

# 贝伐珠单抗注射液 (CXSS2000012) 申请上 市技术审评报告

---

国家药品监督管理局药品审评中心

2022 年 05 月

# 目录

一、基本信息 .....	3
(一) 申请人信息 .....	3
(二) 药品的信息 .....	3
(三) 审评经过 .....	6
(四) 其他 .....	6
二、核查检验及合规评价情况 .....	6
(一) 研制和生产现场检查情况 .....	6
(二) 样品检验情况 .....	6
(三) 合规性评价 .....	7
三、综合审评意见 .....	7
(一) 适应症/功能主治 .....	8
(二) 药理毒理评价 .....	8
(三) 临床药理学评价 .....	9
(四) 有效性评价 .....	10
(五) 安全性评价 .....	10
(六) 风险分析与控制 .....	12
(七) 获益与风险评估 .....	13
(八) 说明书审核 .....	13
四、处理意见 .....	14
(一) 技术结论 .....	14
(二) 上市后要求 .....	14

(三) 上市后风险控制 .....14

批准日期： 2021 年 6 月 22 日

批准文号： 国药准字 S20210020

# 贝伐珠单抗注射液（CXSS2000012）申请上市技术审评报告

## 一、基本信息

### (一) 申请人信息

	名称	地址
上市许可持有人	苏州盛迪亚生物医药有限公司	中国（江苏）自由贸易试验区苏州片区苏州工业园区凤里街 350 号
生产企业	苏州盛迪亚生物医药有限公司	中国（江苏）自由贸易试验区苏州片区苏州工业园区凤里街 350 号

### (二) 药品的信息

通用名	贝伐珠单抗注射液
英文名	Bevacizumab Injection
化学名	不适用
化学结构	不适用
分子式/分子量	不适用
结构特征	<input type="checkbox"/> 新化学实体

	<input type="checkbox"/> 已有化合物的成盐或酯等 <input type="checkbox"/> 不适用 <input checked="" type="checkbox"/> 其他：生物类似药
剂型及规格	注射剂。规格：100mg（4ml）/瓶。
适应症等	<input checked="" type="checkbox"/> 适应症 <input type="checkbox"/> 功能主治 <input type="checkbox"/> 接种人群 <b>转移性结直肠癌：</b> 贝伐珠单抗联合以氟嘧啶为基础的化疗，适用于转移性结直肠癌患者的治疗。 <b>晚期、转移性或复发性非小细胞肺癌：</b> 贝伐珠单抗联合以铂类为基础的化疗用于不可切除的晚期、转移性或复发性非鳞状细胞非小细胞肺癌患者的一线治疗。
用法用量	贝伐珠单抗应该由专业卫生人员采用无菌技术稀释后才可输注。贝伐珠单抗采用静脉输注的方式给药，首次静脉输注时间需持续90分钟。如果第一次输注耐受性良好，则第二次输注的时间可以缩短到60分钟。如果患者对60分钟的输注也具有好的耐受性，那么随后进行的所有输注都可以用30分钟的时间完成。 建议持续贝伐珠单抗的治疗直至疾病进展或出现不可耐受的毒性为止。

	<p><b>转移性结直肠癌（mCRC）</b></p> <p>贝伐珠单抗静脉输注的推荐剂量为：联合化疗方案时，5 mg/kg 体重，每两周给药一次，或 7.5mg/kg 体重，每 3 周给药一次。</p> <p><b>晚期、转移性或复发性非小细胞肺癌（NSCLC）</b></p> <p>贝伐珠单抗联合以铂类为基础的化疗最多 6 个周期，随后给予贝伐珠单抗单药治疗，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。贝伐珠单抗推荐剂量为 15 mg/kg 体重，每 3 周给药一次（15mg/kg/q3w）。</p>
受理的注册分类	治疗用生物制品 2 类
完成的临床试验内容	<p>境内 <input checked="" type="checkbox"/> I 期 <input type="checkbox"/> II 期 <input checked="" type="checkbox"/> III 期</p> <p>境外 <input type="checkbox"/> I 期 <input type="checkbox"/> II 期 <input type="checkbox"/> III 期</p> <p>其他：</p>
临床试验的合规性	<p>临床试验批件号：2016L06894</p> <p>伦理审查批件：<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 无</p> <p>知情同意书：<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 无</p>
附条件批准	<input type="checkbox"/> 是 <input checked="" type="checkbox"/> 否
优先审评审批	<p><input type="checkbox"/> 是 <input checked="" type="checkbox"/> 否</p> <p><input type="checkbox"/>（一）临床急需的短缺药品、防治重大传染病和罕见病等疾病的创新药和改良型新药；</p>

	<input type="checkbox"/> (二) 符合儿童生理特征的儿童用药品新品种、剂量和规格； <input type="checkbox"/> (三) 疾病预防、控制急需的疫苗和创新疫苗； <input type="checkbox"/> (四) 纳入突破性治疗药物程序的药品； <input type="checkbox"/> (五) 符合附条件批准的药品； <input type="checkbox"/> (六) 国家药品监督管理局规定其他优先审评审批的情况。
申报情况	<input checked="" type="checkbox"/> 首次申请上市 <input type="checkbox"/> 增加新适应症

### (三) 审评经过

受理日期：2020 年 04 月 10 日

Pre-NDA 沟通交流：2020 年 03 月 24 日予以书面回复

2020 年 10 月 15 日：书面发补

2020 年 12 月 18 日：企业回复书面发补资料

### (四) 其他

无

## 二、核查检验及合规评价情况

### (一) 研制和生产现场检查情况

检查组按照核查中心制定的《药品注册生产现场检查管理规定》，对本品进行了药品注册生产现场检查。本次核查由核查中心联合江苏省药监局开展，本次注册现场检查分为两个阶段，其中第一阶段检查时

间为 2021 年 1 月 23 日至 27 日，第二阶段检查时间为 2021 年 2 月 28 日~3 月 5 日，被检查单位为苏州盛迪亚生物医药有限公司（研制+生产），被检查地点为中国（江苏）自由贸易试验区苏州片区苏州工业园区凤里街 350 号。本次主要对苏州盛迪亚的生产研制现场、人员和原始记录进行核查。对于上海恒瑞，主要采用资料核查及现场视频连线的方式对于细胞库出入库记录、交接单及技术转移方案及报告进行了核查。根据核查中心审核意见，现场核查生产的工艺与该品种《集中受理品种药学现场检查重点》所附制造及检定规程基本一致，未发现涉及真实性的问题。现场检查结论为“通过”。

## **(二) 样品检验情况**

中国食品药品检定研究院完成现场检查 3 批原液及 3 批成品抽样的复核检验（中检生药〔2021〕761 号、762 号），按《药审中心关于贝伐珠单抗注射液进行注册检验的函》（检验函编号：JY20200497）所附标准检验，结果均符合规定。

## **(三) 合规性评价**

根据《药品审评中启动核查检验工作的标准与程序（暂行）》，本品属于必查情形，药审中心按程序对本品在中国开展的 I 期和 III 期临床研究数据发起常规核查任务。

本次国家局核查中心联合浙江省、吉林省、江苏省和上海市药品监督管理局于 2020 年 11 月 19 日-21 日、2020 年 12 月 10 日-13 日、2021 年 1 月 14 日-17 日、2021 年 1 月 12 日-14 日对该品种申报的药物临床



试验数据开展了现场核查，被检查单位为临床试验机构温州医科大学附属第二医院（血液内科）、无锡市第四人民医院（肿瘤科）、吉林大学第一医院（I期临床试验研究室）和生物样本分析检测单位上海药明康德新药开发有限公司。

根据审核意见和核查报告，未发现临床试验的真实性问题。

### 三、综合审评意见

#### （一）适应症/功能主治

贝伐珠单抗( bevacizumab )是由 Roche Pharma (Schweiz) Ltd.研发、由中国仓鼠卵巢细胞表达的特异性靶向游离血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）的重组人源化 IgG1 单克隆抗体，通过阻断游离 VEGF 与其受体（Flt-1 和 KDR）结合，抑制肿瘤新生血管生成，发挥抗肿瘤作用。贝伐珠单抗最早于 2004 年 2 月获得美国 FDA 批准，联合以氟尿嘧啶为基础的化疗方案用于初治转移性结直肠癌( metastatic colorectal cancer, mCRC )的治疗，商品名为 Avastin<sup>®</sup>。截至目前，Avastin<sup>®</sup>已获美国 FDA 批准用于晚期非鳞状非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）、mCRC、复发性胶质母细胞瘤、转移性肾癌、宫颈癌和卵巢癌等肿瘤适应症。Avastin<sup>®</sup>（中国商品名为安维汀<sup>®</sup>）于 2010 年 2 月获中国食品药品监督管理局批准进口注册，适应症为 mCRC，后增加非鳞 NSCLC 适应症。截至目前，Avastin<sup>®</sup>在全球超过 100 多个国家和地区获批了七个肿瘤适应症，是目前抗肿瘤生物类似药的研发热点。

**同类产品获批情况：**齐鲁制药有限公司研制生产的 QL1101（CXSS1800017）系国内首家获批的贝伐珠单抗生物类似药，于 2019 年 12 月批准上市。信达生物制药(苏州)有限公司的贝伐珠单抗生物类似药（CXSS1900004）于 2020 年 6 月获批。

苏州盛迪亚生物医药有限公司研制的贝伐珠注射液(代号 BP102)，为安维汀®的生物类似药，属于治疗用生物制品 2 类新药。申办方对本品进行了全面的质量相似性研究、非临床相似性研究和临床比对研究。此次申办方基于已完成的一项在健康志愿者中开展的 I 期研究和一项在非鳞状 NSCLC 患者中开展的 III 期研究提交上市申请，拟申报的适应症与参照药在我国批准的适应症一致。

## **（二）药理毒理评价**

本品为重组抗血管内皮生长因子（VEGF）单克隆抗体，与安维汀®的分子结构和蛋白序列完全一致。非临床药理毒理研究显示，本品的体内外药效、药动学特征、组织交叉反应特征、毒性反应特征和程度、以及免疫原性均与试验中所用的阳性对照安维汀®相似。同时，针对临床试验期间进行的生产处方变更、生产场地变更，申请人分别进行了局部安全性研究及体内药代对比研究，显示变更前后未见明显差异。综上，非临床药理毒理研究结果显示本品与上市品安维汀®相似，非临床药理毒理研究可支持本品作为生物类似药进行上市申请。

## **（三）临床药理学评价**

HR-BP102-PK-01 研究:为一项在健康男性受试者中比较 BP102 和

贝伐珠单抗的药代动力学特征、安全性、耐受性和免疫原性的 I 期临床研究，采用随机、双盲、单次给药、平行对照设计。入组 72 例男性健康受试者，按照 1:1 比例随机分为试验组或对照组，接受 3 mg/kg 单剂量给药。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 方法进行检测人血清中 BP102 和安维汀的浓度。根据实际的血样采集时间计算研究药物 PK 参数。对主要药代动力学 (PK) 参数取对数后，采用 90% 置信区间法进行 PK 相似性评价。主要终点指标为曲线下面积 ( $AUC_{0-t}$ )、 $AUC_{0-inf}$  和达峰浓度 ( $C_{max}$ )，预设等效性界值为 80.00%-125.00%。

将主要药代动力学参数 ( $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-inf}$ ) 对数转换后进行方差分析 (ANOVA)，方差分析模型中的因素为试验组别， $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$  和  $AUC_{0-inf}$  的几何均值比的 90% 置信区间分别为 (95.80%~105.62%)、(93.57%~108.37%) 和 (93.65%~109.37%)，均落在规定的等效区间 (80.00%-125.00%) 范围内，可以证明两试验组别的 PK 相似性。

群体药代动力学研究：在 III 期临床研究 (HR-BP-102-III-NSCLC) 中，采集了 BP102 组和安维汀®组多次给药后的谷浓度进行血清药物浓度检测，结果显示两试验组别的谷浓度实测值及 PopPK 预测值的几何均值比的 90% 置信区间均落在等效区间 (80.00%-125.00%) 范围内，支持两试验组别的 PK 相似性。

#### (四) 有效性评价

##### 1. 关键临床试验设计和结果

##### III 期临床研究 HR-BP-102-III-NSCLC:

本研究是在晚期或复发性非鳞状细胞非小细胞肺癌初治受试者中比较 BP102 联合紫杉醇/卡铂与安维汀联合紫杉醇/卡铂治疗的有效性和安全性的随机、双盲、多中心 III 期研究。

**研究设计：**计划入组 512 例非鳞状细胞 NSCLC 受试者，并以 1:1 的比例随机分配到 BP102 联合紫杉醇/卡铂或安维汀®联合紫杉醇/卡铂治疗组中，并按照年龄（<65 岁、≥65 岁）、性别（男性、女性）、EGFR 分型（敏感突变型、野生型）进行分层。两个治疗组均按照每 3 周一个周期，每个周期的第一天给予 15mg/kg 的 BP102 或安维汀®，分别联合紫杉醇/卡铂，治疗 6 个周期（至少 4 个周期）。6 个周期治疗完成后，经研究者评估，可以继续使用单药维持的受试者（例如：达到 PR/CR/SD 者）进入单药维持治疗阶段，即 BP102 组、安维汀®组均给予试验药物 BP102 单药维持治疗（15mg/kg, Q3W），直至疾病进展、不能耐受、撤回知情同意书、接受其他抗肿瘤药物治疗、死亡、失访、研究结束等，以先发生者为准。

本试验共筛选了 976 例受试者，筛选失败的受试者 456 例，符合研究条件并进行随机化入组的受试者共 520 例，其中有 3 例受试者随机后未用药，共有 517 例受试者接受了至少 1 次研究药物。

两组受试者的人口学特征，包括性别、年龄、民族、吸烟史、过敏史、咯血史、既往病史、ECOG 评分等，两组均衡可比。

**有效性方面：**试验组和对照组经独立影像学评价的 18 周客观缓解率（ORR）分别为 68.70%和 66.27%，RR 值及 90%CI 为 1.04（0.94, 1.15），落在方案规定的等效界值（0.75-1.33）范围内。PPS 数据集与

FAS 集的结果一致。经研究者评价的 18 周 ORR 结果也支持两组间疗效的等效性。申办方还对 12 周的 ORR 结果进行了分析，无论是经独立影像学还是研究者评价，试验组和对照组的 12 周 ORR 的 RR 值及 90%CI 均落在方案规定的等效界值 (0.75-1.33) 内。截止 2020 年 07 月 31 日更新的研究数据显示，两组的中位缓解持续时间 (DOR)、无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS) 之间的差异均无统计学意义，支持主要疗效分析结果。

## 2. 临床与统计评价

本研究的主要研究终点 18 周 ORR 结果以及次要有效性终点 12 周 ORR、DoR、PFS 和 OS 支持本品与参照药具有可比的疗效。

### (五) 安全性评价

#### 1. 安全性数据

两组各治疗药物暴露量相当，BP102 暴露量略高于安维汀®，无统计学差异。在联合化疗治疗期间两组不良事件和严重不良事件的总发生率相当。特别关注的不良事件，试验组略高于对照组 (54.58% vs 49.41%)，主要为蛋白尿发生率的差异；导致死亡的不良事件，试验组略高于对照组 (3.82% vs 2.75%)；导致永久停药的不良事件，试验组低于对照组 (4.58% vs 7.84%)。两组 3 级以上不良事件发生率相当。截止 2020 年 07 月 31 日更新的 BP102 单药维持阶段研究数据显示，发生率 ≥5% 的与 BP102 相关的不良反应均属于参照药已报道的不良反应，未发现新的安全性信号。

**免疫原性：**整个研究期间 (联合治疗期+维持治疗期) ADA 的发生

率：BP102 组为 0.76% (2/262)，安维汀®组为 0，ADA 阳性的滴度均低于 1。经分析，未发现两例 ADA 阳性受试者的疗效和安全性受到影响。本研究中两例 ADA 阳性受试者的血样 Nab 检测均为阴性，无中和抗体产生。

## 2.临床与统计评价

本品与参照药具有相似的安全性特征，在联合化疗治疗期间两组不良事件和严重不良事件的发生率和类型相当，在单药维持期间，未发现新的安全性信号。

### (六) 风险分析与控制

结合 I 期和 III 期研究的安全性数据分析，本品与参照药在安全性方面具有相似性。建议加强上市后安全性监测，定期报送安全性数据。

### (七) 获益与风险评估

I 期 PK 比对研究结果显示，两组间 PK 参数  $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-inf}$  和  $C_{max}$  的几何均值比的 90% 置信区间均落在规定的等效区间(80%-125%) 范围内；群体药代动力学研究结果显示两组间的谷浓度实测值及 PopPK 预测值的几何均值比的 90% 置信区间均落在等效区间(80.00%-125.00%) 范围内，证明试验药与参照药的 PK 具有相似性。

III 期研究结果显示，试验组和对照组经独立影像学评价的 18 周 ORR 的 RR 值及 90%CI 为 1.04 (0.94, 1.15)，落在方案规定的等效界值 (0.75-1.33) 范围内。PPS 数据集与 FAS 集的结果一致。经研究者评价的 18 周 ORR 结果也支持两组间疗效的等效性。中位 DOR、PFS

和 OS 之间的差异均无统计学意义，支持主要疗效分析结果。试验组和对照组中观察到的不良反应的发生率和类型相似，与贝伐珠单抗已知的安全性特征一致，没有出现非预期的安全性信号。

综上，审评认为本品与参照药在药代动力学、有效性、安全性方面具有相似性。

## **（八）说明书审核**

详见所附说明书。

## **四、处理意见**

### **（一）技术结论**

本品与参照药在药学、非临床、药代动力学、有效性、安全性方面具有相似性。建议同意本品按贝伐珠单抗的生物类似药批准上市。

### **（二）上市后要求**

略。

### **（三）上市后风险控制**

详见风险管理计划（附件）。

附件:

### 风险管理计划摘要

产品信息	
商品名 (中/英文)	艾瑞妥/NA (无)
活性成分 (中/英文)	贝伐珠单抗/ Bevacizumab Injection
中国批准上市时间	2021年6月22日
中国拟申请适应症	获批适应症: 1. 贝伐珠单抗联合以氟嘧啶为基础的化疗,适用于转移性结直肠癌患者的治疗。 2. 贝伐珠单抗联合以铂类为基础的化疗用于不可切除的晚期、转移性或复发性非鳞状细胞非小细胞肺癌患者的一线治疗。
风险概述	
重要的已识别风险	风险 1: 蛋白尿
	风险 2: 高血压
	风险 3: 出血
	风险 4: 血栓栓塞事件
	风险 5: 血液学毒性
重要的潜在风险	风险 1: 胃肠道穿孔
	风险 2: 手术和伤口愈合并发症
	风险 3: 心力衰竭
	风险 4: 可逆性后部脑病综合征
重要的缺失信息	人群 1: 肝功能不全患者
	人群 2: 肾功能不全患者
	人群 3: 老年患者
	人群 4: 儿童和青少年患者



	人群 5: 妊娠和哺乳期妇女
	人群 6: 长期接受治疗的患者
额外的药物警戒活动	开展贝伐珠单抗真实世界安全性信息收集项目。
上市后有效性研究	不适用
额外的风险最小化措施	制定上市后医务人员、患者的教育培训计划