의약품 품목 허가보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2020-02-27</td><td>접수번호</td><td>20200015992</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국화이자제약(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">자이라베브주(베바시주맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">베바시주맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td colspan="3">수입</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 무색투명한 바이알에 들어있는 투명 내지 약간 불투명, 무색에서 연한 갈색의 액
함량 : 1 밀리리터 중 베바시주맙 25 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="5">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2021.05.17.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">밀봉용기, 냉장보관(2-8℃), 차광보관, 제조일로부터 36개월</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">EMA 허가 2019.02.14. / FDA 2019.06.27.</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>조아름, 남주선, 정현철</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
바이오의약품연구과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>최경민, 권도연, 백대현, 정지원
박은혜, 전형옥, 이광문
황유리, 승호선, 문은희</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP 담당자</td><td>이정희, 지영혜, 문은희</td></tr>
</table>

* 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 병용투여

• 전이성 유방암
- 전이성 유방암 환자에 1차 요법제로 파클리탁셀과 병용투여
- 탁산 또는 안트라싸이클린을 포함하는 화학요법이 적절하지 않은 전이성 유방암 환자에 1차 요법제로 카페시타빈과 병용투여. 수술 후 보조요법으로 최근 12개월 내에 탁산과 안트라싸이클린을 투여 받은 환자는 이 약과 카페시타빈을 병용투여하지 않도록 한다.

• 비소세포폐암
- 수술이 불가능한 진행성, 전이성 또는 재발성 비편평상피세포성 비소세포폐암의 1차 요법제로 백금계 약물을 기본으로 하는 화학요법제와 병용투여
- EGFR 활성 변이가 있는 수술이 불가능한 진행성, 전이성 또는 재발성 비편평상피세포성 비소세포폐암의 1차 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
- 이전에 이 약 또는 다른 VEGF 저해제 또는 VEGF 수용체-표적 치료제를 투여한 적이 없으면서 백금계 약물에 감수성이 있는(platinum-sensitive) 상피성 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암 환자의 첫 번째 재발 시 카보플라틴·젬시타빈 화학요법과 병용투여
- 백금계 약물에 감수성이 있는(platinum-sensitive) 상피성 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암 환자의 첫 번째 재발 시 카보플라틴·파클리탁셀 화학요법과 병용투여
- 이전에 이 약 또는 다른 VEGF 저해제 또는 VEGF 수용체-표적 치료제를 투여한 적이 없으면서 이전에 2가지 종류 이하의 화학요법을 투여한 환자로서 백금계 약물에 저항성이 있는

(platinum-resistance) 상피성 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암 재발 시 파클리탁셀, 토포테칸 또는 페길화 리포좀 독소루비신(pegylated liposomal doxorubicin)과 병용 투여

• 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 1회씩, 1회 7.5 mg/kg 또는 15 mg/kg을 점적정맥주입한다. 기저 질환의 진행 또는 수용불가한 독성이 발생할 때까지 투여를 지속하는 것이 권장된다.

1차 요법으로 이 약이 포함된 항암요법 투여 시 질병이 진행된 환자는 플루오로피리미딘-이리노테칸 또는 플루오로피리미딘-옥살리플라틴을 기본으로 하는 화학요법과 병용하여 이 약을 투여한다. 이 때 이 약은 매 2주마다 1회씩, 1회 5 mg/kg 또는 매 3주마다 1회씩, 1회 7.5 mg/kg을 투여한다.

• 전이성 유방암

이 약은 매 2주마다 1회씩, 1회 10 mg/kg 또는 매 3주마다 1회씩, 1회 15 mg/kg을 점적정맥주입한다. 기저 질환의 진행 또는 수용불가한 독성이 발생할 때까지 투여를 지속하는 것이 권장된다.

• 비소세포폐암

- 비소세포폐암의 1차 요법제로 백금계 약물을 기본으로 하는 화학요법제와 병용투여

이 약은 최대 6주기 동안까지 백금계 약물을 기본으로 하는 화학요법과 함께 투여되며 이 후부터 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 용법용량은 엘로티닙의 허가사항을 참고한다.

• 진행성 또는 전이성 신세포암

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

• 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 파클리탁셀을 병용 투여하는 화학요법과 함께 6-8주기까지 투여하거나 카보플라틴과 젬시타빈을 병용 투여하는 화학요법과 함께 6-10주기까지 투여하며, 이후에는 이 약 단독으로 질병의 진행이 있을 때까지 투여한다. 이 약은 매 3주마다 1회씩, 1회 15 mg/kg을 점적정맥주입한다.

- 백금계 약물에 저항성이 있는 재발성 질환 치료 요법: 이 약은 파클리탁셀, 토포테칸(매주 1회 투여) 또는 페길화 리포좀 독소루비신 중 하나의 약물과 병용 투여한다. 이 약은 매 2주마다 1회씩, 1회 10 mg/kg을 점적정맥주입한다. 이 약을 토포테칸(매 3주마다 제1-5일에 투여)과 병용 시에는 매 3주마다 1회씩, 1회 15mg/kg을 점적정맥주입한다. 질병의 진행 또는 수용불가한 독성이 발생할 때까지 투여를 지속하는 것이 권장된다.

• 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).

• 특수 환자군

- 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 복부내 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 비롯되지 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 영구히 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 장애

로 다음의 징후 및 증상으로 나타날 수 있다. 발작, 두통, 의식변화, 시각장애 또는 피질맹(고혈압의 여부와 상관없이). PRES의 정확한 진단을 위해 뇌영상(가급적 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 병용투여한 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 발생위험증가와 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 중추신경계 전이 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 감염성 안내염, 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 투여받은 환자에서 가장 자주 관찰된 이상반응은 고혈압, 피로 또는 무력증, 설사 및 복통이었다. 임상시험 안전성 분석 결과는 베바시주맙 투여와 고혈압 및 단백뇨 발생률이 용량-의존적임을 나타낸다.

2) 다음 표는 다양한 암종에서 다른 화학요법과 병용시 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 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.

기관	**NCI-CTC 3-5 등급 (최소 1 개 임상시험에서 시험군간에 2% 이상 차이를 보인 것)**		**모든 등급 (최소 1 개 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

* 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 최

대 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 장관 천공에 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 환자들은 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 수술후 상처치유관련 합병증(개두술부위 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 수술후 상처치유관련 합병증(개두술 이후 합병증 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 약물치료가 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 칼슘채널차단제등과 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, 기저질환 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 약물투여, 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 임상시험에서 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 보

고되었다.

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 허혈성 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 군 간에 유사하였다. 정맥 혈전색전성 이상반응으로는 심부 정맥 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 3-5 등급의 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 발생위험이 있다. 미만형 대형 B세포 림프종 환자를 대상으로 한 리툭시맙/사이클로포스파마이드/독소루비신/빈크리스틴/프레드니손(R-CHOP)+베바시주맙 병용 요법과 리툭시맙/사이클로포스파마이드/독소루비신/빈크리스틴/프레드니손(R-CHOP) 투여를 비교 한 3상 임상시험에서 독소루비신 누적 용량 300 mg/m2 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, 가	베바시주맙 단독 또는 배아독성이 있다고 알려진 화학요법을 병용 투여한 여성에서 태아

족성, 유전성 이상	기형 사례가 관찰되었다.
신경계	고혈압성 뇌병증(매우 드물게[**]) 가역적 후두부 뇌병증 증후군(PRES)(드물게[***])
혈관계	임상적으로 단백뇨로 발현된 신장 혈전성 미세혈관병증(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 않은 유리체내 사용에서 보고됨)	감염성 안내염[4](어떤 경우는 영구적인 실명에 이르게 하였음, 빈도 알려지지 않음), 무균성 안내염, 포도막염 및 유리체염과 같은 안구내 감염[1,5](어떤 경우는 영구적인 실명에 이르게 하였음), 망막박리(빈도 알려지지 않음), 망막색소상피열상(빈도 알려지지 않음), 안압상승(빈도 알려지지 않음), 유리체 출혈이나 망막 출혈과 같은 안내 출혈(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.
전신 이상반응 (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 감	괴사근막염, 일반적으로 상처 치유 관련 합병증, 위장관계 천공 또는 누공형성 이후 발생

염증	(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 조사 결과 (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/602명, 46건), 피로 5.8%(35명/602명, 39건), 수족 증후군 4.8%, 복통 4.3%, 혈소판감소증 3.5%, 발열, 비출혈 각 3.3%, 신경병증 3.2%, 변비, 전신쇠약 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 약물유해반응은 발현율은 18.3%(110명/602명, 207건)이었으며, 신경병증 25건, 피부과다색소침착 12건, 탈모 11건, 기침 9건, 가려움증 8

건, AST 증가, 불면증 각각 6건, ALT 증가, 인후통, 무감각, 소화불량 각각 5건, 오한, 손발톱변화, 목/어깨통증, 복부팽만 각각 4건, ALP증가, 상기도감염, 다발신경병증, 쉰 소리, 배뇨곤란, 딸꾹질, 옆구리통증, 부종, 사지부종, 사지통증 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, 요로결석, 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 통합평가한 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 첫번째 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 안된다. 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 수술 간에 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. 베바시주맙 투여를 시작하기 전에, 고혈압 또는 동맥류 병력과 같은 위험 요소를 가진 환자에서 동맥류 및 동맥 박리의 위험을 주의 깊게 고려하여야 한다.

6) 이전 치료후 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) 이전에 2가지 이하의 화학요법을 투여한 백금계 약물에 저항성이 있는 상피성 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암 환자에서 베바시주맙과 파클리탁셀, 토포테칸 또는 페길화리포좀 독소루비신과 병용요법의 유효성은 무진행생존기간(PFS)을 근거로 하였으며 생존기간(OS)에 대한 평가는 충분히 이루어지지 않았다.

9) 유리체내 투여에 대한 베바시주맙의 안전성과 유효성은 연구되지 않았다.

5. 상호작용

1) 베바시주맙의 약물동태에 대한 항악성종양약물의 영향: 집단 약물동태 분석 결과 베바시주맙과 병용 투여된 화학요법제 간에 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 비교 시 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 교모세포종 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) 말산 수니티닙과 병용: 2개의 전이성 신세포암 임상시험에서 베바시주맙(매 2주마다 10 mg/kg씩 투여)과 말산 수니티닙(1일 50 mg)을 병용한 환자 19명 중 7명이 미세혈관병성 용혈성 빈혈(Microangiopathic Haemolytic Anaemia, MAHA)을 보고하였다. MAHA는 용혈성 장애로 분열적혈구 증가증, 빈혈 및 혈소판감소증으로 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 반복투여 한 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 6개월간은 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 횡문근육종 이나 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 용량의존적이었으며 치료를 종료하자 부분적으로 회복되었다.

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 발생률이 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. 과량투여시의 처치

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

11. 적용상의 주의사항

<투여용 점적 주입용액의 조제>

이 약은 전문가에 의해 무균상태에서 희석되어야 한다.

바이알은 개봉 후 즉시 희석과정을 수행한다.

환자별로 용법용량에 따라 적정량을 취하여 생리식염 주사액으로 희석하며 이 때 최종 농도는 1.4-16.5 mg/mL범위 이내가 되도록 하여야 한다. 이 제품은 보존제를 함유하고 있지 않으므로 바이알에 남아있는 미사용분은 폐기한다.

비경구투여용 제품은 투여 전에 미립자 및 변색여부를 검사하여야 한다.

생리식염 주사액으로 희석된 이 약의 점적주입용 용액은 2-30℃에서 48시간 동안 물리화학적으로 안정하다. 그러나, 미생물학적 측면을 고려하여 희석 후 즉시 사용하여야 한다.

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 안된다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약은 냉장보관(2-8℃)하여야 한다. 이 때 얼리지 않도록 주의하며, 바이알이나 박스는 흔들지 않는다.
2) 빛으로부터 보호하기 위해 사용 전까지 원포장 그대로 보관하여야 한다.
3) 이 약은 보존제를 함유하고 있지 않으므로, 단회사용을 목적으로 한다. 남은 의약품이나 폐기물은 국내 규정에 따라 폐기한다.

13. 기타

1) 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.
2) 베바시주맙의 유전독성 및 발암성을 평가하는 연구는 수행된 바 없다.
3) 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.
4) 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.
5) 전이성 직결장암에 대한 임상시험 중 연구 AVF2107g, AVF0780g, AVF2192g, E3200, NO16966에서 베바시주맙은 이리노테칸·5-플루오로우라실·류코보린, 5-플루오로우라실·류코보린, FOLFOX, XELOX 요법과 병용투여하였다. 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 병용투여하였다.
6) 수술이 불가능한 진행성, 전이성 또는 재발성 비편평상피세포성 비소세포폐암의 1차 요법에 대한 임상시험 중 연구 E4599에서 베바시주맙은 카보플라틴·파클리탁셀과 병용투여하였고, 연구 BO17704에서는 시스플라틴·젬시타빈과 병용투여하였다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 냉장보관(2-8°C), 차광보관, 제조일로부터 36개월

1.3 허가조건

○ **(재심사)** 4년

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

○ **(위해성 관리계획)** v1.2

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

○ **(기타)** 특허관계 3

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	일회용 주사침
신청일자	‘20.02.27.	‘20.02.27.	‘20.02.27.	‘20.02.28.	‘20.02.28.	
보완요청일자	‘20.08.03.	‘20.08.03.		‘20.06.09.	‘20.06.08.	
보완접수일자	‘21.04.05.	‘21.04.05.		‘21.04.05.	‘21.04.05.	
최종처리일자	‘21.05.17.	‘21.05.12	‘20.11.25.	‘21.05.10.	‘21.05.06.	

<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)														
동등생물의약품	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	X	△	X	X	X	X	○	X	△	X	○	X	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	○	X	X	X	X	○	X	○	X	○	X	○	○

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
      2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
   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 억제한다
- 신청 품목은 아바스틴주(베바시주맙)의 동등생물의약품으로 개발되었으며, 등재특허권의 존속기간이 있는 적응증을 제외하고 아바스틴주와 동일한 적응증으로 품목허가를 신청하였다.

2. 제출자료

- 주요 임상시험자료로 대조약 아바스틴주와의 1, 3상 시험자료를 제출하였다.

3. 주요 결과

(약동학)

- 건강한 남성을 대상으로 한 1상 임상시험에서 대조약과 약동학 비교 결과, 자이라베브주와 EU아바스틴의 Cmax, AUC_T 및 AUC_{inf}평균값 비의 90% CI가 각각 [98.36, 110.84], [93.69, 105.93], [92.16, 105.44]로 동등성이 확인되었다.

(유효성)

- 전이성 또는 재발성 비편평상피세포성 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 3상 임상시험 결과,
  - **(MFDS, EMA) ITT**군에서 19주에 전체 반응률(ORR)을 보인 환자의 비율은 자이라베브주에서 45.3%, EU아바스틴군에서 44.6%였고, ORR 차이에 대한 95% CI는 [‐6.6%, 7.9%]로, 사전에 정의된 동등성 범위[‐13%, 13%] 내에 포함되었다.

(안전성)

- 주요 이상반응의 발생 빈도, 양상 및 중증도는 대조약과 유사하였다.
- 면역원성의 발생은 자이라베브주와 대조약군 모두 유사하게 낮은 비율로 발생하였다.

4. 결론

- 두 약물 간에 품질과 약동학 및 안전성·유효성의 동등성이 입증되었다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 자이라베브주(베바시주맙)
- 혈관내피세포성장인자(VEGF)와 결합하여 그 기능을 억제하는 시험용 사람화 IgG1kmAb
- 베바시주맙
- 아바스틴의 동등생물의약품으로 개발

1.2. 기원 및 개발경위

- 아바스틴의 동등생물의약품 개발
  - 전이성 직결장암, 유방암, 비소세포폐암, 진행성 또는 전이성 신세포암, 교모세포종, 상피성난소암, 난관암 또는 원발성 복막암, 자궁경부암 신청(아바스틴과 동일함)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 생략

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획서 승인

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 베바시주맙
- 분자식(당형) : $C_{6638}H_{10160}N_{1720}O_{2108}S_{44}$

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인
■기타(성상, 당 프로파일, 전하 이성질, 순도, 미생물한도, 숙주유래단백질)
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

.

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 숙신산, 백당, 에데트산나트륨수화물, 폴리소르베이트80, 수산화나트륨, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

완제의약품
■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제
■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인

■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성)
■기타(삼투압, 폴리소르베이트80, 전하 이성질, 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	-20±5℃	원료의약품과 동일 재질	상업규모를 대표하는 안정성 배치로 장기보존시험 결과 기준 내 적합
가속시험	5±3℃		공정 밸리데이션 배치에서 가속시험자료 제출
가혹시험	25±2℃/60±5%RH		공정 밸리데이션 배치에서 가혹시험자료 제출
광안정성	ICH Q1B		공정 밸리데이션 배치에서 광안정성 자료 제출

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	완제의약품과 동일 재질	상업규모를 대표하는 안정성 배치로 장기보존시험 결과 기준 내 적합
가속시험	25±2℃/60±5%RH		공정밸리데이션 배치에서 가속시험자료 제출
가혹시험	30±2℃/75±5%RH		공정밸리데이션 배치에서 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 : -20±5℃, 제조일로부터 60개월
- 완제의약품 : 밀봉용기, 냉장보관(2-8℃), 차광보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 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

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)
반복투여 독성시험	사이노몰구스 원숭이	IV	1개월 주2회, 총9회투여	0, 10mg/kg
	토끼	IV	1개월 주2회, 총 5회	0, 15, 150mg/kg

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1)

- 해당사항 없음

4.2.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

- 사이노몰구수 반복독성시험(13GR179)

PF-06439535 또는 베바시주맙-EU 투여시 내약성은 좋았다. 임상 징후, 체중, 사료 섭취의 정성적 평가, 안과 검사, 호흡수, 심전도, 혈액학, 응고, 임상 화학, 또는 요검사 매개변수에서 PF-06439535 또는 베바시주맙-EU와 연관된 소견은 없었다. 모든 동물은 예정된 안락사까지 생존했으며 장기 중량 또는 육안 소견에서 PF-06439535 또는 베바시주맙-EU와 연관된 변화는 없었다.

수컷 생식기관 조직의 현미경적 외형에 기초하면 시험한 모든 동물은 성적으로 미성숙하였다. 원위 대퇴골에서 현미경으로 관찰되는 활성(개방) 성장판의 존재에 기초하면 모든 동물은 골격이 미성숙하였다. PF-06439535 또는 베바시주맙-EU와 연관된 현미경적 소견은 PF-06439535 또는 베바시주맙-EU를 투여한 모든 동물에서 발생률 및 중증도(최소 내지는 중등도)가 명백하게 유사한 원위 대퇴골 성장판 이형성의 예상된 약리학적 매개반응으로 제한되었다. 이 소견은 성장기 동물에서 유해한 것으로 간주되었다 두 동시 대조군에서 성장판 이형성 소견은 없었다

- 토끼 비대조 반복독성시험(8305590)

PF-06439535는 생존, 임상 관찰, 사료 섭취 또는 안과 검사 또는 임상병리학 매개변수에 영향을 미치지 않았다
PF-06439535는 150mg/kg/dose 투여한 수컷 그룹에서 대조물질/희석용액을 투여한 수컷 그룹에 비해 통계적으로 유의성 있게 무해한 평균 체중 증가가 최소한도로 더 높게 나타난 것(투여단계의 제8일과 제15일 사이 대조값의 1.4배, 투여단계의 제1일과 제16일째사이 대조값의 1.5배)과 관련이 있었다. 이로 인해 PF-06439535를 150mg/kg/dose로 투여한 수컷 그룹의 그룹 평균 최종 체중이 대조물질/희석용액 투여 그룹에 비해 더 높았습니다(평균 대조값의 1.1배). PF-06439535는 150mg/kg/dose 투여한 경우를 포함하여 암컷 그룹 또는 독성동태 하위 그룹의 수컷 또는 암컷에서 체중 또는 체중 변화에 영향을 미치지 않았다. 이 소견은 그 정도가 미미하고 다른 소견과 관련이 없으며, 이 종의 이 연령에서 관찰된 범위 내에 있었기 때문에 유해한 것으로 간주하지 않았다.
혈액학, 응고, 임상 화학 또는 요검사 시험 결과에서 PF-06439535와 직접적으로 연관된 변화는 없었다. 투여단계 제16일에, 150mg/kg/dose 투여한 수컷 그룹은 평균 혈청 총 단백질 농도가 최소한도로 더 높았고, 150mg/kg/dose 투여한 수컷 및 암컷 그룹은 최소한 내지는 경미하게 평균 혈청 글로불린 농도가 더 높았으며 최소한도로 더 낮은 알부민:글로불린 비를 동반하였다. 시험물질(면역글로불린)의 혈장 농도에 대한 혈청 글로불린 농도의 비교는 더 높은 혈청 글로불린 농도 및 다른 혈청 단백질 매개변수의 변화가 시험물질의 물리적 존재에 기인한 것이며, 시험물질 투여로 인한 생물학적 효과가 아니라는 사실을 나타냈다.
PF-06439535는 150mg/kg/dose로 투여한 수컷 및 암컷의 간에서 최소의 동모양혈관세포 과증식과 연관되었다. 수컷에서 이 소견은 더 높은 절대적 및 상대적인 그룹 평균 간 중량(대조군의 1.14~1.31배)과 상관관계가 있었는데, 최소의 중증도, 상관관계가 있는 임상병리학적 소견의 부재, 임상적으로 관찰된 동물 건강에 대한 유해효과의 부재로 인해 유해한 것으로 간주되지 않았다.

4.2.3. 유전독성시험 (CTD 4.2.3.3)

- 해당사항 없음

4.2.4. 생식·발생독성시험 (CTD 4.2.3.5)

- 해당사항 없음

4.2.5. 발암성시험 (CTD 4.2.3.4)

- 해당사항 없음

4.2.6. 기타독성시험 (CTD 4.2.3.7)

- 해당사항 없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 골격이 미성숙한 수컷 사이노몰구스 원숭이(그룹 당 4마리)에 한 달간(총 9회) 10mg/kg/dose로 주 2회 IV 주사 투여시, PF-06439535 및 베바시주맙-EU의 현미경적 소견은 유사하게 나타났다. PF-06439535 및 베바시주맙-EU와 연관된 유일한 영향은 원위 대퇴골 성장판 이형성의 관찰이었으며, 이는 성장기 동물에서 유해한 것으로 간주되었다. 혈관 형성의 억제와 관련된 성장판 이형성은 뼈 성장에 대한 베바시주맙의 기존에 알려진 약리학적 효과 및 원개발사 독성시험 결과와 일치한다.
- 수컷 및 암컷 랫드에 PF-06439535를 15 또는 150mg/kg/dose로 2주간 주 2회 정맥주사 투여시 내약성은 좋았다. PF-06439535 150mg/kg/dose는 시험 내 독성군의 수컷 그룹에서 더 높은 체중 증가 및 그에 따른 더 높은 최종 체중, 수컷 그룹에서 더 높은 그룹 평균 간 중량, 그리고 암수 모두의 간에서 최소의 동모양혈관세포 과증식과 관련이 있었다. 이들 소견의 중증도는 미미하며 유해한 것으로 간주되지 않았다. 최소의 간 내 동모양혈관세포 과증식의 현미경적 소견은 약리학적 연관성이 없는 종에서 외래 단백질의 투여에 대한 면역 반응의 결과일 수 있다. 이것은 이전에 레미케이드() ()및 렘시마() (평가 보고서. 렘시마: 유럽 의약청, 2013)등을 비롯하여, 설치류에서 관찰되었다. PF-06439535의 랫드에서의 소견은 유해하지 않았으며 약리학적 연관성이 없는 종에서의 외래 단백질에 대한 면역 반응은 사람과 관련이 없기 때문에, 이들 결과는 사람 안전성에 대한 우려사항으로 간주되지 않는다.
  - 선정된 동물모델 및 시험에서 사용한 용량 및 투여기간에 대한 타당성 검토
  - 연구에서의 미흡한 점을 기술
  - 독성평가자의 견해가 시험책임자와 결론이 다른 경우 타당한 과학적 근거와 함께 의견을 제시
- 사용상의 주의사항에 반영해야 하는 시정사항을 기재한다.
  - '임부 및 수유부에 대한 투여' 항에 생식발생독성에 관한 사항
  - '12.기타' 항에 유전독성, 발암성에 관한 사항

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- in-vitro 시험을 통해 베바시주맙의 MoA를 반영하는 세포외 시험을 수행함으로서 대조약과의 동등성을 입증하고자함
- 별도 생체내 약력학 시험을 수행하지 않음

5.2. 효력시험

- 베바시주맙의 MoA를 반영하는 다양한 시험관 내 기능 및 결합 분석법 패널에서 PF-06439535를 검사하였다. 이러한 모든 분석법에서, PF-06439535를 베바시주맙-US 및 베바시주맙-EU와 비교했으며 베바시주맙-US를 베바시주맙-EU와 비교했다.
- 기존에 알려진 베바시주맙의 MoA(모듈 3.2.R.3.2.2, 표 3.2.R.3.2.7-1)는 세포외 기질에서 단클론항체 Fab 영역이 VEGF 표적 항원에 결합하고, 이것이 내피세포 표면의 수용체(VEGFR-1 및 VEGFR-2)에 결합하는 것을 방지하여 VEGF 활성을 억제하는 것을 포함합니다. 사람 제대정맥 내피세포(HUVEC)에서 VEGF 유도 세포 증식의 억제를 측정하기 위한 기능 분석법이 개발되었다. 또한, 표적 항원인 사람 VEGF에 대한 베바시주맙의 결합을 결합 효소결합면역흡착검사(ELISA)로 평가하였다.
- 온전한 Fc 부위를 갖춘 IgG1로서의 베바시주맙은 Fcγ 수용체 및 C1q에 결합하는 능력을 유지합니다. 그러나, 베바시주맙의 MoA(모듈 3.2.R.3.2.2, 표 3.2.R.3.2.7-1)는 항체의존 세포매개 세포독성(ADCC) 및 보체의존 세포

독성(CDC)의 Fc 매개 면역기능을 포함하지 않다. 시험관 내 모델을 통해 입증된 바와 같이, 베바시주맙은 VEGF 발현 종양 세포에서 Fc 매개 세포 용해를 유도할 수 없으며, 이를 통해 Fc 영역이 MoA에 관여하지 않음이 확인된다.

5.3. 안전성약리시험 또는 일반약리시험

- 해당사항 없음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 분석방법과 밸리데이션 보고서 (CTD 4.2.2.1)

약동학 개요		시험물질: PF-06439535	
시험 유형	검사 시스템	시험 기관	보고서 번호
분석법 및 밸리데이션			
PF-06439535의 정량	Sprague-Dawley 랫트 혈청	Pfizer	PF-06439535_20Aug14_091847
PF-06439535의 정량	사이노몰구스 원숭이 혈청	QPS [a]	QPS 15-1323 (PF-06439535_18Sep13_094502)
PF-06439535의 측정 -	사이노몰구스 원숭이 혈청	QPS [a]	QPS 15-1323 [b] (PF-06439535_18Sep13_094502)
항PF-06439535 항체의 검출	Sprague-Dawley 랫트 혈청	Pfizer	PF-06439535_20Aug14_092141
항PF-06439535 항체의 검출	사이노몰구스 원숭이 혈청	QPS [a]	QPS 15-1326 (PF-06439535_23Sep13_134432)
항베바시주맙-EU 항체의 검출	사이노몰구스 원숭이 혈청	QPS [a]	QPS 15-1325 (PF-06439535_19Aug13_134029)
흡수 및 약동학			
2주 반복 투여 독성시험	Sprague-Dawley 랫트	Covance 실험실	시험 8305590 (14MA078) [d]
1개월 반복 투여 독성시험	사이노몰구스 원숭이	Pfizer [f]	13GR179 [g]

종	보고서 번호	분석 방법 유형	매트릭스/항응고제	범위 (mg/mL)	비고
PF-06439535]					
Sprague-Dawley 랫트	PF-06439535_20Aug14_091847	리간드 결합	혈청	10-400	PF-06439535의 정량
사이노몰구스 원숭이	QPS 15-1323 [a] (PF-06439535_18Sep13_094502)	ELISA	혈청	10-400	PF-06439535의 정량
베바시주맙-EU					
사이노몰구스 원숭이	QPS 15-1323 [a,b] (PF-06439535_18Sep13_094502)	ELISA	혈청	NA	베바시주맙-EU의 정량
항PF-06439535 항체					
Sprague-Dawley 랫트	PF-06439535_20Aug14_092141	리간드 결합	혈청	NA	항PF-06439535 항체의 검출
사이노몰구스 원숭이	QPS 15-1326 [a](PF-06439535_23Sep13_134432)	ECL	혈청	NA	항PF-06439535 항체의 검출
항베바시주맙-EU 항체					
사이노몰구스 원숭이	QPS 15-1325 [a] (PF-06439535_19Aug13_134029)	ECL	혈청	NA	항베바시주맙-EU 항체의 검출

5.4.2. 흡수 (CTD 4.2.2.2)

- Sprague-Dawley 랫트에게 15 또는 150mg/kg/dose 용량으로 2주간 주 2회 PF-06439535 IV 투여 후(시험 8305590 [14MA078], 표 요약 2.6.7.7B), 전신 노출(C_{max}및 AUC_{72}로 평가)은 모든 투여군에 걸쳐 수컷과 암컷 사이에 유사하게 나타났습니다(표 2.6.4-1). 평균 전신 노출은 제1일과 11일에 약간 낮은 용량에 비례한 방식으로 투여량이 증가하면 증가하였다. AUC_{72}값에 기반하여, 모든 투여군에서 평균 축적비(AUC_{72},제11일/제1일)는 수컷에서 2.3~2.6, 암컷에서 2.7~3.0 범위를 보였다. ADA는 용매 또는 PF 06439535가 투여된 동물에서 수집되어 분석된 검체에서 검출되지 않았다.

dose	day	성별	C_{max} (μg/mL)	AUC_{72} (μg/mL)
15	1	Male	308 ± 34.2	12200 ± 904
		Female	308 ± 8.54	12000 ± 624
	11	Male	659 ± 53.9	31600 ± 2360
		Female	720 ± 56.3	35800 ± 2720
150	1	Male	2740 ± 341	110000 ± 7760
		Female	2780 ± 1170	96800 ± 20000
	11	Male	6260 ± 394	250000 ± 34100
		Female	6660 ± 400	258000 ± 12400

- 어린 수컷 사이노몰구스 원숭이에게 10mg/kg/dose 용량으로 PF-06439535 또는 베바시주맙을 주 2회 IV 투여한 후(시험 13GR179, 표 요약 2.6.7.7A), 제1일 투여 전에 수집되어 분석된 검체 또는 용매 대조군에서 분석된 검체에서 PF-06439535 또는 베바시주맙-EU의 정량 가능한 농도는 없었다. 제1일에서 제30일(제29일, 투여 후 24시간)에 걸쳐 수취되어 분석된 모든 타임 포인트에서 PF-06439535 또는 베바시주맙-EU의 정량 가능한 농도는 시험 기간 전반에 걸쳐 PF-06439535 또는 베바시주만-EU의 노출을 확인시켜주었다.

  PF-06439535와 베바시주맙-EU의 평균 전신 노출(Cmax및 AUC72로 평가)은 유사했습니다(표 2.6.4-2).제1일과 제25일에 바베시주맙-EU 대비 PF-06439535의 평균 Cmax및 AUC72노출비는 0.8~1.0 범위였다. ADA는 PF 06439535 또는 바베시주맙-EU가 투여된 동물에서 수집되어 분석된 검체에서 검출되지 않았다.

	day	C_{max} (μg/mL)	C_{max} Ratio	AUC_{72} (μg/mL)	AUC_{72} Ratio
PF-06439535	1	241 ± 37.2	0.809	12100 ± 876	0.823
Bevacizumab-EU		298 ± 29.6		14700 ± 2260	
PF-06439535	25	789 ± 54.7	0.925	45500 ± 5420	1.01
Bevacizumab-EU		853 ± 91.5		45100 ± 3670	

5.4.3. 분포 (CTD 4.2.2.3)

- 해당사항 없음

5.4.4. 대사 (CTD 4.2.2.4)

- 해당사항 없음

5.4.5. 배설 (CTD 4.2.2.5)

- 해당사항 없음

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 효력시험
- ADME

- 원숭이에게 10mg/kg/dose 용량으로 주 2회 PF-06439535 또는 바베시주맙-EU IV 투여 후에, PF-06439535와 바베시주만-EU에 대한 평균 전신 노출(Cmax및 AUC72로 평가)은 유사하게 나타났다. 제1일과 제25일에 바베시주맙-EU 대비 PF-06439535의 그룹 평균 Cmax및 AUC72노출비는 0.8 ~1.0 범위였다. ADA는 PF 06439535 또는 바베시주맙-EU가 투여된 동물에서 수집되어 분석된 검체에서 검출되지 않았다.
- 원개발사가 보고한 4주 반복 투여 독성시험()에서, 10mg/kg 용량으로 주 2회 IV 투여 후 수컷 사이노몰구스 원숭이의 평균 Cmax값은 840mg/mL이었다. 어린 수컷 사이노몰구스 원숭이 대상 1개월 반복 투여 독성시험(시험 13GR179)에서, 10mg/kg/dose 용량으로 주 2회 IV 투여 후, PF-06439535 및 bevacizumab-EU 각각에 대한 Cmax값은 789mg/mL와 853mg/mL이었다. 원개발사의 4주 반복 투여 독성시험의 AUC 데이터는 얻을 수 없었고, 이에 따라, 시험 13GR179의 AUC 데이터와 비교할 수 없었다.
- 원개발사의 규제 요약 문서의 검토에 기반했을 때, 베바시주맙을 2, 10 또는 50mg/kg 용량으로 4주 또는 13주간 주 2회 IV 투여하거나, 2 또는 10mg/kg 용량을 26주간 주 1회 투여하거나, 10mg/kg 용량으로 26주간 주 2회 투여했을 때, 사이노몰구스 원숭이 시험에서 ADA는 검출되지 않았다. 하지만, 26주 시험에서 50mg/kg 용량으로 주 1회 IV 투여했을 때 1마리 동물에서 ADA가 검출되었다. ADA 검출은 사용한 ADA 분석 방법에 매우 의존적이라는 것에 유의해야 하며, 따라서 원개발사 및 Pfizer 의뢰 시험들의 ADA 결과 해석 시에 주의를 기울여야 합니다. 시험 13GR179의 경우, PF-06439535 또는 베사시주맙-EU가 투여된 동물에서 ADA가 검출되지 않았다. 관찰된 ADA 검출이 많지 않은 것은 검체에 존재하는 약물 농도로 인한 간섭때문일 수도 있다.
- 전반적으로, 사이노몰구스 원숭이 대상 4주 반복 투여 독성시험(시험 13GR179)에서 PF-06439535와 베바시주맙-EU의 평균 전신 노출(Cmax및 AUC72로 평가)은 유사하게 나타났다. 시험 13GR179에서 관찰된 Cmax값들은 원개발사가 보고한 값들과 유사했다. 시험 13GR179에서 PF-06439535 또는 바베시주맙-EU가 투여된 동물들 중 어느 쪽에서도 ADA가 검출되지 않았다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상 1건, 3상 1건

6.2. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 해당사항 없음

6.3. 임상약리시험

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
	임상약리시험							
1상	B7391002	건강한 남성 시험대상자 대상 베바시주맙-EU 단회 투여, 단일군 예비 약동학적(PK) 변동성 시험	예비 약동학적(PK) 변동성 시험	건강한 남성 시험대상자	베바시주맙-EU, 5mg/kg	단회	PK, 안전성	Cmax, AUCT, AUCinf에 대해 %CV로 나타낸 시험대상자 간 변동성은 각각 16%, 12%, 15% 비교적 낮은 변동성을 보임
	B7391001	건강한 남성 시험대상자 대상 단회 투여, 이중맹검(임상시험 의뢰자 비맹검), 무작위배정, 평	이중맹검(임상시험 의뢰자 비맹검), 무작위배정,	건강한 남성 시험대상자	PF-06439535, 베바시주맙-US, 베바시주맙-EU 5mg/kg	단회		자이라베브주와 EU아바스틴의 Cmax, AUCT 및 AUCinf평균값 비의 90% CI가 각각 [98.36, 110.84], [93.69, 105.93], [92.16, 105.44] 로 동등성이 확인되었음

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
		행군, 3개군, PK 비교시험	평행군, 3개군, PK 비교시험					
	B7391003	비편평 NSCLC 환자를 대상으로 파클리탁셀 및 카보플라틴과 병용투여한 베바시주맙-EU와 비교하여 파클리탁셀 및 카보플라틴과 병용투여한 PF-06439535의 유효성, 안전성, PK, 면역원성을 평가하는	다국적, 평행군, 무작위배정, 이중맹검, 2개군, 다회투여 시험, 3개군, PK 비교시험	IIIB기나 IV기 또는 진행성(절제 불가능, 국소 진행성, 재발성, 또는 전이성) 비편평 NSCLC를 새로 진단받은 남녀 시험대상자	파클리탁셀 및 카보플라틴과 PF-06439535vs 파클리탁셀 및 카보플라틴과 베바시주맙-EU	4주기		ITT군에서 19주에 전체 반응률(ORR)을 보인 환자의 비율은 자이라베브주에서 45.3%, EU아바스틴군에서 44.6%였고, ORR 차이에 대한 95% CI는 [-6.6%, 7.9%]로, 사전에 정의된 동등성 범위[-13%, 13%] 내에 포함되었음

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

[B7391002]

(결과)

Cmax, AUCT, AUCinf에 대해 %CV로 나타낸 시험대상자 간 변동성은 각각 16%, 12%, 15% 비교적 낮은 변동성을 보임

표 . 혈청 베바시주맙 약동학적 매개변수 값 요약 - 시험 B7391002

Parameter (units)	Cmax (mg/mL)	AUCT (mg.hr/mL)	AUCinf (mg.hr/mL)	CL (mL/hr/kg)	Vss (mL/kg)	$t_{\frac{1}{2}}$ (hr)
N	20	20	20	20	20	20
Meana	117.3	43020	46510	0.1076	66.41	460.8
Standard deviation	19.3	5400	6888	0.0174	9.08	90.0
Median	115.5	43650	47250	0.1060	65.55	451.5
Minimum	95.7	31300	32000	0.0826	51.7	300
Maximum	160	51200	60600	0.156	80.8	683
%CV	16	12	15	16	14	20

[B7391001] 건강한 남성 자원자에게 투여된 PF-06439535와 US 및 EU에서 공급받은 베바시주맙에 대한 1상, 이중맹검, 무작위배정, 평행군, 단회 투여 3군, 약동학 비교 시험, 임상 1상(2014년 1월 24일 ~ 2014년 8월 5일)

시험목표

일차목적: PF-06439535(베바시주맙-Pfizer)의 약동학(PK)을 유럽연합(EU)에서 공급한 베바시주맙(베바시주맙-EU) 및 미국(US)에서 공급한 베바시주맙(베바시주맙-US)과 비교.

PK 가교 목적: 베바시주맙-EU와 베바시주맙-US의 PK 비교.

안전성 목적: 단회 투여의 안전성, 내약성 및 면역원성 평가.

주요선정기준

체질량지수(BMI) 17.5~30.5kg/m^2및 총 체중 >50kg(110lbs)인 21세~55세의 건강한 남성 피험자였다. 이전에 생물학적 약제(혈관내피성장인자[VEGF] 억제제 외)에 노출된 적이 있는 피험자는 해당 약물 마지막 투여 후 최소 3개월이 경과한 경우에 등록할 수 있었다.

(결과)

피험자 선정: 치료 관련 공변량의 간섭을 최소화하므로 PF-06439535, 베바시주맙-US, 베바시주맙-EU 간의 고유한 PK 차이를 확인한 결과, 성별의 차이가 있었음

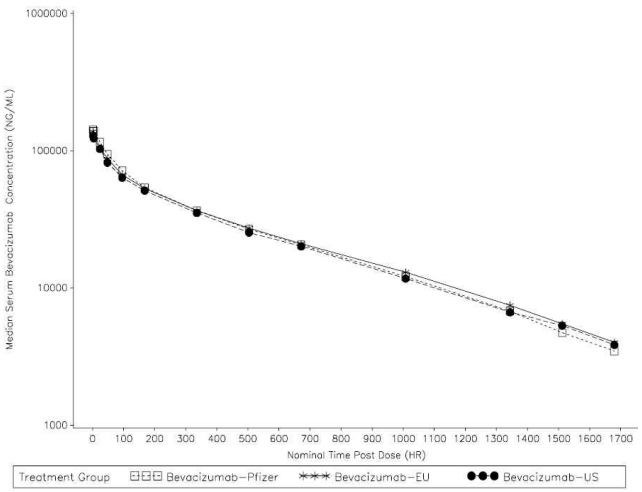
남성의 경우 여성시험대상자보다 베바시주맙의 청소율(0.262L/day vs. 0.207L/day) 이 높았으며 분포용적(3.25L vs. 2.66L)이 넓어서 남성시험자로 제한함

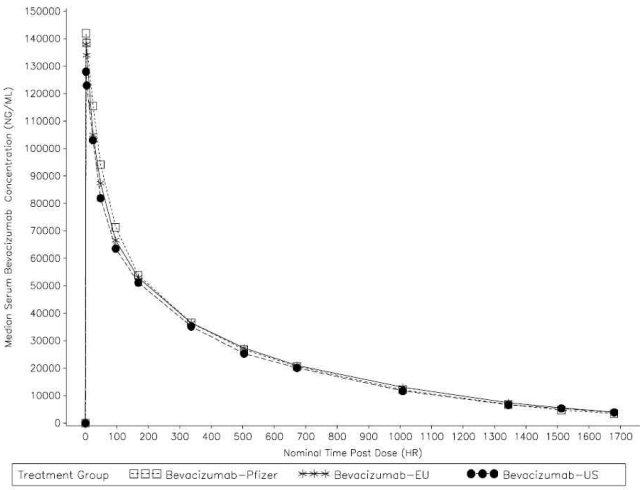
약동학 및 면역원성 결과: 베바시주맙-Pfizer, 베바시주맙-EU, 베바시주맙-US의 평균(±표준편차[SD]) PK 매개변수가 에 요약되어 있다. 평균 Cmax,AUCT,그리고 AUC0-∞추정치는 3가지 시험약 간 유사하여 평균 농도-시간 프로파일과 일치하였다. 또한 각 PK 매개변수에 대한 피험자 간 변동성은 Cmax,AUCT,AUC0-∞의 변동 계수 백분율(%CV) 값이 각각 14-15%, 12-16%, 13-19%로 3가지 시험약 전반에서 유사했다.

보정된 기하평균 비율과 시험군-대조군 비교에 대한 90% CI가 요약되어 있다. 2가지 대조 약물(베바시주맙-EU 및 베바시주맙-US) 각각에 대한 베바시주맙-Pfizer의 PK 유사성 비교에서, Cmax,AUCT,AUC0-∞의 시험군-대조군 비에 대한 90% CI 모두 80.00%~125.00%의 생물학적 동등성 범위 내였다. 베바시주맙-EU와 베바시주맙-US 비교 또한 Cmax,AUCT,AUC0-∞비의 90% CI가 80.00%~125.00% 범위 내였다.

표 S5. 시험약과 대조약 간 약동학 노출 매개변수(Cmax,AUCT,AUC0-∞)통계 비교 요약

Test	Reference	Parameter (units)	Adjusted Geometric Means		Ratio (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a]	90% CI for Ratio[a]
Bevacizumab -Pfizer	**Bevacizumab -EU**	C_{max}(μg/mL)	141.5	135.5	104.42	98.36 - 110.84
		AUC_T (μg • hr/mL)	40330	40490	99.62	93.69 - 105.93
		$AUC_{0-\infty}$ (μg • hr/mL)	42490	43100	98.58	92.16 - 105.44
Bevacizumab -Pfizer	**Bevacizumab -US**	C_{max}(μg/mL)	141.5	128.9	109.79	103.38 - 116.60
		AUC_T (μg • hr/mL)	40330	38660	104.32	98.06 - 110.97
		$AUC_{0-\infty}$ (μg • hr/mL)	42490	41120	103.33	96.55 - 110.58
Bevacizumab -EU	**Bevacizumab -US**	C_{max}(μg/mL)	135.5	128.9	105.15	99.05 - 111.62
		AUC_T (μg • hr/mL)	40490	38660	104.71	98.48 - 111.34
		$AUC_{0-\infty}$ (μg • hr/mL)	43100	41120	104.82	98.00 - 112.12





면역원성 결과

표 S6에는 발생률을 포함하여 치료군별 ADA 결과가 요약되어 있다. 다음 결과는 베바시주맙-Pfizer를 포획 시약으로 포함한 ADA 분석법을 사용해 도출되었다. 검사 결과 베바시주맙-EU 치료군의 피험자 1명이 베이스라인에서 ADA 양성이었다. 제71일까지 총 5명(5.0%)의 피험자가 검사 결과 양성으로 나타났다. 베바시주맙-Pfizer, 베바

시주맙-EU, 베바시주맙-US의 전체 피험자에서 각각 2명(6.1%), 1명(2.9%), 2명(6.1%)이 제71일까지 검사 결과 양성인 샘플 1개 이상을 보유했다. 제100일에 추가로 ADA 양성 결과가 나타난 피험자는 없었다.

	Bevacizumab -Pfizer N=33	Bevacizumab -EU N=35	Bevacizumab -US N=33
Total Number of ADA Samples			
Baseline samples	33	35	33
Post-dose samples through Day 71	127	133	127
Post-dose samples through Day 100	157	166	155
Pre-Existing ADA (Baseline ADA)			
Number of subjects tested positive at baseline	0	1	0
Treatment-Emergent ADA			
Number of subjects tested positive through Day 71 (% of total)	2 (6.1%)	1 (2.9%)	2 (6.1%)
Number of subjects tested positive through Day 100 (% of total)[a]	2 (6.1%)	1 (2.9%)	2 (6.1%)

투여 후 검사 결과 ADA 양성이었던 5명의 피험자(제100일까지 총 7개 샘플) 중 3명의 피험자(베바시주맙-Pfizer 2명, 베바시주맙-US 1명)는 제71일까지 ADA가 검출 가능한 수준이 아니었다. 투여 후 ADA가 발생한 다른 2명의 피험자는 검사 결과 양성으로 나타난 샘플이 2개를 초과했다.

전체적으로 3개 치료군은 유사한 ADA 프로파일을 보유했다.

샘플은 베바시주맙-EU를 포획 시약으로 사용한 이차 ADA 분석에서도 검사했다. 이차 분석에서는 오직 1명의 피험자에 대한 제71일 샘플만 양성으로 나타났으며, 일차 분석에서 양성이었던 나머지 샘플(모두 역가가 분석 절단점 2.29에 근접)은 이차 분석에서 음성으로 나타났다.

검사 결과 ADA 양성으로 나타난 8개의 샘플은 추가로 NAb에 대해 검사했다. 이러한 샘플 중 검사 결과 NAb 양성인 것은 없었다. 그렇지만 NAb 분석의 약물 내약성(범위 0.5~10μg/mL)에 비례하여 약물 혈청 농도가 높았다는 점(범위 0.29~205μg/mL)은 유의해야 할 사항입니다.

안전성 결과: 이 시험에서 AE로 인한 사망, 중단 또는 투여량 감소는 보고되지 않았다. 1명의 피험자가 카테터 폐쇄로 인해 투여 일시중단을 겪었지만, 그럼에도 시험약 전체 용량을 투여받았다. 시험약을 투여받은 101명의 피험자 중 55명의 피험자(54.5%)가 107건의 AE를 경험했으며, 이러한 피험자 중 20명은 31건의 치료 관련 AE를 경험했는데, 구체적으로는 베바시주맙- Pfizer, 베바시주맙-EU, 베바시주맙-US 치료군에서 각각 피험자 5명(15.2%), 피험자 9명(25.7%), 피험자 6명(18.2%)이었다.

기관계 분류(SOC) 중 감염에서 가장 많은 수의 피험자가 AE를 보고했으며, 상기도 감염을 AE로 보고한 피험자가 가장 많았다. 주입 관련 반응을 보고한 피험자는 없었다.

대부분의 AE는 1등급 또는 2등급이었으나, 예외적으로 1명의 피험자가 1건의 3등급 AE 근골격 통증 및 1건의 4등급 AE 뇌진탕을 경험했다. 두 AE 모두 해당 피험자가 동승자로 타고 있던 자동차 사고로 인해 발생했으며, 임상시험 종료까지 해소되었다. 뇌진탕 AE는 SAE로 보고되었다. 또 다른 SAE인 충수염은 시험 치료 무작위배정 전 1명의 피험자에게서 보고되었다.

TEAE의 상대적 위해성은 베바시주맙-Pfizer vs. 베바시주맙-EU, 베바시주맙-Pfizer vs. 베바시주맙-US 또는 베바시주맙-EU vs. 베바시주맙-US 치료 어느 경우든 임상적으로 유의미한 것으로 여겨지지 않았다.

신체적 소견, 임상 실험실 평가, 활력 징후 수치, 심장 리듬 관찰, 산소포화도 수치 또는 심전도 수치 모두 시험자가 간주하기에 임상적으로 유의성이 있지 않았다. Hy 법칙 정의에 따른 약물 유도 간 손상에 대한 범주형 기준에 부합하는 피험자는 어느 치료군에서도 존재하지 않았다.

[B7391003] 진행성(절제 불가능, 국소 진행성, 재발성, 또는 전이성) 비편평 NSCLC 환자를 대상으로 파클리탁셀 및 카보플라틴과 병용투여한 베바시주맙-EU와 비교하여 파클리탁셀 및 카보플라틴과 병용투여한 PF-06439535의 유효성, 안전성, PK, 면역원성을 평가하는 다국적, 평행군, 무작위배정, 이중맹검, 2개군, 다회투여

PF-06439535 및 베바시주맙-EU의 약물 농도를 측정하기 위한 혈액 샘플은 제17주기까지 매 주기에 베바시주맙 점적 투여 전 그리고 치료 종료/중단 시 채취했으며, 투약 후 샘플은 제1주기에 약 90분 베바시주맙 IV 점적 투여

종료 시점 및 (환자가 제 5주기를 받을 경우) 제5주기에 약 30분 베바시주맙 IV 점적 투여 종료 시점으로부터 1시간(± 0.5시간) 후에 채취했다. ADA/NAb에 대한 혈액 샘플은 제5주기를 제외하고 제1-17주기에 베바시주맙 점적 투여 이전 및 치료 종료/중단 시 채취

(결과)

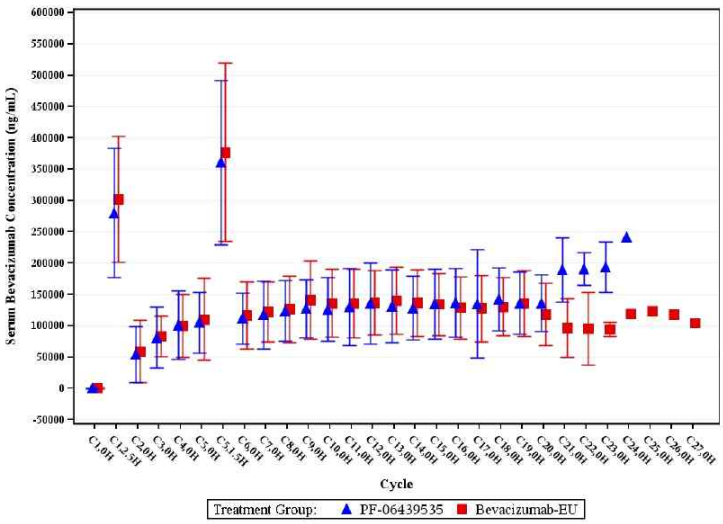
베바시주맙 병용투여 및 단독요법 상황에서 베이스라인부터 제18주기 제1일까지 측정된 모든 타임 포인트에는 두 치료군 간에 혈청 농도 평균 및 중앙값이 대체로 유사했습니다(그림 4). 1년 이상 두 치료군 간 혈청 농도의 통계 요약을 비교하는 일은 이후 타임 포인트에 치료군마다 제한된 환자 수에 의해 크게 교란될 수 있으므로 수행하지 않았다.

제1주기 제1일에 치료 전 베바시주맙의 측정 가능한 농도가 정량 하한(250ng/mL)을 초과한 환자는 PF-06439535 치료군에서 20명(333명 중), 베바시주맙-EU 치료군에서 17명(338명 중)이었다. 이 37명의 경우, 제1주기 제1일에 해당하는 0시간(투여 전) 및 2.5시간(점적 투여 종료 시점으로부터 1시간 후)의 베바시주맙 혈청 농도가 모듈 5.3.5.1 B7391003(제 55주) 표 16.2.5.3.3에 제시되어 있다. 이러한 샘플의 경우, 투여 전 농도의 원인을 파악하기 위해 다른 측면보다 샘플 추출 및 취급 절차를 검토한 결과 확실한 원인이 규명되지 않았다. 베바시주맙을 사용한 사전 치료가 보고된 환자는 없었다.

통계적 분석계획(SAP)에 사전 명시된 바와 같이, 제1주기 제1일에 겉보기 Cmax(점적 투여 종료 시점으로부터 1시간 후 농도)의 투여 전 농도가 >5%로 측정되는 환자는 PK 분석에서 제외되었다. 사전 명시된 제외 이후, 제1주기 제1일에 투여 전 농도가 측정 가능한(겉보기 Cmax £5%) PF-06439535 투여군 환자 6명과 베바시주맙-EU 투여군 환자 7명이 PK 분석에 포함되었습니다

표 5 시간 대비 PF-06439535 및 베바시주맙-EU의 혈청 농도 요약 - PK 모집단 - 시험 B7391003

Visit	Planned Time Post Infusion Start	N	NALQ	Mean	SD	CV (%)	Median	Minimum	Maximum
Concentration Units: ng/mL, Treatment Group: PF-06439535									
Cycle 1 Day 1	0 h	333	6[a]	68.08	705.53	1036	0.0000	0.000	11300
	2 h 30 min	319	309	280000	103260	37	282000	0.000	546000
Cycle 2 Day 1	0 h	310	308	54350	44479	82	49050	0.000	460000
Cycle 3 Day 1	0 h	206	206	81090	48671	60	77450	4040	495000
Cycle 4 Day 1	0 h	277	277	100900	54979	54	94700	1000	475000
Cycle 5 Day 1	0 h	257	256	105300	48469	46	101000	0.000	494000
	1 h 30 min	192	192	360700	131170	36	372500	19700	636000
Concentration Units: ng/mL, Treatment Group: Bevacizumab-EU									
Cycle 1 Day 1	0 h	338	7[a]	116.4	1032.1	886	0.0000	0.000	12300
	2 h 30 min	326	321	302200	100360	33	300000	0.000	525000
Cycle 2 Day 1	0 h	326	324	58930	49452	84	52650	0.000	522000
Cycle 3 Day 1	0 h	211	211	83350	32384	39	79700	5270	259000
Cycle 4 Day 1	0 h	299	298	99750	50531	51	96500	0.000	697000
Cycle 5 Day 1	0 h	271	271	110000	65416	59	106000	5610	723000
	1 h 30 min	201	201	377200	142250	38	387000	28700	1010000



(항약물항체)

3건의 시험(B7391002, B7391001, B7391003)에서 ADA 및 NAb 시험대상자/환자

표 6 시험 및 치료별 항약물항체 및 중화 항체가 있는 환자 비율 요약

Number of Subjects/Patients (%)						
	B7391002	B7391001			B7391003	
	Bevacizumab-EU N=21	PF-06439535 N=33	Bevacizumab-EU N=35	Bevacizumab-US N=33	PF-06439535 N=356	Bevacizumab-EU N=358
Anti-Drug Antibody (ADA)						
	n/N1 (%)	n/N1 (%)	n/N1 (%)	n/N1 (%)	n/N1 (%)	n/N1 (%)
Baseline	0/21 (0.0)	0/33 (0.0)	1/35 (2.9)	0/33 (0.0)	1/352 (0.3)	3/353 (0.8)
Post-first dose	0/21 (0.0)	2/33 (6.1)	1/35 (2.9)	2/33 (6.1)	5/339 (1.5)	5/350 (1.4)
Neutralizing Antibody (NAb)						
Baseline	0/21 (0.0)	0/33 (0.0)	0/35 (0.0)	0/33 (0.0)	1/352 (0.3)	0/353 (0.0)
Post-first dose	0/21 (0.0)	0/33 (0.0)	0/35 (0.0)	0/33 (0.0)	0/339 (0.0)	**3/350 (0.9)**

- PK 비교시험(B7391001)에서는 PF-06439535와 베바시주맙-US 간의 PK 유사성 및 PF-06439535와 베바시주맙-EU 간의 PK 유사성이 입증되었다. 또한 베바시주맙-EU와 베바시주맙-US 간에도 PK 유사성이 입증되었다. 유효성 및 안전성 비교시험(B7391003)에서는 PF-06439535와 베바시주맙-EU 간에 비슷한 혈청 농도가 관찰되었다.
- 시험 B7391001 및 B7391003의 결과는 PF-06439535 및 베바시주맙 RP에 대해 비슷하게 낮은 면역원성 발생률을 입증했으며, 이는 아바스틴과 일치합니다. 낮은 역가의 ADA가 PK에 미치는 명백한 영향은 관찰되지 않았다.

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

- 1상(약동학 비교) 1건, 3상 동등성 비교 임상 1건

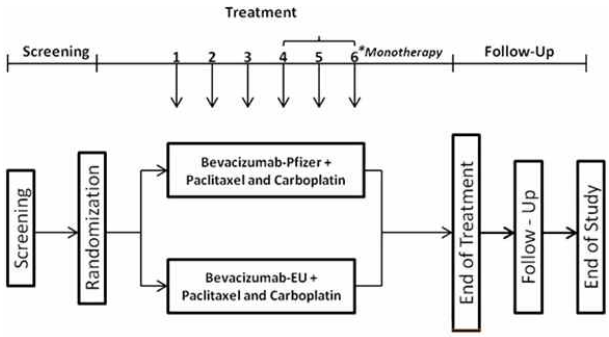
6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[B7391003] 진행성(절제불가능, 국소 진행성, 재발성 또는 전이성) 비편평 NSCLC 환자의 1차 치료제로서 PF-06439535+파클리탁셀 및 카르보플라틴 대 베바시주맙-EU+파클리탁셀 및 카르보플라틴의 유효성 및 안전성을 비교한 다국가, 이중맹검, 무작위배정, 평행군 3상 시험

(임상시험디자인)

각 치료군당 약 355명씩 약 710명의 전체 환자가 300개 이상의 센터에 등록. 이전에 배정된 눈가림 베바시주맙 단독요법에 이어 PF-06439535+파클리탁셀 및 카르보플라틴 또는 베바시주맙-EU+파클리탁셀 및 카르보플라틴의 최소 4주기에서 최대 6주기 투여를 위해 무작위배정(1:1). 무작위배정은 지역(실시기관에 공급하는 약품의 창고 위치에 따름), 성별(남성/여성) 및 흡연 과거력(없음/있음)에 따라 계층화함.

투여기간:



파클리탁셀: 200mg/m2을 각 주기(21일 주기)의 제1일에 3시간 동안 정맥주사(IV), 4~6주기동안 투여

카보플라스틴

베바시주맙: 15mg/kg IV, 21일 주기,

<주요 선정기준>

18세 이상 또는 해당 지역의 성관계 동의 연령 이상인 남성 및 여성 환자로 조직학적 또는 세포학적으로 비편평 NSCLC의 우세 진단이 확정되었고, IIIB 또는 IV기 NSCLC(2010년 개정 국제 폐암 단계 기준 시스템(Revised International System for Staging Lung Cancer Criteria of 2010)에 따름) 진단을 새롭게 받았거나 NSCLC가 재발한 환자

(평가목표)

일차 유효성 평가변수:

ORR: ORR은 RECIST 버전 1.1에 따라 각 치료군 내에서 19주까지 최적의 전반적인 반응(BOR, 완전 반응[CR] 또는 부분 반응[PR] 포함)을 달성했고, 시험자가 보고한 종양 측정치를 사용한 의뢰자의 파생 BOR에 따라 25주까지 후속 종양 평가가 확정된 환자의 백분율로 정의됩니다

이차 유효성 평가변수:

- 반응 기간(DOR): DOR은 객관적 종양 반응(CR 또는 PR)의 최초 기록 날짜부터 PD의 최초 기록 날짜 또는 기록된 PD가 없는 상태에서 모든 원인에 의한 사망 날짜까지의 시간으로 정의되었다.
- 일(1)년 무진행 생존율(PFS): PFS는 무작위배정 날짜부터 첫 질병 진행 또는 모든 원인에 의한 사망 시점(둘 중 이른 시점)까지의 시간으로 정의되었다.
- 무작위배정으로부터 일(1)년 생존율: 생존(사망까지 소요 시간)은 무작위배정 날짜부터 모든 원인에 의한 사망까지의 시간으로 정의되었다.

(통계분석)

분석 모집단:

- 치료 의향(ITT) 모집단은 시험 요법에 무작위배정된 모든 환자로 정의되었다. ITT 모집단은 환자 기록 보존 책임 및 모든 효과성 분석을 위해 사용되었다.
- 임상시험계획서 순응(PP) 모집단은 무작위로 배정되어 계획된 시험 치료(PF-06439535 또는 베바시주맙-EU)를 받고 임상시험계획서 주요 위반이 없는 모든 환자로 정의되었다. PP 모집단은 일차 및 이차 평가변수의 민감도 분석에 사용되었다.

일차 유효성 평가변수 분석:

PF-06439535가 베바시주맙-EU와 동등하다는 것을 나타내기 위해 두 개의 단측 가설에 대한 ORR을 본 임상시험에서 검정했다.

- 미국 식품의약국(FDA)의 경우 위험비의 90% 신뢰 구간(CI)이 (0.73, 1.37)의 동등성 범위 내에 있으면 동등성이 입증된 것으로 간주하였다.
- 본 의약품의료기기종합기구(PMDA)의 경우 위험비의 95% CI가 (0.729, 1.371)의 동등성 범위 내에 있으면 동등성이 입증된 것으로 간주하였다.
- EU 유럽의약청(European Medicines Authority, EMA)의 경우 위험차의 95% CI가 (-13%, 13%)의 동등성 범위 내에 있으면 동등성이 입증된 것으로 간주하였다.

ITT 모집단 내 일차 평가변수의 일차 유효성 분석은 계층 없는 Miettinen & Nurminen(1985) 기법에 기초했다. PF-06439535와 베바시주맙-EU 간 ORR의 추정 위험비 및 위험차와 점근 95% 및 90% CI가 계산되었다. 이 값들은 위에서 정의한 기준에 기반하여 동등성을 판단하기 위해 사용되었다.

PP 모집단에 기초한 같은 분석 역시 민감도 분석으로 수행되었다.

CR, PR 및 ORR의 기술 통계(빈도 및 백분율)는 치료군별로 F-분포를 기반으로 결정된 95% CI와 함께 제시되었다.
이차 유효성 평가변수 분석:

- PFS, 생존(사망까지 소요 시간) 및 DOR에 대해서는 Cox 비례 위험 모형이 수행되었으며, 이 모델에는 치료 및 공변량(지역, 성별 및 흡연 과거력)이 포함되었다. 모델에 기반하여 위험비 및 위험비의 95% CI가 제시되었다. Kaplan-Meier 분석이 수행되었다.

(인구학적 정보)

ITT 모집단은 이중맹검 치료에 무작위배정된 719명의 환자로 구성되었으며, 이중 PF-06439535 치료군에 358명, 베바시주맙-EU 치료군에 361명이 배정되었다. 이들 중 714명의 환자는 안전성 모집단에 포함되었고 시험약 또는 화학요법을 최소 1회 투여받았으며, PF-06439535 치료군에 356명, 베바시주맙-EU 치료군에 358명이 배정되었다. PF-06439535 치료군에 무작위배정된 2명과 베바시주맙-EU 치료군에 무작위배정된 3명을 포함하여 다섯(5) 명의 환자는 어떤 눈가림 베바시주맙 및 파클리탁셀/카르보플라틴 요법도 받지 않았다.

총 714명의 환자(각각 PF-06439535 치료군의 356명과 베바시주맙-EU 치료군의 358명)가 시험을 완료하거나 중단하였다. 이 환자들 중 PF-06439535 치료군의 193명(54.2%)과 베바시주맙-EU 치료군의 187명(52.2%)이 시험을 완료하였다. 가장 흔한 시험 중단 이유는 사망이었습니다(PF-06439535 치료군과 베바시주맙-EU 치료군에서 각각 136명[38.2%]과 138명[38.5%]). 전체적으로 각 요법 간 환자 참여상태는 유사했다.

시험에 무작위배정된 719명의 환자 중 467명은 남성이었고 252명은 여성이었다. 평균(SD) 연령은 61.3(9.2)세였으며, 58.4%는 45에서 64세, 36.6%는 ≥65세, 그리고 나머지 5.0%는 18에서 44세였다. 환자 대부분은 백인(88.7%)이었고, 10.6%는 인도 아대륙, 중국, 일본 및 한국을 포함한 아시아인이었다.

무작위배정된 719명 환자의 일차 진단의 조직병리학적 분류는 선암종(699명[97.2%]), 대세포암종(11명[1.5%]), 혼합선암종(7명[1.0%]) 및 기타(1명의 신경내분비암종과 1명의 기타 비편평 NSCLC를 포함하여 2명[0.3%])였다. 환자 대부분은 IV단계 질병을 새로 진단 받았고 13.2%의 환자는 스크리닝에서 질병 재발이 확인되었다. 시험에 무작위배정된 719명의 환자 중, 일차 진단을 위해서 129명(17.9%)은 일차 질병의 사전 절개를 받았고(생검 미포함), 35명(4.9%)은 사전 전신 요법을 받았으며, 47명(6.5%)은 사전 방사선 치료를 받았고, 이는 양 치료군 간에 유사했다. 가장 흔하게 보고된 조직학적 분류는 선암종(PF-06439535 치료군과 베바시주맙-EU 치료군에서 각각 348명[97.2%] 및 351명[97.2%])이었고, NSCLC의 일차 진단 후 질병 지속기간 중앙값은 PF-06439535 치료군과 베바시주맙-EU 치료군에서 각각 1.2개월(범위: 0.2에서 210.9개월) 및 1.3개월(범위: 0.1에서 137.9개월)이었다.

시험에 무작위배정된 719명의 환자 중, PP 모집단에 13명은 제외되었으며 나머지 706명은 포함되었다.

Number (%) of Patients	PF-06439535 (N=358)	Bevacizumab-EU (N=361)	Total (N=719)
Number of patients with important protocol deviations	0	4 (1.1)	4 (0.6)
Inclusion/exclusion	0	2 (0.6)	2 (0.3)
Did not meet Inclusion Criterion 2: newly diagnosed Stage IIIB or IV NSCLC or recurrent NSCLC for which they had not received chemotherapy for metastatic disease.	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Met Exclusion Criterion 5: prior systemic therapy for metastatic disease	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Investigational product	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Blind broken - inadvertent unblinded before the patient reached Week 19 or End of Treatment milestone visit	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Randomization	0	2 (0.6)	2 (0.3)
Randomized but not dosed[a]	0	2 (0.6)	2 (0.3)

Number (%) of Patients	PF-06439535 (N=358)	Bevacizumab-EU (N=361)	Total (N=719)
Total patients excluded	**7 (2.0)**	**6 (1.7)**	**13 (1.8)**
Incorrect histopathological NSCLC[a]	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Randomized but never bevacizumab dosed	3 (0.8)	3 (0.8)	6 (0.8)
Prior systemic anti-cancer therapy for Stage IIIB or IV disease	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.4)
Inadvertent unblinding of study therapy for reasons other than safety reasons before Week 19[b]	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Screening tumor assessment greater than 42 days prior to randomization	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)

(임상결과) 임상시험시작: 2015.4.20. 마지막 방문: 2017.12.22.

일차 유효성 결과 (date cut off: 2017.10.13.)

PF-06439535와 베바시주맙-EU 간의 유사성은 3개 보건 당국의 사전 지정된 기준에 근거하여 일차 유효성 평가변수 ORR에 대해 통계적으로 입증되었다. ORR 분석은 (0.8628, 1.1933)의 95% CI 및 (0.8856, 1.1625)의 90% CI에서 1.0146(PF-06439535 대 베바시주맙-EU)의 무계층 위험비를 보였고 (-6.6080%, 7.9082%)의 95% CI에서 0.6531%(PF-06439535 대 베바시주맙-EU)의 무계층 위험차를 보였으며, 이 모두는 통계 방법에 설명된 동등성 범위 내에 있었습니다(표 S3). RECIST 1.1에 따른 일차 유효성 평가변수 ORR은 PF-06439535를 투여받은 환자에서 162명(45.3%), 베바시주맙-EU를 투여받은 환자에서 161명(44.6%)이었다.(25주 평가 결과)

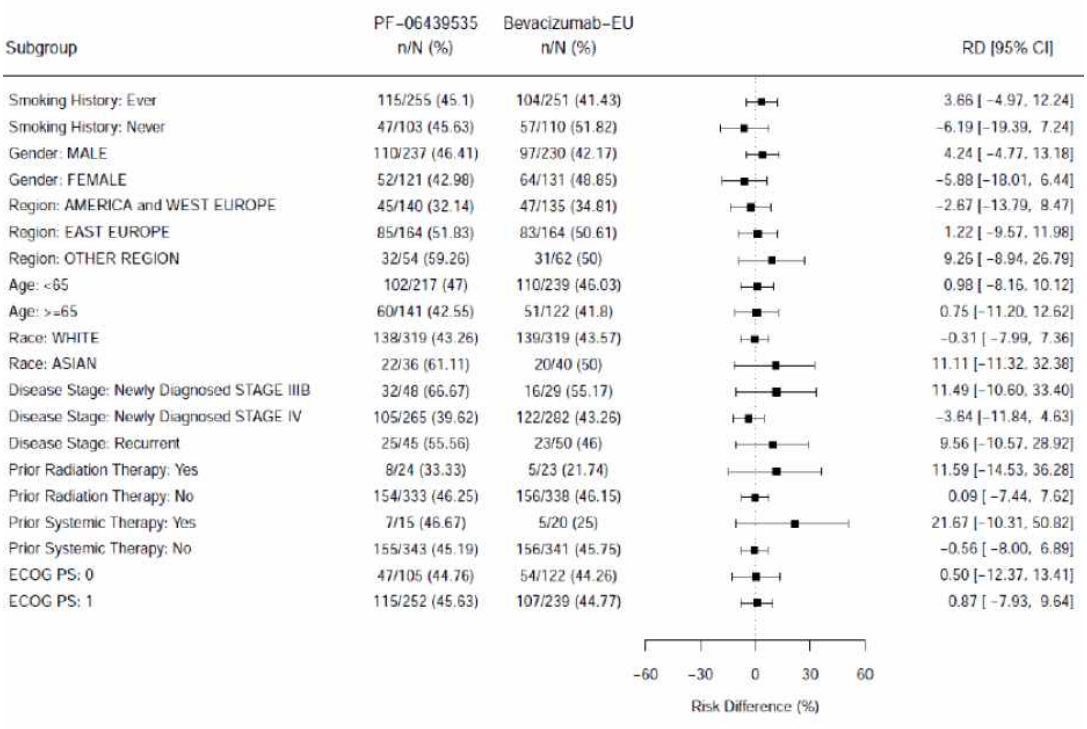
	PF-06439535 (N=358)	**Bevacizumab-EU (N=361)**	**Total (N=719)**
Best overall response, n (%)			
Complete response (CR)	9 (2.5)	4 (1.1)	13 (1.8)
Partial response (PR)	153 (42.7)	157 (43.5)	310 (43.1)
Stable disease	154 (43.0)	166 (46.0)	320 (44.5)
Objective progression	15 (4.2)	14 (3.9)	29 (4.0)
Indeterminate[a]	27 (7.5)	20 (5.5)	47 (6.5)
Objective response rate (CR + PR), n (%)	**162 (45.3)**	**161 (44.6)**	323 (44.9)
95% exact CI[b]	**[40.01, 50.57]**	**[39.40, 49.89]**	[41.25, 48.64]
Treatment comparison (versus bevacizumab-EU)			
Un-stratified risk difference in ORR (%)[c]	0.6531		
95% CI of difference (%)[c]	[-6.6080, 7.9082] (유럽)		
Treatment comparison (versus bevacizumab-EU)			
Un-stratified risk ratio[d]	1.0146		
95% CI of risk ratio[d]	[0.8628, 1.1933] 일본		
90% CI of risk ratio[d]	[0.8856, 1.1625] 미국		

감도 분석 결과

ORR의 일차 유효성 평가변수 분석은 최종 데이터에 민감도 분석으로 반복되었다.

ORR 분석은 (0.8628, 1.1933)의 95% CI 및 (0.8856, 1.1625)의 90% CI에서 1.0146(PF-06439535 대 베바시주맙-EU)의 무계층 위험비를 보였고 (-6.6080%, 7.9082%)의 95% CI에서 0.6531%(PF-06439535 대 베바시주맙-EU)의 무계층 위험차를 보였습니다(55주 분석). 결과는 앞서 25주에 수행한 분석 결과와 일치했다.

하위군 분석결과



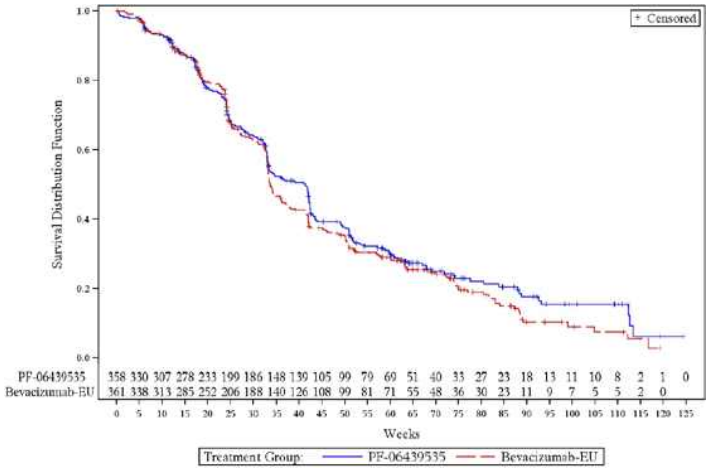
이차 유효성 결과

① ITT 모집단에서 진행/사망 또는 중도절단된 환자의 백분율은 두 치료군 간에 유사했다. PF-06439535 치료군과 베바시주맙-EU 치료군에서 각각 228명(63.7%)과 255명(70.6%)의 환자가 객관적 진행이 있었거나 객관적 진행 없이 사망했습니다(표 S4). 55주에서 무진행 확률은 PF-06439535 치료군에서 32.3%(95% CI: 26.9%, 37.8%) 그리고 베바시주맙-EU 치료군에서 30.5%(95% CI: 25.3%, 35.8%)였습니다(표 S4). 총 236명의 환자(PF-06439535 치료군에서 130명[36.3%]과 베바시주맙-EU 치료군에서 106명[29.4%])가 중도절단되었습니다(표 S4).

Number (%) of Patients	PF-06439535 (N=358)	Bevacizumab-EU (N=361)	Total (N=719)
Number with event	228 (63.7)	255 (70.6)	483 (67.2)
Type of event			
Objective progression	192 (53.6)	219 (60.7)	411 (57.2)
Death without objective progression	36 (10.1)	36 (10.0)	72 (10.0)
Number censored	130 (36.3)	106 (29.4)	236 (32.8)
Probability of being event free at Week 55[a] (95% CI[b])	32.3 [26.9, 37.8]	30.5 [25.3, 35.8]	31.4 [27.6, 35.2]
Kaplan-Meier estimates of time to event (week) quartiles (95% CI)[c]			
25%	23.4 [18.9, 24.3]	24.0 [19.3, 24.3]	24.0 [20.3, 24.3]
50%	41.3 [33.1, 42.3]	33.6 [33.0, 37.0]	34.4 [33.1, 41.1]
75%	71.9 [59.7, 88.3]	68.9 [56.9, 75.0]	69.0 [60.9, 75.0]
Versus bevacizumab-EU			
Hazard ratio[d]	0.930		
95% CI of hazard ratio	0.776-1.114		
P-value[e]	0.4388		

지역, 성별 및 흡연 과거력을 계층으로 하여 Cox 비례 위험 모형을 사용하면, PF-06439535와 베바시주맙-EU 간 PFS를 비교했을 때 위험비는 (0.776, 1.114)의 95% CI에서 0.930이었다. 층화 로그 순위 검정 결과는 0.4388의 양측 p값이었다. 두 치료군 내 ITT 모집단에 대한 PFS의 Kaplan-Meier 곡선은 유사했습니다(그림 S2).

PP 모집단 내 환자의 PFS 분석은 일차 ITT 모집단과 일치하는 결과를 보였다. PF-06439535와 베바시주맙-EU 간 PFS를 비교한 위험비는 (0.777, 1.117)의 95% CI에서 0.931이었다. 층화 로그 순위 검정 결과는 0.4511의 양측 p값이었다. 두 치료군 내 PP 모집단에 대한 PFS의 Kaplan-Meier 곡선은 유사했다.



② 반응기간(DoR)

ITT 모집단에서 19주까지 객관적 반응(CR 또는 PR)을 달성하고 그 후 25주까지 확인된 모든 환자의 백분율은 두 치료군 간에 유사했습니다(PF-06439535 치료군에서 162명[45.3%]과 베바시주맙-EU 치료군에서 161명[44.6 %])(표 S3). 객관적 반응이 확인된 후 55주에 향후 진행 또는 사망이 없었던 확률은 PF-06439535 치료군에서 32.0%(95% CI: 24.2%, 40.1%), 그리고 베바시주맙-EU 치료군에서 30.8%(95% CI: 23.3%, 38.6%)였습니다(표 S5). 총 97명의 환자(PF-06439535 치료군에서 55명[34.0%] 및 베바시주맙-EU 치료군에서 42명[26.1%])가 중도절단되었습니다(표 S5).

지역, 성별 및 흡연 과거력을 계층으로 하여 Cox 비례 위험 모형을 사용하면, PF-06439535와 베바시주맙-EU 간 DOR을 비교했을 때 위험비는 (0.600, 1.039)의 95% CI에서 0.790이었다. 층화 로그 순위 검정에서 양측 p값이 0.0906이었고 이는 두 치료군 간에 통계적으로 유의성 있는 차이가 없다는 것을 나타냅니다.

PP 모집단 내 환자의 DOR 분석은 일차 ITT 모집단과 일치하는 결과를 보였다.

Number (%) of Patients	PF-06439535 (N=162)	Bevacizumab-EU (N=161)	Total (N=323)
Number with event	107 (66.0)	119 (73.9)	226 (70.0)
Type of event			
Objective progression	101 (62.3)	110 (68.3)	211 (65.3)
Death without objective progression	6 (3.7)	9 (5.6)	15 (4.6)
Number censored	55 (34.0)	42 (26.1)	97 (30.0)
Probability of being event free at Week 55[a] (95% CI[b])	32.0 [24.2, 40.1]	30.8 [23.3, 38.6]	31.5 [26.1, 37.2]
Kaplan-Meier estimates of time to event (week) quartiles (95% CI)[c]			
25%	25.3 [20.7, 27.1]	18.9 [17.9, 21.3]	21.3 [18.9, 24.4]
50%	36.3 [31.6, 43.6]	28.7 [27.0, 36.3]	35.9 [28.9, 36.6]
75%	69.1 [55.0, 86.1]	62.1 [51.3, 76.6]	63.6 [58.1, 75.6]
Versus bevacizumab-EU			
Hazard ratio[d]		**0.790**	
95% CI of hazard ratio		**0.600-1.039**	
P-value[e]		**0.0906**	

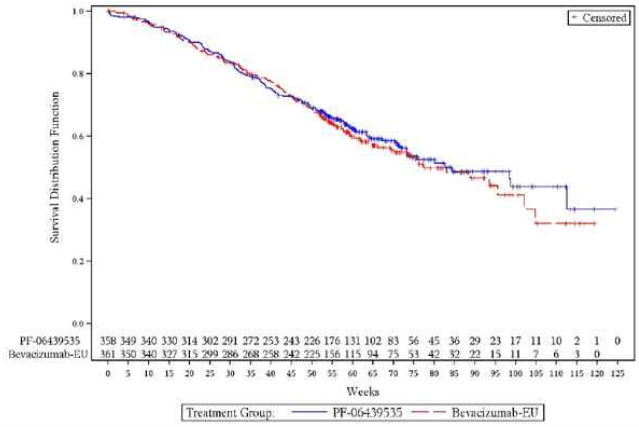
③ 일년 생존률

ITT 모집단에서 모든 원인에 의한 사망 환자의 백분율은 두 치료군 간에 유사했다. PF-06439535 치료군과 베바시주맙-EU 치료군에서 각각 144명(40.2%)과 149명(41.3%)의 환자가 사망했습니다(표 S6). 55주까지 생존 확률은 PF-06439535 치료군에서 65.8%(95% CI: 60.5%, 70.6%), 그리고 베바시주맙-EU 치료군에서 64.1%(95% CI: 58.6%, 69.0%)였다. 총 426명의 환자(PF-06439535 치료군에서 214명[59.8%] 및 베바시주맙-EU 치료군에서 212명[58.7%])가 중도절단되었습니다(표 S6).

지역, 성별 및 흡연 과거력을 계층으로 하여 Cox 비례 위험 모형을 사용하면, PF-06439535와 베바시주맙-EU 간 OS를 비교했을 때 위험비는 (0.729, 1.157)의 95% CI에서 0.918이었다. 층화 로그 순위 검정에서 양측 p값이 0.4726이었고, 이는 두 치료군 간에 통계적으로 유의성 있는 차이가 없다는 것을 나타냅니다. 치료군별 ITT 모집단에 대한 OS의 Kaplan-Meier 곡선은 그림 S3에 나와 있다.

PP 모집단 내 환자의 OS 분석은 일차 ITT 모집단과 일치하는 결과를 보였다.

Number (%) of Patients	PF-06439535 (N=358)	Bevacizumab-EU (N=361)	Total (N=719)
Number of deaths	144 (40.2)	149 (41.3)	293 (40.8)
Number censored	214 (59.8)	212 (58.7)	426 (59.2)
Survival probability at Week 55[a] (95% CI[b])	65.8 [60.5, 70.6]	64.1 [58.6, 69.0]	65.0 [61.2, 68.4]
Kaplan-Meier estimates of time to event (week) quartiles (95% CI)c			
25%	40.3 [34.0, 49.0]	42.9 [36.3, 47.9]	41.1 [37.4, 46.0]
50%	84.4 [71.7, -]	77.4 [69.3, 102.1]	83.0 [73.4, 98.7]
75%	-	-	-
Versus bevacizumab-EU			
Hazard ratiod		**0.918**	
95% CI of hazard ratio		**0.729-1.157**	
P-valuee		**0.4726**	



(안전성 결과)

피험자의 노출

전체적으로, PF-06439535 치료군 및 베바시주맙-EU 치료군 환자의 평균(SD) 치료 기간은 각각 35.2(27.19)주와 34.9(25.96)주였다. PF-06439535 치료군에서 PF-06439535 치료 기간의 중앙값은 11.0주기(범위: 1-41주기)였으며, 파클리탁셀 치료군의 경우 6.0주기(범위: 1-6주기)였고 카보플라틴 치료군의 경우 6.0주기(범위: 1-6주기)였다. 베바시주맙-EU 치료군에서 베바시주맙-EU 치료 기간의 중앙값은 11.0주기(범위: 1-38주기)였으며, 파클리탁셀 치료군의 경우 6.0주기(범위: 1-6주기)였고 카보플라틴 치료군의 경우 6.0주기(범위: 1-6주기)였다. 전체적으로, 노출 정도는 두 치료군 간에 유사했다.

	PF-06439535 (N=356)			Bevacizumab-EU (N=358)			Total (N=714)		
	Bevacizumab	Paclitaxel	Carboplatin	Bevacizumab	Paclitaxel	Carboplatin	Bevacizumab	Paclitaxel	Carboplatin
Summary of duration (cycles):									
Number of patients	355	356	356	358	358	358	713	714	714
Mean	12.4	4.9	4.9	12.3	5.0	5.0	12.3	4.9	5.0
SD	8.96	1.52	1.52	8.57	1.45	1.41	8.76	1.49	1.47
Median	11.0	6.0	6.0	11.0	6.0	6.0	11.0	6.0	6.0
Range	1-41	1-6	1-6	1-38	1-6	1-6	1-41	1-6	1-6
Number (%) of patients in treated cycle:									
≥1	355 (99.7)	356 (100.0)	356 (100.0)	358 (100.0)	358 (100.0)	358 (100.0)	713 (99.9)	714 (100.0)	714 (100.0)
≥2	336 (94.4)	335 (94.1)	335 (94.1)	344 (96.1)	344 (96.1)	345 (96.4)	680 (95.2)	679 (95.1)	680 (95.2)
≥3	318 (89.3)	317 (89.0)	317 (89.0)	325 (90.8)	323 (90.2)	327 (91.3)	643 (90.1)	640 (89.6)	644 (90.2)
≥4	302 (84.8)	303 (85.1)	304 (85.4)	312 (87.2)	308 (86.0)	313 (87.4)	614 (86.0)	611 (85.6)	617 (86.4)
≥5	280 (78.7)	228 (64.0)	230 (64.6)	290 (81.0)	234 (65.4)	238 (66.5)	570 (79.8)	462 (64.7)	468 (65.5)
≥6	265 (74.4)	201 (56.5)	204 (57.3)	278 (77.7)	207 (57.8)	211 (58.9)	543 (76.1)	408 (57.1)	415 (58.1)
≥7	241 (67.7)	0	0	253 (70.7)	0	0	494 (69.2)	0	0

Number (%) of Patients	PF-06439535 (N=356)	Bevacizumab-EU (N=358)	Total (N=714)
Number of adverse events	2442	2470	4912
Patients with adverse events	344 (96.6)	347 (96.9)	691 (96.8)
Patients with serious adverse events	81 (22.8)	80 (22.3)	161 (22.5)
Patients with Grade 3 or 4 adverse events	159 (44.7)	159 (44.4)	318 (44.5)
Patients with Grade 5 adverse events	21 (5.9)	24 (6.7)	45 (6.3)
Patients discontinued any treatment due to adverse events	85 (23.9)	86 (24.0)	171 (23.9)
Patients discontinued bevacizumab only due to adverse events	37 (10.4)	29 (8.1)	66 (9.2)
Patients discontinued bevacizumab and chemotherapy due to adverse events	30 (8.4)	28 (7.8)	58 (8.1)
Patients discontinued paclitaxel due to adverse events	53 (14.9)	60 (16.8)	113 (15.8)
Patients discontinued carboplatin due to adverse events	49 (13.8)	54 (15.1)	103 (14.4)
Patients temporarily discontinued bevacizumab only due to adverse events	42 (11.8)	39 (10.9)	81 (11.3)
Patients temporarily discontinued bevacizumab and chemotherapy due to adverse events	52 (14.6)	52 (14.5)	104 (14.6)
Patients temporarily discontinued paclitaxel due to adverse events	56 (15.7)	59 (16.5)	115 (16.1)

Number (%) of Patients	PF-06439535 (N=356)	Bevacizumab-EU (N=358)	Total (N=714)
Patients temporarily discontinued carboplatin due to adverse events	53 (14.9)	51 (14.2)	104 (14.6)
Patients with dose reduction of bevacizumab only due to adverse events	0	0	0
Patients with dose reduction of bevacizumab and chemotherapy due to adverse events	0	0	0
Patients with dose reduction of paclitaxel due to adverse events	27 (7.6)	38 (10.6)	65 (9.1)
Patients with dose reduction of carboplatin due to adverse events	22 (6.2)	38 (10.6)	60 (8.4)
Patients with infusion rate reduced for bevacizumab only due to adverse events	0	0	0
Patients with infusion rate reduced for bevacizumab and chemotherapy due to adverse events	0	0	0
Patients with infusion rate reduced for paclitaxel due to adverse events	2 (0.6)	0	2 (0.3)
Patients with infusion rate reduced for carboplatin due to adverse events	1 (0.3)	0	1 (0.1)

투여후 발생한 이상사례(2단계이상)

전체 환자들 중 대다수는 1건 이상의 TEAE(모든 인과관계)를 경험했고, PF-06439535 치료군 환자 344명(96.6%)과 베바시주맙-EU 치료군 환자 347명(96.9%)이 각각 총 2442건과 2470건의 TEAE를 보고했습니다(표 9).

2단계 사례는 1개 이상의 치료군에서 ^{3}10%의 환자에 발생한(그리고 1단계 사례가 아닌) 것이었다. 2단계 TEAE의 발생률은 대체로 치료군 간에 서로 비슷했습니다(표 10). 가장 빈번하게 보고된 2단계 TEAE는 탈모증(PF-06439535 치료군 116명[46.6%] 및 베바시주맙-EU 치료군 165명[46.1%])과 빈혈(PF-06439535 치료군에서 104명[29.2%] 및 베바시주맙 치료군에서 108명[30.2%])이었다.

투여후 발생한 이상사례(3단계이상)

TEAE가 3등급 이상으로 보고된 환자는 총 343명(48.0%)이었으며(PF-06439535 치료군 171명[48.0%]과 베바시주맙-EU 치료군 172명[48.0%]), 발생률은 치료군 간에 유사했다. 가장 빈번하게 보고된 3등급 이상의 TEAE는 고혈압(PF-06439535 치료군 환자 33명[9.3%] 및 베바시주맙-EU 치료군 환자 31명[8.7%])이었고, 그 다음으로 호중구 감소증(PF-06439535 치료군 환자 26명[7.3%] 및 베바시주맙-EU 치료군 환자 32명[8.9%]), 빈혈(PF-06439535 치료군 환자 19명[5.3%] 및 베바시주맙-EU 치료군 환자 18명[5.0%]) 순이었다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- **[B7391001]**

(안전성 결과)

시험약을 투여 받은 피험자 101명 중 55명(54.5%)은 107건의 AE를 경험했다. PF‐06439535 치료군에서 총 16명(48.5%), 베바시주맙-EU 치료군에서 총 22명(62.9%), 베바시주맙-US 치료군에서 총 17명(51.5%)의 피험자는 각각 30건, 45건, 32건의 모든 인과관계의 AE가 있었습니다(모듈 5.3.3.1, 시험 B7391001 CSR, 표 14.3.1.2.1). 대다수의 AE는 1등급 또는 2등급이었다. 이 피험자들 중 20명(19.8)은 31건의 치료 관련 AE를 경험했다. 이들 AE 중 대다수는 1등급 또는 2등급이었다. 베바시주맙-EU로 치료 받은 피험자 1명(2.9%)은 3등급 AE인 근골격 통증 1건과 4등급 SAE인 진탕 1건이 있었으며, 이는 모두 해당 피험자가 승객으로서 당한 자동차 사고 때문이었다. 3등급 AE인 근골격 통증과 4등급 SAE인 진탕은 시험 종료 시까지 해결되었다. AE가 있는 환자 수는 세 치료군 간에 유사했다. 모든 인과관계의 치료 관련 AE는표 5 및 표 6 요약되어 있다.

표 5. 투여 후 발생한 이상반응(모든 인과관계) 요약 - 안전성 모집단, 시험 B7391001

	PF-06439535	Bevacizumab		Total
		-EU	-US	
Subjects Evaluable for AEs	**N=33 (%)**	**N=35 (%)**	**N=33 (%)**	**N=101 (%)**
Number of adverse events	30	45	32	107
Subjects with adverse events	16 (48.5)	22 (62.9)	17 (51.5)	55 (54.5)
Subjects with serious adverse events	0	1 (2.9)	0	1 (1.0)
Subjects with grade 3 or 4 adverse e	0	1 (2.9)	0	1 (1.0)
Subjects with grade 5 adverse events	0	0	0	0
Subjects discontinued due to adverse events	0	0	0	0
Subjects with dose reduced due to adverse events	0	0	0	0
Subjects with temporary discontinuation due to adverse events	0	0	0	0

표 6. (치료 관련) 투여 후 발생한 이상반응 요약 - 안전성 모집단, 시험 B7391001

	PF-06439535	Bevacizumab		Total
		-EU	-US	
Subjects Evaluable for AEs:	**N=33 (%)**	**N=35 (%)**	**N=33 (%)**	**N=101 (%)**
Number of AEs	6	13	12	31
Subjects with AEs	5 (15.2)	9 (25.7)	6 (18.2)	20 (19.8)
Subjects with SAEs	0	0	0	0
Subjects with Grade 3 or 4 AEs	0	0	0	0
Subjects with Grade 5 AEs	0	0	0	0
Subjects discontinued due to AEs	0	0	0	0
Subjects with dose reduced due to AEs	0	0	0	0
Subjects with temporary d/c due to AEs	0	0	0	0

이 시험에서는 대다수의 피험자가 감염의 SOC에서 AE를 보고했습니다(모듈 5.3.3.1 B7391001 표 14.3.1.2.2). (>3명의 피험자에서 보고된) 가장 흔한 모든 인과관계의 TEAE는 상기도 감염, 두통, 소화 불량, 근육통, 설사였다. 근육통, 설사, 감염, 두통 사례는 아바스틴의 규명된 안전성 프로파일과 일치합니다. IRR을 보고한 피험자는 없었다. 안전성 모집단에서 (>2명의 피험자에서 보고된) 가장 흔한 치료 관련 AE는 소화 불량(PF-06439535 치료군 1명, 베바시주맙-EU 치료군 2명, 베바시주맙-US 치료군 1명) 및 황반성 발진이었습니다(PF-06439535 치료군 1명, 베바시주맙-EU 치료군 2명). PF-06439535 및 베바시주맙-EU에서 각각 1명의 피험자는 시험약 투여 후 제6일 및 제7일에 황반성 발진 사례가 있었으며 각각 제16일 및 제7일에 해소된 것으로 보고되었다. 베바시주맙-EU 치료군에서

1명의 피험자는 시험약 투여 시점으로부터 24.08시간 후(제2일)에 2등급 황반성 발진이 있었으며 제8일에 해소된 것으로 보고되었다. 이 사례는 시험자가 일시적 황반성 발진으로 평가했으며 시험자가 IRR로 보고하지 않았습니다(모듈 5.3.3.1 B7391001 표 16.2.7.1.1).
모든 치료군에서 피험자의 ≥5%에서 발생하는 모든 인과관계의 TEAE의 상대적 위험성이 표 7에 요약되어 있고 치료 관련 AE의 경우는 표 8에 요약되어 있다. PF-06439535 치료군 vs. 베바시주맙-EU 치료군, PF-06439535 치료군 vs. 베바시주맙-US 치료군, 또는 베바시주맙-EU 치료군 vs. 베바시주맙-US 치료군의 경우에는 TEAE의 상대적 위험성이 임상적으로 유의미한 것으로 간주되지 않았다.

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

- 진행성(절제불가능, 국소 진행성, 재발성 또는 전이성) 비편평 NSCLC 환자의 일차 치료제로서 파클리탁셀 및 카르보플라틴과 병용한 PF-06439535을 투여받은 환자 대비 파클리탁셀 및 카르보플라틴과 병용한 베바시주맙-EU를 투여받은 환자의 일차 유효성 평가변수 ORR 분석에 근거하여, 시험 B7391003은 일차 목적을 충족했다.
- PF-06439535와 베바시주맙-EU 간의 유사성은 US FDA, EU EMA 및 일본 PMDA가 요구하는 사전 지정된 동등성 범위에 근거하여 일차 유효성 평가 변수 ORR(각 치료군 내에서 CR 또는 PR을 19주까지 달성하고 이후 25주까지 후속 종양 평가로 확정된 환자의 백분율로 정의)에 대해 통계적으로 입증되었다. 이 결과는 앞선 25주 CSR에서 확인되었다.
- 일차 유효성 평가변수의 분석은 이 CSR을 위해 사용된 최종 데이터에서 반복되었으며 25주 CSR과 일치하는 결과를 보였다.
  - 25주 CSR에 근거하여 층화 요인을 사용한 ORR 민감도 분석과 PP 모집단을 사용한 민감도 분석은 일차 평가변수 분석의 결과를 뒷받침했다.
- DOR, 1년 PFS 비율 및 1년 생존율을 포함한 이차 유효성 평가변수에서 두 치료군 간 통계적으로 유의성이 있거나 임상적으로 의미 있는 차이는 관찰되지 않았다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 두 치료 모두 유사한 안전성 프로파일을 나타냈다. 두 치료군 간 임상적으로 의미 있는 안전성 차이는 확인되지 않았다. 새로운 안전성 실마리정보는 규명되지 않았다.
- 트러프 혈청 베바시주맙 농도는 화학요법 주기 및 베바시주맙 단독요법 주기 동안 두 치료군 간 유사했다.
- 관찰된 ADA 및 NAb 비율은 낮았으며, 두 치료군에서 유사한 비율로 ADA 및 NAb 환자가 관찰되었다. ADA 환자 수가 적은 것을 감안할 때 면역원성과 안전성 간의 연관성은 평가할 수 없었다. ADA의 존재는 중대한 IRR 또는 아나필락시스 반응과 연관이 없었다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 건강한 남성을 대상으로 한 1상 임상시험에서 대조약과 약동학 비교 결과, 자이라베브주와 EU아바스

틴의 Cmax, AUC_T 및 AUC_{inf}평균값 비의 90% CI가 각각 [98.36, 110.84], [93.69, 105.93], [92.16, 105.44] 로 동등성이 확인되었다.

- 전이성 또는 재발성 비편평상피세포성 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 3상 임상시험 결과,
- **(MFDS, EMA) ITT**군에서 19주에 전체 반응률(ORR)을 보인 환자의 비율은 자이라베브주에서 45.3%, EU아바스틴군에서 44.6%였고, ORR 차이에 대한 95% CI는 [－6.6%, 7.9%]로, 사전에 정의된 동등성 범위[－13%, 13%] 내에 포함되었다.
- 주요 이상반응의 발생 빈도, 양상 및 중증도는 대조약과 유사하였다.
- 두 약물 간에 품질과 약동학 및 안전성·유효성의 동등성이 입증되었다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- EMA 허가 완료

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 아바스틴주와의 비교표 제출

<붙임 3> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국화이자제약(주)	허가일	2021-05-17
제품명	자이라베브주(베바시주맙)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v1.2, 21.05.17.
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 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
출혈 폐출혈 단백뇨 동맥혈전색전증(ATE) 고혈압 울혈심부전증 상처 치유 합병증 위장관(GI) 천공 가역성 후두부 뇌병증 증후군 호중구 감소증 정맥 혈전색전증 누공(위장관 제외) 혈전성 미세혈관병증 폐동맥고혈압 난소부전 과민반응/주입반응 담낭 천공 말초 감각 신경병증 심장 이상 (CHF 및 ATE 제외) * CHF: 울혈성 심부전 ATE: 동맥혈전색전증 턱뼈 골괴사 괴사성 근막염 허가사항 외 유리체 내 사용 후 이상사례 배태자 발달 장애 소아 골괴사	일반적인 의약품 감시활동 - 이상사례의 수집, 평가 및 추적조사, 의약품의 유익성-위해성 평가 등 * 울혈심부전증, 동맥 혈전색전증, 간질성 폐질환, 턱뼈 골괴사에 대한 데이터 수집을 위한 특정 이상반응 추적 관찰 설문지를 포함 추가적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사 연구(4년, 300례)	첨부문서 환자용 사용설명서 전문가용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
-	-	-

3. 중요한 부족정보		
비편평 NSCLC 환자에 대한 다른 병용투여 치료의 안전성 프로파일 *NSCLC: 비소세포폐암	일반적인 의약품 감시활동 - 이상사례의 수집, 평가 및 추적조사, 의약품의 유익성-위해성 평가 등 * 울혈심부전증, 동맥 혈전색전증, 간질성 폐질환, 턱뼈 골괴사에 대한 데이터 수집을 위한 특정 이상반응 추적 관찰 설문지를 포함 추가적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사 연구(4년, 300례)	첨부문서
소아 인구집단에서 사용 시 베바시주맙의 장기간 효과		
신장애 환자		
간장애 환자		
수유부에 대한 투여		

*** 제품설명서, 시판 후 조사 계획 및 증례기록서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 특정이상반응 추적 조사 설문지**