의약품 품목허가 보고서

접수일자	2021.9.30.	접수번호	20210232389
신청구분	동등생물의약품(신규 허가)		
신 청 인 (회사명)	(주)셀트리온		
제 품 명	베그젤마주(베바시주맙)(단클론항체,유전자재조합)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	베바시주맙		
제조/수입 품목	■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량	제형 : 용액주사제 함량 : 1 바이알(16mL) 중 베바시주맙 400밀리그램 1 바이알(4mL) 중 베바시주맙 100밀리그램		
신청 사항	효능효과	1) 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 2) 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. 3) 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 4) 진행성 또는 전이성 신세포암 - 진행성 또는 전이성 신세포암의 1차 요법제로 인터페론알파-2a와 병용투여 5) 교모세포종 - 이전 치료 후 진행성인 교모세포종에서 이 약의 단독투여 6) 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 7) 자궁경부암 - 지속성(persistent), 재발성 또는 전이성 자궁경부암에 파클리탁셀과 시스플라틴 병용요법 또는 파클리탁셀과 토포테칸 병용요법과 함께 투여
	용법용량	1) 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. 2) 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. 3) 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 용법용량은 엘로티닙의 허가사항을 참고한다. 4) 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.

		5) 교모세포종 이전 치료 후 진행성인 교모세포종에서 이 약은 매 2주마다 1회씩, 1회 10 mg/kg을 점적정맥주입으로 질병의 진행이 있을 때까지 투여한다. 6) 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 제 1-5일에 투여)과 병용 시에는 매 3주마다 1회씩, 1회 15mg/kg을 점적정맥주입한다. 질병의 진행 또는 수용불가한 독성이 발생할 때까지 투여를 지속하는 것이 권장된다. 7) 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. 8) 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). 9) 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.

최종 허가 사항	허가일자	2022.09.27.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		유럽 허가: 2022.8.18.		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	김미애, 남주선, 김남수
심사부서		유전자재조합의약품과 (위해성관리계획 일부) 바이오의약품품질관리과 (임상 통계검토) 사전상담과 (특허관계 등 검토) 의약품정책과(의약지식재산정책TF) (시험법 타당성 검토) 바이오의약품연구과	심사담당자	권도연, 권오석, 김은경, 진미령, 오우용, 정지원 (위해성관리계획 일부) 이진영, 김영림, 김은주 (임상 통계검토) 박애란, 김문신, 최영주 (의약품정책과) 김해진, 한은경, 오운환 (시험법) 박태준, 전형옥, 이광문
GMP* 평가부서		경인청 의료제품실사과	GMP 담당자	조철호, 김준규

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

1) 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 2) 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. 3) 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 4) 진행성 또는 전이성 신세포암 - 진행성 또는 전이성 신세포암의 1차 요법제로 인터페론알파-2a와 병용투여 5) 교모세포종 - 이전 치료 후 진행성인 교모세포종에서 이 약의 단독투여 6) 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 7) 자궁경부암 - 지속성(persistent), 재발성 또는 전이성 자궁경부암에 파클리탁셀과 시스플라틴 병용요법 또는 파클리탁셀과 토포테칸 병용요법과 함께 투여

○ 용법·용량

1) 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.
2) 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.
3) 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 용법용량은 엘로티닙의 허가사항을 참고한다.
4) 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.
5) 교모세포종
이전 치료 후 진행성인 교모세포종에서 이 약은 매 2주마다 1회씩, 1회 10 mg/kg을 점적정맥주입으로 질병의 진행이 있을 때까지 투여한다.
6) 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 제 1-5일에 투여)과 병용 시에는 매 3주마다 1회씩, 1회 15mg/kg을 점적정맥주입한다. 질병의 진행 또는 수용불가한 독성이 발생할 때까지 투여를 지속하는 것이 권장된다.
7) 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.
8) 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).
9) 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 장애로 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 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 베바시주맙의 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 투여 시 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 유리 체내 사용에서 보고되었다. 이러한 반응으로 감염성안내염, 무균성 안내염과 포도막염 및 유리체염과 같은 안구내 감염, 망막박리, 망막색소상피열상, 안압상승, 유리체 출혈이나 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 베바시주맙의 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

베바시주맙을 대상으로 수행한 임상시험 전반에 걸쳐 베바시주맙을 투여받은 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 베바시주맙의 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 3-5등급 (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	고혈압

		출혈	
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 피하 조직		수족증후군	박탈성 피부염 피부건조 피부변색
근골격계		근육약화 근육통 관절통 요통	관절통
신장 및 비뇨기계		단백뇨 요로감염증 감염	단백뇨
전신 및 투여 부위	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 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 베바시주맙의 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 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

베바시주맙 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.
베바시주맙 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)

베바시주맙 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 베바시주맙 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 출혈

이 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. 베바시주맙 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.
베바시주맙 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 군간에 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 베바시주맙 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 베바시주맙 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 베바시주맙의 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.

베바시주맙 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 좌심실 기능이 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/m2이상인 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.

● 베바시주맙 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 동맥박리(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 안내염4(어떤 경우는 영구적인 실명에 이르게 하였음, 빈도 알려지지 않음), 무균성 안내염, 포도막염 및 유리체염과 같은 안구내 감염1,5(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 연구1에서 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/조제5하고 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 연구1에서 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 보였음2. 습성 연령관련 황반변성 환자를 대상으로 허가 받지 않은 베바시주맙의 유리체내 투여와 허가 받은 치료법을 비교하는 무작위 대조 연구에서3 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 관찰되었음6.
감염 및 감염증	괴사근막염, 일반적으로 상처 치유 관련 합병증, 위장관계 천공 또는 누공형성 이후 발생(드물게)

*명시된 빈도는 임상시험 자료에 근거함.

1Gower 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

2Curtis 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

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

4뇌수막염을 초래하는 안구외로 확장된 감염이 1건 보고되었음

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

6비-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, 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, 항문주위 농양, 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 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, 사지통증 각각 3건, 연조직염, 붉은변, 어지러움, 피부결절, 피부질환, 가래증가, 콧물, 우울증, 등통증, 치통, 항문통증, 심계항

진, 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 투여 시 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 수술간에 적정 간격은 알려져 있지 않다. 그러나 베바시주맙의 반감기가 20일로 추정되므로 적정 간격의 선택시 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 페길화 리포좀 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 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 병용투여받은 환자와 베바시주맙을 단독으로 투여받은 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 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 심근경색 등의 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 비교시 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 두통 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 0.9% 생리식염주사액으로 희석하

며 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 냉장 조건(2-8℃)에서 60일간 물리화학적, 미생물학적으로 안정하다. 그러나, 미생물학적 측면을 고려하여 희석 후 즉시 사용하여야 한다. 즉시 사용하지 않을 경우 사용 전 대기시간 및 보관 조건에 대한 책임은 사용자에게 있다. 그리고 검증된 무균조건하에서 희석하지 않은 경우 대개 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 주의한다.
2) 빛으로부터 보호하기 위해 사용 전까지 원포장 그대로 보관하여야 한다.
13. 기타
- 26주간 시험에서 개방형 성장판을 지닌 어린 cynomolgus 원숭이에 이 약을 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.
- 이 약의 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 이 약은 암컷 수태능에 대하여 유해한 영향을 미칠 것으로 예상된다.
- 토끼에서 이 약은 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 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.
- 수술이 불가능한 진행성, 전이성 또는 재발성 비편평상피세포성 비소세포폐암의 1차 요법에 대한 임상시험 중 연구 E4599에서 베바시주맙은 카보플라틴・파클리탁셀과 병용투여하였고, 연구 BO17704에서는 시스플라틴・젬시타빈과 병용투여하였다.

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 n명을 대상으로 약동학, 안전성 및 유효성에 대한 동등성을 평가하는 임상시험을 수행하였다.
- 144명의 건강한 성인 남성 지원자를 대상으로 진행된 임상약리시험에서 혈중농도 곡선하면적(AUC_{0-last}, AUC_{0-inf}) 및 최대 혈청농도(C_{max})에서 이 약과 대조약 간의 약동학적 동등성을 증명하였다.

- 689명의 비소세포폐암 환자를 대상으로 분석한 유효성 평가에서 이 약과 대조약의 전체 반응률(ORR)은 이 약 투여군과 대조약 투여군 간 임상적으로 의미 있는 차이가 나타나지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

• 저장방법: 밀봉용기, 냉장(2～8℃)보관 • 사용(유효)기간: - 100 mg : 제조일로부터 24개월 - 400 mg : 제조일로부터 48개월

1.3 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.4 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	‘21.9.30	‘21.9.30	‘21.9.30	‘21.9.30	해당없음
보완요청 일자		‘22.2.28	‘22.2.28	‘21.11.29	해당없음
보완접수 일자		‘22.6.13	‘22.6.13	‘22.4.22	해당없음
재보완요청 일자		‘22.9.16	-	-	해당없음
재보완접수 일자		‘22.9.16	-	-	해당없음
최종처리 일자	‘22.9.28	‘22.9.19	‘22.9.19	‘22.5.13	해당없음

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준및시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정: 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] 제2부. 유전자재조합의약품 Ⅱ. 자료제출의약품 3. 동등생물의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 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)																		
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	×	△	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	×	×	×	×	○	×	○	×	○	×	○	○
면제사유																																							

주 : 1. 자료번호 1부터 8까지는「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제6조제1항 제1호부터 제8호까지의 자료를 말함

○ 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(제조 중에 사용되는 물질에 대한 자료 포함)
   (4) 기준 및 시험방법
   (5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
   (6) 시험성적에 관한 자료
   (7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
   (8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
   (1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
   (2) 제조방법에 관한 자료
   (3) 기준 및 시험방법
   (4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
   (5) 시험성적에 관한 자료
   (6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
   (7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
   (1) 장기보존시험
   (2) 가속시험자료
   (3) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
   (1) 장기보존시험
   (2) 가속시험자료
   (3) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 발암성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타 독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

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, 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, CT-P16과 EU아바스틴의 C_{max}, $AUC_{0\text{-}last}$ 및 $AUC_{0\text{-}inf}$평균값 비의 90% CI가 각각 102.98 [98.22, 107.97], 104.32 [99.70, 109.15], 103.88 [99.04, 108.96] 로 동등성이 확인되었다.

(유효성)

- 전이성 또는 재발성 비편평상피세포성 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 3상 임상시험 결과, ITT군에서 유도기간 중 BOR에 기반한 전체 반응률(ORR)을 보인 환자의 비율은 CT-P16에서 42.40%, EU 아바스틴군에서 42.07%였고, ORR 차이에 대한 95% CI는 0.40 [-7.02%, 7.83%]로, 사전에 정의된 동등성 범위[-12.5%, 12.5%] 내에 포함되었다.

(안전성)

- 주요 이상반응의 발생 빈도, 양상 및 중증도는 대조약과 유사하였다.
- 면역원성의 발생은 베그젤마주와 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

- 베그젤마주(베바시주맙)
- 혈관내피세포성장인자(VEGF)와 결합하여 그 기능을 억제하는 재조합 인간화 IgG1
- 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

・ 일반명: 베바시주맙

2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 인산수소이나트륨, 인산이수소나트륨일수화물, 트레할로스이수화물, 폴리소르베이트20, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

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

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-40±5℃	병/폴리카보네이트	상업규모를 대표하는 안정성 배치로 60개월의 장기보존 시험 결과 기준 내 적합
가속시험	5±3℃		품질의 대표성이 인정되는 배치의 12개월의 가속시험 자료 제출
	25±2℃/60±5%RH		공정 밸리데이션 배치에서 6개월의 가속시험자료 제출
광안정성	ICH Q1B		공정 밸리데이션 배치에서 광안정성 자료 제출

3.2. 완제의약품의 안정성

- 400 mg

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	바이알/유리	상업규모를 대표하는 안정성 배치로 48개월의 장기보존 시험 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		공정밸리데이션 배치에서 배치에서 광안정성 자료 제출

- 100 mg

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	바이알/유리	상업규모를 대표하는 안정성 배치로 24개월의 장기보존 시험 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		공정밸리데이션 배치에서 배치에서 광안정성 자료 제출

3.3. 안정성에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제3호에 따라 저장방법 및 사용(유효)기간 설정을 위한 안정성 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)

4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	결과	GLP 준수	study #
반복투여 독성시험	사이노몰구스 원숭이	IV	4주 2회/주 총 8회	0, 10, 50mg/kg	두 군간에 뚜렷한 독성 차이를 보이지 않았으며, 새로운 독성도 관찰되지 않았음	Y	8342524

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)

- 사이노몰구스 원숭이 반복독성시험(8342524)

시험 디자인

Group[a]	No. of Animals Male	No. of Animals Female	Dose Level (mg/kg/day)	Dose Concentration (mg/mL)
1 (Control)	3	3	0	0
2 (Low - CT-P16)	3	3	10	5
3 (Low - Avastin®)	3	3	10	5
4 (High - CT-P16)	3	3	50	25
5 (High - Avastin®)	3	3	50	25[b]

a Group 1 was administered vehicle control article only.
b Nominal concentration, Avastin® was dosed as supplied (actual concentration- 25.1 mg/mL as listed in the Certificate of Analysis).

시험 결과

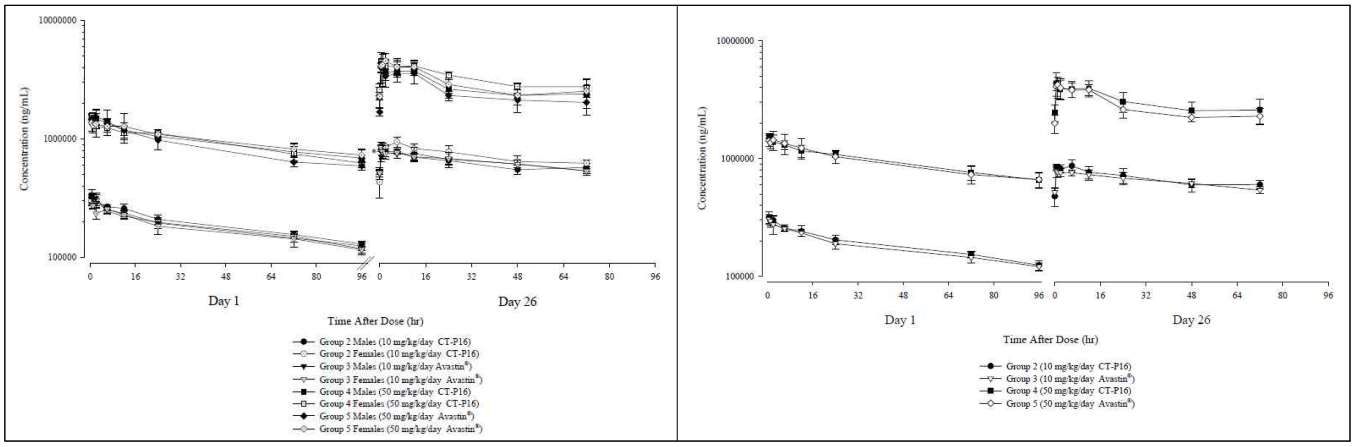
- CT-P16 또는 EU-아바스틴의 주 2회 IV 투여는 시험물질 관련 사망을 초래하거나 활력징후(체온 및 호흡수), 안과적 관찰사항, 혈압, 면역표현형, 장기 무게, 성장판 평가, 임상 및 해부 병리학에 영향을 나타내지는 않았다. 몇몇 경미한 시험물질 관련 소견으로는 대변 이상 발생률의 증가가 있었다. 이러한 소견은 체중 변화나 임상 화학 매개변수 변화가 없었다는 점을 고려하여 유해하지 않은 것으로 판단되었다.
- 심전도 평가에서 다른 소견이 발견되었다. 투여 단계의 제1일 투여 후 1.5시간에 CT-P16 10 (22%) 또는 50 (11%) mg/kg/day, 또는 EU-아바스틴 10 (26%) 또는 50 (15%) mg/kg/day가 투여된 수컷에서 대조군 수컷(74 msec)과 비교하여 유의하지만 용량과 관련되지 않은, 더 높은 평균 PR 간격이 관찰

되었다. 이러한 더 높은 평균 PR 간격은 CT-P16 또는 EU-아바스틴 50 mg/kg/day가 투여된 수컷에서 제1일 투여 후 72시간, 또는 제26일 투여 후 1.5시간 또는 72시간에 관찰되지 않았다. 암컷에서는 더 높은 평균 PR 간격이 관찰되지 않았다. CT-P16 50 mg/kg/day가 투여된 동물에서 영향이 없었다는 점과 EU-아바스틴 50 mg/kg/day가 투여된 동물에서 영향이 더 적었다는 점에서 이러한 변화는 부수적인 것이며 어느 시험물질과도 관련되지 않은 것으로 판단되었다.

- CT-P16 50 mg/kg/day가 투여된 수컷 1마리에서 제26일 투여 후 72시간에, 그리고 암컷 1마리에서 제26일 투여 후 1.5시간 및 72시간에 불완전 우각차단(Incomplete Right Bundle Branch Block, IRBBB)과 일치하는 전도 지연 이상이 관찰되었다.

독성 동태

- 수컷 및 암컷 원숭이에 대한 평균 농도-시간 프로파일은 CT-P16과 EU-아바스틴의 용량 수준이 10에서 50 mg/kg/day까지 증가함에 따라 베바시주맙에 대한 노출이 증가하는 것으로 나타났다.
- 다회 투여 후 CT-P16과 EU-아바스틴의 축적이 관찰되었다. 수컷군 및 암컷군에서 평균 축적비는 최대 혈청 농도(maximum serum concentration, Cmax) 및 72시간 투여 간격 동안 혈청 농도-시간 곡선 하 면적(area under the serum concentration-time curve during a 72-hour dosing interval, AUC0-72h)에 대해 각각 CT-P16 투여군은 2.82~2.83 및 2.99~3.43 범위였고, EU-아바스틴 투여군은 2.71~2.94 및 2.78~3.47 범위였다.
- CT-P16 또는 EU-아바스틴에 대한 노출(Cmax 및 AUC0-72h)은 10에서 50 mg/kg/day까지 용량에 비례하여 증가하였다. CT-P16과 EU-아바스틴 모두에 대한 Cmax 및 AUC0-72h 값의 성별 차이는 2배 미만(대체로 20% 미만)이었다. 10 mg/kg/day 용량 수준에서 CT-P16 및 EU-아바스틴 간 Cmax 및 AUC0-72h의 상대 값은 제1일에 각각 104% 및 106%였고, 제26일에 각각 110% 및 105%였다. 50 mg/kg/day 용량 수준에서 Cmax 및 AUC0-72h의 상대 값(CT-P16/EU-아바스틴)은 제1일에 각각 101% 및 102%였고, 제26일에 각각 98% 및 110%였다. 10 및 50 mg/kg/day 용량 수준에서 CT-P16과 EU-아바스틴 간 베바시주맙에 대한 노출은 각각 유사했다.
- CT-P16의 평균 최대 혈청 농도 시간(time of maximum serum concentration, Tmax) 값은 제1일에 0.83시간이었고 제26일에 2.67시간이었다. EU-아바스틴의 평균 Tmax 값 범위는 제1일에 0.92~3.58시간이었고 제26일에 1.17~3.42시간이었다. 명확한 소실 단계가 없었기 때문에, 소실 단계 반감기(half-life, t1/2)는 모든 동물에서 추정하지 않았다.
- 10 및 50 mg/kg/day 용량 수준에서 CT-P16과 EU-아바스틴간 베바시주맙에 대한 노출은 유사하였다. 면역원성 분석 결과는 모든 검체에서 항-약물항체의 존재에 대해 음성으로 나타났다.



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

- **동물 종**: 사이노몰거스 원숭이 VEGF는 인간 VEGF와 동일한 단백질 서열을 가지므로 원숭이에서 독성 시험 타당함
- **투여경로**: 예상 치료 경로인 iv투여 적절함
- **투여기간**: 제출한 반복독성시험의 기간은 원숭이 4주. 아바스틴주는 임상에서 2~3주에 한번씩 투여되므로, 주 2회, 4주 투여는 독성반응을 관찰하기에 충분한 스케쥴로 판단됨.
- **투여용량**: 신청품목은 아바스틴주의 이전 독성시험에 사용된 가장 높은 용량을 설정하였으며, 이 용량은 내약성이 있는 용량이므로 인정 가능함
- **시험 결과**: 두 군간에 뚜렷한 독성 차이를 보이지 않았으며, 새로운 독성도 관찰되지 않았으나, 시험군에서만 불완전 우각차단(IRBBB)을 보였음(고용량군 6마리 중 2마리). 사이노몰구스 원숭이에서 보이는 불완전 우각 차단은 개체수가 부족하여 통계적으로 정상적 변이로 판단하기 어려움. 또한 임상시험에서 발생한 2례의 불완전 우각 차단(불완전 양각 차단 포함) 역시 약물과의 인과관계를 배제할 수 없음.

  불완전 우각 차단은 임상시험에서도 경증이였으며, 증상이 일시적이였으며 회복하였음. 또한 문헌상 심혈관계 부작용 및 사망을 높이지 않는다는 연구결과가 있으며, IRBBB는 일반인에서 보이는 징후기도 함. 또한 시험군과 대조군 각각 발생하였으므로 대조약과의 동등성에 변동은 없다고 판단됨.
- **반복 독성시험**에서 신청품목과 아바스틴주는 내약성이 좋았고, 뚜렷한 독성 차이를 보이지 않았음
- **국소 내약성**: 유의한 독성 없었고 두 물질간 독성학적 차이는 없었음

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

5.1. 약리작용시험 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

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

5.2. 효력시험 (CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

- CT-P16과 EU-아바스틴의 작용 기전의 생물학적 동등성을 입증하기 위해 약력학(PD) 시험을 실시했다: *in vitro* 항증식(anti-proliferation) 분석, VEGFR2 수용체 티로신 키나아제(receptor tyrosine kinase, RTK) 자가인산화 억제 분석, VEGF(VEGF-A165, VEGF-A121, VEGF-A145, VEGF-A189, VEGF-A206, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E) 결합 분석, Fcγ 수용체(FcγRIIIa-F, FcγRIIIa-V, FcγRIIIb, FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRI) 결합 친화도, FcRn 결합 친화도, 보체 단백질(C1q) 결합 친화도, 항체 의존성 세포매개 세포독성(antibody dependent cell mediated cytotoxicity, ADCC), 보체 의존성 세포독성(complement-dependent cytotoxicity, CDC), 태반 성장인자-1(placental growth factor-1,

PlGF-1) 및 PlGF-2 결합 친화도. 이러한 PD 동등성 시험은 완건한(robust) 화학, 제조, 품질관리 평가의 일환으로 실시되었음

1) In-vitro 시험

- CT-P16과 EU-아바스틴의 동등성을 평가하기 위해 in vitro PD 시험을 실시하였음
- CT-P16과 EU-아바스틴의 특성은 in vitro 약력학 분석에서 유사한 것으로 나타났음. 항증식 분석, VEGFR2 RTK 자가인산화 억제, VEGF(VEGF-A165, VEGF-A121, VEGF-A145, VEGF-A189, VEGF-A206, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E) 결합, Fc(Fc γ RIIIa-V, Fc γ RIIIa-F, Fc γ RIIIb, Fc γ RIIa, Fc γ RIIb, Fc γ RI, FcRn) 결합 친화도, C1q 결합, ADCC 활성, CDC 활성, PlGF(PlGF-1 및 PlGF-2) 결합 측면에서 CT-P16과 EU-아바스틴 간에 유의한 차이는 관찰되지 않았음
  결론적으로 일차 in vitro 약력학 시험에서 제안된 바이오시밀러 의약품 CT-P16과 EU-아바스틴 간에 동등한 생물학적 활성이 나타났음

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

- 해당사항 없음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2)

5.4.1. 분석방법과 밸리데이션 보고서 (CTD 4.2.2.1)

- 시노몰구스 원숭이 혈청에서 CT-P16과 EU-아바스틴의 정량을 위한 ELISA 방법의 밸리데이션
  - 적합한 자료를 제출함
- 시노몰구스 원숭이 혈청에서 CT-P16항체 및 항 아바스틴 항체의 검출을 위한 ECL 방법의 밸리데이션
  - 적합한 자료를 제출함

5.4.2. 흡수 (CTD 4.2.2.2)

- TK 시험은 시노몰구스 원숭이를 대상으로 CT-P16과 EU-아바스틴을 사용한 4주 독성시험에 통합되었음. 이 시험에서는 CT-P16과 EU-아바스틴 용량 수준이 10에서 50 mg/kg/day까지 증가함에 따라 베바시주맙에 대한 노출이 증가하였고, CT-P16과 EU-아바스틴 모두에 대한 C_{max} 및 AUC_{0-72h} 값은 대체로 용량에 비례하여 증가하는 것으로 나타났음. 또한 CT-P16과 EU-아바스틴 모두에 대한 C_{max} 및 AUC_{0-72h} 값의 성별 차이는 2배 미만(대체로 20% 미만)이었다. 제1일 및 제26일의 상대 값은 C_{max} 및 AUC_{0-72h} 모두에 대해 100%에 근접했고, 베바시주맙에 대한 노출은 용량 수준 10 및 50 mg/kg/day에서 CT-P16과 EU-아바스틴 간에 유사하였음.

* 상세자료 독성시험결과 중 독성동태 결과 참고

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

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- GCP 준수

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상 1건, 3상 1건

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

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

[CT-P16 1.1] 건강한 남성 시험대상자에서 베바시주맙(CT-P16, EU-아바스틴, 미국-아바스틴)의 약동학(PK) 및 안전성 비교 1상, 무작위배정, 이중 눈가림, 3개군, 평행군, 단회투여 시험

- **시험 설계**

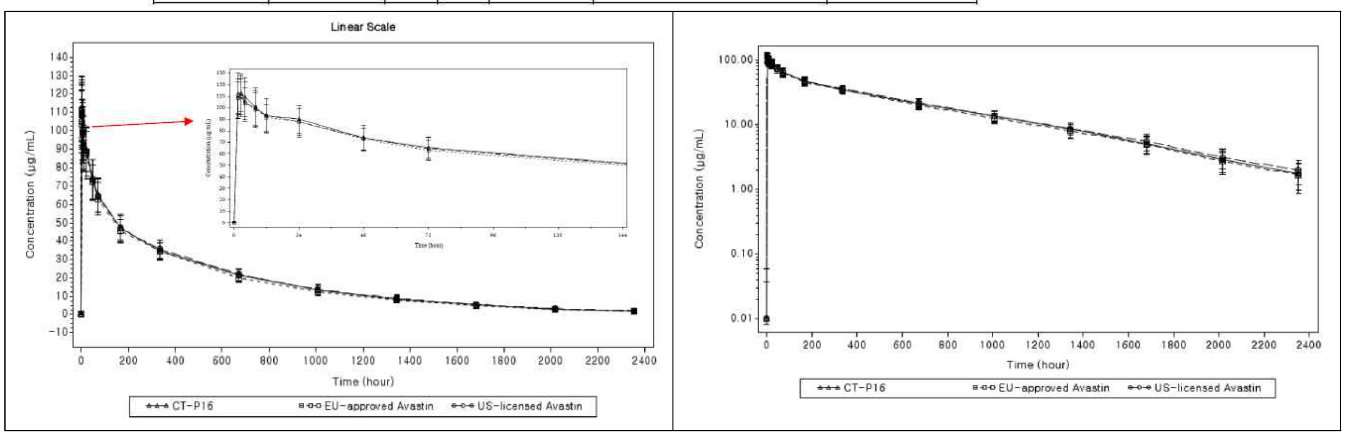
- 시험군: 성별 및 체중뿐 아니라 혈청 알칼리성 인산분해효소 및 알부민 농도와 같은 PK에 영향을 미치는 것으로 알려진 파라미터에 영향을 줄 수 있는 질병상태의 영향으로 인해 암 환자에서 베바시주맙의 약동학적 특성의 큰 개체간 변이가 보고되었다. 따라서 좁은 체중 범위(>50 kg; 체질량지수[BMI] 18.0–29.9 kg/m^2)를 갖는 건강한 남성 대상자가 시험대상군으로 선정되었다.
- 평행설계: 베바시주맙에서 보고된 긴 소실 반감기(남성 환자에서 약 20일)와 면역원성의 잠재적 영향으로 인해 교차연구보다는 평행군으로 설계 되었다.
- 투여용량: 아바스틴®의 권장용량은 특정 적응증에 따라 매 2주마다 5 mg/kg에서부터 매 3주마다 15 mg/kg에 이르기까지 다양하다. 건강한 지원자에서 단회투여 후 베바시주맙의 약동학적 특성에 관한 이전 연구들에서는 대체로 낮은 용량(1–5 mg/kg)이 다양한 정맥내 주입 시간(30–90분)으로 투여되었다. 베바시주맙의 약동학적 특성은 1–10 mg/kg 사이에서 선형이므로 치료 적응증에 사용하도록 되어 있는 용량보다 낮은 용량으로 건강한 지원자에 투여가 가능하여 건강한 지원자에서 이상사례 위험을 감소시키면서 여전히 유익한 PK 자료를 얻는다. 이러한 이유로, 90분 정맥내 주입으로 투여되는 5 mg/kg의 용량이 이 연구에 선택되었다. 이 용량이 건강한 지원자에서의 안전성 고려사항과 전체 PK 프로파일을 포착해야 하는 요구사항 간에 균형을 이루었기 때문이다.
- 1차 평가변수: $AUC_{0\text{-last}}$, $AUC_{0\text{-inf}}$, C_{max}
- 표본크기: 이 시험은 Cmax, AUC0-last 및 AUC0-inf면에서 CT-P16, EU-아바스틴 및 미국-아바스틴의 PK 동등성을 입증하는 검정력이 있었다. 변동계수(CV) 30% 및 기하평균비 1.03을 가정할 때, 동등성 한계 80% ~ 125%를 충족하기 위해서는 각 투여군에서 42명의 시험대상자가 Cmax, AUC0-last 및 AUC0-inf비의 90% 신뢰구간(CI) 에 대해 90% 검정력을 확보해야 한다. 표본 크기는 기하평균비를 사용하여 각 5% 유의성 수준으로 2건의 단측 검사에서 계산했다. 10% 중도탈락률이 예상되었으므로 약 141명의 시험대상자(3개의 시험군 각각에 47명) 이 등록되었다.

- **시험 결과**

- 알차 평가변수 결과: Cmax, AUC0-last 및 AUC0-inf의 기하 최소 제곱(least square, LS) 평균비 의90% CI는 전체 투여 비교에서 사전 정의된 생물학적 동등성 한계 80% ~ 125% 내에 완전히 포함됨으로써

CT-P16에서의 베바시주맙 노출량이 EU-아바스틴 및 미국-아바스틴과 유사함을 시사했다.

PK Parameter (unit)	Geometric LS Mean				Ratio (%) of Geometric LS Means (90% CI)	
	Treatment	N	n	Results	Treatment Comparison	Results
C_{max} (μg/mL)	CT-P16	46	46	116.01	CT-P16 vs. EU-Avastin	102.98 (98.22, 107.97)
	EU-Avastin	47	47	112.65	CT-P16 vs. US-Avastin	104.02 (99.24, 109.03)
	US-Avastin	48	48	111.53	EU-Avastin vs. US-Avastin	101.01 (96.39, 105.85)
$AUC_{0\text{-last}}$ (h·μg/mL)	CT-P16	46	45	40746.44	CT-P16 vs. EU-Avastin	104.32 (99.70, 109.15)
	EU-Avastin	47	47	39058.63	CT-P16 vs. US-Avastin	98.42 (93.99, 103.06)
	US-Avastin	48	44	41400.01	EU-Avastin vs. US-Avastin	94.34 (90.14, 98.74)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (h·μg/mL)	CT-P16	46	45	41608.92	CT-P16 vs. EU-Avastin	103.88 (99.04, 108.96)
	EU-Avastin	47	46	40054.33	CT-P16 vs. US-Avastin	97.69 (93.14, 102.46)
	US-Avastin	48	46	42593.20	EU-Avastin vs. US-Avastin	94.04 (89.68, 98.61)



- 이차 평가변수 결과: Tmax, Vz, λz(말단소실속도상), T1/2, CL, %AUCext에서 세 투여군간 유사했다.

[CT-P16 3.1] 전이성 또는 재발성 nsNSCLC 의 일차 치료로서 CT-P16과 EU-아바스틴의 유효성 및 안전성을 비교하기 위한 3상, 이중 눈가림, 무작위 배정, 활성대조, 평행군 시험

- **시험 설계**
  - PK 모집단은 시험약(CT-P16 또는 EU-아바스틴) 전체 용량을 1회 이상 투여받았고 투여 후 PK 결과가 1건 이상 있는 모든 무작위 배정 환자로 정의
- **환자 참여**

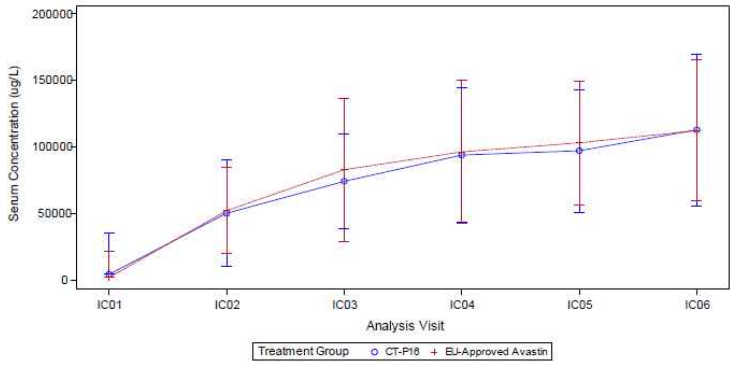
표 2.7.2-6: 시험 CT-P16 3.1 에서 PK 모집단의 환자 수(ITT 모집단)

Number of Patients (%)	CT-P16 (N=342)	EU-Avastin (N=347)	Overall (N=689)
Pharmacokinetic Population	327	323	650

● **결과**

- PK 모집단에서 평균 혈청 농도는 CT-P16 투여군과 EU-아바스틴 투여군 간에 유사했으며, CT-P16 16 투여군과 EU-아바스틴 투여군의 혈청 농도 범위는 크게 중복되었다.
- PK 모집단의 두 투여군은 베바시주맙의 평균 C_{trough}가 제1주기에서 제6주기까지 전반적으로 증가했다. 전반적으로, PK 모집단에서 CT-P16 투여군의 평균 C_{trough} 수준은 최초 측정부터 EU-아바스틴 투여군과 전반적으로 동등했다. 모든 시점에 C_{trough} 값의 범위는 CT-P16 투여군과 EU-아바스틴 투여군 간에 유사했다. CT-P16 투여군과 EU 아바스틴 투여군 간 기하학 LS 평균비는 80%에서 125%의 동등성 마진 안에 들어왔으며 90% CI는 모든 평가 시점에서 100%를 포함하였다. 이는 CT-P16 투여군과 EU 아바스틴군 간의 PK 유사성을 한층 더 뒷받침한다.

C_{trough} (μg/L)			
Induction Cycle 1	n	318	316
	Mean (SD)	50426.3 (39847.34)	52515.7 (32356.13)
	%CV	79.02	61.61
	GM	36236.4	39714.3
	Median (min, max)	48150.0 (50, 620000)	49050.0 (50, 339000)
	Ratio (%) of Geometric LS Mean (90% CI)	91.24 (77.29-107.71)	
Induction Cycle 2	n	302	287
	Mean (SD)	73127.7 (35883.59)	81533.7 (52567.34)
	%CV	49.07	64.47
	GM	55563.8	63724.3
	Median (min, max)	71500.0 (50, 375000)	77100.0 (50, 485000)
	Ratio (%) of Geometric LS Mean (90% CI)	87.19 (74.20-102.46)	
Induction Cycle 3	n	283	269
	Mean (SD)	93100.6 (50495.29)	95878.8 (53977.69)
	%CV	54.24	56.30
	GM	68459.4	73935.2
	Median (min, max)	90400.0 (50, 442000)	91200.0 (50, 465000)
	Ratio (%) of Geometric LS Mean (90% CI)	92.59 (77.53-110.59)	
Induction Cycle 4	n	268	253
	Mean (SD)	96714.3 (45801.04)	101753.4 (46287.54)
	%CV	47.36	45.49
	GM	75471.7	80925.9
	Median (min, max)	92900.0 (50, 376000)	99400.0 (50, 383000)
	Ratio (%) of Geometric LS Mean (90% CI)	93.26 (78.52-110.76)	
Induction Cycle 5	n	252	238
	Mean (SD)	108957.3 (55135.16)	108512.5 (49823.61)
	%CV	50.60	45.92
	GM	86487.7	84728.0
	Median (min, max)	99950.0 (50, 484000)	105000.0 (50, 360000)
	Ratio (%) of Geometric LS Mean (90% CI)	102.08 (85.47-121.91)	
Induction Cycle 6	n	246	228
	Mean (SD)	116188.2 (58735.47)	114849.6 (56309.70)
	%CV	50.55	49.03
	GM	89047.7	85214.0
	Median (min, max)	114000.0 (50, 471000)	110500.0 (50, 419000)
	Ratio (%) of Geometric LS Mean (90% CI)	104.50 (85.84-127.21)	



결론

건강한 남성 시험대상자를 대상으로 실시한 CT-P16 1.1 시험에서 5mg/kg를 정맥 투여하였을 때 CT-P16을 대상으로 EU-아바스틴과 US-아바스틴의 일차 PK 매개변수에 대한 동등성이 확립되었다. Cmax, AUC0-last, AUC0-inf에 대한 기하 LS 평균비의 90% CI는 모두 동등성 한계 80%~125%에 포함되었으며, CT-P16, EU-아바스틴아바스틴, US-아바스틴 간 이차 PK 매개변수는 유사했다. nsNSCLC 환자를 대상으로 한 치료적 동등성 시험시험(CT-P16 3.1)에서는 3주에 한 번씩 15mg/kg를 정맥투여하였으며 Ctrough 평균값을 비교하였을 때 유도 기간 중 CT-P16과 EU 아바스틴 투여군이 동등하게 나타났다.

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 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
[CT-P16 1.1] 건강한 성인 남성 시험대상자에서 베바시주맙 3가지 제제(CT-P16, 유럽연합 승인 아바스틴, 미국 허가 아바스틴)의 약동학과 안전성을 비교하는 무작위배정, 이중눈가림, 3개군, 평행군, 단회투여 시험								
1상	CT-P16 1.1	건강한 남성 시험대상자에서 베바시주맙(CT-P16, EU-아바스틴, 미국-아바스틴)의 약동학(PK) 및 안전성 비교 1상, 무작위배정, 이중눈가림, 3개군, 평행군, 단회투	예비 약동학적(PK) 변동성 시험	건강한 남성 시험대상자	- CT-P16, EU 아바스틴, US 아바스틴 - 5mg/kg, IV, 단회투여	단회	PK, 안전성	<약동학> -CT-P16과 EU아바스틴의 C_{max}, AUC_{0-last} 및 AUC_{0-inf} 의 LS 평균비 [90% CI]는 102.98 [98.22, 107.97], 104.32 [99.70, 109.15], 103.88 [99.04, 108.96]으로 90% CI는 모두 80~125%에 포함되어 두 제제의 PK는 동등함 <안전성> -3군 간에 안전성 프로파일 유사함

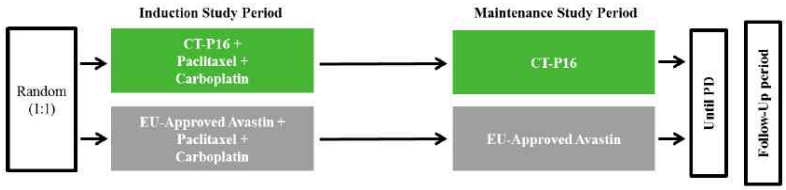
단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
		여 시험						<ADA> -CT-P16, EU아바스틴, US아바스틴에서 2/46 (4.3%), 2/47 (4.3%), 3/48(6.3%)
[CT-P16 3.1] 전이성 또는 재발성 비편평 비소세포폐암의 일차 치료제로 CT-P16 및 유럽연합 승인 아바스틴의 유효성과 안전성을 비교하는 이중눈가림, 무작위배정, 활성대조, 평행군, 제3상 임상시험								
3상	CT-P16 3.1	전이성 또는 재발성 nsNSCLC의 일차 치료로서 CT-P16과 EU-아바스틴의 유효성 및 안전성을 비교하기 위한 3상, 이중 눈가림, 무작위 배정, 활성대조, 평행군 시험	다국적, 평행군, 무작위배정, 이중맹검, 2개군, 다회 투여 시험, 3개군, PK 비교시험	IIIB기나 IV기 또는 진행성(절제 불가능, 국소 진행성, 재발성, 또는 전이성) 비 편 평 NSCLC를 새로 진단 받은 남녀 시험대상자가	파 클 리 탁 셀 : 200mg/m2을 각 주기(21일 주기)의 제1일에 3시간 동안 정맥주사(IV), 4-6주기동안 투여 카보플라틴 베바시주맙: 15mg/kg IV, 21일 주기,	파 클 리 탁 셀 4-6주기 카 보 플 라 틴 21일 주기 베 바 시 주 맙: 질병의 진행 또는 독성이 보일때까지	유효성 : 1차 ORR 2차 DoR, TTP, PFS, OS 안전성	<유효성> ORR: CT-P16 42.40%[95% CI: 37.16 ~ 47.64] EU아바스틴 42.07%[95% CI: 36.88 ~ 47.27]) 위험성 차이 추정치 0.40% 95% CI(-7.02, 7.83) 사전에 정의된 한계 -12.5 ~ 12.5 내에 포함됨 <안전성> 안전성 프로파일이 유사함

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[CT-P16 3.1] 전이성 또는 재발성 nsNSCLC 의 일차 치료로서 CT-P16과 EU-아바스틴의 유효성 및 안전성을 비교하기 위한 3상, 이중 눈가림, 무작위 배정, 활성대조, 평행군 시험

(임상시험디자인)

CT-P16과 EU-아바스틴간의 치료적 동등성을 입증하고 장기간 유효성 및 안전성과 더불어 근거PK 및 삶의 질(QoL) 자료를 평가하기위해 설계되었다. 총 678명의 남녀 전이성 또는 재발성 nsNSCLC 환자가 등록되어 CT-P16 투여군 또는 EU-아바스틴투여군에 1:1 비로 무작위로 배정되도록 계획되었다(투여군당 약339명). 무작위 배정은 국가, 성별, 미동부종양협회(ECOG) 수행점수(0 vs. 1) 및 질병상태(재발성vs. 전이성)별로 층화되었다. 이 시험은 4개의 시험기간으로 구성되었으며(스크리닝기간, 유도시험기간, 유지시험기간, 추적관찰기간) 마지막 환자 등록 후 약 3년차에 완료되었다. 투여종료(EOT) 방문은 중단 사유에 관계없이 유도 시험기간 또는 유지 시험 기간의 마지막 투여 후 3주 뒤에 이행되었다



투여기간

파클리탁셀: 200mg/m^{2}을 각 주기(21일 주기)의 제1일에 3시간 동안 정맥주사(IV), 4~6주기동안 투여

카보플라틴: AUC 6.0을 각주기(21일주기)의제1일에 30분 동안 정맥주사(IV). 4-6 주기 동안 투여.

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, IV기 NSCLC(The American Joint Committee on Cancer (AJCC) 폐암 단계기준 8차 개정본에 따름) 진단을 새롭게 받았거나 NSCLC가 재발한 환자, EGFR 변이 음성환자

(평가목표)

일차 유효성 평가변수:

- RECIST v.1.1에 따라 BOR을 토대로 유도 시험기간 중 ORR로 측정하는 유효성 면에서 CT-P16이 EU-아바스틴과 유사함을 입증하기 위함

이차 유효성 평가변수:

- 반응지속기간, TTP, PFS, OS

(통계분석)

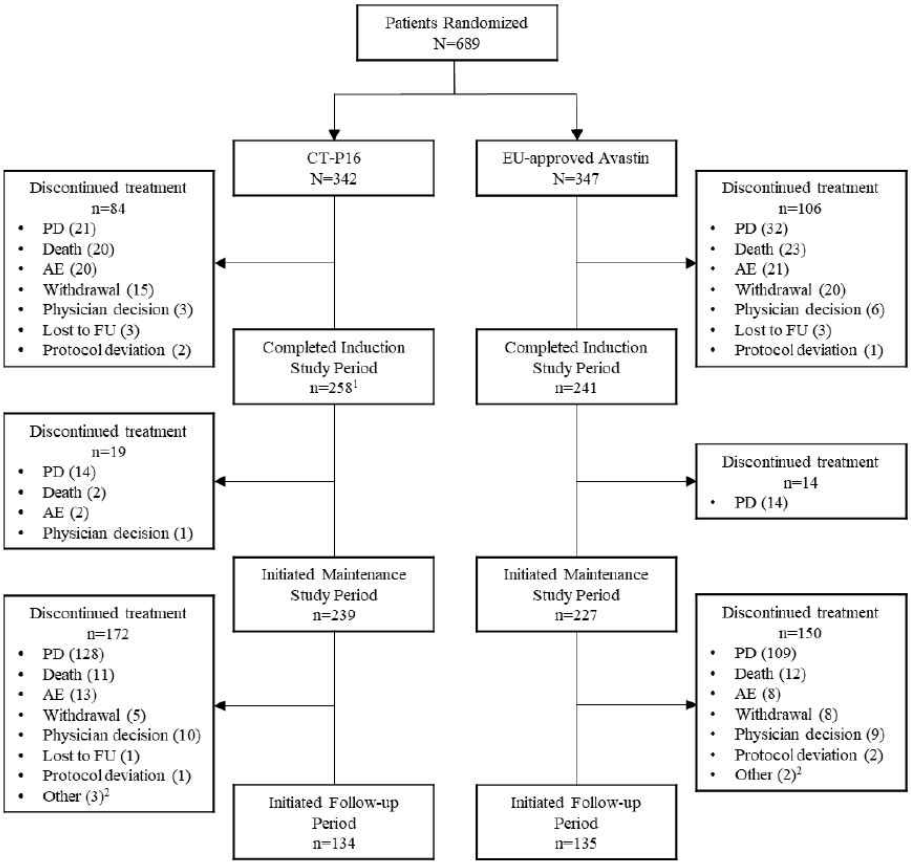
표본 크기 산출

- 일차 유효성 평가변수에 대한 표본 크기 계산은 유도 시험 기간 중 ORR에 기반하여 임상 반응이 있는 환자의 비율을 토대로 한다.
- ORR 차이의 95% 신뢰 구간(CI)(2개의 단측 알파 0.025)을 사용할 때 610명의 표본 크기(CT-P16 및 EU-아바스틴의 각 투여군에 환자 305명)는 ORR 예측치 38%를 토대로 유도 시험 기간 중 ORR의 유사성 입증에 대한 80% 검정력을 제공하며 동등성 한계는 -12.5 ~ 12.5이다.
- 약 678명의 환자가 등록되어 1:1 비로 2개의 투여군에 무작위로 배정될 예정이었으며(각 투여군에 환자 339명) 예상되는 중도탈락율은 10%였다.

(분석 모집단)

Number of Patients (%)	CT-P16 (N=342)	EU-Avastin (N=347)	Total (N=689)
	n (%)		
Intent-to-Treat Population	342 (100.0%)	347 (100.0%)	689 (100.0%)
Per-Protocol Population	318 (93.0%)	303 (87.3%)	621 (90.1%)

총 689명의 환자가 등록되어 유도 시험 기간 동안 투여군에 무작위로 배정되고(CT-P16 투여군 342명 및 EU-아바스틴 투여군 347명) 유도 시험 기간을 시작한 환자 중 466명(67.6%)의 환자가 유지 기간을 시작했다(각각 239명[69.9%] 및 227명[65.4%]). 유도 시험기간 동안 190명(27.6%)의 환자(각각 84명[24.6%] 및 106명[30.5%])가 임상시험용 의약품을 중단했다. 유도 시험 기간 동안 중단 전 Mean ± SD 시험약 투여 시간은 투여군 간에 유사했다(각각45.7 ± 33.96일 및 36.2 ± 32.62일). 유도 시험 기간 동안 가장 빈번하게 보고된 임상시험용 의약품 중단 사유는 사망(43명[6.2%] / 각각 20명 [5.8%] 및 23명 [6.6%]) 및 이상반응(41명[6.0%] / 각각 20명 [5.8%] 및 21명 [6.1%])이었다.



(인구학적 정보)

	CT-P16 (N=342)	EU-Avastin (N=347)	Total (N=689)
Demographic Characteristics			
Age (years)			
Mean ± SD	61.3 ± 9.01	61.5 ± 9.42	61.4 ± 9.21
Median	62.0	62.0	62.0
Minimum, maximum	32, 82	26, 82	26, 82
Female fertility status[1], n (%)			
Surgically sterilized	13 (10.9%)	7 (5.6%)	20 (8.2%)
Post-menopausal	95 (79.8%)	104 (83.2%)	199 (81.6%)
Potentially able to bear children	11 (9.2%)	14 (11.2%)	25 (10.2%)
Race, n (%)			
American Indian or Alaska Native	9 (2.6%)	9 (2.6%)	18 (2.6%)
Asian	59 (17.3%)	55 (15.9%)	114 (16.5%)
Black or African American	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (0.4%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
White or Caucasian	264 (77.2%)	264 (76.1%)	528 (76.6%)
Not allowed by Investigator Country Regulations	0	0	0
Other	8 (2.3%)	18 (5.2%)	26 (3.8%)

Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	57 (16.7%)	66 (19.0%)	123 (17.9%)
Non-Hispanic or non-Latino	282 (82.5%)	275 (79.3%)	557 (80.8%)
Not Allowed by Investigator Country Regulations	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)
Unknown	3 (0.9%)	4 (1.2%)	7 (1.0%)
Smoking history, n (%)			
Current smoker	75 (21.9%)	88 (25.4%)	163 (23.7%)
Former smoker	163 (47.7%)	148 (42.7%)	311 (45.1%)
Never smoker	104 (30.4%)	111 (32.0%)	215 (31.2%)
Height (cm)			
n	342	346	688
Mean ± SD	166.85 ± 9.866	166.53 ± 10.034	166.69 ± 9.945
Median	167.00	168.00	167.00
Minimum, maximum	133.0, 194.0	138.0, 194.0	133.0, 194.0
Weight (kg) at baseline			
n	342	346	688
Mean ± SD	68.76 ± 15.767	69.78 ± 15.283	69.27 ± 15.523
Median	67.00	69.00	68.00
Minimum, maximum	36.0, 131.0	35.0, 126.0	35.0, 131.0
Stratification factors			
Disease status, n (%)			
Recurrence	25 (7.3%)	33 (9.5%)	58 (8.4%)
Metastatic	317 (92.7%)	314 (90.5%)	631 (91.6%)
ECOG performance status, n (%)			
Grade 0	105 (30.7%)	110 (31.7%)	215 (31.2%)
Grade 1	237 (69.3%)	237 (68.3%)	474 (68.8%)
Sex, n (%)			
Male	223 (65.2%)	222 (64.0%)	445 (64.6%)
Female	119 (34.8%)	125 (36.0%)	244 (35.4%)
Region[5], n (%)			
EMEA	226 (66.1%)	230 (66.3%)	456 (66.2%)
America	59 (17.3%)	62 (17.9%)	121 (17.6%)
Asia	57 (16.7%)	55 (15.9%)	112 (16.3%)

베이스라인 질병 특성

- 총58명[8.4%]의 환자가 재발성 nsNSCLC를 보였고, 631명[91.6%]은 전이성 nsNSCLC가 있었다. 각 질병 상태의 환자비율은 투여군 간에 유사했다. 최종 병리학적 진단 상태는 투여군간에 유사했다. 대다수의 환자가 선암종이 있었다(CT-P16 투여군 336명[98.2%] 및 EU-아바스틴투여군 340명[98.0%]). 대다수의 환자는 X등급(등급구분을 평가 할 수 없음)(각각 131명[38.3%] 및 118명[34.0%]), IVB기(각각 170명[49.7%] 및 149명[42.9%]) 및 현 N2기 였다(각각 138명[40.4%] 및 133명[38.3%]). 유전자 스크리닝의 경우, 전체 687명[99.7%]의 환자가 EGFR 돌연변이에 대해 음성으로 확인되었고 EU-아바스틴 투여군 환자2명(0.6%)은 양성으로 확인되었으나, 두 환자모두 EGFR 티로신키나제 억제제 요법에 대한 반응성 부족과 연관된 돌연변이를 가진 관계로 환자로 등재되었다. ALK 재배열 결과에서 양성으로 확인된 환자는 없었다

	CT-P16 (N=342)	EU-Avastin (N=347)	Total (N=689)
Disease Status, n (%)			
Recurrence	25 (7.3%)	33 (9.5%)	58 (8.4%)
Metastatic	317 (92.7%)	314 (90.5%)	631 (91.6%)
Final pathological diagnosis, n (%)			
Adenocarcinoma	336 (98.2%)	340 (98.0%)	676 (98.1%)
Large cell carcinoma	3 (0.9%)	2 (0.6%)	5 (0.7%)
Non-Small Cell Carcinoma, NOS	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
Squamous cell carcinoma	0	0	0
Small cell carcinoma	0	0	0
Adenosquamous carcinoma	2 (0.6%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)

	CT-P16 (N=342)	EU-Avastin (N=347)	Total (N=689)
Current N Stage			
N0	60 (17.5%)	66 (19.0%)	126 (18.3%)
N1	25 (7.3%)	40 (11.5%)	65 (9.4%)
N2	138 (40.4%)	133 (38.3%)	271 (39.3%)
N3	116 (33.9%)	104 (30.0%)	220 (31.9%)
NX	3 (0.9%)	4 (1.2%)	7 (1.0%)
EGFR (epidermal growth factor receptor)			
Negative	342 (100.0%)	345 (99.4%)	687 (99.7%)
Positive	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)
Not Done	0	0	0
ALK (anaplastic lymphoma kinase)			
Negative	342 (100.0%)	347 (100.0%)	689 (100.0%)
Positive	0	0	0
Not Done	0	0	0

Other	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)
Current histologic grade, n (%)			
GX: Grade of differentiation cannot be assessed	131 (38.3%)	118 (34.0%)	249 (36.1%)
G1: Well differentiated	32 (9.4%)	33 (9.5%)	65 (9.4%)
G2: Moderately differentiated	85 (24.9%)	91 (26.2%)	176 (25.5%)
G3: Poorly differentiated	83 (24.3%)	88 (25.4%)	171 (24.8%)
G4: Undifferentiated	9 (2.6%)	15 (4.3%)	24 (3.5%)
Current clinical stage, n (%)			
Stage IA	0	0	0
Stage IB	0	0	0
Stage IIA	0	0	0
Stage IIB	0	0	0
Stage IIIA	0	0	0
Stage IIIB	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Stage IIIC	0	0	0
Stage IVA	147 (43.0%)	164 (47.3%)	311 (45.1%)
Stage IVB	170 (49.7%)	149 (42.9%)	319 (46.3%)
Recurrent	25 (7.3%)	33 (9.5%)	58 (8.4%)

(임상결과)

일차 유효성 결과 (date cut off: 2021.4.22.)

ITT 모집단에서 유도 시험 기간 중 ORR은 CT-P16 투여군과 EU-아바스틴 투여군 간에 유사했다(각각 42.40%[95% CI: 37.16 ~ 47.64] 및 42.07%[95% CI: 36.88 ~ 47.27]). 위험성 차이 추정치는 0.40%이었으며 위험성 차이 추정치의 95% CI(-7.02, 7.83)는 사전에 정의된 한계 -12.5 ~ 12.5 내에 포함되었으므로 ITT 모집단에서는 투여군 간에 치료적 동등성이 있었다.

PP 모집단에서도 유사한 결과가 관찰되었다. 두 투여군 간의 ORR은 각각 45.28%[95% CI: 39.81 ~ 50.75] 및 47.19%[95% CI: 41.57 ~ 52.82]였다. 위험성 차이 추정치는 -1.90%이었고 위험성 차이 추정치의 95% CI는 (-9.80, 6.00)이었으며, 이는 사전에 정의된 한계 -12.5 ~ 12.5 내에 포함되었다. PP 모집단의 이러한 자료는 ITT 모집단의 일차 유효성 분석 결과를 뒷받침한다.

ITT 모집단의 BOR 중앙 검토 결과에서 CT-P16 투여군과 EU-아바스틴 투여군 간의 유사한 환자 비율에는 CR(CT-P16 투여군 2명[0.6%] 및 EU-아바스 틴 투여군 3명[0.9%]) 및 PR(각각 143명[41.8%] 및 143명[41.2%])이 있었다. PP 모집단의 BOR 중앙 검토 결과는 ITT 모집단과 유사했다.

전체적으로, ITT 및 PP 모집단의 결과는 일관되었으며 CT-P16 투여군과 EU-아바스틴 투여군 간의 유사성을 입증하였다.

	ITT (Primary)		PP (Supportive)	
	CT-P16 (N=342)	EU-Avastin (N=347)	CT-P16 (N=318)	EU-Avastin (N=303)
Number of Responders (%)	145 (42.4%)	146 (42.1%)	144 (45.3%)	143 (47.2%)
Number of Non-Responders (%)	197 (57.6%)	201 (57.9%)	174 (54.7%)	160 (52.8%)
Objective Response Rate (%) (95% CI)	42.40 (37.16 - 47.64)	42.07 (36.88 - 47.27)	45.28 (39.81 - 50.75)	47.19 (41.57 – 52.82)
Risk Difference Estimate[1] (95% CI)	**0.40 (-7.02, 7.83)**		-1.90 (-9.80, 6.00)	
Best overall response, n (%)				
Complete response	2 (0.6%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	3 (1.0%)
Partial response	143 (41.8%)	143 (41.2%)	142 (44.7%)	140 (46.2%)
Stable disease	156 (45.6%)	140 (40.3%)	154 (48.4%)	138 (45.5%)
Progressive disease	17 (5.0%)	19 (5.5%)	17 (5.3%)	19 (6.3%)
Inevaluable	3 (0.9%)	3 (0.9%)	3 (0.9%)	3 (1.0%)
Missing	21 (6.1%)	39 (11.2%)	0	0

민감도 분석 결과

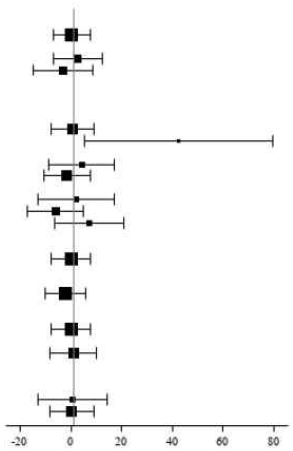
① 로컬 분석 결과

	CT-P16 (N=342)	EU-Approved Avastin (N=347)
Best overall response, n (%)		
Complete response	0	2 (0.6)
Partial response	150 (43.9)	134 (38.6)
Stable disease	158 (46.2)	147 (42.4)
Progressive disease	10 (2.9)	23 (6.6)
Inevaluable	3 (0.9)	4 (1.2)
Missing	21 (6.1)	37 (10.7)
Objective response rate (%) (95% CI)	43.86 (38.60 - 49.12)	39.19 (34.06 - 44.33)
Risk difference (CT-P16 - EU-approved Avastin) estimate[1]	4.87	
95% CI for difference (CT-P16 - EU-approved Avastin) estimate[1]	(-2.53, 12.26)	

	CT-P16 (N=318)	EU-Approved Avastin (N=303)
Best overall response, n (%)		
Complete response	0	2 (0.7)
Partial response	148 (46.5)	131 (43.2)
Stable disease	157 (49.4)	143 (47.2)
Progressive disease	10 (3.1)	23 (7.6)
Inevaluable	3 (0.9)	4 (1.3)
Missing	0	0
Objective response rate (%) (95% CI)	46.54 (41.06 - 52.02)	43.89 (38.31 - 49.48)
Risk difference (CT-P16 - EU-approved Avastin) estimate[1]	2.90	
95% CI for difference (CT-P16 - EU-approved Avastin) estimate[1]	(-4.99, 10.79)	

하위군 분석결과

Subgroup	CT-P16 Events/N (%)		EU-Approved Avastin Events/N (%)		Risk Difference (95% CI)
All subjects	145/342	(42.4%)	146/347	(42.1%)	0.40 (-7.02, 7.83)
Age					
< 65	91/203	(44.8%)	90/213	(42.3%)	2.62 (-7.04, 12.27)
>= 65	54/139	(38.8%)	56/134	(41.8%)	-3.19 (-14.96, 8.58)
Race					
American Indian Or Alaska Native	4/9	(44.4%)	3/9	(33.3%)	NE (NE, NE)
Asian	21/59	(35.6%)	25/55	(45.5%)	NE (NE, NE)
Black Or African American	0/2	(0.0%)	0/1	(0.0%)	NE (NE, NE)
White	114/264	(43.2%)	112/264	(42.4%)	0.75 (-7.77, 9.28)
Other	6/8	(75.0%)	6/18	(33.3%)	42.47 (5.24, 79.69)
Sex					
F	57/119	(47.9%)	55/125	(44.0%)	4.20 (-8.61, 17.01)
M	88/223	(39.5%)	91/222	(41.0%)	-1.52 (-10.65, 7.60)
Smoking History					
Current Smoker	29/75	(38.7%)	32/88	(36.4%)	1.99 (-13.07, 17.04)
Former Smoker	61/163	(37.4%)	65/148	(43.9%)	-6.07 (-17.09, 4.96)
Never Smoker	55/104	(52.9%)	49/111	(44.1%)	7.21 (-6.51, 20.93)
Disease Status					
Recurrence	10/25	(40.0%)	12/33	(36.4%)	NE (NE, NE)
Metastatic	135/317	(42.6%)	134/314	(42.7%)	0.04 (-7.73, 7.81)
Prior Radiation Therapy					
Yes	16/41	(39.0%)	9/42	(21.4%)	NE (NE, NE)
No	129/301	(42.9%)	137/305	(44.9%)	-2.11 (-10.08, 5.85)
Prior Anti-Cancer Systemic Therapy					
Yes	2/6	(33.3%)	2/10	(20.0%)	NE (NE, NE)
No	143/336	(42.6%)	144/337	(42.7%)	-0.02 (-7.55, 7.50)
Region					
EMEA	97/226	(42.9%)	96/230	(41.7%)	1.10 (-8.03, 10.22)
America	29/59	(49.2%)	25/62	(40.3%)	NE (NE, NE)
Asia	19/57	(33.3%)	25/55	(45.5%)	NE (NE, NE)
ECOG Status					
Grade 0	52/105	(49.5%)	54/110	(49.1%)	0.48 (-13.14, 14.09)
Grade 1	93/237	(39.2%)	92/237	(38.8%)	0.41 (-8.38, 9.19)



이차 유효성 결과

1) DOR

- ITT 모집단에서 유도 시험 기간 중 DoR은 CT-P16 투여군과 EU-아바스틴 투여군 간에 유사했다(각각 7.2개월, 6.3개월)

	CT-P16 (N=342)	EU-Approved Avastin (N=347)
Number of Patients with Events, n (%)	112 (72.7)	118 (74.7)
Progressive Disease/Recurrence	96 (62.3)	102 (64.6)
Death	16 (10.4)	16 (10.1)
Number of Patients with Censoring, n (%)	42 (27.3)	40 (25.3)
No Event and No Anticancer Therapy	21 (13.6)	28 (17.7)
Initiation of New Anticancer Therapy	21 (13.6)	12 (7.6)
Event after Missing Two or More Tumor Assessment	0	0
Survival Times (Months)[1]		
25th Percentile (95% CI)	5.1 [4.9, 5.5)	4.9 [4.2, 5.0)
Median (95% CI)	7.2 [6.3, 8.2)	6.3 [5.8, 7.5)
75th Percentile (95% CI)	9.9 [9.1, 11.5)	11.6 [9.0, 13.3)
Estimates of Survival Rates (95% CI)[1]		
6 Months	0.59 (0.51, 0.67)	0.55 (0.47, 0.63)
12 Months	0.16 (0.10, 0.23)	0.23 (0.16, 0.31)
24 Months	0.08 (0.03, 0.17)	0.08 (0.02, 0.18)
36 Months	N.E (N.E, N.E)	N.E (N.E, N.E)

2) TTP

- ITT 모집단에서 유도 시험 기간 중 TTP는 CT-P16 투여군과 EU-아바스틴 투여군 간에 유사했다(각각 8.5개월, 8.3개월)

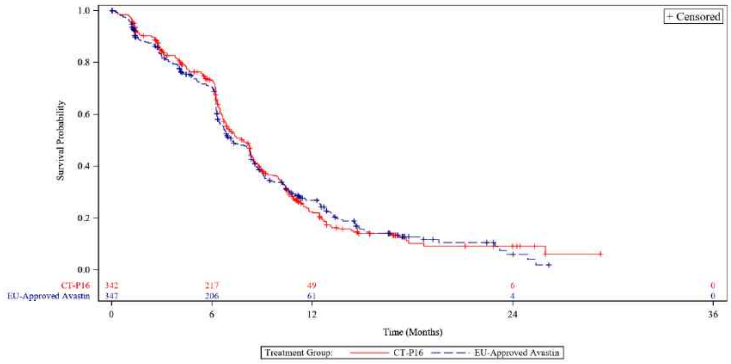
	CT-P16 (N=342)	EU-Approved Avastin (N=347)
Number of Patients with Events, n (%)	186 (54.4)	188 (54.2)
Progressive Disease/Recurrence	186 (54.4)	188 (54.2)
Number of Patients with Censoring, n (%)	156 (45.6)	159 (45.8)
No Tumor Assessment	21 (6.1)	39 (11.2)
No Event and No Anticancer Therapy	93 (27.2)	83 (23.9)
Initiation of New Anticancer Therapy	42 (12.3)	37 (10.7)
Event after Missing Two or More Tumor Assessment	0	0
Survival Times (Months)[1]		
25th Percentile (95% CI)	6.3 [6.2, 6.5)	6.3 [6.1, 6.3)
Median (95% CI)	8.5 [8.3, 10.0)	8.3 [7.4, 9.1)
75th Percentile (95% CI)	12.6 [11.5, 16.7)	13.8 [12.5, 16.7)
Estimates of Survival Rates (95% CI)[1]		
6 Months	0.83 (0.78, 0.87)	0.81 (0.76, 0.85)
12 Months	0.28 (0.22, 0.35)	0.33 (0.27, 0.40)
24 Months	0.14 (0.08, 0.20)	0.10 (0.04, 0.18)
36 Months	N.E (N.E, N.E)	N.E (N.E, N.E)

3) PFS

- ITT 모집단에서 PFS 중앙값이 CT-P16 투여군과 EU-아바스틴 투여군 각각 7.9개월(95%CI 6.9, 8.3) 및 7.2개월(95%CI 6.5, 8.3)이었다. * local 8.6개월 vs 8.0개월 HR 0.91 (95%CI 0.76, 1.09)
- PP군에서 CT-P16 투여군과 EU-아바스틴 투여군 각각 8.3개월(95%CI 7.2, 8.5) 및 8.1개월(95%CI 6.8, 8.6)이었으며, HR 0.93 95%CI 0.76, 1.12 이었다. * local 9.0개월 vs 8.3개월 HR 0.90 (95%CI 0.74, 1.09)

	CT-P16 (N=342)	EU-Approved Avastin (N=347)
Number of Patients with Events, n (%)	248 (72.5)	246 (70.9)
Progressive Disease/Recurrence	186 (54.4)	188 (54.2)
Death	62 (18.1)	58 (16.7)
Number of Patients with Censoring, n (%)	94 (27.5)	101 (29.1)
No Tumor Assessment	6 (1.8)	18 (5.2)
No Event and No Anticancer Therapy	46 (13.5)	46 (13.3)
Initiation of New Anticancer Therapy	42 (12.3)	37 (10.7)
Event after Missing Two or More Tumor Assessment	0	0
Survival Times (Months)[1]		
25th Percentile (95% CI)	5.5 [4.1, 6.2)	4.8 [3.7, 6.1)
Median (95% CI)	7.9 [6.9, 8.3)	7.2 [6.5, 8.3)
75th Percentile (95% CI)	11.5 [10.6, 12.6)	12.5 [10.7, 13.6)
Hazard Ratio (95% CI)[2]	0.92 (0.77, 1.10)	
Estimates of Survival Rates (95% CI)[1]		
6 Months	0.73 (0.68, 0.78)	0.71 (0.65, 0.75)
12 Months	0.23 (0.18, 0.28)	0.27 (0.22, 0.32)
24 Months	0.09 (0.05, 0.15)	0.06 (0.02, 0.12)
36 Months	N.E (N.E, N.E)	N.E (N.E, N.E)

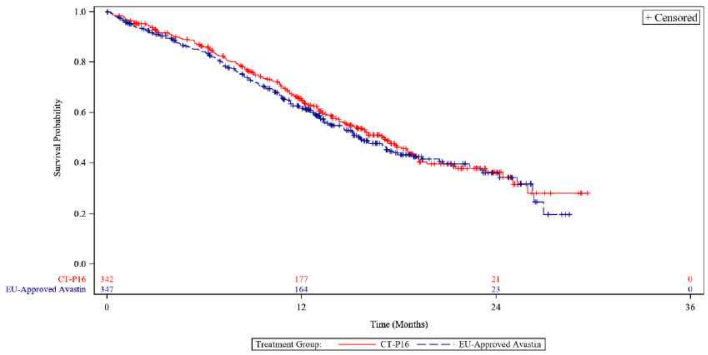
Figure 11-3 Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival: Central Review (ITT Population)



4) OS

- ITT 모집단에서 OS 중앙값이 CT-P16 투여군과 EU-아바스틴 투여군 각각 17.1개월(95%CI 14.6, 18.7) 및 15.6개월(95%CI 13.4, 18.0)이었다.
- PP 모집단에서 OS 중앙값이 CT-P16 투여군과 EU-아바스틴 투여군 각각 17.5개월(95%CI 15.5, 19.2) 및 17.0개월(95%CI 14.6, 20.5)이었다.

	CT-P16 (N=342)	EU-Approved Avastin (N=347)
Number of Patients with Events, n (%)	164 (48.0)	168 (48.4)
Death	164 (48.0)	168 (48.4)
Number of Patients with Censoring, n (%)	178 (52.0)	179 (51.6)
Non-death	178 (52.0)	179 (51.6)
Survival Times (Months)[1]		
25th Percentile (95% CI)	9.1 [8.0, 10.9)	8.4 [7.1, 9.7)
Median (95% CI)	17.1 [14.6, 18.7)	15.6 [13.4, 18.0)
75th Percentile (95% CI)	N.E [25.0, N.E)	26.3 [25.3, N.E)
Hazard Ratio (95% CI)[2]	0.95 (0.77, 1.19)	
Estimates of Survival Rates (95% CI)[1]		
12 Months	0.66 (0.60, 0.71)	0.62 (0.56, 0.67)
24 Months	0.36 (0.29, 0.43)	0.36 (0.29, 0.43)
36 Months	N.E (N.E, N.E)	N.E (N.E, N.E)



☞ 추가적으로 제출한 2차 평가변수 ITT군과 PP군이 유사하였음.
OS ITT군과 PP군 분석 결과에서 대조군의 결과에 차이가 있었으나, 두 군간의 차이는 없었음

(안전성 결과)

유도 시험 기간 동안 643명(93.3%)의 환자(각각 CT-P16 및 EU-아바스틴 투여군의 328명[95.1%] 환자와 315명[91.6%]명 환자)에서 1건 이상의 TEAE가 보고되었다. SOC를 기준으로 가장 흔하게 보고된 TEAE는 피부 및 피하조직 질환(총 451명[65.5%] 환자; 각각 228명[66.1%] 환자와 223명[64.8%] 환자)이었다. PT를 기준으로 가장 흔하게 보고된 TEAE는 탈모증(총 437명[63.4%] 환자; 각각 219명[63.5%] 환자와 218명[63.4%] 환자)이었다. 가장 빈번하게 보고된 TEAE의 발생률은 2개 투여군 간에 유사했다.

Table 12-4 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events During the Whole Study Period (Safety Population)

	CT-P16 (N= 345)	EU-approved Avastin (N= 344)	Total (N= 689)
Total number of TEAEs	**2860**	**2460**	**5320**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE	332 (96.2)	318 (92.4)	650 (94.3)
Related to the study drug	175 (50.7)	171 (49.7)	346 (50.2)
Unrelated to the study drug	318 (92.2)	304 (88.4)	622 (90.3)
Total number of TEAEs grade 3 or higher	**302**	**259**	**561**
Number (%) of patients with at least 1 grade 3 or higher TEAE	145 (42.0)	139 (40.4)	284 (41.2)
Related to the study drug	50 (14.5)	47 (13.7)	97 (14.1)
Unrelated to the study drug	121 (35.1)	111 (32.3)	232 (33.7)
Total number of TESAEs	**97**	**89**	**186**
Number (%) of patients with at least 1 TESAE	67 (19.4)	69 (20.1)	136 (19.7)
Related to the study drug	18 (5.2)	23 (6.7)	41 (6.0)
Unrelated to the study drug	53 (15.4)	50 (14.5)	103 (14.9)
Total number of TEAEs leading to study drug discontinuation	**52**	**50**	**102**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE leading to study drug discontinuation	52 (15.1)	50 (14.5)	102 (14.8)
Related to the study drug	20 (5.8)	19 (5.5)	39 (5.7)
Unrelated to the study drug	32 (9.3)	31 (9.0)	63 (9.1)
Total number of TEAEs leading to death	**22**	**22**	**44**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE leading to death	22 (6.4)	22 (6.4)	44 (6.4)
Related to the study drug	3 (0.9)	7 (2.0)	10 (1.5)
Unrelated to the study drug	19 (5.5)	15 (4.4)	34 (4.9)

유지 시험 기간 동안 300명(43.5%)의 환자(각각 CT-P16 및 EU-아바스틴 투여군의 163명[47.2%] 환자와 137명[39.8%]명 환자)에서 1건 이상의 TEAE가 보고되었다. SOC를 기준으로 가장 흔하게 보고된 TEAE는 실험실적 검사치 이상(총 79명[11.5%] 환자; 각각 44명[12.8%] 환자와 35명[10.2%] 환자)이었다. PT를 기준으로 가장 흔하게 보고된 TEAE는 단백뇨(총 41명[6.0%] 환자; 각각 23명[6.7%] 환자와 18명[5.2%] 환자)였다. 가장 빈번하게 보고된 TEAE의 발생률은 2개 투여군 간에 유사했다.

추적관찰 기간에는 1건 이상의 TEAE를 보고한 총 9명(1.3%)의 환자(각각 CT-P16 및 EU-아바스틴 투여

군의 5명[1.4%] 환자와 4명[1.2%] 환자)가 포함되었다. 이 중, SOC를 기준으로 가장 흔하게 보고된 TEAE는 전신장애 및 투여 부위 이상(총 4명[0.6%] 환자; 각각 1명[0.3%] 환자와 3명[0.9%] 환자)이었다.
전체 시험 기간 동안 650명(94.3%)의 환자(각각 CT-P16 및 EU-아바스틴 투여군의 332명[96.2%] 환자와 318명[92.4%]명 환자)에서 1건 이상의 TEAE가 보고되었다. SOC를 기준으로 가장 흔하게 보고된 TEAE는 피부 및 피하조직 질환(총 454명[65.9%] 환자; 각각 230명[66.7%] 환자와 224명[65.1%] 환자)이었다. PT를 기준으로 가장 흔하게 보고된 TEAE는 탈모증(총 437명[63.4%] 환자; 각각 219명[63.5%] 환자와 218명[63.4%] 환자)이었다. 가장 빈번하게 보고된 TEAE의 발생률은 2개 투여군 간에 유사했다.

3등급 이상의 이상사례

전체 시험 기간 동안 284명(41.2%)의 환자(각각 CT-P16 및 EU-아바스틴 투여군의 145명[42.0%] 환자와 139명[40.4%]명 환자)에서 3등급 이상의 TEAE가 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된 3등급 이상의 TEAE는 호중구 감소증(총 61명[8.9%]; 각각 36명[10.4%] 환자와 25명[7.3%] 환자)이었다. 가장 빈번하게 보고된 3등급 이상의 TEAE의 발생률은 CT-P16 투여군에서 조금 더 높았다. 하지만 시험약 관련 3등급 호중구 감소증은 CT-P16 투여군의 5명(1.4%) 환자와 EU-아바스틴 투여군의 6명(1.7%) 환자(총 11명[1.6%])에서 보고되어 2개 투여군 간에 유사했다.

사망

총 44명의 환자가 이상사례로 사망하였으며(각 투여군의 22명의 환자), 이 중 10명(1.5%, 시험군 3명, 대조군 7명)의 환자는 약물이상반응으로 사망했다.

☞ 약물과의 인과관계가 있는 사망 사례의 비율이 군간의 차이를 보이나, 사망례의 비율이 대조군에서 높았으며 상세 사망 원인을 파악했을 때 대조군의 환자가 확실함 3건, 가능성이 있음 4건이었으며, 시험군은 확실함 2건, 가능성있음 1건이었음. 사망의 원인은 베바시주맙의 이상반응으로 알려져 있는 건임

중대한 이상사례

시험 CT-P16 3.1에서 186건의 TESAE가 136명(19.7%)의 환자(각각 CT-P16 및 EU-아바스틴 투여군의 67명[19.4%] 환자와 69명[20.1%]명 환자)에서 보고되었다. 모든 시험 기간 동안 SOC를 기준으로 가장 흔하게 보고된 TESAE는 감염이었다. 전체 시험 기간 동안 감염 증례는 43명[6.2%] 환자(각각 22명[6.4%] 환자와 21명[6.1%] 명)에서 보고되었다. 시험 기간 전체에 걸쳐 2개 투여군 간에 TESAE에서 명확한 차이는 없었다.

관심 이상사례

	CT-P16 (N= 345)	EU-approved Avastin (N= 344)	Total (N= 689)

Total number of TEAESIs due to hypersensitivity/infusion related reactions	**17**	**29**	**46**
Number (%) of patients with at least 1 TEAESI due to hypersensitivity/infusion related reactions	11 (3.2)	16 (4.7)	27 (3.9)
Total number of TEAESIs due to gastrointestinal perforations and fistulae	**3**	**5**	**8**
Number (%) of patients with at least 1 TEAESI due to gastrointestinal perforations and fistulae	3 (0.9)	5 (1.5)	8 (1.2)
Total number of TEAESIs due to wound healing complications	**1**	**0**	**1**
Number (%) of patients with at least 1 TEAESI due to wound healing complications	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Total number of TEAESIs due to hypertension	**60**	**53**	**113**
Number (%) of patients with at least 1 TEAESI due to hypertension	43 (12.5)	39 (11.3)	82 (11.9)
Total number of TEAESIs due to PRES	**2**	**0**	**2**
Number (%) of patients with at least 1 TEAESI due to PRES	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Total number of TEAESIs due to proteinuria	**56**	**59**	**115**
Number (%) of patients with at least 1 TEAESI due to proteinuria	39 (11.3)	33 (9.6)	72 (10.4)
Total number of TEAESIs due to ATE	**2**	**4**	**6**
Number (%) of patients with at least 1 TEAESI due to ATE	2 (0.6)	4 (1.2)	6 (0.9)
Total number of TEAESIs due to VTE	**11**	**5**	**16**
Number (%) of patients with at least 1 TEAESI due to VTE	10 (2.9)	5 (1.5)	15 (2.2)
Total number of TEAESIs due to hemorrhages	**53**	**48**	**101**
Number (%) of patients with at least 1 TEAESI due to hemorrhages	40 (11.6)	35 (10.2)	75 (10.9)
Total number of TEAESIs due to CHF	**3**	**1**	**4**
Number (%) of patients with at least 1 TEAESI due to CHF	3 (0.9)	1 (0.3)	4 (0.6)
Total number of TEAESIs due to ovarian failure/fertility	**0**	**0**	**0**
Number (%) of patients with at least 1 TEAESI due to ovarian failure/fertility	0	0	0

- 과민증/IRR: 유도 시험 기간 동안 27명(3.9%)의 환자(CT-P16 투여군의 11명[3.2%] 환자와 EU-아바스틴 투여군의 16명[4.7%] 환자)에서 과민증/IRR로 인한 1건 이상의 AESI가 보고되었다. 유지 시험 기간 동안 전체적으로 2명(0.3%)의 환자가 EU-아바스틴(0.6%)에서 과민증/IRR로 인한 1건의 AESI를 경험했으며, 모두 IRR 증례였다. 전체 시험 기간 동안 27명(3.9%)의 환자(CT-P16 투여군의 11명[3.2%] 환자와 EU-아바스틴 투여군의 16명[4.7%] 환자)에서 과민증/IRR로 인한 1건 이상의 AESI가 보고되었다.
  등급으로 따져보았을 때, 고혈압/IRR의 특별 관심 이상사례 전반에 걸쳐 각 시험군 내 2명(0.6%)의 환자에게서 3등급의 사례가 보고되었다. EU-아바스틴을 투여 받은 1명(0.3%)의 환자는 해당 사례가 중대한 것으로 보고되었다.
- 위장관 천공 및 누공: 유도 시험 기간 동안 CT-P16 투여군의 7명(1.0%) 환자(CT-P16 투여군의 2명[0.6%] 환자와 EU-아바스틴 투여군의 5명[1.5%] 환자)에서 위장관 천공 및 누공으로 인한 1건 이상의 AESI가 보고되었다. 유지 시험 기간 동안 CT-P16 투여군(0.3%) 내 1명(0.1%)의 환자에서 위장관 천공 및 누공이 보고되었다. 전체 시험 기간 동안 8명(1.2%)의 환자(CT-P16 투여군의 3명[0.9%] 환자와 EU-아바스틴 투여군의 5명[1.5%] 환자)에서 위장관 천공 및 누공이 보고되었다.
- 상처치유 합병증: 유도 시험 기간 동안 치유 합병증으로 인한 AESI가 보고되지 않은 반면, 유지 시험 기간 동안은 CT-P16 투여군(0.3%)의 1명(0.1%)의 환자에서 상처 치유 합병증이 보고되었다. 전체 시험 기간 동안 CT-P16 투여군(0.3%) 내 1명(0.1%)의 환자에서 상처 치유 합병증이 보고되었다

- 고혈압: 유도 시험 기간 동안 64명[9.3%]의 환자(CT-P16 투여군 내 32명(9.3%) 환자와 EU-아바스틴 투여군의 32명[9.3%] 환자)에서 고혈압으로 인한 1건 이상의 AESI가 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된 사례는 고혈압으로, 총 55명(8.0%)의 환자(CT-P16 투여군의 26명[7.5%] 환자와 EU-아바스틴 투여군의 29명[8.4%] 환자)에서 보고되었다. 유지 시험 기간 동안 29명(4.2%)의 환자(CT-P16 투여군의 16명[4.6%] 환자와 EU-아바스틴 투여군의 13명[3.8%] 환자)에서 고혈압으로 인한 1건 이상의 AESI가 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된 사례는 고혈압으로, 총 22명(3.2%)의 환자(CT-P16 투여군의 12명[3.5%] 환자와 EU-아바스틴 투여군의 10명[2.9%] 환자)에서 보고되었다.

  전체 시험 기간 동안 82명(11.9%)의 환자(CT-P16 투여군의 43명[12.5%] 환자와 EU-아바스틴 투여군의 39명[11.3%] 환자)에서 고혈압으로 인한 1건 이상의 AESI가 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된 사례는 고혈압으로, 총 66명(9.6%)의 환자(CT-P16 투여군의 33명[9.6%] 환자와 EU-아바스틴 투여군의 33명[9.6%] 환자)에서 보고되었다.
- 단백뇨: 유도 시험 기간 동안 41명(6.0%)의 환자(CT-P16 투여군의 20명[5.8%] 환자와 EU-아바스틴 투여군의 21명[6.1%] 환자)에서 단백뇨로 인한 1건 이상의 AESI가 보고되었다. 유지 시험 기간 동안 41명(6.0%)의 환자(CT-P16 투여군의 23명[6.7%] 환자와 EU-아바스틴 투여군의 18명[5.2%] 환자)에서 단백뇨로 인한 1건 이상의 AESI가 보고되었다.

  전체 시험 기간 동안 72명(10.4%)의 환자(CT-P16 투여군의 39명[11.3%] 환자와 EU-아바스틴 투여군의 33명[9.6%] 환자)에서 단백뇨로 인한 1건 이상의 AESI가 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된 사례는 단백뇨로, 총 70명(10.2%)의 환자(CT-P16 투여군의 38명[11.0%] 환자와 EU-아바스틴 투여군의 32명[9.3%] 환자)에서 보고되었다.
- 동맥혈전색전증: 시험 CT-P16 3.1에서 각각 유도 시험 기간 및 유지 시험 기간 동안 3명(0.4%)의 환자(CT-P16 투여군 내 1명(0.3%) 환자와 EU-아바스틴 투여군의 2명[0.6%] 환자)에서 ATE로 인한 1건 이상의 AESI가 보고되었다.

  전체 시험 기간 동안 6명(0.9%)의 환자(CT-P16 투여군의 2명[0.6%] 환자와 EU-아바스틴 투여군의 4명[1.2%] 환자)에서 ATE로 인한 1건 이상의 AESI가 보고되었다
- 정맥혈전색전증: 유도 시험 기간 동안 12명(1.7%)의 환자(CT-P16 투여군의 7명[2.0%] 환자와 EU-아바스틴 투여군의 5명[1.5%] 환자)에서 VTE로 인한 1건 이상의 AESI가 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된 사례는 폐 색전증으로, 총 8명(1.2%)의 환자(CT-P16 투여군의 5명[1.4%] 환자와 EU-아바스틴 투여군의 3명[0.9%] 환자)에서 보고되었다. 유지 시험 기간 동안, CT-P16 투여군(0.9%) 내 3명(0.4%)의 환자에서 VTE, 폐 색전증으로 인한 1건 이상의 AESI가 보고되었다.

  전체 시험 기간 동안 15명(2.2%)의 환자(CT-P16 투여군의 10명[2.9%] 환자와 EU-아바스틴 투여군의 5명[1.5%] 환자)에서 VTE로 인한 1건 이상의 AESI가 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된 사례는 폐 색전증으로, 총 11명(1.6%)의 환자(CT-P16 투여군의 8명[2.3%] 환자와 EU-아바스틴 투여군의 3명[0.9%] 환자)에서 보고되었다.
- 출혈: 유도 시험 기간 동안 69명(10.0%)의 환자(CT-P16 투여군의 35명[10.1%] 환자와 EU-아바스틴 투여군의 34명[9.9%] 환자)에서 출혈로 인한 1건 이상의 AESI가 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된 사례는 비출혈로, 총 32명(4.6%)의 환자(CT-P16 투여군의 14명[4.1%] 환자와 EU-아바스틴 투여군의 18명[5.2%] 환자)에서 보고되었다. 유지 시험 기간 동안 13명(1.9%)의 환자(CT-P16 투여군의 6명[1.7%] 환자와 EU-아바스틴 투여군의 7명[2.0%] 환자)에서 출혈로 인한 1건 이상의 AESI가 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된 사례는 혈뇨로, 총 4명(0.6%)의 환자(CT-P16 투여군과 EU-아바스틴 투여군에서 각각 2명[0.6%] 환자)에서 보고되었다.

  전체 시험 기간 동안 75명(10.9%)의 환자(CT-P16 투여군의 40명[11.6%] 환자와 EU-아바스틴 투여군의 35명[10.2%] 환자)에서 출혈로 인한 1건 이상의 AESI가 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된 사례는 비출혈로, 총 33명(4.8%)의 환자(CT-P16 투여군의 14명[4.1%] 환자와 EU-아바스틴 투여군의 19명[5.5%] 환자)에서 보고되었다
- 울혈성 심부전: 유도 시험 기간 동안, CT-P16 투여군(0.6%) 내 2명(0.3%)의 환자에서 CHF로 인한 1건 이상의 AESI가 보고되었다. 유지 시험 기간 동안 2명(0.3%)의 환자(CT-P16 투여군과 EU-아바스틴 투여군에서 각각 1명[0.3%]의 환자)에서 CHF로 인한 1건 이상의 AESI가 보고되었다.

전체 시험 기간 동안 4명(0.6%)의 환자(CT-P16 투여군의 3명[0.9%] 환자와 EU-아바스틴 투여군의 1명[0.3%] 환자)에서 CHF로 인한 1건 이상의 AESI가 보고되었다.

임상 실험실 결과

전체 시험 기간 동안 대다수 결과에서 각 실험실 매개변수에 대한 CTCAE 등급, 1등급 또는 2등급은 보이지 않았으며 화학 및 혈액학 실험실 매개변수에서 CTCAE 3등급 이상이 관찰된 환자에 대해 2개 투여군 간에 현저한 차이는 관찰되지 않았다.

- 임상화학: 가장 빈번하게 보고된 3등급 이상의 임상 화학 파라미터는 고혈당이었다. CT-P16 투여군과 EU 아바스틴 투여군 대상으로 3등급 16(4.6%)명, 19(5.5%)명, 4등급 6명(1.7%)과 8명(2.3%)에게서 보고되었다(CT-P16 3.1 CSR의 Post text Table 14.3.5.3).
- 혈액학: 가장 빈번하게 보고된 3등급 이상의 혈액학 파라미터는 호중구 수 감소였다. CT-P16 투여군과 EU 아바스틴 투여군 대상으로 3등급 27(7.8%)명, 26(7.8%)명, 4등급 12명(3.5%)과 8명(2.3%)에게서 보고되었다(CT-P16 3.1 CSR의 Post text Table 14.3.5.3). 두 투여군에서 대부분의 3등급 이상의 혈액학 파라미터는 병용투여 중인 유도 요법 기간 중에 발생하였다.
- 소변검사: 두 투여군 간 주목할 만한 소변검사 파라미터의 차이는 나타나지 않았다.

(약동학 결과)

Table 11-8 Mean (Standard Deviation) Trough Serum Concentrations of Bevacizumab (µg/L) (PK Population)

Visit	CT-P16 (N=327)		EU-approved Avastin (N=323)	
Induction Cycle 1	n=318	50426.3 (39847.34)	n=316	52515.7 (32356.13)
Induction Cycle 2	n=302	73127.7 (35883.59)	n=287	81533.7 (52567.34)
Induction Cycle 3	n=283	93100.6 (50495.29)	n=269	95878.8 (53977.69)
Induction Cycle 4	n=268	96714.3 (45801.04)	n=253	101753.4 (46287.54)
Induction Cycle 5	n=252	108957.3 (55135.16)	n=238	108512.5 (49823.61)
Induction Cycle 6	n=246	116188.2 (58735.47)	n=228	114849.6 (56309.70)

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

• 안전성 결과

표 2.7.4-5: CT-P16 시험의 이상반응 개요(안전성 모집단)

Indication	nsNSCLC Patients						Healthy Subjects		
Study	CT-P16 3.1						CT-P16 1.1		
	Induction Study Period		Maintenance Study Period		Whole Study Period[1]				
	CT-P16	EU-Avastin	CT-P16	EU-Avastin	CT-P16	EU-Avastin	CT-P16	EU-Avastin	US-Avastin
	N=345	N=344	N=345	N=344	N=345	N=344	N=46	N=47	N=48
Total number of TEAEs	2274	2024	578	427	2860	2460	52	76	75
Number (%) of subjects with ≥ 1 TEAE	328 (95.1)	315 (91.6)	163 (47.2)	137 (39.8)	332 (96.2)	318 (92.4)	23 (50.0)	34 (72.3)	26 (54.2)
Number (%) of subjects with ≥ 1 TESAE	48 (13.9)	55 (16.0)	18 (5.2)	18 (5.2)	67 (19.4)	69 (20.1)	0	0	0
Number (%) of subjects with ≥ 1 TEAE leading to discontinuation	34 (9.9)	35 (10.2)	18 (5.2)	14 (4.1)	52 (15.1)	50 (14.5)	0	0	0
Number (%) of subjects with ≥ 1 TEAE leading to death	16 (4.6)	16 (4.7)	5 (1.4)	6 (1.7)	22 (6.4)	22 (6.4)	0	0	0
Number (%) of subjects with ≥ 1 AESI of hypersensitivity/infusion related reaction	11 (3.2)	16 (4.7)	0	2 (0.6)	11 (3.2)	16 (4.7)	2 (4.3)	2 (4.3)	4 (8.3)
Number (%) of subjects with ≥ 1 AESI of gastrointestinal perforations/fistulae	2 (0.6)	5 (1.5)	1 (0.3)	0	3 (0.9)	5 (1.5)			
Number (%) of subjects with ≥ 1 AESI of wound healing complications	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0			
Number (%) of subjects with ≥ 1 AESI of hypertension	32 (9.3)	32 (9.3)	16 (4.6)	13 (3.8)	43 (12.5)	39 (11.3)			
Number (%) of subjects with ≥ 1 AESI of PRES	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0			
Number (%) of subjects with ≥ 1 AESI of proteinuria	20 (5.8)	21 (6.1)	23 (6.7)	18 (5.2)	39 (11.3)	33 (9.6)			
Number (%) of subjects with ≥ 1 AESI of ATE	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (1.2)			
Number (%) of subjects with ≥ 1 AESI of VTE	7 (2.0)	5 (1.5)	3 (0.9)	0	10 (2.9)	5 (1.5)			
Number (%) of subjects with ≥ 1 AESI of hemorrhages	35 (10.1)	34 (9.9)	6 (1.7)	7 (2.0)	40 (11.6)	35 (10.2)			
Number (%) of subjects with ≥ 1 AESI of CHF	2 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.9)	1 (0.3)			
Number (%) of subjects with ≥ 1	0	0	0	0	0	0			

• 면역원성 결과

면역원성은 모든 CT-P16 임상시험에 대해 각 시험약을 1회 이상 (전부 또는 부분) 투여받았던 모든 무작위 배정된 시험대상자로 정의된 안전성 모집단을 기반으로 평가하였고 안전성 모집단의 모든 시험대상자를 실제로 받은 투여에 따라 분석하였다.

1) CT-P16 1.1

제1일 ~ 제99일의 각 시점에서 ADA 및 NAb는 일반적으로 세 개 투여군 간에 유사했다. 투여 후 ADA 양성 결과를 보인 시험대상자의 비율은 세 개 투여군 간에 유사했다. 뿐만 아니라, NAb는 모든 시점에 세 개 투여군의 어느 시험대상자에서도 관찰되지 않았다.

CT-P16 투여군에서 1명의 대상자는 15일 및 43일에 ADA 역가 값이 8로 비교적 높은 수치를 나타내었다. 15일 및 43일에 Nab 스크리닝 결과는 음성이었고 해당 대상자에 대한 IRR은 보고되지 않았다. 따라서, ADA 역가가 다른 대상자 보다 약간 높았지만, 이러한 높은 ADA 역가는 해당 대상자의 PK 또는 안전성 결과에 임상적으로 의미 있는 영향을 미치지 않는 것으로 보였다.

Visit	CT-P16 (N=46)	EU-Avastin (N=47)	US-Avastin (N=48)
	n (%)		
Day 1 (Pre-dose)			
ADA Positive	1 (2.2%)	3 (6.4%)	0
NAb Positive (as % of ADA positive)	0	0	0
Day 15			
ADA Positive	0	1 (2.1%)	1 (2.1%)
NAb Positive (as % of ADA positive)	0	0	0
Day 43			
ADA Positive	1 (2.2%)	2 (4.3%)	2 (4.2%)
NAb Positive (as % of ADA positive)	0	0	0
Day 71			
ADA Positive	1 (2.2%)	1 (2.1%)	0
NAb Positive (as % of ADA positive)	0	0	0
Day 99 (EOS)			
ADA Positive	2 (4.3%)	1 (2.1%)	0
NAb Positive (as % of ADA positive)	0	0	0
Post-dose (Up to Day 99)			
ADA Positive	2 (4.3%)	2 (4.3%)	3 (6.3%)
NAb Positive (as % of ADA positive)	0	0	0

2) CT-P16 3.1

각 시점의 ADA 및 NAb 발생률 빈도는 두 투여군 간에 유사했다. 뿐만 아니라, 모든 시점의 ADA 양성 환자 비율은 3% 미만으로, 낮은 ADA 발생률이 보고되었던 과거 베바시주맙시험과 일치했다. 투여 후 ADA 및 NAb 양성 환자의 임상적으로 유의미한 차이는 두 투여군 간에 관찰되지 않았다.

Visit	CT-P16 (N=345)	EU-Avastin (N=344)
	n (%)	
Induction Cycle 1, n (%)		
ADA Positive	5 (1.4%)	7 (2.0%)
NAb Positive (as % of ADA positive)	1 (20.0%)	0
Induction Cycle 2, n (%)		
ADA Positive	3 (0.9%)	8 (2.3%)
NAb Positive (as % of ADA positive)	0	0
Induction Cycle 4, n (%)		
ADA Positive	9 (2.6%)	4 (1.2%)
NAb Positive (as % of ADA positive)	3 (33.3%)	0
Induction Cycle 6, n (%)		
ADA Positive	10 (2.9%)	7 (2.0%)
NAb Positive (as % of ADA positive)	1 (10.0%)	1 (14.3%)
Maintenance Cycle 3, n (%)		
ADA Positive	13 (3.8%)	17 (4.9%)
NAb Positive (as % of ADA positive)	1 (7.7%)	5 (29.4%)
Maintenance Cycle 6, n (%)		
ADA Positive	7 (2.0%)	9 (2.6%)
NAb Positive (as % of ADA positive)	2 (28.6%)	2 (22.2%)
Maintenance Cycle 9, n (%)		
ADA Positive	6 (1.7%)	4 (1.2%)
NAb Positive (as % of ADA positive)	0	0
Maintenance Cycle 12, n (%)		
ADA Positive	0	6 (1.7%)
NAb Positive (as % of ADA positive)	0	0
Maintenance Cycle 15, n (%)		
ADA Positive	1 (0.3%)	3 (0.9%)
NAb Positive (as % of ADA positive)	0	0
Maintenance Cycle 18, n (%)		
ADA Positive	1 (0.3%)	3 (0.9%)
NAb Positive (as % of ADA positive)	0	0
Maintenance Cycle 21, n (%)		
ADA Positive	2 (0.6%)	3 (0.9%)
NAb Positive (as % of ADA positive)	0	0
Maintenance Cycle 24, n (%)		
ADA Positive	1 (0.3%)	1 (0.3%)
NAb Positive (as % of ADA positive)	0	0
Post-treatment (up to data cut-off), n (%)		
ADA Positive	49 (14.2%)	55 (16.0%)
NAb Positive (as % of ADA positive)	7 (14.3%)	7 (12.7%)

ADA 역가의 평균값 및 중앙값은 각 시점에 두 투여군 간에 유사했으며, NAb 역가 값을 보인 환자 수가 제한적이어서 NAb 역가 값을 비교할 수는 없었다.

ADA가 PK에 미치는 영향

아바스틴 투여군의 유도 주기 4를 제외하고 CT-P16 및 EU-아바스틴 투여군 모두에서 ADA 음성 하위 그룹에서 약간 더 높은 평균 혈청 농도가 관찰되었다.

Parameter Visit Statistics		CT-P16 (N=327)		EU-Avastin (N=323)	
ADA Status		Positive	Negative	Positive	Negative
Induction Cycle 1	n	2	317	7	311
	Mean (SD)	0.0 (0.00)	4359.0 (29970.57)	0.0 (0.00)	2343.4 (19651.25)
	Median (min, max)	0.0 (0, 0)	0.0, (0, 338000)	0.0 (0, 0)	0.0 (0, 260000)
Induction Cycle 2	n	3	280	6	255
	Mean (SD)	36833.3 (20749.06)	75221.8 (35787.28)	55316.7 (45270.89)	83963.8 (54270.98)
	Median (min, max)	39700.0 (14800, 56000)	72950.0 (50, 375000)	42100.0 (11900, 134000)	79500.0 (50, 485000)
Induction Cycle 4	n	7	241	4	225
	Mean (SD)	58571.4 (28915.09)	98083.0 (46307.03)	74090.0 (55488.66)	103027.8 (45075.86)
	Median (min, max)	67150.0 (14900, 154000)	93900.0 (50, 376000)	82100.0 (1160, 131000)	101000.0 (50, 383000)
Induction Cycle 6	n	9	230	7	218
	Mean (SD)	96055.6 (51075.34)	117932.0 (58861.95)	94292.9 (53977.62)	115662.7 (55549.55)
	Median (min, max)	66900.0 (51000, 185000)	115000.0 (50, 471000)	114000.0 (333, 160000)	110500.0 (50, 419000)

ADA가 안전성 유효성에 미치는 영향

- ITT(Intent-to-Treat) 군에서 CT P16 및 EU-아바스틴 투여군 모두의 ADA 양성 하위 그룹에서 반응자 수는 유사했다. ADA 양성 환자 중 반응자 비율은 CT-P16 치료군과 EU-Avastin 치료군간에 약간의 차이가 있는 것으로 보이지만, ADA 양성 하위군의 환자 수가 제한되어 이러한 차이가 확실한 결론으로 이어지지는 않는다. 더욱이, ADA 음성 하위 그룹의 응답자 수와 비율은 두 투여군 간에 유사했다. PP 군에서도 유사한 결과가 나타났다
- 안전성에 대한 ADA의 잠재적 영향을 평가하기 위해 데이터 컷 오프 시점시점(2021년 4월 22일일)까지 시험 CT-P16 3.1의 안전성 자료를 사용하여 사후 분석으로 추가 분석을 실시했다. 투여 후 발생 이상사례(TEAE), 투여 후 발생 중대한 이상사례(TESAE), 그리고 과민증/주입관련 반응(IRR)으로 분류된 TEAE를 경험한 환자의 비율을 투여 후 ADA 상태로 분석하였다. ADA 양성 및 음성 하위 그룹 간에 TEAE, TESAE 또는 IRR을 보고한 환자의 비율에는 뚜렷한 차이가 없었다. 실제로 ADA 양성 환자의 수는 매우 제한적이었지만 TESAE 또는 IRR 환자의 비율은 ADA 양성 하위 그룹에서 더 낮았다.

	CT-P16 (N=345)		EU-Avastin (N=344)	
ADA Status	Positive (n=49)	Negative (n=274)	Positive (n=55)	Negative (n=249)
Number of Patients with at Least One TEAE (%)	46 (93.9)	269 (98.2)	53 (96.4)	239 (96.0)
Number of Patients with at Least One TESAE (%)	7 (14.3)	52 (19.0)	8 (14.5)	46 (18.5)
Number of Patients with at Least One TEAE Classified as Hypersensitivity/IRR (%)	1 (2.0)	9 (3.3)	1 (1.8)	14 (5.6)

[검토의견]

ADA의 발생률이 유도기간 3주기 및 4주기에서 차이를 보였으며, 중화항체 발생률 역시 일시적으로 차이를 보였으나 유지기간까지 차이를 보이지 않았다. 항약물항체 발생에 의한 약동학적 차이를 보였으나 안전성 유효성의 두드러지는 차이를 보이지 않았다.

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 카보플라틴과 병용한 CT-P16을 투여받은 환자 대비 파클리탁셀 및 카보플라틴과 병용한 베바시주맙-EU를 투여받은 환자의 일차 유효성 평가변수(ORR) 결과, CT-P16과 베바시주맙-EU 간의 유사성은 사전 지정된 동등성 범위에 내의 결과를 보임에 따라 동등함을 입증하였다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 두 치료 모두 유사한 안전성 프로파일을 나타냈습니다. 두 치료군 간 임상적으로 의미 있는 안전성 차이는 확인되지 않았다.
- 혈청 베바시주맙 농도는 화학요법 주기 및 베바시주맙 단독요법 주기 동안 두 치료군 간 유사하였다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 건강한 남성을 대상으로 한 1상 임상시험에서 대조약과 약동학 비교 결과, CT-P16과 EU아바스틴의 $AUC_{0\text{-}inf}$ $AUC_{0\text{-}last}$ 및 C_{max} 의 LS 평균비(90% CI)는 103.88(99.04, 108.96), 104.32(99.70, 109.15), 102.98(98.22, 107.97)으로 90% CI는 모두 80%, 125% 에 포함되어 두 제제의 PK는 동등함을 확인하였다.
- 전이성 또는 재발성 비편평상피세포성 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 3상 임상시험 결과,
  - ITT군에서 유도시험 기간 중 전체 반응률(ORR)을 보인 환자의 비율은 CT-P16에서 42.40%, EU-아바스틴군에서 42.07%였고, ORR 차이에 대한 95% CI는 0.40[-7.02%, 7.83%]로, 사전에 정의된 동등성 범위[-12.5%, 12.5%] 내에 포함되었음
  - 주요 이상반응의 발생 빈도, 양상 및 중증도는 대조약과 유사하였다.
- 두 약물 간에 품질과 약동학 및 안전성・유효성의 동등성이 입증되다.
- <u>유익성-위해성 평가</u>
  - 바이오시밀러 의약품의 개발 과정에서, 유익성 및 위해성은 품질, 유효성, 안전성, 면역원성의 측면에서 대조 의약품과 시험제품 간의 동등성을 통해 추정한다.
  - 최신 시험방법, 치료적 활성의 시험관 내 모델, PK 및 치료적 동등성 임상시험에서 확보한 통합적인 임상적 증거를 이용해 생성된 근거 전체를 기반으로 CT-P16의 유익성-위해성 비율은 대조 의약품과 동등한 것으로 간주된다. 아바스틴의 유익성-위해성 비율은 확실히 정립되어 있고 여전히 양호하므로, 생물학적 동등성 자료 전체는 CT-P16이 유사한 유익성-위해성 비율을 가진다는 결론을 뒷받침한다.
- <u>적응증 외삽의 근거</u>
  - 베바시주맙은 내피세포 표면에서 순환 VEGF와 결합하여 VEGF와 그 수용체(VEGFR-1 및 VEGFR-2)의 상호작용을 방지한다. VEGF의 생물학적 활성을 중화함으로써 종양 혈관화를 퇴화시키고, 잔여 종양 혈관구조를 정상화하며, 새로운 종양 혈관구조 생성을 억제하여 종양 성장을 억제한다.
  - 각 승인된 적응증에서 베바시주맙의 MoA는 VEGF 유도 혈관형성 및 혈관 투과성을 억제하는 것이다. 허가를 희망하는 각 적응증에서 VEGF의 역할 및 VEGF 억제에 대한 광범위한 분석 결과 특정 적응증에 대한 고유한 MoA의 주장을 뒷받침하는 근거는 없는 것으로 결론 내렸다.
  - 외삽(확대적용)에 대한 근거는 모든 품질 특성에 대해 CT-P16이 EU-아바스틴과 매우 유사함을 확

실히 보여주는 광범위한 물리화학적 및 생물학적 동등성 시험 결과에 근거한다. CT-P16, EU-아바스틴, US-아바스틴 간에 임상적으로 의미있는 차이가 없음을 밝히는 임상 프로그램에 의해 추가로 뒷받침된다.

- 다양한 분석 형식을 사용한 광범위한 생물학적 분석 결과 CT-P16과 EU-아바스틴이 모든 잠정적 기전을 대표하는 생물학적 및 기능적 활성에 대해 높은 동등성을 지닌 것이 확인되었다.
- 이는 건강한 시험대상자와 nsNSCLC 환자 모두를 대상으로 한 CT-P16 임상시험에서 축적된 PK, 유효성, 안전성, 면역원성에 대한 설득력 있는 동등성을 포함한 임상 동등성 근거에 의해 추가로 뒷받침된다.
- 승인된 적응증 전체에서 베바시주맙의 PK 특성은 일관된 것으로 나타난다. 건강한 시험대상자에서 확인된 동등한 PK 프로파일과 항암화학요법 경험이 있는 nsNSCLC 환자 및 적응증이 확대 적용된 환자 모집단에서 확인된 CT-P16 및 아바스틴 간 유사한 항정상태 약물 수준을 바탕으로 모든 적응증에서 동등한 PK가 나타날 것으로 예측할 수 있다. 안전성 또는 면역원성에서 유의한 차이는 관찰되지 않았으며, 안전성 소견은 아바스틴에 대해 기보고된 안전성 특징과 일치하였다. 또한 nsNSCLC 환자에서 CT-P16과 EU-아바스틴 간 치료적 동등성도 입증되었다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽 허가: 2022.8.18.

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 대조약 아바스틴주와의 비교표 제출

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)셀트리온	**허가일**	2022.9.28.
제품명	베그젤마주(베바시주맙)(단클론항체,유전자재조합)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	ver 1.1(2022.4.)
주성분 및 함량	1 바이알(16mL) 중 베바시주맙 400밀리그램 1 바이알(4mL) 중 베바시주맙 100밀리그램		
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		
단백뇨, 정맥 혈전색전증	• 일반적 약물감시 • 시판후 조사	• 일반적인 위해성 완화 조치: - 첨부문서(사용상의 주의사항) • 추가적인 위해성 완화 조치 - 환자용 및 전문가용 설명자료
2. 중요한 잠재적 위해성		
-	-	-
3. 중요한 부족정보		
-	-	-