 치료기는 4-6 주기 (1주기당 3주)로 구성된다. 시험자는 개별 시험대상자의 종양 반응 및 독성 프로파일에 기반하여 유도 항암화학요법 투여 기간을 결정할 수 있다. - SB8 또는 아바스틴®: 15 mg/kg, Q3W, IV - 항암화학요법: (파클리탁셀 200 mg/m2 + 카보플라틴 AUC6), Q3W **<u>유지 치료기</u>** SB8 또는 아바스틴® (최소 4 주기 및 까지 6 주기)과 항암화학요법을 병용 투여하는 유도 치료기가 완료된 후 시험대상자가 치료에 대한 반응, 즉 CR, PR, 또는 SD로 정의된 반응을 보이는 경우, 해당 시험 대상자는 질병 진행, 받아들일 수 없는 독성, 사망 또는 임상시험-종료 시점까지 무작위 배정된 대로 SB8 또는 아바스틴® 유지 요법을 계속 투여 받을 것이다. **<용량조절>** SB8 또는 아바스틴 용량 변경은 허용되지 않는다.
	선정기준 기타	**<선정기준>** • 연령 ≥ 18세 (이 부분이 현지 규정과 상이한 경우, 현지 규정을 따른다). • 스크리닝 시 ECOG 수행 상태: 0-1. • <u>조직학적 및/또는 세포학적으로 확진된 전이성 (AJCC 7차 개정본 TNM stage IV) 또는 재발성 비편평상피세포성 NSCLC 또는 기타 상세 불명 (NOS)의 NSCLC.</u> • RECIST v1.1에 따른 측정 가능 병변이 최소 1개 이상 있음 • 스크리닝 시 충분한 혈액학적 기능, 간 기능, 신장 기능을 보이는 경우 • 임신이 가능한 시험대상자와 그들의 배우자 (여성 또는 남성)가 스크리닝부터 IP의 마지막 용량 투여 후 6개월까지 두 가지 이상의 적절한 피임법을 사용하는 것에 동의한 경우. • 시험대상자 동의 **<제외기준>** • <u>소세포폐암 또는 편평세포 폐암</u>의 진단. 편평상피세포의 요인을 지닌 혼합형 종양의 경우, 우세 조직에 따라 분류해야 한다. 폐의 소세포암 요인은 모두 제외되어야 한다. • <u>EGFR 유전자의 활성화 돌연변이 또는 ALK 유전자의 변형 재배열</u>이 알려진 경우. • 시험자가 판단할 때 출혈 위험이 존재할 가능성이 있는 혈관 내 또는 대혈관 인접 부위로 종양이 침범한 방사선학적 또는 임상적 증거가 있는 경우.

		• 전이성 또는 재발성 NSCLC에 대한 1차 요법으로 전신 항암요법을 투여 받은 과거력이 있는 경우. • 무작위 배정 전 12개월 이내에 NSCLC에 대한 수술전 또는 수술후 보조 항암화학요법 투여를 완료한 경우의 모든 전신 항암 요법. • 이전에 VEGFR-관련 및/또는 EGFR-관련 신호전달 경로를 표적으로 하는 단클론 항체 및/또는 분자를 사용한 치료를 받은 경우. • 무작위 배정 전 14일 이내에 방사선치료를 받은 경우 • 무작위 배정 전 28일 이내 대수술 또는 시험 기간 내 예상되는 대수술. • 무작위 배정 전 7일 이내 소수술 • 치유되지 않은 상처가 있는 시험대상자. • 증상성 뇌 전이 및/또는 연수막 질환 • 과거 5년 내에 NSCLC 이외에 다른 악성 종양이 있는 경우 • 기대 여명이 3개월 미만인 경우. • 임상적으로 유의한 혈액학적 취약 체질 (diathesis) 또는 기저 응고병증의 증거가 있는 경우. • 무작위 배정 전 10일 이내에 항응고제 요법을 사용한 치료를 받은 시험대상자 • 무작위 배정 전 3개월 이내에 활동성 위십이지장 궤양의 과거력이 있는 경우. • 항고혈압 요법에도 불구하고 조절되지 않는 고혈압 • 스크리닝 전 6개월 이내에 다음 사건을 하나라도 경험한 경우: 심근 경색 또는 불안정 협심증, 폐색전증, 울혈성 심부전의 과거력, 관성/말초 동맥 우회로 이식술 수술, 뇌졸중 또는 일과성 허혈 발작, 심부 정맥 혈전증, 복부 누공 및 비-위장관계 누공, 위장관계 천공 및/또는 누공, 위장-질 누공, 또는 복부내 농양. 위장관 출혈 및/또는 토혈 또는 객혈 (적혈 ≥ 1/2 티스푼) 또는 다른 모든 중대한 출혈. • NCI-CTCAE v4.03 등급 2 이상의 증상성 말초 감각, 운동, 자율 신경병증 및/또는 등급 2 이상의 귀독성 • 혈청학적으로 확진된 활동성 또는 만성 B형 간염 또는 C형 간염, 후천성 면역결핍 증후군 또는 HIV 혈청 양성 • 무작위 배정 전 12주 이내에 생/약독화 백신을 접종 • 임상시험 치료를 구성하는 성분에 대한 알레르기 또는 과민증이 알려진 경우. • 턱의 골괴사증 (ONJ)이 발생할 위험이 있는 경우 • 조절되지 않는 악성 흉막 삼출 • 임부 또는 수유부. • 임상시험 요건을 준수할 의향이 없는 시험대상자. • 시험자가 판단할 때 임상시험 참여에 부적합하다고 여겨지는 기타 의학적 상태. • 현재 다른 개입 임상시험에 등록 • 무작위 배정 전 28 일 이내에 다른 임상시험용 의약품을 투여 받은 경우.
평가 변수	약동학 약력학 유효성 안전성 기타	**일차 평가변수** • 항암화학요법의 24주까지의 최고 전체 반응률(best ORR): RECIST v1.1에 따른 CR 또는 PR이 최고 전체 반응으로 관찰된 시험대상자의 비율로 정의된다. *임상시험 동안 각 시험대상자에 대한 모든 종양 측정은 실현 가능한 수준까지 동일한 평가 방법을 사용하여 동일 시험자/방사선 전문의가 수행해야 한다. 일차 유효성 분석은 독립적 중앙 검토 자료에 기반하여 수행할 것이다.* **이차 유효성 평가변수** • 무진행 생존 (PFS; 무작위 배정일부터 질병 진행일 또는 모든 사망 원인으로 인한 사망일까지의 기간으로 정의됨). 분석 시점에 질병이 진행하지 않은 시험대상자는 EOT 방

		문일에 혹은 EOT 날짜가 가능하지 않은 경우는 마지막 종양 평가일에 중도 절단될 것이다. • 전체 생존 (OS; 무작위 배정일부터 모든 사망 원인으로 인한 사망일까지의 기간으로 정의됨). 분석 시점에 생존한 시험대상자는 마지막으로 알려진 생존일에 중도 절단될 것이다. • 반응 기간 (DOR; 종양 반응 [완전 또는 부분]이 문서화된 날부터 질병 진행이 문서화된 날까지의 기간으로 정의됨). 초기 반응에 도달한 시험대상자만 DOR을 평가할 것이다 **안전성 평가변수** • 이상사례 (AE) 및 중대한 이상사례 (SAE)의 발생률 **약동학 평가 변수** • 투여 전 Ctrough: 주기 1, 3, 5 및 7 • 투여 후 Cmax: 주기 1, 3, 5 및 7 **면역원성 평가 변수** • ADA 발생률: 주기 1, 3, 5, 7의 투여 전 및 EOT 방문 **탐색적 평가 변수** • 11 주 및 17 주까지의 최고 전체 반응률
통계분석		**<가설>** H0: (1) SB8이 아바스틴® 보다 열등함 또는 (2) SB8이 아바스틴® 보다 우월함
		<피험자수 설정 근거> 24주까지의 **최고 전체 반응률의 비**에 대한 동등성 범위를 계산하기 위해, 항암화학 요법과 병합 투여한 베바시주맙을 평가한 4건의 발표된 비교 임상시험(즉, E4599, AVAiL, AVF0757, JO19907)을 모두 이용하여 Botrel et al.이 발표한 메타-분석을 고려하였다. E4599, AVAiL, AVF0757 그리고 JO19907에서의 아바스틴®에 대한 전체 반응률은 각각 34.9%, 34.7%, 32.4%, 그리고 56.2%으로 보고되었고, 항암화학요법에 대한 전체 반응률은 15.1%, 21.7%, 18.8%, 그리고 33.9%으로 보고되었다. 고정 효과 방법을 이용하여 메타-분석을 실시했을 때, 상기 4 건의 임상시험에 대한 전체 최고 전체 반응률의 전반적인 비 및 그에 대한 70% CI 는 1.8701 [1.7143, 2.0400] 로 계산된다. 24주까지의 best ORR의 비에 대한 분석을 위한 동등성 범위[0.737, 1.357]이며, 이는 위약 대비 아바스틴의 효과가 하한 값(lower margin)에서 50% 보존된다. 24주까지의 **최고 전체 반응률 차이**에 대한 동등성 범위를 계산하기 위해, E4599과 AVAiL의 임상시험을 고려하였다. E4599와 AVAiL에서의 아바스틴®에 대한 전체 반응률은 각각 34.9% 그리고 37.8%으로, 반면 항암화학요법에 대한 전체 반응률은 15.1% 그리고 21.6%으로 보고되었다. 전체반응률에 대한 전반적인 차이와 그에 대한 95% CI는, 상기 2건의 임상시험에 대해 고정효과 방법을 이용하여 메타-분석한 결과 18.12% [13.66%, 22.58%]로 계산되었고, 80% CI는 [15.32%, 21.15%]로 계산되었다. 동등성 범위 [-12.5%, 12.5%]는 전체 반응률의 차이에 있어 위약 대비 효과를 95% CI에 대해 약 10%, 그리고 80% CI에 대해 약 20% 유지할 수 있는 최소 안전성 범위 (small safety margin)를 가지면서 위약 대비 SB8의 우월성을 입증할 것이다. 각 치료군의 완료자가 305명이고 예상되는 최고 전체 반응률이 35%라고 가정할 때, 최고 전체 반응률 비에 대한 양측 90% CI는 약 80% 검정력으로 [0.737, 1.357]의 범위 내에 위치하고, 아바스틴®과 SB8 간 최고 전체 반응률 차이에 대한 양측 95% CI 는 80% 검정력으로

[-12.5%, 12.5%]의 범위 내에 위치할 것으로 예상된다. 10%의 탈락률을 가정하여, 총 678명의 시험대상자 (339명/치료군)가 무작위 배정될 것이다.

<일차 유효성 분석>

- **EMA, MFDS** 또는 위험차 (risk difference)를 선호하는 국가: PPS에서 두 치료군 간 24주까지의 최고 전체 반응률 차이 (SB8의 최고 전체 반응률 – 아바스틴®의 최고 전체 반응률)의 95% CI가 사전에 정의된 동등성 범위 [-12.5%, 12.5%]의 안에 전체가 포함되는 경우 동등성을 선언
- **FDA** 또는 위험비 (risk ratio)를 선호하는 국가: FAS에서 24주까지의 최고 전체 반응률 비 (SB8의 최고 전체 반응률/아바스틴®의 최고 전체 반응률)의 90% CI가 동등성 범위 [0.737, 1.357] 안에 포함되면, 동등성을 선언

- 전체 분석 세트 (FAS): FAS 는 무작위 배정된 모든 시험대상자로 구성될 것이다. 이 시험대상자들은 처리-의향 원칙에 따라 무작위 배정된 치료에 기반하여 분석할 것이다. 단, 무작위 배정은 적격하지 않으나 부주의로 임상시험에 무작위 배정된 시험대상자는 임상시험 동안 어떠한 시험약도 투여 받지 않았다면 FAS 에서 제외될 것이다.
- 임상시험계획서 순응 집단 (PPS): PPS 는 FAS 시험대상자 중에서 적어도 두 주기의 복합화학요법을 완료하고 종양 평가를 받았으며 일차 유효성 평가에 영향을 주는 주요 임상시험계획서 이탈이 없는 모든 시험대상자로 구성될 것이다. PPS 제외 기준으로 사용될 주요 임상시험계획서 이탈은 사전에 정의될 것이다. PPS 는 치료 코드의 눈가림이 해제되기 전에 결정될 것이

결과 (도표화 자료 등)

인구학적정보

시험집단

Table 10-2. Summary of Subjects Discontinued by Treatment Group (Randomised Set)

Number of subjects	SB8 N = 379 n (%)	Avastin® N = 384 n (%)	Total N = 763 n (%)
Discontinued during induction treatment period	121 (31.9)	107 (27.9)	228 (29.9)
Reason for discontinuation			
Progressive disease	44 (11.6)	39 (10.2)	83 (10.9)
Adverse event	33 (8.7)	20 (5.2)	53 (6.9)
Death	19 (5.0)	23 (6.0)	42 (5.5)
Withdrawal by subject	10 (2.6)	12 (3.1)	22 (2.9)
Non-compliance with study treatment	5 (1.3)	4 (1.0)	9 (1.2)
Lost to follow-up	0 (0.0)	3 (0.8)	3 (0.4)
Other	10 (2.6)	6 (1.6)	16 (2.1)
Discontinued during maintenance treatment period	223 (58.8)	239 (62.2)	462 (60.6)
Reason for discontinuation			
Progressive disease	177 (46.7)	186 (48.4)	363 (47.6)
Adverse event	18 (4.7)	15 (3.9)	33 (4.3)
Death	9 (2.4)	12 (3.1)	21 (2.8)
Withdrawal by subject	8 (2.1)	7 (1.8)	15 (2.0)
Non-compliance with study treatment	0 (0.0)	5 (1.3)	5 (0.7)
Lost to follow-up	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
Other	11 (2.9)	12 (3.1)	23 (3.0)
Was ongoing at the time of end of study	35 (9.2)	38 (9.9)	73 (9.6)

- 두 군간 인구학적 특성들에 통계적으로 유의한 차이는 없다.

유효성

일차 평가변수: 24주까지의 best ORR

- 계획서 순응군(PPS)에서 best ORR을 보인 환자의 비율은 SB8 군에서 50.1%, EU아바스틴 군에서 44.8%였다. Best ORR 차이에 대한 95% 신뢰구간은 [- 2.2%, 12.9%]로, 사전에 정의된 동등성 범위[- 12.5%, 12.5%] 내에 포함되지 않았다.

Table 11-6. Primary Analysis of Difference in Best Overall Response Rate during Induction Treatment Period by 24 Weeks (Per-protocol Set)

Parameter	SB8 N = 337 n (%)	Avastin N = 328 n (%)
Best Overall Response Rate (Best ORR)		
CR+PR	169 (50.1)	147 (44.8)
Difference of Best ORR		
Difference (SB8-Avastin®)	5.3%	
95% CI	[-2.2%, 12.9%]	

- 전체 분석 군(FAS)에서 best ORR을 보인 환자의 비율은 SB8 군에서 47.6%, EU아바스틴 군에서 42.8%였다. Best ORR 비에 대한 90% 신뢰구간은 [0.975, 1.269]로, 사전에 정의된 동등성 범위[0.737, 1.357] 내에 포함되었다.

Table 11-5. Primary Analysis of Ratio in Best Overall Response Rate during Induction Treatment Period by 24 Weeks (Full Analysis Set)

Parameter	SB8 N = 379 n (%)	Avastin® N = 383 n (%)
Best Overall Response Rate (Best ORR)		
CR+PR	181 (47.6)	164 (42.8)
Ratio of Best ORR		
Ratio (SB8/Avastin®)	1.11	
90% CI	[0.975, 1.269][a]	

[민감도 분석]

- FAS군에 대한 best ORR의 차이는 4.8%이며, 차이의 95% 신뢰구간은 [-2.3%, 11.9%] 이였으며, 이는 사전에 정의된 동등성 범위[-12.5%, 12.5%] 내에 포함되었다. PPS군에 대한 best ORR비는 1.12이며 비의 90% 신뢰구간은 [0.978, 1.280] 이였으며, 이는 사전에 정의된 동등성 범위[0.737, 1.357] 내에 포함되었다.

Table 11-7. Analysis of Ratio and Difference in Best Overall Response Rate during Induction Treatment Period by 24 Weeks

Analysis Set	Treatment	n	(%)	Difference	95% CI
FAS	SB8 (N = 379)	181	(47.6)	4.8%	[-2.3%, 11.9%][a]
	Avastin® (N =383)	164	(42.8)		
Analysis Set	**Treatment**	**n**	**(%)**	**Ratio**	**90% CI**
PPS	SB8 (N = 337)	169	(50.1)	1.12	[0.978, 1.280][b]
	Avastin® (N = 328)	147	(44.8)		

[a] Represent the confidence interval was fully within the equivalence margin [-12.5%, 12.5%].
[b] Represent the confidence interval was fully within the equivalence margin [0.737, 1.357].

- 연령(< 70세, ≥ 70세), 성별 (남성, 여성)과 지역 (EU지역, non-EU지역), 치료 군을 공변량(covariates)으로 설정하고, 로그이항회귀모형(log-binomial regression model)을 이용하여 수행하였다.

- best ORR의 비에 대한 민감도 분석결과, FAS군과 PPS군에서 분석된 best ORR의 비는 모두 사전에 정의된 동등성 범위[0.737, 1.357] 내에 포함되었다.

Table 11-8. Sensitivity Analysis of Ratio in Best Overall Response Rate during Induction Treatment Period by 24 Weeks

Analysis Set	Treatment	n	(%)	Ratio	90% CI
FAS	SB8 (N = 379)	181	(47.6)	1.11	[0.977, 1.270][a]
	Avastin® (N = 383)	164	(42.8)		
PPS	SB8 (N = 337)	169	(50.1)	1.12	[0.977, 1.278][a]
	Avastin® (N = 328)	147	(44.8)		

- best ORR의 차이에 대한 민감도 분석결과, PPS군에서 분석된 best ORR의 차이는 사전에 정의된 동등성 범위[- 12.5%, 12.5%] 내에 포함되지 않았다.

Table 11-9. Sensitivity Analysis of Difference in Best Overall Response Rate during Induction Treatment Period by 24 Weeks

Analysis Set	Treatment	n	(%)	Difference	95% CI
FAS	SB8 (N = 379)	181	(47.6)	4.8%	[-2.2%, 11.9%][a]
	Avastin® (N = 383)	164	(42.8)		
PPS	SB8 (N = 337)	169	(50.1)	5.4%	[-2.2%, 12.9%]
	Avastin® (N = 328)	147	(44.8)		

<Investigator review>

SB8-G31-NSCLC Final CSR

Table 14.2-4.4.2 (Page 1 of 1)
Sensitivity Analysis of Difference in Best Overall Response Rate
during induction treatment period by 24 weeks (RECIST 1.1) - Investigator
Per-protocol Set

Parameter	SB8 N=337	Avastin N=328
Best Overall Response Rate (Best ORR)		
CR+PR [n(%)]†	159 (47.2%)	157 (47.9%)
95% CI within treatment group	[41.7%, 52.7%]	[42.3%, 53.4%]
Difference of Best ORR		
Difference (SB8 - Avastin)	-0.7%	
95% CI	[-8.3%, 6.9%]*	

SB8-G31-NSCLC Final CSR

Table 14.2-4.4.1 (Page 1 of 1)
Sensitivity Analysis of Difference in Best Overall Response Rate
during induction treatment period by 24 weeks (RECIST 1.1) - Investigator
Full Analysis Set

Missing Data Imputation Method: Multiple Imputation

Parameter	SB8 N=379	Avastin N=383
Best Overall Response Rate (Best ORR)		
CR+PR [n(%)]†	177 (46.8%)	193 (50.4%)
95% CI within treatment group	[41.7%, 52.0%]	[45.3%, 55.6%]
Difference of Best ORR		
Difference (SB8 - Avastin)	-3.6%	
95% CI	[-10.7%, 3.5%]*	

[하위군 분석]

- 1차 평가변수의 하위군 분석은 두 군 간에 유의한 차이가 없음을 보여주었다.

이차 평가변수

- **PFS, OS, DOR**: SB8과 EU아바스틴 간의 비교 유효성 비교평가는 PFS, OS, DOR을 이용하여 평가되었다. 임상시험 종료 시, follow-up 기간 중앙값은 15.2 개월(범위 0-24.4 개월)였다. SB8치료 군과 EU아바스틴 치료 군 간의 PFS와 OS 중앙값과 95% CI는 유사하였다. 초기 종양 반응을 보인 환자들에 대한 DOR은 양 군 간 유사하였다.

Table 11-10. Summary of Progression-free Survival and Overall Survival (Full Analysis Set)

	SB8 N = 379	Avastin® N = 383
Progression-free Survival		
Number of subjects with event, n (%)	251 (66.2)	256 (66.8)
Median PFS (months) [95% CI]	8.50 [7.40, 9.70]	7.90 [7.40, 9.50]
Overall Survival		
Number of subjects with events, n (%)	166 (43.8)	171 (44.6)
Median OS (months) [95% CI]	14.90 [13.30, 17.10]	15.80 [13.60, 17.10]

Table 11-12. Summary of Duration of Response (Month)

Analysis Set	Treatment	n (%)	Median	Mean	SD
FAS	SB8 (N = 379)	179 (47.2)	5.60	6.38	3.773
	Avastin® (N = 383)	164 (42.8)	5.85	6.79	4.117
PPS	SB8 (N = 337)	175 (51.9)	5.60	6.33	3.784
	Avastin® (N = 328)	159 (48.5)	5.90	6.81	4.177

탐색적 평가 변수:

- 11주 및 17주 유도 치료기간의 best ORR

표 20: 11 주 및 17 주 유도 치료기간의 최고 전체 반응률(Best ORR)차이 분석 (전체 분석 군, 계획서 순응 군) (임상 3 상 시험 SB8-G31-NSCLC)

Parameter		FAS		PPS	
		SB8 (N=379)	EU Avastin® (N=383)	SB8 (N=337)	EU Avastin® (N=328)
By 11 weeks	Best ORR, n (%)	107 (28.2%)	100 (26.2%)	99 (29.4%)	89 (27.1%)
	Difference [95% CI]	2.0% [−4.3%, 8.4%]		2.2% [−4.6%, 9.1%]	
By 17 weeks	Best ORR, n (%)	159 (42.1%)	152 (39.7%)	149 (44.2%)	137 (41.8%)
	Difference [95% CI]	2.4% [−4.6%, 9.3%]		2.4% [−5.1%, 10.0%]	

표 21: 11 주 및 17 주 유도 치료기간의 최고 전체 반응률(Best ORR) 비 분석 (전체 분석군, 계획서 순응 군) (임상 3 상 시험 SB8-G31-NSCLC)

Parameter		FAS		PPS	
		SB8 (N=379)	EU Avastin® (N=383)	SB8 (N=337)	EU Avastin® (N=328)
By 11 weeks	Best ORR, n (%)	107 (28.2%)	100 (26.2%)	99 (29.4%)	89 (27.1%)
	Ratio [90% CI]	1.08 [0.887, 1.311]		1.08 [0.883, 1.327]	
By 17 weeks	Best ORR, n (%)	159 (42.1%)	152 (39.7%)	149 (44.2%)	137 (41.8%)
	Ratio [90% CI]	1.06 [0.918, 1.223]		1.06 [0.914, 1.226]	

약동학

- PK: 주기 1부터 7에서 측정된 최저 혈중농도 및 최고 혈중 농도의 전체 평균값은 SB8치료 군과 EU아바스틴 치료군 간에 동등하였다.

- ADA: 주기 1부터 7에서 항 약물항체가 양성으로 보고된 환자 수와 비율은 SB8, EU 아바스틴에서 46/341 (13.5%), 34/337 (10.1%)이었다. 항 약물항체 양성으로 보고된 환자들 중 중화항체를 가진 환자의 수와 비율은 측정된 모든 시점에서 양 군 간 유사하였다.

안전성

<노출>

- 임상시험용 의약품 약물의 노출 기간은 SB8치료 군(34.26주)과 EU아바스틴 치료 군(35.26주)간 유사하였다. 유도치료기간 및 유지치료기간동안 평균 투여 주기는 SB8치료 군과 EU 아바스틴 치료 군 간 유사하였다(유도기: 각각 4.8주기, 유지기: 9.3주기 vs. 9.1주기).

- 임상시험-종료(EOS) 시점까지 각 주기의 임상시험용 의약품 투여용량 강도(dose intensity)는 SB8치료 군과 EU아바스틴 치료 군과 유사하였다. 유도치료기간 동안 실제 투여된 누적 용량은 SB8치료 군에서 5282.29 mg였고, EU아바스틴 치료 군에서 5268.55 mg 였다. 유지치료기간 동안 실제 투여된 누적 용량은 SB치료 군에서 10306.80 mg 였고, EU아바스틴 치료 군에서 9965.53 mg 였다.
- 유지치료기간 동안 적어도 1번의 임상시험용 의약품 투여 용량(dose delay)을 겪은 환자의 비율은 SB8치료 군에서 19.8% 였고, EU아바스틴 치료 군에서 24.2% 였다. 대다수 환자들의 용량 지연 사유는 이상반응 발생이었다(SB8치료 군 발생률10.6%, EU아바스틴 치료 군 발생률14.5%).

Table 12-4. Summary of Adverse Events (Safety Set)

Number of subjects experiencing	SB8 N = 378 n (%) E	Avastin® N = 380 n (%) E	Total N = 758 n (%) E
Adverse events	351 (92.9) 2955	352 (92.6) 2819	703 (92.7) 5774
TEAEs	348 (92.1) 2703	346 (91.1) 2581	694 (91.6) 5284
CTCAE Grade			
Grade 1	47 (12.4) 1470	57 (15.0) 1383	104 (13.7) 2853
Grade 2	127 (33.6) 883	134 (35.3) 862	261 (34.4) 1745
Grade 3	119 (31.5) 285	97 (25.5) 259	216 (28.5) 544
Grade 4	33 (8.7) 43	31 (8.2) 50	64 (8.4) 93
Grade 5	22 (5.8) 22	27 (7.1) 27	49 (6.5) 49
TEAE related to IP	160 (42.3) 628	177 (46.6) 651	337 (44.5) 1279
TEAE related to Paclitaxel	305 (80.7) 1492	297 (78.2) 1488	602 (79.4) 2980
TEAE related to Carboplatin	289 (76.5) 1312	283 (74.5) 1325	572 (75.5) 2637
TEAEs of special interest	31 (8.2) 39	20 (5.3) 30	51 (6.7) 69
Hypertension	29 (7.7) 37	16 (4.2) 22	45 (5.9) 59
Proteinuria	2 (0.5) 2	7 (1.8) 8	9 (1.2) 10
TEAEs leading to IP discontinuation	50 (13.2) 58	36 (9.5) 43	86 (11.3) 101
Drug related TEAE leading to IP discontinuation	4 (1.1) 4	1 (0.3) 1	5 (0.7) 5
TEAEs leading to Paclitaxel discontinuation	43 (11.4) 49	42 (11.1) 50	85 (11.2) 99
TEAEs leading to Carboplatin discontinuation	44 (11.6) 50	37 (9.7) 45	81 (10.7) 95
SAEs			
All SAEs	75 (19.8) 104	81 (21.3) 111	156 (20.6) 215
Serious TEAEs	75 (19.8) 104	81 (21.3) 111	156 (20.6) 215
SAE related to IP	16 (4.2) 20	23 (6.1) 27	39 (5.1) 47
Fatal TEAEs	22 (5.8) 22	27 (7.1) 27	49 (6.5) 49

<이상반응>

- **AE:** 가장 빈번히 발생한 TEAE는 탈모(SB8군 48.7%, EU아바스틴군48.2%), 빈혈(24.3%, 23.7%) 및 오심(19.6%, 21.1%)으로 모두 항암화학요법의 예견된 이상반응이다.

Table 12-5. Number (%) of Subjects with TEAEs and Number of Events by Preferred Term during the Overall Study Period in ≥ 5% of Subjects in Any Treatment Group (Safety Set)

Preferred term	SB8 N = 378 n (%) E	Avastin® N = 380 n (%) E	Total N = 758 n (%) E
Any TEAE with incidence ≥ 5% of subjects in any treatment group	328 (86.8) 1768	318 (83.7) 1741	646 (85.2) 3509
Alopecia	184 (48.7) 185	183 (48.2) 184	367 (48.4) 369
Anaemia	92 (24.3) 111	90 (23.7) 111	182 (24.0) 222
Nausea	74 (19.6) 177	80 (21.1) 225	154 (20.3) 402
Neutropenia	74 (19.6) 122	71 (18.7) 125	145 (19.1) 247
Thrombocytopenia	58 (15.3) 98	46 (12.1) 69	104 (13.7) 167
Asthenia	49 (13.0) 58	44 (11.6) 56	93 (12.3) 114
Arthralgia	46 (12.2) 117	46 (12.1) 92	92 (12.1) 209
Fatigue	46 (12.2) 56	48 (12.6) 60	94 (12.4) 116
Hypertension	46 (12.2) 62	36 (9.5) 46	82 (10.8) 108
Leukopenia	40 (10.6) 61	24 (6.3) 46	64 (8.4) 107
Neuropathy peripheral	38 (10.1) 39	54 (14.2) 59	92 (12.1) 98
Weight decreased	37 (9.8) 37	28 (7.4) 30	65 (8.6) 67
Decreased appetite	36 (9.5) 39	34 (8.9) 47	70 (9.2) 86
Aspartate aminotransferase increased	32 (8.5) 48	24 (6.3) 38	56 (7.4) 86
Paraesthesia	32 (8.5) 33	32 (8.4) 34	64 (8.4) 67
Diarrhoea	31 (8.2) 40	25 (6.6) 27	56 (7.4) 67
Alanine aminotransferase increased	29 (7.7) 47	30 (7.9) 42	59 (7.8) 89
Blood urea increased	28 (7.4) 50	18 (4.7) 37	46 (6.1) 87
Blood alkaline phosphatase increased	26 (6.9) 36	27 (7.1) 34	53 (7.0) 70
Headache	26 (6.9) 29	27 (7.1) 49	53 (7.0) 78
Dysphonia	24 (6.3) 26	16 (4.2) 16	40 (5.3) 42
Myalgia	24 (6.3) 37	35 (9.2) 57	59 (7.8) 94
Peripheral sensory neuropathy	24 (6.3) 25	35 (9.2) 36	59 (7.8) 61
Vomiting	24 (6.3) 32	22 (5.8) 26	46 (6.1) 58
Cough	23 (6.1) 25	20 (5.3) 21	43 (5.7) 46
Dyspnoea	22 (5.8) 22	30 (7.9) 31	52 (6.9) 53
Constipation	21 (5.6) 25	18 (4.7) 24	39 (5.1) 49
Epistaxis	20 (5.3) 28	14 (3.7) 16	34 (4.5) 44
Musculoskeletal pain	19 (5.0) 55	16 (4.2) 32	35 (4.6) 87
Platelet count decreased	18 (4.8) 22	19 (5.0) 31	37 (4.9) 53
Proteinuria	17 (4.5) 26	24 (6.3) 40	41 (5.4) 66

- **SAE:** 두 치료 군 간 유사하였다(SB8군 19.8%, EU아바스틴군 21.3%)
  주로, 빈혈(1.6%, 1.1%), 폐색전증(1.1%, 2.4%) 및 급사(1.1%, 1.6%)
- **사망**: 총 49 건(SB8군 22명, EU아바스틴군 27명)

- **시험약 중단으로 이어진 AEs**: 두 치료 군 간 유사하였다(SB8군 13.2%, EU아바스틴군 9.5%)
  주로, 무력증, 호흡곤란, 폐색전증

<관심 이상반응>

		• 고혈압(NCI-CTCAE v4.03 Grade 3 이상): Grade 3이상의 고혈압 발생률은 두 치료 군 간 유사하였다(SB8군 7.7%, EU아바스틴군 4.2%). • 단백뇨(dipstick test 에서 ≥ 2+ 단백뇨가 발생하고 24시간 요 단백 검사에서 소변의 단백질양이 1 g이상 혹은 단백/크레아티닌 비율이 1 g/g 이상): 단백뇨 군 간 발생률은 두 치료 군 간 유사하였다(SB8군 0.5%, EU아바스틴군 1.8%). • 점적주입관련: infusion-related reaction 발생률은 두 치료 군 간 유사하였다(SB8군 5.3%, 23건, EU아바스틴군 2.9%, 24건).
결론		
검토의견		**1. 유럽 TOC 제출** **2. 임상시험 디자인** ● 대조군: EU아바스틴주 ● 시험대상: 비편평 상피세포성 비소세포 폐암 환자. 개발 중인 모든 아바스틴 바이오시밀러가 동일한 대상으로 시험 중 ● 투여용량: 15 mg/kg, Q3W로, 허가사항과 동일함 ● 1차 평가변수: ORR. ORR은 동등생물의약품과 대조약의 항 종양 활성을 측정할 수 있는 민감한 평가 변수임 **3. 유효성** • **(MFDS, EMA)** PPS군에서 best ORR을 보인 환자의 비율은 SB8군에서 50.1%, EU아바스틴군에서 44.8%였고, Best ORR 차이에 대한 95% CI는 [‑2.2%, 12.9%]로, 사전에 정의된 동등성 범위[‑12.5%, 12.5%] 내에 포함되지 않았음 • **(USFDA)** FAS 군에서 best ORR을 보인 환자의 비율은 SB8군에서 47.6%, EU아바스틴군에서 42.8%였고, Best ORR 비에 대한 90% CI는 [0.975, 1.269]로, 사전에 정의된 동등성 범위[0.737, 1.357] 내에 포함되었음 • 3상 시험에서 1차 평가변수인 PPS군 best ORR 차이의 95% CI가 동등성 마진 중 상한치를 벗어나서 통계학적으로 동등성을 입증하지 못했음. 이에 대한 고찰자료를 제출 • PFS, OS, DOR은 SB8과 EU아바스틴 치료 군에서 유사하였음 • 동등성 margin 설정에 대한 근거는 임상시험승인시 검토됨 **4. 안전성** • SB8과 EU아바스틴의 안전성 프로파일은 완전히 동일하지는 않았지만, 임상적으로 의미이는 차이를 보이지 않고 유사하였음. 베바시주맙의 알려진 안전성 위험 외에 새롭거나 예상하지 못한 이상반응은 관찰되지 않음 **5. 면역원성** • ADA 양성으로 보고된 환자는 SB8, EU 아바스틴에서 46/341 (13.5%), 34/337 (10.1%)로 유사하였음

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 일차 유효성 평가 결과

✓ PPS군의 best ORR 차이는 5.3%였고, 95% 신뢰구간은[−2.2%, 12.9%]로 사전에 정의된 상한 범위 [−12.5%, 12.5%]를 초과하였다. 동시에, FAS군에서 best ORR의 차이는 4.8%로 95% 신뢰구간[−2.3%, 11.9%]은 동등성 범위에 완전히 포함되었다. 이 같은 결과를 토대로, PPS군 및 FAS군에서 SB8은 아바스틴보다 열등하지 않다는 것을 알 수 있으나, 계획서 순응 군에서 SB8의 잠재적 우월성은 논의되어야 하는 부분이다.

✓ SB8과 EU아바스틴의 best ORR 비는 동등성을 입증하였다; FAS군에서 best ORR 비에 대한 90% 신뢰구간은 [0.975, 1.269]로 사전에 정의된 범위 [0.737, 1.57]에 모두 포함되었다.

✓ 무진행 생존, 전체 생존, 반응기간은 SB8치료 군과 EU아바스틴 치료 군에서 유사하였다.

표 13: 24 주 유도 치료기간의 최고 전체 반응률(Best ORR) 차이에 대한 일차 유효성 분석 (RECIST v1.1) – 중앙 검토 자료(Central Review) (계획서 순응 군) (임상 3 상 시험 SB8-G31-NSCLC)

Parameter	SB8 N=337	EU Avastin® N=328
Best Overall Response Rate (Best ORR)		
CR+PR [n (%)][a]	169 (50.1%)	147 (44.8%)
Difference in Best ORR		
Difference (SB8 - EU Avastin®)	5.3%	
95% CI	[−2.2%, 12.9%]	

표 14: 24 주 유도 치료기간의 최고 전체 반응률(Best ORR) 비에 대한 일차 유효성 분석 (RECIST v1.1) – 중앙 검토 자료(Central Review) (전체 분석 군) (임상 3 상 시험 SB8-G31-NSCLC)

Parameter	SB8 N=379	EU Avastin® N=383
Best Overall Response Rate (Best ORR)		
CR+PR [n (%)][a]	181 (47.6%)	164 (42.8%)
Ratio of Best ORR		
Ratio (SB8/EU Avastin®)	1.11	
90% CI	[0.975, 1.269]	

- SB8 군과 EU아바스틴 군의 baseline 정보는 일차 유효성 결과에 끼친 영향을 평가하기 위해 비교되었다. 전체적 인구학적 특성 및 기저질환 특성은 두 치료 군에서 유사하였고, 임상적으로 관련된 차이는 없었다. 일차 유효성 결과의 견고성을 입증하기 위해 이항회귀모형(binomial regression model)을 이용하여 사전에 지정된 민감도 분석을 수행하였다. 계획서 순응 군과 전체 분석 군에서, 연령(< 70세, ≥ 70세), 성별(남성, 여성)과 지역(EU지역, non-EU지역)을 공변량(covariates)으로 조정하고 수행된 best ORR의 차이에 대한 분석결과는 일차 유효성 분석 결과와 일치하였다.

- 당사는 생존에 유의한 예후인자들(prognostic factors)을 확인하였고, 이같은 인자(들)이 일차 유효성결과에 끼친 영향을 평가하였다. 전이위치(site of metastases)와 림프절전이(lymph node involvement)는 진행성 비소세포폐암 치료결과를 예측하는데 있어 중요한 역할을 한다고 보고되었다. 예후인자들 중, 원격전이 하위분류(subcategory of distant metastasis, M)는 독립적 중앙검토자가 검토한 baseline 유효성 data set을 이용하여

AJCC 7판 TNM 암병기 분류법에 따라 당사에 의해 분류되었다. 원격전이 하위분류(M0: 원격전이 없음; M1a: 늑막결절이나 늑막흉수의 종양에 반대쪽 폐엽 내부에 각각의 종양결절; M1b: 원격전이)에 의해 조정된 best ORR ad-hoc 민감도 분석은 조정된 차이가 4.7%였고, 양측 95% CI[−2.9%, 12.2%]는 사전에 정의된 동등성 범위[−12.5%, 12.5%]에 포함되었다. 따라서, 최고반응률에서 관찰된 차이는 적어도 부분적으로 **원격전이 하위분류**에 의해 설명된다.

- ORR은 임상적 유익성(benefit) 을 평가하기 위한 대리 지표이기 때문에, SB8과 EU아바스틴 간의 관찰된 best ORR 차이의 임상적 연관성은 SB8과 EU아바스틴의 생존율과 안전성 프로파일과 함께 평가되어야 한다. 다음과 같은 결과로 PPS군에서만 관찰된 SB8과 EU아바스틴 간의 best ORR의 차이는 유효성과 안전성 측면에서 임상적 의미 있는 차이로 연결되지 않았다.

- **생존율:** PFS와 OS의 분석은 SB8과 EU아바스틴 간 생존율이 유사함을 보였다(PFS의 HR: 1.01 [95% CI: 0.84, 1.22]; OS의 HR: 1.08 [95% CI: 0.86, 1.35]).
- **안전성 프로파일:** PPS군에서 양 군 간의 best ORR의 약간의 차이는 SB8 치료 군에서 증가된 이상반응(AE)과 새로운 안전성 신호의 검출로 이어지지 않았다. 시험 종료 시까지의 SB8과 EU아바스틴의 안전성 프로파일은 유사하였다.

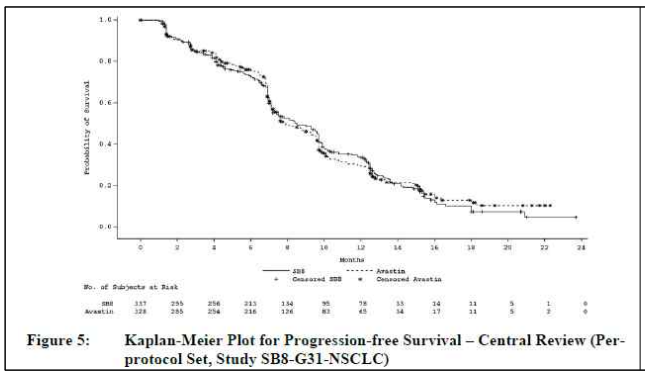


Figure 5: Kaplan-Meier Plot for Progression-free Survival – Central Review (Per-protocol Set, Study SB8-G31-NSCLC)

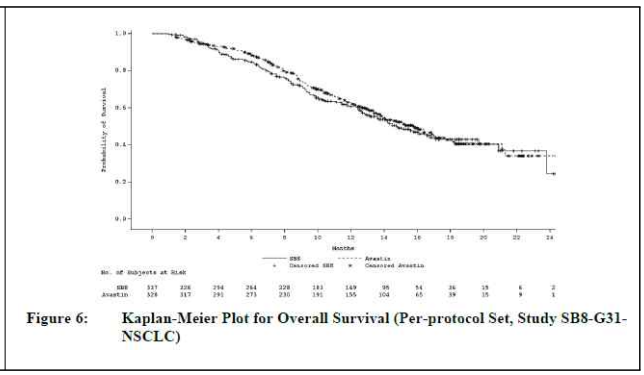
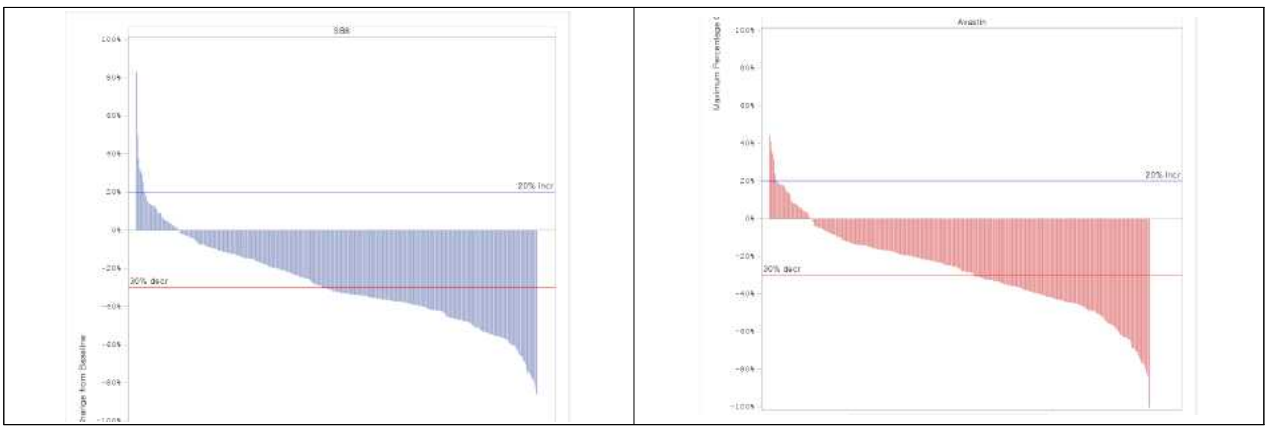


Figure 6: Kaplan-Meier Plot for Overall Survival (Per-protocol Set, Study SB8-G31-NSCLC)

- SB8과 EU아바스틴 간의 임상적 유효성의 동등성을 지지하는 추가 분석

- **종양 부하(Tumor burden)의 변화**: 최근 발표되는 연구들은 종양반응의 범주형 측정 방법 외에도 종양 부하의 백분율 변화 등 종양 반응의 정량적 평가 또한 치료의 효과를 이해하는데 용이하다고 보고되었다. 유럽의 약품청 가이드라인(EMA/CHMP/BMWP/403543/2010)은 ORR 등 대리결과변수가 비교 임상시험의 일차 유효성 평가 변수로 사용될 시 기저선 대비 종양 부하의 백분율 변화량을 탐색하는 것이 의미 있다고 시사하였다. 따라서 당사는 종양 부하 변화 값을 연속형 변수로 이용하여 SB8과 EU아바스틴 치료 군 간의 종양 부하 변화를 평가하였으며, 워터폴 플롯(waterfall plot)을 이용하여 환자 개개인의 종양 부하 변화를 나타냈다. 24주의 유도치료기간의 환자 개개인의 종양 반응평가 데이터를 요약한 워터폴 플롯(그림 4)은 SB8치료 군과 EU아바스틴 치료 군 간의 전반적 종양 부하변화가 유사함을 보여주었다. 24주 항암화학요법기간의 baseline 대비 종양 부하의 최대 백분율 변화에 대한 평균값은 SB8치료 군에서 −27.8% 였고, EU아바스틴 치료 군에서 −27.3% 였다. 두 치료 군 간의 차이는 0.6%였고, 95%신뢰구간은 [−4.18%, 2.99%]로 귀무가설을 기각하지 않았다.



- 동등성은 품질, 비임상, 임상 약동학, 임상 유효성, 안전성, 면역원성 측면의 종합적 근거를 바탕으로 반드시 결정 되어야 한다. 따라서, 당사는 제품 측면에서의 미세한 차이가 임상 결과에 영향을 주었는지를 조사하였다. 그 결과 SB8은 EU아바스틴과 모든 개발 단계에서 상당히 유사함을 알 수 있었다.

- 결론적으로, 품질, 비임상, 임상 약동학, 임상 유효성, 안전성, 면역원성 측면의 철저한 조사를 통하여 당사는 두 제품 측면에서의 미세한 차이가 임상 결과와 연관 되었다는 어떠한 근거도 찾을 수 없었다. 또한, totality of the evidence 기반의 동등성 평가 측면에서 SB8이 EU아바스틴과 상당히 유사하다는 것을 확인하였다. 따라서, 사전 정의된 동등성 범위를 상한선에서 다소 벗어난 PPS군에서 관찰된 best ORR의 차이는 두 제품 간의 고유한 차이보다는 우연히 발생된 것으로 사료되었고, 따라서, SB8 과 EU아바스틴간에 임상적으로 의미 있는 차이는 없다고 결론 내렸다.

(보완자료) EMA, MFDS 기준에서 일차유효성 평가변수의 분석결과 동등성 분석에 대한 고찰자료

1) 품질 측면

① 구조·물리 화학적 특성

조사된 구조적, 물리 화학적 특성을 통한 품질 평가 결과에 따라, 당사는 SB8 과 EU 아바스틴®의 유효성 측면에 영향을 미칠 수 있는 미세한 차이의 증거를 품질 측면에서 발견하지 못하였습니다.

② 생물학적 특성

당사는 SB8 과 EU 아바스틴®의 유효성, 안전성 측면에 영향을 미칠 수 있는 미세한 차이의 증거를 생물학적 특성 측면에서 발견하지 못 하였습니다.

③ 임상 3 상 시험에 사용된 임상 시험 의약품의 품질 모니터링

임상 결과에 대한 임상 시험 의약품 품질의 잠재적 영향을 조사하기 위해, 임상 3 상 시험에 쓰인 SB8 배치와 EU 아바스틴®의 로트를 최신의 분석 방법으로 분석하였습니다. 임상 3 상 시험에 사용된 SB8 배치와 EU 아바스틴® 로트에서 주목할 만한 차이가 관찰되지 않았고, 모든 유효성과 약동학과 관련된 핵심 품질 특성의 결과는 동등성 마진 안에 포함되었습니다.

④ 일차 유효성 평가 변수의 핵심 품질 특성 영향 평가를 위한 민감도 분석

SB8 개발에 평가된 품질 특성 중에, 베바시주맙의 유효성에 관련 있는 품질 특성(HUVEC 증식 억제, VEGF-A 165 결합, VEGF 중성화, 단백질 농도, FcRn 결합)이 공변량이 평가대상으로 선택되었습니다. 선택된 품질 특성과 치료 제품과 각 품질 특성의 상호 작용은 유의하지 않았습니다(p- value> 0.05).

2) 임상 시험 측면

① 베이스라인 특성

전체적 인구학적 특성 및 기저질환 특성은 두 치료군에서 모두 유사하였고, 임상적으로 관련된 차이는 없었습니다.

일차 유효성 결과의 강건성을 입증하기 위해 사전에 계획된 민감도 분석을 수행하였습니다. 계획서 순응군과 전체 분석군에서, 공변량으로 치료 의약품(SB8, EU 아바스틴), 연령(<70 세, ≥ 70 세), 성별(남성, 여성)과 지역(EU 지역, non-EU 지역)으로 설정하여 이항모형(binomial model), 로그이항모형(log binomial model)을 각각 이용한 best ORR 의 차이(difference) 및 비(ratio)에 대한 민감도 분석결과는 일차 유효성 분석 결과와 일치하였습니다.

일차 유효성 평가 변수에서 동등성 마진의 상한을 근소하게 벗어난 차이는 두 치료군간 환자의 기저선 특성에 기인하지 않음을 알 수 있었습니다.

② 임상시험용의약품 및 비-임상시험용의약품 노출 기간(Duration of Exposure)

임상 3 상 시험의 전체 분석군, 계획서 순응군에서 유도치료 기간/유지치료 기간/임상시험 기간 동안의 임상시험용의약품(IP) 평균 노출 기간은 양군간에 유사하였습니다.

임상 3 상 시험의 전체 분석군, 계획서 순응군에서 비-임상 시험용 의약품(Non-investigational Product, Non-IP; 파클리탁셀, 카보플라틴)의 평균 노출 기간은 두 치료군간 유사하였습니다.

3) 통계적 고찰

① FAS군에서의 24 주 유도치료 기간의 Best ORR 차이

전체 분석군에서의 24 주 유도치료 기간의 best ORR 분석 시 임상시험계획서에 따라 당사는 일차유효성 평가변수(best ORR)가 없는 환자들에 한에서만 결측치로 간주하고, 이 중 이상반응 혹은 질병진행으로 인해 연구를 중단한 환자에 대해서 비반응자(nonresponder) 로 처리, 이 외 사유를 가진 환자들의 결측치에 대해 다중대체법을 사용하여 처리하였습니다.

계획서 순응군에서는 결측치에 대해 별도 대체 없이 분석을 수행하였습니다.

표 6: 24 주 유도치료기간의 Best ORR 에 대한 결측 값 (전체 분석군, 임상 3 상 시험 SB8-G31-NSCLC)

	SB8 N=379		EU Avastin® N=383		Total N=762	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Missing Data in Primary Efficacy Analysis	28	(7.4)	33	(8.6)	61	(8.0)
Non-responder imputation	10	(2.6)	5	(1.3)	15	(2.0)
Primary reason for treatment discontinuation: Adverse Event	9	(2.4)	4	(1.0)	13	(1.7)
Primary reason for treatment discontinuation: Progressive Disease	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
Multiple imputation	18	(4.7)	28	(7.3)	46	(6.0)

N = number of patients in the Full Analysis Set (FAS); n = number of patients
Percentages were based on the number of patients in the FAS.
In the primary efficacy analysis for the FAS, missing data were imputed according to the Clinical Study Protocol SB8-G31-NSCLC.

전체 분석군에서의 24 주 유도치료기간의 best ORR 차이는 4.8%였으며, 이에 해당하는 95% 신뢰구간은 [−2.3%, 11.9%]로, 사전 정의된 동등성 마진 [−12.5%, 12.5%] 내에 완전히 포함되었습니다.

표 7: 24 주 유도치료기간의 Best ORR 차이 (RECIST1.1) – 중앙검토 (전체 분석군, 임상 3 상 시험 SB8-G31-NSCLC)

Parameter	SB8 N = 379	EU Avastin® N = 383
	n (%)	n (%)
Best Overall Response Rate (Best ORR)		
CR+PR [n(%)][a]	181 (47.6)	164 (42.8)
Difference of Best ORR		
Difference (SB8 – EU Avastin®)	4.8%	
95% CI	[−2.3%, 11.9%][b]	

CI = confidence interval; CR = complete response; N = number of patients in the full analysis set; n = number of patients; ORR = overall response rate; PR = partial response;
Percentages were based on the number of patients in the FAS.
[a] The best ORR was defined as the proportion of subjects whose best overall response was either complete response (CR) or partial response (PR) according to RECIST v1.1 during the induction treatment period by 24 weeks.
[b] Represent the confidence interval was fully within the equivalence margin [–12.5%, 12.5%].

② 보수적인 결측치 대체법에 따른 24 주 유도치료 기간의 Best ORR 차이

당사는 유럽 EMA 의 요청에 따라 결측치 대체 방법을 좀 더 보수적으로 접근하여 24 주 유도치료 기간의 best ORR 차이에 대한 민감도 분석을 수행하였습니다. 일차유효성 평가변수(best ORR)의 평가 여부와 관계없이, 유도치료 기간 중 연구를 중단한 모든 환자들에 대해 결측치로 간주하고 이 중, 사망과 질병진행으로 인해 연구를 중단한 환자는 추후 질병의 특성상 반응(CR 혹은 PR)을 보이기 불가능하기에 비반응자(non-responder)로 대체하였습니다. 이외의 사유로 연구를 중단한 환자들의 치료 효과는 예단할 수 없기 때문에 다중대체법을 사용하여 결측치를 처리하였습니다.

표 8: 24 주 유도치료기간의 Best ORR 에 대한 결측 값 (계획서 순응군, 임상 3 상 시험 SB8-G31-NSCLC) (*Ad-hoc* 분석)

	SB8 N=337		EU Avastin® N=328		Total N=665	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Missing values of Best ORR by 24 weeks of induction period	98	(29.1)	82	(25.0)	180	(27.1)
Non-responder imputation	54	(16.0)	50	(15.2)	104	(15.6)
Primary reason for treatment discontinuation: Death	13	(3.9)	13	(4.0)	26	(3.9)
Primary reason for treatment discontinuation: Progressive Disease	41	(12.2)	37	(11.3)	78	(11.7)
Multiple imputation	44	(13.1)	32	(9.8)	76	(11.4)

N = number of patients in the Per-protocol Set (PPS); n = number of patients.
Percentages were based on the number of patients in the PPS.
Patients who discontinued during induction treatment period were considered as missing values in the best ORR by 24 weeks of induction period.

계획서 순응군내 180 명 환자의 결측치 대체 후, 24 주 유도치료 기간의 best ORR 차이는 3.5% 였으며, 이에 해당하는 95% 신뢰구간은[−4.1%, 11.1%]로, 사전 정의된 동등성 마진 [−12.5%, 12.5%] 내에 완전히 포함되었습니다.

표 9: 24 주 유도치료기간의 Best ORR 에 대한 차이 (RECIST 1.1) 중앙검토 – 보수적인 결측치 대체법 사용 (계획서 순응군, 임상 3 상 시험 SB8-G31-NSCLC) (*Ad-hoc* 분석)

Parameter	SB8 N=337	EU Avastin® N=328
Best Overall Response Rate (Best ORR)		
CR+PR [n(%)][a]	161 (47.8%)	145 (44.3%)
Difference of Best ORR		
Difference (SB8 – EU Avastin®)	3.5%	
95% CI	[−4.1%, 11.1%][b]	

CI = confidence interval; CR = complete response; N = number of patients in the Per-protocol Set (PPS); n = number of patients; ORR = overall response rate; PR = partial response
[a] The best ORR was defined as the proportion of subjects whose best overall response was either complete response (CR) or partial response (PR) according to RECIST v1.1 during the induction treatment period by 24 weeks.
[b] Represent the confidence interval was fully within the equivalence margin [–12.5%, 12.5%].

표 10: 24 주 유도치료기간의 Best ORR 에 대한 결측 값 (전체 분석군, 임상 3 상 시험 SB8-G31-NSCLC) (*Ad-hoc* 분석)

	SB8 N=379		EU Avastin® N=383		Total N=762	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Missing values of Best ORR by 24 weeks of induction period[a]	121	(31.9)	107	(27.9)	228	(29.9)
Non-responder imputation	63	(16.6)	62	(16.2)	125	(16.4)
Primary reason for treatment discontinuation: Death	19	(5.0)	23	(6.0)	42	(5.5)
Primary reason for treatment discontinuation: Progressive Disease	44	(11.6)	39	(10.2)	83	(10.9)
Multiple imputation	58	(15.3)	45	(11.7)	103	(13.5)

N = number of patients in the Full Analysis Set (FAS); n = number of patients.
Percentages were based on the number of patients in the FAS.
[a] Patients who discontinued during induction treatment period were considered as missing values in the best ORR by 24 weeks in induction period. One patient had missing value in the best ORR by 24 weeks in induction period since assessment did not belong to the induction period.

전체 분석군내 228 명 환자의 결측치 대체 후, 24 주 유도치료 기간의 best ORR 차이는 4.7%였으며, 이에 해당하는 95% 신뢰구간은 [−2.3%, 11.7%]로, 계획서 순응군에서 보인 결과와 같이 사전 정의된 동등성 마진 [−12.5%, 12.5%] 내에 완전히 포함되었습니다.

표 11: 24 주 유도치료기간의 Best ORR 에 대한 차이 (RECIST 1.1) 중앙 검토 – 보수적인 결측치 대체법 사용 (전체 분석군, 임상 3 상 시험 SB8-G31-NSCLC) (*Ad-hoc* 분석)

Parameter	SB8 N=379	EU Avastin® N=383
Best Overall Response Rate (Best ORR)		
CR+PR [n(%)][a]	168 (44.3%)	151 (39.6%)
Difference of Best ORR		
Difference (SB8 – EU Avastin®)	4.7%	
95% CI	[−2.3%, 11.7%][b]	

CI = confidence interval; CR = complete response; N = number of patients in the Full Analysis Set (FAS); n = number of patients; ORR = overall response rate; PR = partial response
[a] The best ORR was defined as the proportion of patients whose best overall response was either complete response (CR) or partial response (PR) according to RECIST v1.1 during the induction treatment period by 24 weeks.
[b] Represent the confidence interval was fully within the equivalence margin [–12.5%, 12.5%].

③ 병용투여 및 단일투여 여부와 관계없이 주기 6 에서의 전체 반응률 차이

EMA 는 SB8 임상개발계획을 위한 사전상담에서 비소세포 폐암 환자 대상으로 수행된 임상 3 상 시험(SB8-G31-NSCLC)의 일차변수를 특정 시점에서의 전체 반응률(ORR at specific timepoint)로 권고하였습니다. 또한, 약효의 누적반응에 의한 약물 효과가 위장되는 것보다 특정 시점에서의 유효성 비교 평가가 약물 간의 차이점을 평가하기에는 더 적절하다고 권고하였습니다.

주기 6에서 전체반응률이 없는 환자는 모두 결측치로 간주하였습니다. 이 중, 사망과 질병진행으로 인해 연구를 중단한 환자의 결측치는 비반응자 대체법(non-responder imputation)으로 처리하였고, 이외의 사유로 연구를 중단한 환자의 결측치는 다중대체법(multiple imputation)을 사용하여 처리하였습니다.
계획서 순응군에서 주기 6 에서의 ORR 이 결측인 환자는 총 160 명입니다. 이 중, 사망과 질병진행으로 인해 연구를 중단한 환자 87 명의 결측치는 비반응자 대체법(non-responder imputation)을 사용하여 처리하였고, 이외 사유로 연구를 중단한 73 명의 환자는 다중대체법을 사용하여 처리하였습니다.

표 12: 주기 6 에서의 ORR 에 대한 결측 값 (계획서 순응군, 임상 3 상 시험 SB8-G31-NSCLC) (*Ad-hoc* 분석)

	SB8 N=337		EU Avastin® N=328		Total N=665	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Missing values of ORR at Cycle 6 regardless of study period	86	(25.5)	74	(22.6)	160	(24.1)
Non-responder imputation	43	(12.8)	44	(13.4)	87	(13.1)
Primary reason for treatment discontinuation: Death	12	(3.6)	13	(4.0)	25	(3.8)
Primary reason for treatment discontinuation: Progressive Disease	31	(9.2)	31	(9.5)	62	(9.3)
Multiple imputation	43	(12.8)	30	(9.1)	73	(11.0)

N = number of patients in the Per-protocol Set (PPS); n = number of patients; ORR = overall response rate
Percentages were based on the number of patients in the PPS.
Patients without overall response at Cycle 6 regardless of the study period were treated as missing values in the ORR at Cycle 6 regardless of the study period.

계획서 순응군 내 160 명 환자의 결측치 대체 후, 6 주기에서의 전체 반응률 차이는 4.8%였으며, 이에 해당하는 95% 신뢰구간은[−2.8%, 12.3%]로, 사전 정의된 동등성 마진[-12.5%, 12.5%] 내에 완전히 포함되었습니다.

표 13: 병용투여 및 단일투여 여부와 관계없이 주기 6 에서의 ORR 차이 (RECIST 1.1) – 중앙검토 (계획서 순응군, Study SB8-G31-NSCLC) (*Ad-hoc* 분석)

Parameter	SB8 N=337	EU Avastin® N=328
ORR at Cycle 6 regardless of study period		
CR+PR [n(%)][a]	152 (45.0%)	132 (40.3%)
Difference of ORR		
Difference (SB8 – Avastin®)	4.8%	
95% CI	[–2.8%, 12.3%][b]	

CI = confidence interval; CR = complete response; N = number of patients in the Per-protocol Set (PPS); n = number of patients; ORR = overall response rate; PR = partial response
Percentages were based on the number of patients in the PPS.
[a] The ORR at Cycle 6 was defined as the proportion of patients whose overall response was either CR or PR according to RECIST v1.1 at Cycle 6.
[b] Represent the confidence interval was fully within the equivalence margin [–12.5%, 12.5%].

전체 분석군 내 107 명 환자의 결측치 대체 후, 주기 6 에서의 전체 반응률을 달성한 환자의 비율은 SB8 및 EU 아바스틴® 치료군에서 각각 41.3%(157/379) 및 36.4%(139/383)였습니다. 6 주기에서의 ORR 차이는 4.9%였으며, 이에 해당하는 95% 신뢰구간은 [-2.0%, 11.9%]로, 사전 정의된 동등성 마진[-12.5%, 12.5%] 내에 완전히 포함되었습니다.

EMA 는 유도치료 혹은 유지치료 기간과 관계없이 주기 6 에서의 SB8 과 EU 아바스틴® 간의 ORR 차이는 치료정책 추정치(treatment policy estimand)로 해석될 수 있으며, 실제 의료 행위(medical practice)에서의 치료 결과를 더 잘 반영한다고 판단하여, 이 분석 결과에 중점을 두어 동등성 평가를 했습니다. 또한, 해당 분석 결과는 의약품규제조화위원회(International Council of Harmonization; ICH)가이드라인 E9 임상시험의 통계적 원칙 용어('배정된 대로 분석' 원칙)에 기술된 비교를 잘 반영합니다(Aybintio® EPAR).
EMA 는 위 당사가 제시한 추가분석 결과를 토대로, SB8 에 대한 유럽 평가 보고서(European Public Assessment Report, EPAR)에서 SB8 과 EU 아바스틴® 간의 임상 유효성에 대한 동등성에 대해 다음과 같이 결론지었습니다.

2.5.4. Conclusions on the clinical efficacy

"The difference in (best) ORR seems to slightly favour SB8 with an upper bound of the 95% CI arou 13% in the induction period.

Nevertheless, the analysis for the difference in ORR at Cycle 6 regardless of study period for the PP resulted in an upper bound of 12.3%. This endpoint could be interpreted as a treatment policy estiman and better reflect the outcome in clinical practice after 6 cycles, as it ignores a change of the treatmer period (induction/maintenance) within the observation period of the primary endpoint of 24 weeks, i.e. concurrent chemotherapy was still applied. As patients will change to the maintenance period prior to 2 weeks also in clinical practice, it reflects the comparison described in the ICH E9 Glossary (Intention t Treat Principle) as the effect of a treatment policy. Moreover, further efficacy endpoints as PFS, OS, DO and change in tumour burden were similar. Further analyses evaluating the robustness of the study da were performed including ad-hoc sensitivity analyses after adjusting the covariates (e.g. tumour burden a number of Cycles for IP and non-IP), best ORR based on the data from Investigator's review or differer assessment time points (e.g. by Week 11 and Week 17), and ORR at Cycle 2, Cycle 4 and Cycle (regardless of study period). All of these analyses results showed that the treatment effect of SB8 and E Avastin was largely comparable."

Based on the totality of data, comparability on efficacy level can be concluded."

④ FDA 기준에서의 일차평가 변수(24 주 유도치료기간의 Best ORR 비)에 대한 민감도 분석 결과

전체 분석군에서 일차 유효성 평가변수(best ORR)가 없는 환자 61 명의 결측치에 대해 대체법 없이(no imputation) 분석한 결과 및 61 명 환자의 결측치를 모두 비반응(non-response)으로 처리하여 분석한 결과, 24 주 유도치료 기간의 best ORR 비의 90% 신뢰구간은 사전 정의된 동등성 마진인 [0.737, 1.357] 내에 완전히 포함되었습니다.

표 17: 24 주 유도치료기간 동안 Best ORR 비 (RECIST 1.1) –중앙 검토– No imputation (전체 분석군, 임상 3 상 시험 SB8-G31-NSCLC) (*Ad-hoc* 분석)

Parameter	SB8 N = 379	EU Avastin® N = 383
Best Overall Response Rate (Best ORR)		
n*	351	350
CR+PR [n (%)]	172 (49.0%)	152 (43.4%)
Ratio of Best ORR		
Ratio (SB8/EU Avastin®)	1.13	
90% CI	[0.986, 1.291]	

표 18: 24 주 유도치료기간 동안 Best ORR 비 (RECIST 1.1) –중앙 검토– 무반응자 대체방법(non-responder imputation) (전체 분석군, 임상 3 상 시험 SB8-G31-NSCLC) (*Ad-hoc* 분석)

Parameter	SB8 N = 379	EU Avastin® N = 383
Best Overall Response Rate (Best ORR)		
CR+PR [n (%)]	172 (45.4%)	152 (39.7%)
Ratio of Best ORR		
Ratio (SB8/EU Avastin®)	1.14	
90% CI	[0.995, 1.314]	

4) BEST ORR 차이의 임상적 연관성

① Best ORR 차이에 대한 사전 정의된 동등성 마진의 임상적 연관성

당사는 일차 유효성 평가에서 best ORR 차이에 대한 95%신뢰구간이 동등성 마진 상한을 근소하게 벗어난 차

이(0.4%)가 임상적으로 유의미한 것인지 사전에 정의된 동등성 마진[−12.5%, 12.5%]에 대해 추가적으로 평가하였습니다.

best ORR 차이에 대한 동등성 마진 [−12.5%, 12.5%]의 임상적 연관성을 PFS 와 best ORR 에 대한 가중 회귀 분석(weight least square [WLS] regression analysis)을 사용하여 평가하였습니다. 이 분석은 비소세포폐암의 12 가지 연구 및 비소세포폐암 환자 대상으로 진행된 아바스틴® 임상 2 상/3 상 연구 4 개를 기반하여 수행되었습니다[Blumenthal et al., 2015; Botrel et al., 2011]. 가중 회귀 분석은 각 연구에서의 best ORR 과 동일하게 간주되는 특정 기간 동안의 객관적 반응률을 로그변환하여 독립변수(independent variable)로, PFS 중앙값을 종속변수(dependent variable), 각 연구의 치료군의 샘플 크기를 가중치로 설정하여 분석을 수행하였습니다. 16 개 관측치의 데이터 세트를 기반으로 수행한 WLS 회귀 분석 산점도(scatter plot)를 그림 1 에 제시하였습니다. 16 개의 관측치를 사용한 WLS 회귀 분석은 사전 정의된 12.5% 마진이 2.88 개월 PFS 로 추정되었고, 13.0% 마진이 3.01 개월 PFS 로 추정되었습니다(그림 1).

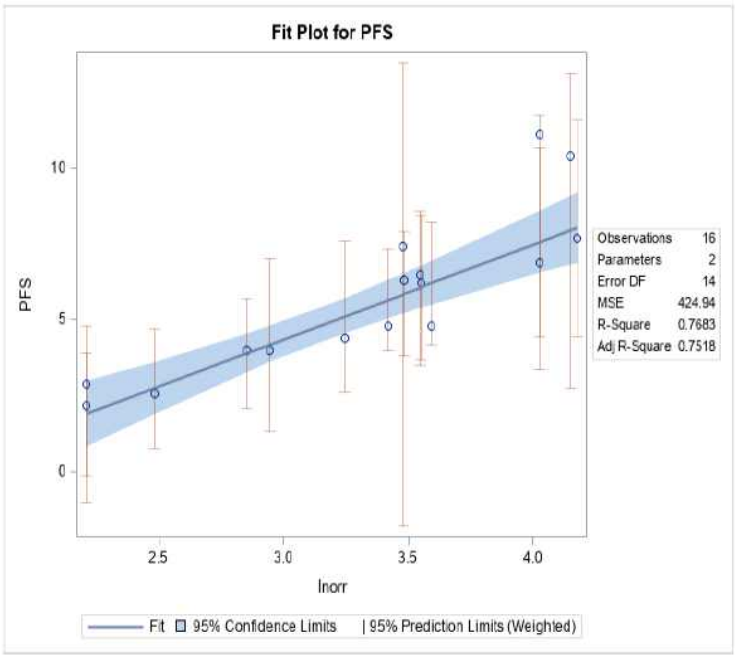


그림 1: 가중 선형 회귀 분석에서의 산점도(16 개 관측치의 데이터 세트를 이용한 *Ad-hoc* 분석)

FDA 와 미국 임상종약학회(American Society of Clinical Oncology, ASCO)는 2003 공개워크숍에서 진행성 비소세포폐암에서 새로운 치료로 최소 3 개월 이상의 PFS 개선이 신약 승인의 유효성을 평가하기에 적절하다고 판단하였습니다. 따라서, 비소세포폐암 환자 대상으로 진행한 SB8 임상 3 상 시험에서 13% 동등성 마진 내에 들어온 SB8 과 EU 아바스틴® 간의 best ORR 차이는 임상적으로 유의하지 않다고 사료됩니다.

② 무진행 생존(Progression-free Survival) 및 전체 생존(Overall Survival) 결과

ORR 의 증가가 임상적 또는 생존적 유익성으로 직접적으로 이어지지 않기 때문에, ORR 단독으로 약물의 임상적 유익성을 평가하기에는 제한점이 있습니다. 따라서, ORR 과 PFS/OS 와의 관계 및 각 평가 변수에 내재된 측정치에 기반하여, SB8 과 EU 아바스틴® 간의 관찰된 best ORR 의 차이의 임상적 연관성은 임상 3 상 시험(Study SB8-G31-NSCLC)에서의 PFS, OS 결과와 함께 평가되어야 합니다.

두 치료군에서 PFS 의 위험비(Hazard ratio)와 이에 해당하는 95% 신뢰구간은 1.01 [0.84, 1.22]이었고, 이는 PFS 가 양군간 유사함을 나타냅니다.

두 치료군에서 OS 의 위험비(Hazard ratio)와 이에 해당하는 95% 신뢰 기간은 1.08 [0.86, 1.35]이었고, 이는 OS 가 양군간 유사함을 나타냅니다.

③ 종양부하의 변화

두 치료군에서 유사한 전반적 종양 부하의 감소되었고, 이는 종양 부하 관점에서 범주형 변수(ORR) 또는 연속형 변수(기저선 대비 종양 부하의 변화)로 측정하였을 시 모두 SB8 과 EU 아바스틴®의 치료 유효성이 차이가

없음을 보여주었습니다.

④ 11 주 및 17 주 유도치료 기간 동안 관찰된 best ORR 결과

투여 초기의 유효성 평가를 위해 수행된 탐색적 유효성 평가 변수들(11 주와 17 주 동안의 병용투여기간 중 발생된 ORR)은 일차 유효성 분석방법과 동일하게 계획서 순응군 및 전체 분석군에서 분석되었습니다.

표 23: 11 주 및 17 주 유도 치료기간의 Best ORR 차이 분석 (RECIST 1.1) – 중앙 검토 (전체 분석군, 계획서 순응군) (임상 3 상 시험 SB8-G31-NSCLC)

Parameter		FAS		PPS	
		SB8 (N=379)	EU Avastin® (N=383)	SB8 (N=337)	EU Avastin® (N=328)
By 11 weeks	Best ORR, n (%)	107 (28.2%)	100 (26.2%)	99 (29.4%)	89 (27.1%)
	Difference [95% CI]	2.0% [−4.3%, 8.4%]		2.2% [−4.6%, 9.1%]	
By 17 weeks	Best ORR, n (%)	159 (42.1%)	152 (39.7%)	149 (44.2%)	137 (41.8%)
	Difference [95% CI]	2.4% [−4.6%, 9.3%]		2.4% [−5.1%, 10.0%]	

⑤ 안전성 프로파일

안전성 분석 결과, TEAE 의 발생률, 형태, 중증도는 SB8 치료군에서 특별히 증가되지 않았으며, 두 치료군간 유사하였습니다.

⑥ 면역원성 프로파일

임상 1 상 시험(SB8-G11-NHV)과 임상 3 상 시험(SB8-G31-NSCLC)에서의 항약물항체와 중화항체의 발생 비율이 유사하므로 SB8 은 EU 아바스틴®과 유사한 면역원성을 갖는 것으로 판단되며, 제품의 유효성과 안전성에 영향을 미치지 않을 것으로 사료됩니다.

5) 결론

MFDS 의 요청에 의하여 수행된 품질 측면, 임상 시험적 측면 관점의 추가 검토에서 일차 유효성 평가의 95% 신뢰구간이 사전 정의된 동등성 마진의 상한을 근소하게 벗어난 차이에 대한 원인은 찾을 수 없었습니다. 그러나, best ORR 의 차이에 대한 민감도 분석들(Section 4.2 참조)과 best ORR 의 비에 대한 통계학적 분석결과(Section 4.3 참조) 기준으로 양쪽의 신뢰구간이 모두 사전 정의된 동등성 마진 내에 완전히 포함됨을 알 수 있었습니다. 또한 치료 효과의 유사성을 조사하기 위하여 수행된 추가 임상 측면에서의 다양한 분석결과들(Section 3.1 과 Section3.2 참조)은 SB8 과 EU 아바스틴®의 유효성이 전반적으로 유사함을 보여주었고, PFS과 OS에 있어서도 양군간 유사함을 확인할 수 있었습니다. 또한, best ORR 에 대한 가중 회귀 분석결과를 토대로 임상 3 상 시험 내 best ORR 차이의 95% 신뢰구간이 동등성 마진 상한을 근소하게 벗어난 차이는 임상적으로 유의미한 차이가 아님을 확인하였습니다.

결론적으로 MFDS 기준 일차 유효성 평가변수의 분석결과가 동등성 마진의 상한을 약간 초과함에도 불구하고, 품질, 비임상, 약동학, 안전성 및 면역원성 측면에서 입증된 동등성 결과와 유효성에 대한 심층적인 평가 고려 시, SB8 과 아바스틴® 간의 동등성은 입증되었다고 판단합니다.

(참고)

평가변수 요약

유효성평가변수		임상적 의의	한계점	종양평가 처리방법
일정 기간 동안의 최고 반응	유도기 24주까지의 최고 전체 반응률 차이	모든 평가시점에서 진행된 환자의 종양평가의 반응을 포괄적으로 평가	시험 참여 도중에 치료에 반응을 보여 일차 유효성 평가 시 반응자로 간주되었다 하더라도, 임상 시험 중단 이후의 치료결과 알 수 없음 best ORR은 관찰 기간 동안 환자의 종양평가 이분형 결과(반응자/비반응자)를 최대화 치료군 간의 잠재적 차이를 감	24주 전에 유도기가 완료되거나 중단된 경우, 유도기 종료까지의 best ORR 사용

				지하는 민감성 저하	
특정 시점에서의 반응	유도기 주기6에서의 ORR 차이	제품 간 임상적 유효성 차이를 더 민감하게 감지	동일한 조건(항암화학용법 병용 투여 여부, 평가주기)에서 치료군의 약효효과를 평가하게 되므로, 비교적 균일한 환자 대상으로 평가	실제 의료 행위(clinical practice)에서 모든 환자가 주기6에서 유도치료를 투여 받지는 않으므로, 임상적 연관성 저하	유도기 주기6에서 ORR 평가 없는 환자는 모두 결측치로 간주(예. 4주기에 유도기 종료된 환자)
	기간 관계없이 주기6에서의 ORR 차이		실제 의료 행위(medical practice)를 가장 잘 반영. 치료 정책 추정치(Treatment policy strategy estimand)		주기6에서 ORR 평가 없는 환자는 모두 결측치로 간주

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- **임상 1상 약동학 동등성 시험(SB8-G11-NHV)의 안전성 분석결과는 다음과 같다:**

- SB8과 EU아바스티 치료 군 간의 안전성 프로파일은 동등하였다. 두 약물 모두 내약성이 좋았다.
- 두 치료 군에서 발생한 대부분의 치료 후 약물이상반응(TEAE) 중증도는 경미(Grade 1)하였으며 일시적이었다.

- **임상 3상 치료적 동등성 시험(SB8-G31-NSCLC)의 안전성 분석결과는 다음과 같다:**

- 전반적인 치료 후 이상반응(TEAE) 발생률과 중증도는 SB8치료 군과 EU아바스틴 치료 군 간에 유사하였다. 전체 임상 시험 기간 동안, 중대한 이상반응 발생률은 SB8치료 군과 EU아바스틴 치료 군 간에 유사하였다. SB8치료 군에서 총 348 (92.1%)명의 환자와 EU아바스틴 치료 군에서 총 346 (91.1%)명의 환자에서 적어도 1번의 TEAE가 발생하였다. 두 치료 군에서 발생한 대부분의 TEAE 중증도는 Grade 2 혹은 Grade 3 였다.
- 중대한 이상반응(SAE) 발생률은 SB8치료 군과 EU아바스틴 치료 군 간에 유사하였다. 총 215건의 SAE가 156명(20.6%)의 환자에게서 보고 되었고 모두 치료 후 발생되었다. SB8치료 군의 75명(19.8%)의 환자에게서 104건의 SAE가 보고되었고, EU아바스틴치료 군의 81명(21.3%)의 환자에게서 111건의 SAE가 보고되었다.
- 임상시험용 의약품 중단으로 이어진 치료 후 이상반응 발생률은 SB8치료 군과 EU아바스틴 치료 군 간 유사하였다.
- 생명에 치명적인 치료 후 이상반응(fatal TEAE) 발생률은 SB8치료 군과 EU아바스틴 치료 군 간 유사하였다. 총49건의 TEAE가 SB8치료 군의 22명 환자와 EU아바스틴 치료 군의 27명 환자에게서 보고되었다. 두 치료 군에서 가장 빈번하게 사망으로 이어진 TEAE(SOC수준)는 호흡기, 흉곽 및 종격 장애, 전신 장애 및 투여 부위 병태 및 각종 신경계 장애였다.
- 특별 관심 대상 이상사례인 고혈압과 단백뇨의 발생률은 SB8치료 군과 EU아바스틴 치료 군 간 유사하였다.
- 임상 검사실 결과, 활력 징후 및 다른 안전성 파라미터는 임성적으로 연관 있는 차이나 예상하지 못한 이상반응을 보이지 않았다.

- **면역원성**

- 약동학: 주기7과 치료-종료(EOT) 방문까지의 전체 항 약물항체 결과를 양성 환자와 음성환자로 나누어 약동학적 프로파일을 분석한 subgroup analysis 결과는 SB8과 EU아바스틴의 약동학적 프로파일이 항 약물항체 양성 환자군, 항 약물항체 음성 환자군, 항 약물항체-inconclusive 환자 군 간에 유사하였다.
- 유효성: SB8과 EU아바스틴의 주기 7까지의 전체 항 약물항체 결과를 양성환자와 음성환자로 나누어 일차 유효성(24주 best overall response rate)을 분석한 subgroup analysis 결과는 전체 항 약물항체 양성 환자와 전체 항 약물항체 음성 환자 간에 유사하였다.
- 안전성: 치료-종료(EOT)까지 전체 ADA 양성환자 중, 총 667건의 TEAE가 88명(SB8 군에서 53명, EU아바스틴 군에서 35명)에서 보고되었다. 전체 항 약물항체 음성환자 중, 총 4126건의 TEAE가 519명(SB8 군에서 252명, EU아바스틴 군에서 267명)에서 보고되었다. 항 약물항체 양성 환자와 음성환자에서 가장 높은 빈도로 보고된 TEAE는 모두 System Organ Class(SOC) 피부 및 피하 조직 장애(skin and subcutaneous tissue

disorders)였다

6.5.9. 유익성-위해성 평가

- **유익성**

- 유럽의약품청 가이드라인에 따라, 건강한 남성 피험자에서 수행된 임상 1상 주요 약동학 시험(SB8-G11-NHV)은 일차 약동학적 파라미터(AUCinf)를 이용하여 약동학 동등성을 입증하였고, 임상 3상 시험(SB8-G31-NSCLC)에서 EU아바스틴의 승인된 적응증(i.e. 비소세포폐암) 환자의 부분집합에서 반복투여 후 얻은 항정상태 약동학적 자료는 SB8과 EU아바스틴간의 약동학 동등성 입증을 뒷받침하였다.
- 전이성 또는 재발성 비편평 상피세포성 비소세포폐암 환자에서 수행된 임상 3상 시험(SB8-G31-NSCLC)결과는 다음과 같다:
  - SB8과 EU아바스틴간의 best ORR의 비는 전체 분석 군과 계획서 순응 군에서 모두 동등성을 입증하였다(전체 분석군에서 SB8과 EU아바스틴간의 best ORR 비에 대한 90% 신뢰구간은 [0.975, 1.269]였고, 계획서 순응 군에서는 [0.978, 1.280] 였으며, 두 결과 모두 사전 정의된 동등성 범위[0.737, 1.57]를 포함하였다). 또한 전체 분석 군에서 best ORR의 차이가 사전 정의된 동등성 범위[−12.5%, 12.5]를 포함하는 유효성 결과를 보여주었다. 비록 best ORR의 차이에 대한 95% 신뢰구간은 동등성 범위안에 포함되지 않았으나, SB8의 열등성(inferiority)을 배제하였고, 충분한 조사를 수행한 결과 관찰된 차이는 임상적으로 유의미한 차이가 아니라고 결론지었다.
  - PFS, OS, DOR은 SB8과 EU아바스틴 치료 군에서 유사하였다.
  - 전체적으로, 안전성 프로파일(치료 후 이상반응[TEAE] 발생률 및 중증도, 의약품 중단으로 이어지는 TEAE, 중대한 이상반응, 특별 관심 대상 이상사례) 모두 SB8 군과 EU아바스틴 군에서 유사하였다.
  - 임상3상 시험에서, 임상적 검사실 자료, 활력 징후 및 다른 안전성 파라미터에서 임상적으로 연관 있어 보이는 차이 혹은 예상하지 못한 이상반응은 관찰되지 않았다.
  - 각 시점에서의 항 약물항체 및 중화항체의 전체 발생률은 SB8과 EU아바스틴 군에서 유사하였다.

- 위해성

- 동등생물의약품으로써, 아바스틴 제품 정보에 기재된 안전 관련 정보는 SB8에도 해당된다.

- 유익성-위해성 평가

- 임상 1상 약동학 동등성 시험(SB8-G11-NHV) 및 임상 3 상 치료적 동등성 시험(SB8-G31-NSCLC)를 포함한 SB8의 전체적 동등성 시험들은 SB8이 아바스틴과 동등하다는 것을 입증하였다. 따라서, SB8이 제품 라벨의 권고사항에 따라 사용된다면, SB8의 유익성과 위험성 프로파일은 아바스틴과 동등하다고 사료된다. 이는 임상시험에 포함된 비소세포 폐암뿐만 아니라 아바스틴의 승인된 모든 적응증에도 적용된다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 1상에서 약동학적 동등성을 입증하였음
- 3상 시험에서 1차 평가변수인 PPS군 best ORR 차이의 95% CI가 동등성 마진 중 상한치를 벗어났음. 즉, 비열등성은 입증하였으나 통계학적으로 동등성을 입증하지 못했음. 이에 대한 고찰자료 제출

1. 통계적 측면

1) 1차 평가변수에 대해, 결측 대상을 “연구를 중단한 환자; 1cycle 이상 투여 누락이 있는 환자”로 재정의 시 동등성이 확인됨
2) EMA는 기 설정된 평가변수보다 더 민감하다고 판단되는 “주기6에서 ORR 차이”를 추가로 분석하였고, 그

결과 동등성이 확인됨

3) FDA에서 설정한 평가변수인 “best ORR 비”에서 동등성이 확인됨

2. 임상적 측면

1) 여러 분석방법에서 확인된 시험약과 대조약의 유효성 차이가 임상적으로 의미가 있는 것으로 판단되지 않음
2) 항암제로서 유효성 측면에서 동등성 마진의 상한치를 상회하는 결과(더 좋은 경향의 유효성)를 보이고 안전성 측면에서는 두 약물 간 유사성을 보였음.

3. 종합적 측면

1) 대조약과의 품질 동등성이 입증되었으며, PK 동등성 또한 확인되었음. 따라서 totality of evidence 측면에서 품질, 비임상 및 임상의 전체적인 자료를 고려했을 때 SB8이 아바스틴에 비해 시밀러하지 않다는 결론을 내리기 어려움

7. 국내・외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

7.1 외국의 사용현황

1) 외국 허가현황

- 미국: 검토중 (신청일: 2019.09.)
- 유럽: Aybintio, (허가일: 2020.08.19.)

7.2 국내 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

- 아바스틴주와의 비교표 제출

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

- 대조약의 재심사 기간: 2007.9.12. ~ 2013.9.11.
- **적응증 외삽**:

- 베바시주맙이 허가받은 모든 종류의 암의 병인론에 대해 VEGF의 과발현과 종양 혈관신생 및 전이에 대한 역할이 공통적이다.
- 베바시주맙은 다양한 치료 용량 및 적응증에 걸쳐서 일관된 약동학적 프로파일을 보였고, 약동학에 있어, SB8와 아바스틴의 비교 동등성은 가장 균일하고 민감한 집단(i.e., 건강한 남성 피험자) 및 대표 환자 집단(전이성 및 재발성 비편평 상피세포성 비소세포 폐암 환자)에서 입증되었다.
- 임상 유효성 결과 측면으로, 전체 분석 군 및 계획서 순응 군에 대한 best ORR의 비 및 전체 분석 군에 대한 best ORR의 차이는 모두 사전에 정의된 동등성 범위안에 포함되었으나, 계획서 순응 군에 대한 best ORR의 차이는 상한 범위를 약간 초과하였다. 이 같은 결과를 기반으로 EU아바스틴에 비교하여 SB8의 열등성(inferiority)은 배제되었다.
- 안전성 측면으로는, 두 임상 시험 모두 이상반응 발생률, 종류, 중증도는 SB8치료 군과 EU아바스틴 치료 군에서 유사하였고, SB8의 안전성 프로파일은 기 수행된 아바스틴 임상시험에서 보고된 안전성 결과와 유사하였다. 아바스틴은 전반적으로 낮은 면역원성을 가지고 있으며, 약물의 항 약물항체의 임상적 유의성은 알려지지 않았다(Avastin® PI). 이와 같이, 임상 1상 시험(SB8-G11-NHV) 및 임상 3상 시험(SB8-G31-NSCLC)에서도 SB8치료 군과 EU아바스틴 치료 군의 항 약물항체 및 중화항체의 발생률은 모두 낮았으며 유사하였다. 따라서, Annex to Section 2.5 Extrapolation of Indications에도 포함한 베바시주맙 면역원성에 대해 알려진 지식과 자료에 기반하여 당사는 SB8의 유익성과 위험성 프로파일이 아바스틴의 승인된 모든 적응증에서 EU아바스틴과 동등하다는 것을 결론 내리기 위한 충분한 근거를 제공하였다고 사료된다.

9. 기타

- 위해성 관리계획 - 별도 검토서 참조

10. 부록

- 해당사항 없음

위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	삼성바이오에피스(주)	허가일	21.03.10.
제품명	온베브지주(베바시주맙)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v2.3, 21.02.
주성분 및 함량	베바시주맙 25 밀리그램		
효능·효과	전이성 직결장암, 전이성 유방암, 비소세포폐암, 진행성 또는 전이성 신세포암, 교모세포종, 상피성 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암, 자궁경부암		

□ 안전성 중점 검토항목 및 조치계획

분류	안전성 검토항목	의약품 감시계획		위해성 완화 조치방법*
		일반적인 의약품 감시활동	추가적인 의약품 감시활동	
중요한 규명된 위해성	미세 혈관병증	「의약품 등의 안전에 관한 규칙」[별표4의3]에 따라 약물이상사례 보고 및 정기적인 최신 안전성 정보를 보고	시판 후 사용성적조사 (4년, 400명)	첨부문서(안) 환자용 사용설명서
	폐고혈압			
중요한 잠재적 위해성	-			
중요한 부족정보	-			

첨부문서(안) - 환자용 사용설명서

환자용 사용설명서
온베브지주(정맥주사제)
베바시주맙

온베브지주(베바시주맙) 투여를 시작하기 전 이 안내서를 참조하십시오. 새로운 최신 정보가 포함될 수 있습니다. 그러나 이 안내서가 개인의 의학적 상태 또는 치료 내용에 대한 의료전문가와의 직접적인 상담을 대신할 수는 없습니다.

온베브지주는 어떤 약입니까?
이 약은 베바시주맙을 함유하고 있는 제제로서, 여러가지 암에 항암을 목적으로 사용되는 의약품입니다. 정맥에 천천히 주사함으로써 투여되며 직결장암, 유방암, 폐암, 신세포암, 교모세포종, 난소암, 난관암, 복막암, 자궁경부암에 사용됩니다.

온베브지주에 대해 알아야 하는 가장 중요한 정보는 무엇인가요?
다음과 같은 부작용이 나타날 수 있습니다.

- **위장관계 천공:** 여러분의 위나 장에 찢어진 상처로 인해 생기는 구멍입니다. 복부 통증, 메스꺼움, 구토, 변비, 발열 등의 증상이 나타날 수 있습니다. 전이성 직결장암 환자는 투여 시 주의가 필요하며 위장관계 천공이 발생했을 경우 영구히 중단해야합니다.
- **비위장관계 천공:** 위나 장 외에 찢어진 상처로 인해 생기는 구멍입니다. 기관-식도 누공이나 심각한 누공의 경우 영구히 중단해야 합니다.
- **치유되지 않는 상처:** 수술 중에 생긴 상처가 더디 회복되거나 완전히 낫지 않을 수 있습니다. 온베브지주는 수술 전이나 수술 후 최소 28일 이상, 수술 상처가 완치될 때까지 사용해서는 안 됩니다. 이 약 투여 중에, 1) 상처 회복에 관해 합병증이 생기거나 2) 비응급 수술이 필요한 경우, 온베브지주 투여 중단이 필요하니 관련 내용을 의사에게 알리십시오.
- **심한 출혈:** 이것은 피를 토하거나 각혈, 위, 뇌/척수의 출혈, 코피, 질 출혈을 포함합니다. 만약 위와 같은 증상을 경험한다면, 의사에게 반드시 알리십시오.
- **심한 고혈압:** 이 약을 투여하는 경우 고혈압 발생률이 증가될 수 있습니다. 이 약 투여 전 기존의 고혈압을 적절히 조절하여야 하며 투여 중에는 혈압을 모니터링하는 것이 권장됩니다. 고혈압 위기나 고혈압성 뇌병증이 나타나면, 심한 두통, 구토, 시각 장애, 섬망, 발작 등의 징후가 발생할 수 있습니다. 고혈압 위기나 고혈압성 뇌병증, 고혈압 치료제로 적절히 조절되지 않는 고혈압 환자의 경우, 이 약 투여를 영구히 중단합니다.
- **가역적 후두부 뇌병증 증후군 (PRES):** 드물게 이 약을 투여한 환자에서 가역적 뇌병증 증후군과 동일한 징후 및 증상이 나타났다는 보고가 있습니다. 이는 희귀한 신경계 장애로 발작, 두통, 의식변화, 시각 장애 또는 피질맹의 징후 및 증상을 보일 수 있으며 반드시 고혈압을 동반하지는 않습니다.
- **단백뇨:** 고혈압 병력이 있는 환자의 경우, 이 약 투여 시 단백뇨 발생위험이 증가될 수 있습니다. 이약 투여 시작 전 및 투여 중 단백뇨 모니터링이 권장됩니다. 신증후군 수준의 심한 문제가 나타났을 경우 이 약의 치료를 영구 중단하여야 합니다.

- **동맥 및 정맥 혈전색전증:** 동맥이나 정맥에 혈전이 생길 위험이 높아질 수 있습니다. 이는 뇌졸중, 심근 경색, 폐색전증 등을 포함합니다. 65세 이상의 연령, 당뇨병이나 동맥 혈전색전성 이상반응의 병력이 있을 경우 주의가 필요합니다.
- **울혈성 심부전:** 심장 펌프 기능이 약해질 수 있으며, 무증상 기능저하부터 입원이 필요한 증후성 울혈성 심부전까지 다양한 정도가 임상시험에서 보고된 바 있습니다. 과거에 안트라싸이클린을 투여받았거나, 좌측 흉부에 방사선을 조사받은 과거력, 심장 관상 동맥 질환 등의 위험인자를 가지고 있는 경우에 이 약 투여시 주의가 필요합니다.
- **과민반응, 점적 주입 반응:** 첫 투여 때, 이러한 현상이 드물지만 나타날 수 있습니다. 점적 주입 반응으로 호흡곤란, 산소포화도 감소, 심각한 알레르기 반응, 가슴 통증, 두통, 떨림, 식은 땀 등과 같은 증상 및 증후가 있을 수 있습니다. 의사나 간호사가 주입과 관련된 반응의 징후를 관찰할 것입니다.
- **불임 또는 태아 기형:** 임신 가능성이 있는 경우 의료진과 논의를 해 주십시오. 임신 중이거나 임신가능성이 있는 환자는 절대 투여하지 마십시오. 이 약 사용 기간과 투여 후 최소 6개월 이내에는 임신을 피하십시오. 두 가지 이상의 방법으로 피임을 하시고, 먹는 피임약을 이용하는 경우는 투여 첫 달의 피임에 더욱 유의하시기 바랍니다.
- **턱의 골괴사증:** 골다공증 치료제인 비스포스포네이트 제제 정맥 투여를 받았던 이력이 있을 경우, 이 약 투여 시 드물게 턱의 골괴사증 사례가 보고되었습니다.
- **감염 및 호중구 감소증:** 감염 확률이 높아지며, 면역세포인 호중구 수를 감소시킬 수 있습니다.

온베브지주를 투여하면 안 되는 사람은 누구인가요?
- 이 약이나 이 약의 성분에 대하여 과민성이 알려진 환자
- 중국 햄스터 난소(CHO) 세포 제품 또는 인간 또는 인간화 된 다른 생물 재조합 항체에 과민성이 알려진 환자
- 임신 중인 환자

온베브지주를 투여하기 전에 의료전문가에게 무엇을 알려야 합니까?
다음의 사람은 이 약 사용 전 의사나 약사에게 알려주시기 바랍니다.
- 수술 예정이거나 수술 후: 수술 전이나 수술 후 28일간, 그리고 수술 상처가 완전히 나을 때까지 사용해서는 됩니다.
- 임신 중이거나 임신 가능성이 있을 경우: 이 약 사용 기간과 투여 후 최소 6개월 이내에는 임신을 피하십시오. 두 가지 이상의 방법으로 피임을 하시고, 먹는 피임약을 이용하는 경우는 투여 첫 달의 피임에 더욱 유의하시기 바랍니다.
- 임신 계획: 온베브지주를 투여하면 여성의 난소가 활동을 중단시키고 아이를 가질 수 있는 능력을 손상시킬 수 있습니다.
- 모유 수유: 온베브지주 투여 시 모유수유를 하면 아이에게 해를 가할 수 있으므로, 여성은 온베브지주 투여 중단 후 6개월 동안 모유수유를 하면 안 됩니다.

온베브지주를 어떻게 투여하여야 하나요?
온베브지주는 항암제 사용경험이 있는 전문의의 지도하에 투여되어야 합니다. 환자 임의로 투약 간격 등을 조절하지 말고 처방 의사와 상의하시기 바랍니다.

온베브지주를 투여하는 동안에 주의해야 할 점은 무엇인가요?
- 임신 중이거나 임신 가능성이 있을 경우 투여하지 마십시오.
- 수술 전이나 수술 후 28일간, 그리고 수술 상처가 완전히 나을 때까지 사용하지 마십시오.
- 투여 후 6개월 동안 모유수유를 하지 마십시오.

온베브지주 투여 시작 후 발생할수 있는 부작용은 무엇인가요?
다른 의약품과 마찬가지로, 본 의약품은 모든 사람에게 일어나는 것은 아니지만 부작용을 일으킬 수 있습니다. 온베브지주 부작용은 모든 사람이 다르게 나타날 수 있으며, 따라서 부작용이 무엇인지 아는 것이 중요합니다. 만약 어떤 심각한 부작용이 생긴다면, 전문 의료진이 판단하여 치료를 결정할 것입니다. 아래와 같은 부작용의 징후가 있는 경우 반드시 처방 의사에게 알리십시오. 이 설명서에 적혀있지 않은 부작용이 나타날 때도 마찬가지입니다.

- 아래와 같은 부작용이 흔하게(10명 중 1명 이상의 환자) 발생 가능합니다.
  : 혈액 검사 수치의 변화, 고혈압, 설사, 구역, 구토, 복통, 무력증, 피로
- 위와 같이 흔한 빈도의 부작용으로 알려져 있지는 않지만, 아래와 같은 부작용이 또한 있을 수 있습니다.
  : 위장관계 천공 및 누공, 비위장관계 누공, 상처 치유 관련 합병증, 폐출혈/각혈을 포함한 출혈, 동맥 혈전색전성 이상반응, 정맥 혈전색전성 이상반응, 단백뇨, 울혈성 심부전, 감염, 과민반응, 점적 주입반응, 턱의 골괴사증, 눈의 이상, 난소부전, 가역적 후두부 뇌병증 증후군 (PRES)
- 아래와 같은 부작용의 징후가 있는 경우 반드시 처방 의사에게 알리십시오.
  : 출혈, 상처 치유 지연, 가슴이나 머리의 심한 통증, 호흡 곤란, 심한 복통, 거품뇨 또는 단백뇨의 발견, 발열

온베브지주의 일반적 정보는 무엇인가요?
이 환자용 복약 안내서에 기재된 내용과 다른 목적으로 이 약이 처방될 수도 있습니다. 이러한 경우 의사나 약사에게 문의하시기 바랍니다.

온베브지주의 성분은 무엇인가요?
- 주성분: 베바시주맙
- 첨가제: 트레할로스이수화물, 소듐아세테이트삼수화물, 아세트산, 폴리소베이트20, 주사용수

이 복약 안내서는 식품의약품안전처의 승인을 받았습니다.

작성일자 2021년 02월