# 의약품 품목허가 보고서

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 접수일자 | | 2020.6.29. | 접수번호 | 1) 20200135935<br>2) 20200101664 |
| 신청구분 | | 개량생물의약품 | | |
| 신 청 인 (회사명) | | ㈜한국로슈 | | |
| 제 품 명 | | 1) 페스코피하주사600/600밀리그램(퍼투주맙/트라스투주맙)<br>2) 페스코피하주사1200/600밀리그램(퍼투주맙/트라스투주맙) | | |
| 주성분명<br>(원료의약품등록번호) | | 퍼투주맙/트라스투주맙 | | |
| 제조/수입 품목 | | 수입 | | |
| 제형/함량 | | 제형 : 용액주사제<br>함량 :<br>1) 1 바이알(10밀리리터) 중 퍼투주맙 600.00밀리그램, 트라스투주맙 600.00밀리그램<br>2) 1 바이알(15밀리리터) 중 퍼투주맙 1200.00밀리그램, 트라스투주맙 600.00밀리그램 | | |
| 최종 허가 사항 | 허가일자 | 2021.9.6. | | |
| | 효능·효과 | 붙임 참조 | | |
| | 용법·용량 | 붙임 참조 | | |
| | 사용상의 주의사항 | 붙임 참조 | | |
| | 저장방법 및 사용기간 | - 저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 냉장(2-8℃) 보관<br>- 사용기간 : 제조일로부터 18개월 | | |
| | 허가조건 | 붙임 참조 | | |
| 국외 허가현황 | | 미국(2020.6.29.)<br>유럽(2021.1.13.) | | |
| 허가부서 | | 첨단제품허가담당관 | 허가담당자 | 김미애, 남주선, 정현철 |
| 심사부서 | | 유전자재조합의약품과<br>(RMP[1] 일부) 바이오의약품품질관리과 | 심사담당자 | (안유)권도연, 백대현, 정지원<br>(RMP 일부)황유리, 승호선, 김은주<br>(기시)권오석, 백대현, 정지원 |
| GMP[2] 평가부서 | | 바이오의약품품질관리과 | GMP 담당자 | 이정희, 지영혜, 문은희 |

1) 위해성 관리계획

2) 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

### 1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 2 참조

### 1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

◯ 전이성 유방암
- 전이성 질환에 대해 항-HER2 치료 또는 화학요법 치료를 받은 적이 없는, HER2 양성 환자로서 전이성 또는 절제 불가능한 국소 재발성 유방암 환자에게 도세탁셀과 병용투여

◯ 조기 유방암
- 국소진행성, 염증성 또는 초기 단계(지름 2㎝ 초과)인 HER2 양성 유방암 환자의 수술 전 보조요법으로서 화학요법과 병용투여
- 재발 위험이 높은 HER2 양성 조기 유방암 환자의 수술 후 보조요법으로서 화학요법과 병용투여

○ 용법·용량

이 약은 검증된 방법으로 측정된 IHC 3+ 및/또는 ISH≥2.0 비율로 정의된 HER2 양성 종양 환자에게 투여해야 한다.
이 약은 항암제 치료 경험이 있는 의료전문가의 감독 하에 투여되어야 한다.
투약 오류를 방지하기 위해, 조제하여 투여하는 약이 페스코피하주사(퍼투주맙/트라스투주맙)가 맞는 지 바이알 라벨을 확인해야한다.
이 약은 허벅지에 피하주사로만 투여해야 하며, 정맥주사하면 안된다.
현재 퍼투주맙과 트라스투주맙 정맥주사를 투여받는 환자는 이 약으로 교체(또는 그 반대)할 수 있다.

◯ 전이성 및 조기 유방암
전이성 및 조기 유방암에서 이 약의 용량 권장사항은 아래 표 1을 참고한다.
표1. 용법용량

| | 용량(체중에 관계 없음) | 피하주사 투여 소요시간 | 관찰시간 |
|---|---|---|---|
| 초기용량 | 퍼투주맙 1200mg/트라스투주맙 600mg | 8분 | 30분 |
| 유지용량 (매3주마다) | 퍼투주맙 600mg/트라스투주맙 600mg | 5분 | 15분 |

* 환자의 주입관련반응과 과민반응을 관찰해야한다.
* 관찰은 이 약 투여 후 시작되어야 하며, 이후 화학요법의 투여 시작 전에 관찰이 완료되어야 한다.

퍼투주맙과 트라스투주맙 정맥주사 마지막 투여 후 6 주 미만 경과한 환자에게는 이 약을 퍼투주맙 600mg/트라스투주맙 600mg의 유지 용량으로 투여해야 하며, 그 후 매 3 주마다 투여한다. 퍼투주맙과 트라스투주맙 정맥주사 마지막 투여 후 6 주 이상 경과한 환자에게는 이 약을 퍼투주맙 1200mg/트라스투주맙 600mg 의 초기 용량으로 투여해야 하며, 그 후 퍼투주맙 600mg/트라스투주맙 600mg 의 유지 용량을 매 3 주마다 투여한다.
좌우 허벅지에 번갈아 가며 주사해야 한다. 새로 주사하는 곳은 이전에 주사했던 곳과 2.5 cm이상 떨어져 있어야 하고, 붉거나 멍들었거나 아프거나 딱딱한 피부에는 절대 주사하지 않는다. 두 주사기 간 또는 두 주사 부위 간 용량을 나누어 투여하면 안된다. 이 약 치료 중 다른 피하주사약물을 투여할 경우, 이 약 주사 부위와 다른 곳에 주사하는 것이 바람직하다.
탁산계 약물을 투여 받는 환자의 경우에는 이 약 투여 후에 탁산계 약물을 투여한다. 이 약과 병용 투여 시, 도세탁셀은 초기용량으로 75 mg/$m^2$를 투여한다.
안트라싸이클린계 약물을 포함하는 요법을 투여 받는 환자는 전체 안트라싸이클린계 약물 요법을 완료한 후 이 약을 투여해야 한다.

○ 조기 유방암
수술 전 보조요법(Neoadjuvant):
조기유방암에 대한 다음의 요법 중 하나로서 이 약을 매 3주마다 한번씩, 3~6주기 동안 투여한다.
- 수술 전 이 약과 도세탁셀을 4주기 투여한 뒤, 수술 후 보조요법으로 FEC 요법 (플루오로우라실, 에피루비신과 싸이클로포스파마이드) 3주기 투여
- 수술 전 FEC 요법 3 또는 4주기 투여 후 이 약과 도세탁셀을 3 또는 4주기 투여
- 수술 전 이 약과 도세탁셀, 카보플라틴을 6주기 투여(75 mg/m2을 넘는 도세탁셀 용량 투여는 권장하지 않음)
- 수술 전 ddAC 요법 (용량집중 독소루비신과 싸이클로포스파미드) 4주기 투여 후 이 약과 파클리탁셀 또는 도세탁셀 4주기 투여
- 수술 전 AC 요법 (독소루비신과 싸이클로포스파미드) 4주기 투여 후 이 약과 도세탁셀 4주기 투여

수술 후, 환자는 이 약 투여를 지속하여 총 1년의 투여를 완료해야 한다(최대 18주기).
수술 후 보조요법(Adjuvant):
표준 안트라싸이클린계 및/또는 탁산계 약물을 포함하는 화학요법 등 조기유방암에 대한 전체 요법의 일부로서 이 약을 총 1년간 병용투여한다(최대 18주기 또는 질병 재발이나 관리 불가능한 독성이 나타날 때까지). 이 약은 첫 탁산계 약물 포함 치료 주기의 제 1일에 시작해야 하며, 화학요법이 중단되더라도 투여를 지속해야 한다.

○ 전이성 유방암
질병의 진행이나 조절할 수 없는 독성이 발생할 때까지 이 약을 도세탁셀과 병용투여한다. 도세탁셀 투여가 중단되더라도 이 약은 계속 투여할 수 있다.

○ 투약일이 지났거나 투약을 놓친 경우
연속 투약일 간격이 6주 미만인 경우, 이 약 유지 용량인 퍼투주맙600mg/트라스투주맙600mg을 가능한 한 빨리 투약한다. 계획된 다음 투여일까지 기다리지 않는다.
연속 투약일 간격이 6주 이상인 경우, 다시 이 약 초기 용량인 퍼투주맙1200mg/트라스투주맙

600mg을 투약하고, 이후 매 3주마다 유지 용량 퍼투주맙600mg/트라스투주맙600mg을 투여한다.

○ 용량조절
이 약의 감량은 권장되지 않는다.
화학요법제의 용량조절은 해당 제품의 허가사항에 따른다.

○ 주입관련반응
주사관련증상이 발생한 경우 주사 속도를 줄이거나 투약을 멈추어야 한다. (사용상의 주의사항 1. 경고 항 참고)

○ 과민반응/아나필락시스
만약 환자가 중대한 과민반응(예. 아나필락시스)을 경험하면 투여를 즉시, 영구적으로 중단한다. (사용상의 주의사항 1. 경고 항 참고)

○ 좌심실 기능부전
좌심실 기능부전 발생 시 권장용량은 사용상의 주의사항 중 1. 경고 항을 참고한다.

## ○ 사용상의 주의사항

1. 경고
1) 좌심실 기능부전
① 이 약을 포함하여 HER2 활성을 차단하는 약물을 투여하는 경우 좌심실박출률(LVEF, left ventricular ejection fraction) 감소가 보고되었다. 트라스투주맙과 화학요법을 투여한 환자군과 비교해 이 약과 화학요법을 병용투여한 환자군에서 증후성 좌심실 기능부전(LVSD, left ventricular systolic dysfunction)의 발생률이 더 높았다. 수술 후 보조요법에서 보고된 증후성 심부전 사례의 대부분은 안트라싸이클린계 약물을 포함하는 화학요법을 받았던 환자들이었다. 퍼투주맙 정맥주사와 트라스투주맙 및 화학요법을 병용투여한 연구에 의하면, 이전에 안트라싸이클린계 약물을 투여받았거나 가슴 부위에 방사선요법을 받은 시험대상자는 좌심실 박출률 감소 위험이 높을 수 있다.
② 다음의 환자들은 이 약 또는 퍼투주맙과 트라스투주맙 정맥투여에 대한 연구가 실시되지 않았다. 치료 전 좌심실박출률 수치가 55%(조기 유방암) 또는 50%(전이성 유방암) 미만인 환자, 울혈성 심부전(CHF) 병력이 있는 환자, 조절되지 않는 고혈압이 있는 환자, 최근 심근경색증이 발병한 환자, 치료가 필요한 중대한 심장부정맥이 있는 환자, 이전에 독소루비신 360 mg/$m^2$ 초과 또는 이와 동등한 안트라싸이클린 노출이 누적된 환자와 같이 좌심실 기능에 장애가 있는 상태를 포함하는 경우이다. 이전에 수술 후 보조요법(adjuvant therapy)으로 트라스투주맙을 투여한 기간에 좌심실박출률이 50% 미만으로 감소한 환자에서 퍼투주맙 트라스투주맙 정맥주사 및 화학요법 병용투여에 대한 연구가 실시되지 않았다.
③ 이 약 투여 전에 좌심실박출률을 평가하고, 치료기간 동안 정상범위의 좌심실박출률을 유지하기 위하여 정기적 간격으로 좌심실박출률을 평가한다(아래 표 2 참조).

좌심실박출률이 표 2와 같이 감소한 후 개선되지 않거나 이후 평가에서 더 감소한 경우에는, 환자에 대한 유익성이 위험성을 상회하지 않는 한 이 약의 투여 중단을 심각하게 고려해야 한다.
표 2. 좌심실 기능부전에 대한 권장용량

| | 투여 전 LVEF | LVEF 모니터간격 | 최소 3주간 이 약 휴약이 필요한 LVEF 감소 | 3주 후 이 약 투여재개가 가능한 LVEF 회복 |
|---|---|---|---|---|
| **전이성 유방암*** | 50% 이상 | 약 매 12주 | LVEF가 40% 미만으로 감소하거나 투여 전 수치보다 10% 이상 감소하여 LVEF가 40%-45%인 경우 | LVEF가 45%를 초과하거나 투여 전 수치보다 10% 미만 감소 하여 LVEF가 40%-45%인 경우 |
| **조기 유방암** | 55%** 이상 | 약 매 12주 (수술 전 보조 요법 중 1회) | 투여 전 수치보다 10%이상 감소하여 LVEF가 50% 미만일 경우 | LVEF가 50% 이상이거나 투여 전 수치보다 10% 미만으로 감소했을 때 |

* 퍼투주맙 정맥주사 자료에 근거 (CLEOPATRA 연구)

** 안트라싸이클린계 약물을 포함하는 화학요법을 받은 환자의 경우, 안트라싸이클린 투여 완료 후 이 약 투여를 시작하기 전에 LVEF가 50% 이상이어야 한다.

2) 주입관련반응

이 약은 주입관련반응과 연관성이 있다. 주입관련반응은 이 약 투여 후 24시간 이내에 발생하는 사이토카인 방출로 인한 열, 오한, 두통 등의 증상을 동반하는 전신 반응으로 정의된다. 이 약의 초기 용량 투여 시는 주입시간 및 주입 후 30분간, 유지 용량 투여 시는 주입시간 및 주입 후 15분간 환자를 면밀하게 관찰한다. 유의한 주입관련반응이 발생한 경우에는 주사 속도를 줄이거나 멈추어야 하며 적절한 처치를 해야 한다. 증상 및 증후가 완전하게 개선될 때까지 환자를 면밀하게 모니터하고 평가해야 한다. 중증 주입관련반응이 발생한 경우에는 이 약의 투여를 영구 중단해야 한다. 반응의 중증도 및 이상사례에 따라 투여한 치료법을 기반으로 임상적 평가를 해야 한다. 이 약에 대해 주입관련반응으로 인한 치명적인 결과는 관찰되지 않았지만, 퍼투주맙 정맥주사와 트라스투주맙 정맥투여 및 화학요법 병용투여에서 치명적인 주입관련반응이 연관되어 있었으므로 주의를 기울여야 한다.

3) 발열성 호중구감소증

이 약은 화학요법에 의한 호중구감소증을 악화시킬수 있다. 무작위 배정된 통제된 임상시험에서 3-4 등급의 호중구 감소증 및 발열성 호중구 감소증이 화학요법군 대비 화학요법과 트라스투주맙을 투여받은 군에서 높게 발생하였다. 패혈증성 사망 발생비율은 두 군간 차이를 보이지 않았다.

4) 과민반응/아나필락시스

과민반응에 대해 환자를 면밀히 관찰한다. 이 약에 대해 아나필락시스 및 치명적인 결과를 포함한 중증의 과민반응이 관찰되지 않았지만, 퍼투주맙과 트라스투주맙 정맥투여 및 화학요법 병용투여에서 이러한 중증 과민반응이 연관되어 있었으므로 주의를 기울여야 한다. (3. 약물이상반응 항 참고) 응급장치뿐만 아니라 이러한 반응을 치료하기 위한 약물 처치가 즉시 가능해야 한다. 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 알려진 환자에게 이 약을 투여하지 않는다.

5) 폐이상사례

드물게 중증 폐이상사례가 트라스투주맙의 시판후조사에서 보고되었으므로 이 약 투여 시 주의한다. 이는 때때로 치명적일 수도 있다. 이러한 이상사례로 폐침윤을 포함한 간질성 폐질환, 급성 호흡곤란 증후군, 폐렴, 간질성 폐렴, 흉막 삼출, 호흡곤란, 급성 폐부종 및 호흡부전 등이 보고되었다.

간질성 폐질환과 연관된 위험 요소로는 탁산계 약물, 젬시타빈, 비노렐빈, 방사선 요법과 같이 이러한 질환과 연관이 있는 것으로 알려진 여타의 항종양약물 요법을 이전에 투여 받았거나 동시에 투여하는 경우가 있다. 이는 주입관련 이상사례의 일부분이거나 지연형 이상사례와 함께 나타날 수 있다. 전이성 악성종양과 그에 따른 합병증의 발병으로 인해 안정 시 호흡곤란을 나타내는 환자는 폐질환의 위험성이 증가할 수 있다. 따라서 이러한 환자에 이 약을 투여하지 않는다. 폐렴환자, 특히 탁산계 약물을 병용 투여하는 경우 주의해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약의 구성성분에 과민반응이 알려진 환자

3. 약물이상반응
1) 안전성 프로파일 요약
- 이 약의 안전성 프로파일은 HER2 양성인 조기 유방암 환자에게 화학요법과 병용하여 이 약(n=248) 투여 또는 퍼투주맙과 트라스투주맙 정맥주사(n=252)를 투여한 3상 임상시험 FEDERICA를 근거로 한다.
- 이 약 또는 퍼투주맙과 트라스투주맙 정맥주사 병용투여 환자에서 보고된 가장 흔한(5% 이상) 약물이상반응은 설사, 주사부위반응, 주입관련반응, 무력증, 피로, 발진, 박출률 감소, 빈혈이었다.
- 이 약 또는 퍼투주맙과 트라스투주맙 정맥주사 병용투여 환자에서 보고된 가장 흔한(1% 이상) 중대한 이상사례는 발열성호중구감소증, 발열, 호중구감소, 호중구감소성패혈증, 주입관련반응, 호중구수감소였다. 중대한 이상사례는 이 약 투여군과 퍼투주맙과 트라스투주맙 정맥주사 병용투여군 두 군 간 동일하게 분포되어 있었다. 퍼투주맙과 트라스투주맙 정맥주사 병용투여 와 비교하여 이 약 투여 시 더 많이 발생한(5% 이상) 약물이상반응은 다음과 같다: 탈모증 77% vs 70.2%, 호흡 곤란 10.1% vs 4.4%, 피로 27.8% vs 22.6%
이 약을 투여받은 5% 미만의 환자에서 임상적으로 관련있는 이상사례는 박출률 감소 (3.6%) 및 소양증 (3.2%)을 포함한다.
표 3. FEDERICA 임상시험에서 이 약을 투여한 환자의 5%이상에서 발생한 이상사례

| 신체기관계/이상사례 | 이 약 (n=248) | | 퍼투주맙 정맥주사 + 트라스투주맙 정맥주사 또는 피하주사 (n=252) | |
|---|---|---|---|---|
| | 모든 등급 % | 3 - 4 등급 % | 모든 등급 % | 3 - 4 등급 % |
| 피부 및 피하 조직 장애 | | | | |
| 탈모증 | 77 | 0 | 71 | 0.4 |
| 건성 피부 | 15 | 0.4 | 13 | 0 |
| 발진 | 16 | 0.4 | 21 | 0 |
| 손발톱 변색 | 9 | 0 | 6 | 0 |
| 홍반 | 9 | 0 | 5 | 0 |
| 피부염 | 7 | 0 | 6 | 0 |
| 손발톱 장애 | 7 | 0 | 7 | 0.4 |
| 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군 | 6 | 0.8 | 5 | 0.4 |
| 각종 위장관 장애 | | | | |
| 오심 | 60 | 2 | 61 | 1.6 |
| 설사 | 60 | 7 | 57 | 4.8 |
| 구내염 | 25 | 0.8 | 24 | 0.8 |
| 변비 | 22 | 0 | 21 | 0 |
| 구토 | 20 | 0.8 | 19 | 1.2 |
| 소화 불량 | 14 | 0 | 12 | 0 |
| 치핵 | 9 | 0 | 4.0 | 0 |
| 상복부 통증 | 8 | 0 | 6 | 0 |
| 복통 | 9 | 0.4 | 6 | 0 |
| 혈액 및 림프계 장애 | | | | |
| 빈혈 | 36 | 1.6 | 43 | 4.4 |
| 호중구 감소증 | 22 | 14 | 27 | 14 |
| 백혈구 감소증 | 9 | 2.4 | 14 | 2 |
| 발열성 호중구 감소증 | 7 | 7 | 6 | 6 |
| 전신 장애 및 투여 부위 병태 | | | | |
| 무력증 | 31 | 0.4 | 32 | 2.4 |
| 피로 | 29 | 2 | 24 | 2 |
| 점막 염증 | 15 | 0.8 | 20 | 1.2 |
| 주사 부위 반응 | 15 | 0 | 0.8 | 0 |
| 발열 | 13 | 0 | 16 | 0.4 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 말초 부종 | 8 | 0 | 10 | 0 |
| 병감(권태) | 7 | 0 | 6 | 0.4 |
| 인플루엔자 유사 질병 | 5 | 0 | 3.6 | 0 |
| 각종 신경계 장애 | | | | |
| 미각 이상 | 17 | 0 | 14 | 0 |
| 말초 감각 신경 병증 | 16 | 0.8 | 14 | 0.4 |
| 두통 | 17 | 0 | 25 | 0.8 |
| 말초 신경 병증 | 12 | 0.4 | 15 | 2 |
| 지각 이상 | 10 | 0.8 | 8 | 0 |
| 어지러움 | 13 | 0 | 11 | 0 |
| 임상 검사 | | | | |
| 체중 감소 | 11 | 0.8 | 6 | 0.8 |
| 근골격 및 결합 조직 장애 | | | | |
| 근육통 | 25 | 0.4 | 19 | 0.4 |
| 관절통 | 24 | 0 | 28 | 0.4 |
| 등허리 통증 | 10 | 0 | 4.8 | 0 |
| 골 통증 | 7 | 0 | 5 | 0 |
| 사지 통증 | 6 | 0 | 8 | 0 |
| 근육 연축 | 6 | 0 | 7 | 0 |
| 근골격 통증 | 6 | 0.4 | 8 | 0 |
| 호흡기, 흉곽 및 종격 장애 | | | | |
| 기침 | 15 | 0.4 | 13 | 0 |
| 비출혈 | 12 | 0 | 14 | 0.4 |
| 호흡 곤란 | 10 | 1.2 | 5 | 0 |
| 콧물 | 7 | 0 | 4.4 | 0 |
| 감염 및 기생충 감염 | | | | |
| 상기도 감염 | 11 | 0 | 8 | 0.8 |
| 비인두염 | 9 | 0 | 10 | 0 |
| 손발톱 주위염 | 7 | 0.4 | 3.6 | 0 |
| 요로 감염 | 7 | 0.4 | 5 | 0 |
| 손상, 중독 및 시술 합병증 | | | | |
| 시술 관련 통증 | 13 | 0 | 10 | 0 |
| 방사선 피부 손상 | 19 | 0.4 | 19 | 0.4 |
| 주입 관련 반응 | 3.6 | 0 | 15 | 0.8 |
| 대사 및 영양 장애 | | | | |
| 식욕 감소 | 17 | 0.8 | 19 | 0.4 |
| 저칼륨 혈증 | 7 | 1.6 | 8 | 0 |
| 각종 정신 장애 | | | | |
| 불면 | 17 | 0 | 13 | 0.4 |
| 각종 눈 장애 | | | | |
| 눈물 분비 증가 | 5 | 0.4 | 6 | 0 |
| 눈 건조 | 5 | 0.4 | 3.2 | 0 |
| 각종 혈관 장애 | | | | |
| 안면의 홍조 | 12 | 0 | 13 | 0 |

표 4. FEDERICA 임상시험에서 이 약을 투여한 환자의 기준치 대비 악화된 실험실적 검사치 이상[1] (>5%)

| | 이 약 (n=248) | | 퍼투주맙 정맥주사 + 트라스투주맙 정맥주사 또는 피하주사 (n=252) | |
|---|---|---|---|---|
| 실험실적 검사치 이상 | 모든 등급 % | 3 – 4 등급 % | 모든 등급 % | 3 – 4 등급 % |
| 혈액학적 | | | | |
| 헤모글로빈 (낮음) | 90 | 2.8 | 92 | 4.4 |
| 절대 림프구 (낮음) | 89 | 37 | 88 | 36 |
| 총 백혈구 수 (낮음) | 82 | 25 | 78 | 25 |
| 절대 호중구 수(낮음) | 68 | 30 | 67 | 33 |
| 혈소판 (낮음) | 27 | 0 | 28 | 0.4 |
| 화학적 | | | | |
| 크레아티닌 (높음) | 84 | 0 | 87 | 0.4 |
| 알라닌 아미노 전이 효소 (높음) | 58 | 1.6 | 68 | 2.4 |
| 아스파르트산 아미노 전이 효소 (높음) | 50 | 0.8 | 58 | 0.8 |
| 칼륨 (낮음) | 17 | 5.2 | 17 | 2.8 |
| 알부민 (낮음) | 16 | 0 | 20 | 0.4 |
| 칼륨 (높음) | 13 | 1.2 | 9 | 0 |
| 나트륨 (낮음) | 13 | 0.4 | 10 | 1.6 |
| 빌리루빈 (높음) | 9 | 0 | 9 | 0.4 |
| 혈당 (낮음) | 9 | 0 | 9 | 0.4 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 나트륨 (높음) | 7 | 0.8 | 10 | 0.8 |

1 비율 계산에 사용된 분모는 기준값과 하나 이상의 치료 후 값을 가진 환자의 수를 기준으로 163에서 252까지 다양했다.

2) 이 약의 임상시험에서 일부 선택된 약물이상반응

① 좌심실 기능부전

FEDERICA 임상시험에서, 좌심실박출률(LVEF)이 기저치보다 10% 이상 감소하여 50% 미만이 되는 증후성 심부전(NYHA class Ⅲ 또는 Ⅳ) 발생률은 이 약 투여군에서 0.4%, 퍼투주맙과 트라스투주맙 정맥주사 투여군에서 0%였다. 증후성 심부전을 경험한 환자 중, 이 약 투여군 환자 모두 데이터 마감 시점에 회복이 되었다. LVEF가 기저치보다 10% 이상 감소하여 50% 미만(secondary LVEF로 확인됨)이 되는 무증후성 또는 경증의 증후성 LVEF 감소(NYHA class Ⅱ)는 이 약 투여 환자군 중 0.4%, 퍼투주맙과 트라스투주맙 정맥주사 환자군 중 0.8%에서 보고되었으며, 이 약 투여 환자 또는 퍼투주맙과 트라스투주맙 정맥주사 투여 환자 중에 데이터 마감 시점에 회복이 된 환자는 없었다.

②주입관련반응 및 주사부위 반응

주입관련반응은 FEDERICA 임상시험에서 이 약 또는 퍼투주맙과 트라스투주맙 정맥주사 투여 후 24시간 이내 보고된 전신반응으로 정의하였다. 이 약 투여군에서 1.2%로 보고되었으며, 퍼투주맙과 트라스투주맙 정맥주사 투여군에서 10.3%로 보고되었다. 주사부위반응(이 약 투여 후 24시간 이내에 보고된 모든 국소 반응)은 이 약 투여군에서 12.9%로 보고되었으며, 모두 1-2등급이었다.

③ 과민반응/아나필락시스

FEDERICA 임상시험에서 보고된 과민반응/아나필락시스의 전체 빈도는 이 약 투여군과 퍼투주맙, 트라스투주맙 정맥주사 투여군 모두에서 1.6%였으며, 이 중 3-4등급 약물이상반응은 없었다. (사용상의 주의사항 중 1. 경고 항 참고)

④ 실험실수치 이상

FEDERICA 임상시험에서, 3-4등급 호중구감소증 발생률은 이 약 투여군과 퍼투주맙, 트라스투주맙 정맥주사 투여군 간에 유사하였다.

3) 퍼투주맙과 트라스투주맙 정맥주사에서 이 약으로의 교체 (또는 그 반대)

퍼투주맙과 트라스투주맙 정맥주사에서 이 약으로의 교체는 환자에서 내약성이 좋았으며 새롭거나 임상적 연관성을 보이는 안전성 우려는 나타나지 않았으며, 환자가 경험한 이상사례는 FEDERICA 임상시험과 이전에 퍼투주맙과 트라스투주맙을 정맥 투여한 시험에서 보고된 이상사례와 일치했다. (14. 전문가를 위한 정보 3) 임상시험 정보 항 참고)

4) 면역원성

FEDERICA 임상시험에서 이 약 투여 환자에서 치료 후 발생하는 항퍼투주맙, 항트라스투주맙 및 항재조합인간히알루로니다제(vorhyaluronidase alfa) 항체의 발생률은 각각 4.8% (11/231), 0.9% (2/232), 0.9% (2/225)이었다. 이 약의 치료 이후 항퍼투주맙, 항트라스투주맙 또는 항재조합인간히알루로니다제 발현의 임상적 연관성은 알려지지 않았다.

4. 일반적 주의

1) 생물의약품의 추적 가능성을 개선하기 위하여 이 약의 제품명 및 배치 번호를 환자 파일에 명확하게 기록해두어야 한다.

2) 이 약의 약물남용 및 의존 가능성에 대한 근거는 없다.

3) 운전이나 기계조작 능력에 경미한 영향이 있을 수 있다. 이 약 치료 중에 주입관련반응과 어지러움이 발생할 수 있다. (사용상의 주의사항 중 1. 경고 항, 3. 약물이상반응 항 참고)

5. 상호작용

1) 퍼투주맙 정맥주사
- 주요 임상시험(CLEOPATRA)에서 37명을 대상으로 한 하위군 연구 결과, 퍼투주맙과 트라스투주맙, 퍼투주맙과 도세탁셀의 약물-약물 상호작용은 나타나지 않았다. 시험대상자의 약물동태 분석에 따르면 퍼투주맙과 트라스투주맙 또는 도세탁셀에 대하여 임상적 연관성이 있는 약동학적 상호작용은 없었다. NEOSPHERE 및 APHINITY 임상시험의 약물 동태학적 자료에서 약물-약물 상호작용이 없다는 것이 증명되었다.
- 5건의 임상시험(BO17003, BO17021, WO20024, TOC3258g, APHINITY)에서 퍼투주맙이 병용투여되는 항암제(도세탁셀, 파클리탁셀, 젬시타빈, 카페시타빈, 카보플라틴, 엘로티닙)의 약동학에 미치는 효과를 평가하였으며, 퍼투주맙과 항암제의 약동학적 상호작용은 나타나지 않았다. 이러한 임상시험에서 퍼투주맙의 약물동태는 단독요법 연구에서 관찰된 결과와 동등하였다.

2) 트라스투주맙 정맥주사
- 사람에서 트라스투주맙에 대해서 약물 상호작용에 대한 공식적인 연구는실시되지 않았다. 임상시험에서 트라스투주맙과 병용 투여한 약물 간에 유의한 상호작용은 나타나지 않았다.
- 트라스투주맙과 도세탁셀, 카보플라틴 또는 아나스트로졸을 병용 투여한 임상시험에서 트라스투주맙은 병용 투여한 약물의 약동학에 영향을 주지 않았으며, 병용 투여 약물 또한 트라스투주맙의 약동학에 영향을 주지 않았다.
- 파클리탁셀과 독소루비신 농도(그리고 그 주요 대사체 6-$\alpha$ 히드록실파클리탁셀, POH, 독소루비시놀, DOL)는 트라스투주맙 존재 하에서 변하지 않았다. 하지만 트라스투주맙은 독소루비신 대사체 중 하나인 7-데옥시-13-디하이드로-독소루비시논(D7D)의 전체 노출을 증가시킬 수 있다. D7D의 생물학적 활성 및 노출 증가에 따른 임상적 영향은 불분명하다. 트라스투주맙의 농도는 파클리탁셀과 독소루비신의 존재 하에서 변하지 않았다.
- 트라스투주맙 병용 여부에 따른 카페시타빈 및 시스플라틴의 약동학을 평가하는 약물 상호작용 하위연구 결과는 카페시타빈의 생물학적 활성 대사체(예. 5-FU)에 대한 노출은 시스플라틴이나 시스플라틴과 트라스투주맙 병용 투여에 영향을 받지 않음을 나타냈다. 그러나 카페시타빈 자체는 트라스투주맙과 병용 시 혈중 농도가 높아지고 반감기가 길어졌다. 또한 시스플라틴의 약동학은 카페시타빈이나 카페시타빈과 트라스투주맙 병용 투여에 영향을 받지 않았다.

6. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 생식 능력
- 이 약이 생식 능력에 미치는 영향을 평가하기 위한 연구는 실시되지 않았다.
- 퍼투주맙이 생식 능력에 미치는 영향을 평가하기 위한 연구는 실시되지 않았다. 사이노몰구스 원숭이에 6개월 간 퍼투주맙을 투여한 반복투여 독성 시험에서 퍼투주맙이 남성 및 여성 생식기관에 미치는 부정적인 영향은 관찰되지 않았다.
- 사이노몰구스 원숭이에 트라스투주맙을 투여하여 실시한 생식독성시험에서 암컷 사이노몰구스 원숭이의 생식 능력의 손상은 나타나지 않았다. (사용상의 주의사항 중 14. 전문가를 위한 정보 항 참고)

2) 피임

임신 가능성이 있는 여성(남성 환자의 파트너인 여성을 포함한다)은 이 약을 투여하는 기간 및 치료 종료 후 7개월 동안 효과적인 피임이 요구된다.

3) 임부 및 가임 여성
- 이 약은 임신 중에 투여해서는 안되며, 투여의 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회할 때만 투여해야 한다.
- 임부에서 이 약의 임상 시험은 실시되지 않았다. 시판 후 조사에서 트라스투주맙을 투여 받은 임부에서 태아의 치명적인 폐형성저하증을 초래하는 양수과소증과 관련 있는 태아의 신장 발달 혹은 기능 장애가 보고되었다. 기관형성 중인 사이노몰구스 원숭이에 퍼투주맙을 정맥투여하였을 때 양수과소증, 신장 발달 지연과 배태자사망이 관찰되었다. (사용상의 주의사

항 중 14. 전문가를 위한 정보 항 참고)
- 이러한 동물 시험과 시판 후 조사 결과를 고려했을 때, 이 약은 임부에 투여 시 태아에 위해를 줄 가능성이 있다고 여겨진다. 임신할 가능성이 있는 여성에게는 태아에 대한 유해한 영향의 가능성을 알려야 한다. 만약 임신한 여성에게 이 약을 투여했거나, 이 약 투여 중에 임신하거나 마지막 이 약 투여 후 7개월 이내에 임신했을 경우 다학제적 팀에 의한 주의 깊은 모니터링이 필요하다.
- 분만 및 출산 중의 이 약의 안전성은 연구되지 않았다.

4) 수유부
사람 IgG는 사람 모유 중으로 이행되며, 신생아에 대한 위해 가능성은 알려져 있지 않기 때문에 이 약 치료기간 및 치료 종료 후 7개월 동안은 수유를 피해야 한다.

7. 소아에 대한 투여
18세 미만의 소아 및 청소년 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여
65세 이상 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.
65세 이상 환자(n=26)와 65세 미만 환자(n=222)에서 이 약의 안전성 및 유효성의 차이는 관찰되지 않았다. 하지만 퍼투주맙 정맥주사와 트라스투주맙 병용투여에서, 65세 미만 환자(n=2926)에 비해 65세 이상 환자(n=418)에서 적어도 5% 이상 높은 발생률을 보인 모든 등급의 이상사례는 다음과 같다. 식욕감소, 빈혈, 체중 감소, 무력증, 미각이상, 말초신경병증, 저마그네슘혈증, 설사.

9. 신장애 환자에 대한 투여
경증 또는 중등도 신장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 신장애 환자에서는 약동학 데이터가 제한적이므로, 이러한 환자에 대한 특정 권장용량이 없다. (사용상의 주의사항 중 14. 전문가를 위한 정보 항 참고)

10. 간장애 환자에 대한 투여
간장애 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았으며 특정 권장용량이 없다.

11. 과량 투여 시의 처치
임상시험에서 이 약의 과량투여에 대한 경험이 없다. 임상시험에서 투여된 이 약의 최대 용량은 퍼투주맙1200mg/트라스투주맙600mg이다.

12. 적용상의 주의
이 약은 바로 주사할 수 있는 용액으로 다른 약물과 혼합하거나 희석이 필요하지 않다.
1) 투여 전 이물질 유무 및 변색여부를 육안으로 검사해야 한다. 흔들어 사용하지 않는다.
2) 이 약은 일회용 제품이며 무균 기술을 이용하여 의료전문가가 조제해야 한다.
3) 이 약은 보존제를 함유하고 있지 않으므로, 미생물학적인 측면에서 이 약을 바이알에서 주사기로 옮긴 후에 즉시 사용해야한다. 즉시 사용하지 않을 경우, 관리되고 검증된 무균 환경에서 조제해야 한다. 이 약을 바이알에서 주사기로 옮긴 후에는 2℃-8℃에서 14일 또는 20℃-25℃에서 7시간 동안 안정하다.
4) 주사액을 주사기로 옮긴 후 주사액의 건조 및 품질저하를 막기 위해 주사액을 옮기는데 사용되는 주사침을 주사기 잠금 캡으로 교체하는 것이 권장된다. 주사기에 떼어서 쓰는 스티커를 붙인다. 주사하기 직전에 주사기에 피하주사침을 부착한 후 10mL(퍼투주맙600mg/트라스투주맙600mg) 또는 15mL(퍼투주맙1200mg/트라스투주맙600mg)로 용량을 조절해야 한다.
5) 이 약과 폴리프로필렌, 폴리카보네이트, 폴리우레탄, 폴리에틸렌, 폴리염화비닐 및 플루오르화

에틸렌 폴리프로필렌 간의 부적합성은 관찰되지 않았다.
미사용/유효기간 만료된 약물의 폐기
환경으로 의약품을 배출하는 것을 최소화 해야한다. 의약품은 폐수를 통해 폐기해서는 안되며 가정용 쓰레기로 폐기하면 안된다. 주사기 및 의료용 주사침의 사용과 폐기 시에는 다음과 같은 내용을 엄격하게 따라야 한다:
- 주사침과 주사기는 절대 재사용하면 안된다.
- 사용한 주사침과 주사기는 전용용기(구멍이 나지 않는 견고한 폐기용기)에 버려야 한다.
미사용 의약품이나 폐기물은 국내 규정에 따라 폐기해야 한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 2℃-8℃에서 보관하고 얼려서는 안된다.
2) 빛으로부터 보호하기 위하여 바이알은 원 포장 그대로 보관한다.
3) 사용기한이 지난 제품은 사용하지 않는다.

14. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
퍼투주맙과 트라스투주맙은 재조합, 인간화, 면역글로불린(Ig)G1 $\kappa$ 단클론항체로서, 인간 표피성장인자 수용체 2(HER2, 혹은 c-erbB-2)를 표적화하는, 내인성의 타이로신인산화 활성을 가진 막당단백질이다. 퍼투주맙과 트라스투주맙은 각각 HER2 세포 밖 도메인의 서브도메인 2와 4 항원결정기(epitope)에 결합하여 서로 경쟁하지 않으면서 HER2 신호전달을 억제하는 상호보완적인 기전을 가진다. 이는 퍼투주맙과 트라스투주맙을 병용했을 때 체외 및 체내에서 증가된 암세포 증식 억제 활성을 야기한다.
2) 약동학적 정보
① 흡수
이 약 내 퍼투주맙의 혈청 최고농도 중간값($C_{max}$)과 최고농도까지 도달 시간($T_{max}$)은 각각 157ug/mL, 3.82일이었다. 집단 약동학 분석에 기초했을 때, 절대 생체이용률은 0.712이었으며 1차 속도 흡수 상수($K_a$)는 0.348(1/일)이었다.
이 약 내 트라스투주맙의 혈청 최고농도 중간값($C_{max}$)과 최고농도까지 도달 시간($T_{max}$)은 각각 114ug/mL, 3.84일이었다. 집단 약동학 분석에 기초했을 때, 절대 생체이용률은 0.771이었으며 1차 속도 흡수 상수($K_a$)는 0.404(1/일)이었다.
② 분포
집단 약동학 분석에 기초했을 때, 이 약 내 퍼투주맙의 중심 구획 분포 용적(Vc)은 2.77 L이었다.
집단 약동학 분석에 기초했을 때, 트라스투주맙 피하주사의 중심 구획 분포 용적(Vc)은 2.91 L이었다.
③ 대사
이 약의 대사는 직접적으로 연구되지 않았다. 항체는 주로 이화작용에 의해 대사된다.
④ 제거
집단 약동학 분석에 기초했을 때, 이 약 내 퍼투주맙의 청소율은0.163 L/일이었으며, 소실 반감기($t_{1/2}$)는 약 24.3일이었다.
집단 약동학 분석에 기초했을 때, 트라스투주맙 피하주사의 선형 청소율은 0.111 L/일이었다. 트라스투주맙은 마지막 용량 투여 7개월 이후 최소 95%의 환자에서 농도 1 ug/mL (약 3%에서 $C_{mim,ss}$ 예측됨 또는 약 97% 제거) 미만에 도달하는 것으로 예상된다.
⑤ 특별한 환자군에서의 약동학
- 소아: 소아 환자에서 이 약의 약동학을 조사하는 연구는 수행되지 않았다.
- 고령자: 고령자에서 이 약의 약동학을 조사하는 연구는 수행되지 않았다.

이 약 내의 퍼투주맙 및 퍼투주맙 정맥주사에서의 집단 약동학 분석에서 나이는 퍼투주맙의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 확인되었다.
트라스투주맙 피하주사 또는 정맥주사의 집단 약동학 분석에서 나이는 트라스투주맙의 분포에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.
- 신장애: 신장애 환자에서 이 약에 대한 공식적인 약동학 연구는 수행되지 않았다.
이 약 내의 퍼투주맙과 퍼투주맙 정맥주사에 대한 집단 약동학 분석에 기초했을 때, 신장애는 퍼투주맙 노출에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 하지만, 중증 신장애 환자에 대한 제한적인 데이터만 집단 약동학 분석에 포함되었다.
- 간장애: 간장애 환자에서 이 약에 대한 공식적인 약동학 연구는 수행되지 않았다.
3) 임상시험 정보
여기서는 HER2 양성 조기 유방암 환자에서 이 약 및 퍼투주맙 정맥주사와 트라스투주맙 병용의 임상 경험을 나타낸다. 아래 서술된 모든 임상시험에서 HER2 과발현은 중앙 시험실에서 결정되었으며 IHC 3+ 및/또는 ISH≥2.0 비율로 정의되었다.

FEDERICA(WO40324) 임상시험
FEDERICA 임상시험은 종양 크기가 2cm를 초과 또는 수술 전/후 림프절 양성인 수술 가능하거나 국소진행성(염증성 포함)인 HER2 양성 조기 유방암 환자 500명에서 수행된 공개라벨, 다기관, 무작위 배정 연구이다. 참여한 환자들은 무작위로 8주기의 수술 전 항함화학요법에서 5-8주기에 이 약 또는 퍼투주맙과 트라스투주맙 정맥주사를 4주기 동안 병용 투여받았다. 연구자들은 개별 환자의 수술 전 항함화학요법으로 다음 2가지 중 하나를 선택했다.
- 4주기 동안 매 2주마다 독소루비신(60mg/$m^2$) 및 싸이클로포스파아미드(600mg/$m^2$)를 투여한 후 12주 동안 매주 파클리탁셀(80mg/$m^2$) 투여
- 4주기 동안 매 3주마다 독소루비신(60mg/$m^2$) 및 싸이클로포스파아미드(600mg/$m^2$)를 투여한 후 4주기 동안 매 3주마다 도세탁셀 투여(연구자 재량에 따라 첫번째 주기에 75mg/$m^2$ 투여 후 나머지 주기에 100mg/$m^2$ 투여)

수술 이후, 환자는 수술 전에 투여 받은 것과 같이 이 약 또는 퍼투주맙과 트라스투주맙 정맥주사로 추가적인 14 주기 치료를 지속하여 총 18주기의 HER2 표적 치료를 완료한다. 각 나라의 임상지침에 따라 환자는 수술 후 방사선치료와 내분비요법도 받았다. 수술 후 치료에서, 트라스투주맙 정맥주사의 트라스투주맙 피하주사로의 대체는 연구자 재량에 따라 허용되었다. HER2 표적 치료는 다음 표 5에 따라 매 3주마다 투여하였다.
표 5. 이 약, 퍼투주맙 정맥주사, 트라스투주맙 정맥주사, 트라스투주맙 피하주사의 용량과 용법

| 약물 | 용법 | 용량 | |
|---|---|---|---|
| | | 초기 용량 | 유지 용량 |
| 이 약 | 피하주사 | 1200mg/600mg | 600mg/600mg |
| 퍼투주맙 | 정맥주입 | 840mg | 420mg |
| 트라스투주맙 | 정맥주입 | 8mg/kg | 6mg/kg |
| 트라스투주맙 | 피하주사 | 600mg | |

시험에 참여한 두 군의 치료군은 인구학적으로 균형 잡혀 있었으며 환자 나이의 중간값은 51세였다. 환자의 대다수는 호르몬 수용체 양성 질환(61.2%), 림프절 양성 질환(57.6%), 백인(Caucasian, 65.8%)이었다.
1차 평가변수는 퍼투주맙 7주기(8주기 투여 전)에서 퍼투주맙 정맥주사 대비 이 약 내 퍼투주맙 혈청 최저농도($C_{trough}$)이며, 2차 평가변수는 트라스투주맙 정맥주사 대비 이 약 내 트라스투주맙 7주기에서 혈청 최저농도($C_{trough}$) 및 전체 병리학적 완전 반응(tpCR)이다.
* 전체 병리학적 완전 반응(tpCR): 유방 및 액와에 침습적 암이 없는 상태(ypT0/is, ypN0)로 정의

표 6. 이 약의 피하주사 투여 또는 퍼투주맙 또는 트라스투주맙 정맥주사 투여 이후 퍼투주맙과 트라스투주맙 노출

| 파라미터 | 이 약 내의 퍼투주맙 | 퍼투주맙 정맥주사 | 이 약 내의 트라스투주맙 | 트라스투주맙 정맥주사 |
|---|---|---|---|---|
| 7주기의 최저농도 $C_{trough}$ (mcg/mL) 기하평균 | 88.7 | 72.4 | 57.5 | 43.2 |
| 기하평균비 (GMR) (90% CI) | 1.22 (1.14-1.31) | | 1.33 (1.24-1.43) | |

이 약에서 퍼투주맙과 트라스투주맙 노출의 비열등성이 입증되었다.

표 7. 전체 병리학적 완전 반응(tpCR) 요약

| | 이 약 (n=248) | 퍼투주맙+트라스투주맙 맥주사 (n=252) |
|---|---|---|
| tpCR (ypT0/is, ypN0) | 148 (59.7%) | 150 (59.5%) |
| tpCR 비율[1]에 대한 정확한 95% 신뢰구간 | (53.28, 65.84) | (52.18, 65.64) |
| tpCR 비율 차이 (피하주사 투여군 - 정맥주사 투여군) | 0.15 | |
| tpCR[2] 비율 차이에 대한 95% 신뢰구간 | -8.67 to 8.97 | |

1 Pearson-Clopper 방법을 이용한 단일 표본 이항 검정에 대한 신뢰구간
2 이 계산에는 Hauck-Anderson continuity correction이 이용되었음

PHranceSCa (MO40628) 임상시험
MO40628 임상시험은 퍼투주맙과 트라스투주맙 정맥투여에서 이 약으로 교체(또는 그 반대)시 환자의 선호도를 평가하기 위한 공개임상연구이다. 총 160명의 환자를 대상으로, 80명의 환자가 A군(퍼투주맙과 트라스투주맙 정맥투여 3주기 후 이 약 3주기 투여)에 무작위 배정되었고, 80명의 환자가 B군(이 약 3주기 투여 후 퍼투주맙과 트라스투주맙 정맥투여 3주기)에 무작위 배정되었다. 그 이후 환자는 총 18주기의 HER2 표적 치료를 완료하기 위해 퍼투주맙과 트라스투주맙 정맥투여 또는 이 약을 선택하여 치료를 계속할 수 있었다.
일차 분석에서, 160명의 환자 중 136명(85%)이 퍼투주맙과 트라스투주맙 정맥투여보다 이 약을 선호한다고 보고했으며 가장 흔한 이유는 병원 내 투약시간의 단축이었다. 160명의 환자 중 22명(14%)은 이 약 보다 퍼투주맙과 트라스투주맙 정맥투여를 선호한다고 보고했으며 가장 흔한 이유는 투약시 더 편안하다고 느끼기 때문이었다. 160명의 환자 중 2명(1%)은 투여 경로에 대한 선호도가 없었다.
A군 환자들에서 이상사례 발생률은 퍼투주맙과 트라스투주맙에서 이 약으로의 교체할 때 유사했다. A군 내에서 1-3주기 (정맥주사) 동안 이상사례 발생률은 77.5%, 4-6주기 (피하주사) 72.5%였다. B군 내에서 1-3주기 (피하주사) 이상사례 발생률은 77.5%, 4-6주기 (정맥주사) 63.8%였다. 총 이상사례수는 투여된 치료에 관계 없이 1-3주기에서 4-6주기에 비해 높았다.

4) 독성시험 정보
*퍼투주맙과 트라스투주맙 피하주사 및 정맥주사*
사이노몰구스 원숭이에서 퍼투주맙 피하주사(4주간 250mg/kg/주) 및 정맥주사(26주까지 매주 최대 150mg/kg)는 설사 발생을 제외하고는 내약성이 좋았다. 15mg/kg 이상의 퍼투주맙 정맥주사 용량에서, 간헐적인 경증의 치료 관련 설사가 보고되었다. 원숭이 하위군에서, 만성 투여(26주 용량) 시 설사와 관련된 탈수가 발생했으며, 수액 정맥주사 치료로 관리되었다.
트라스투주맙은 단회 투여(정맥주사), 13주(매 2주마다 25mg/kg) 및 26주(매주마다 25mg/kg) 기간의 반복 투여 독성(피하주사 및 정맥주사)에서 각각 마우스, 토끼, 레서스와 사이노몰구스 원숭

이에서 내약성이 좋았다. 급성 또는 만성 독성의 증거는 확인되지 않았다.
*트라스투주맙 정맥주사*
*수유*
사이노몰구스 원숭이를 대상으로 수행된 연구에서, 임신 100일차부터150일까지 트라스투주맙을 사람 유지 용량인 2mg/kg의 25배 용량을 정맥 투여했을 때, 산후 모유로 분비됨이 입증되었다. 자궁 내 트라스투주맙에 대한 노출과 태어난 원숭이의 혈청 내 트라스투주맙의 존재는 출생부터 생후 1개월까지의 성장이나 발달에 대한 부정적인 영향과 연관되지 않았다.
(1) 발암성
이 약 내의 퍼투주맙 또는 트라스투주맙의 발암 가능성을 규명하기 위한 발암성 연구는 수행되지 않았다.
(2) 유전독성
이 약 내의 퍼투주맙 또는 트라스투주맙의 돌연변이 유발성을 평가하기 위한 연구는 수행되지 않았다.
(3) 수태능 장애
퍼투주맙 정맥주사
퍼투주맙이 수태능에 미치는 영향을 평가하기 위한 연구는 실시되지 않았다. 사이노몰구스 원숭이를 대상으로 수행된 6개월까지의 반복 독성 투여 연구에서 남성 및 여성 생식기계에 대한 부정적인 영향은 관찰되지 않았다.
트라스투주맙 정맥주사
생식 독성 시험은 사이노몰구스 원숭이에 트라스투주맙 정맥주사의 사람 유지 용량인 매주 2㎎/㎏의 25배 용량을 투여하여 실시하였으며 수태능 장애에 대한 증거는 없는 것으로 밝혀졌다. 추가적으로, 사이노몰구스 원숭이에서 6개월까지의 반복 독성 투여 연구에서 남성 및 여성 생식기계에 대한 부정적인 영향은 관찰되지 않았다.
(4) 생식 독성
퍼투주맙 정맥주사
생식 독성 시험은 임상적으로 적절한 노출을 달성하는 초기 용량 30-150mg/kg과 유지 용량 10-100mg/kg을 사이노몰구스 원숭이에 투여하여 실시하였다. 퍼투주맙 정맥주사 투여는 임신 19-50일째(기관형성 시기) 배아독성을 나타냈으며 임신 25-70일째 배태자 사망이 용량의존적으로 증가하는 것으로 나타났다. 임신 100일째 신장 발달 지연과 양수과소증이 확인되었다.
트라스투주맙 정맥주사
생식 독성 시험은 트라스투주맙 정맥주사의 사람 유지 용량인 매주2㎎/㎏의 25배 용량을 사이노몰구스  원숭이에 매주 투여하여 실시하였으며 태자에 대한 유해한 영향은 나타나지 않았다. 태자발달 초기(임신 20-50일째) 및 말기(임신 120-150일째) 중 트라스투주맙의 태반 이행이 나타났다.
(5) 기타
트라스투주맙 피하주사
트라스투주맙 피하주사와 재조합인간히알루로니다제(vorhyaluronidase alfa)는 토끼를 대상으로 한 국소 내성 연구 및 사이노몰구스 원숭이를 대상으로 한 13 주 반복 독성 연구에서 내약성이 좋았다.

## 1.3 허가조건

1. 「약사법」 제32조「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호나목에 의한 재심사대상 의약품으로 「신약 등의 재심사기준」(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것
  - 재심사 기간 : 2021. 9. 6. ~ 2027. 9. 5. (6년)
  - 재심사 신청기간 : 2027. 9. 6. ~ 2027. 12. 5.

2.「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2에 따라 제출된 위해성관리계획을 이행할 것. 위해성관리계획의 평가결과를 포함하여 이행실적을 허가 후 2년까지는 매6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것

3. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

## 1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 개량생물의약품으로 허가

- '유효성분의 종류 또는 배합비율' 및 '투여경로'를 변경하여 유용성을 개선함

## 1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

## 1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

## 1.7 검토이력

| 구 분 | 품목 재허가 | 안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료 | 제조및품질 관리기준 관련 자료 | 시험법 관련 자료 | RMP 관련 자료 | 기타 (의료기기) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **신청일자** | '20.6.29 | '20.6.29 | '20.6.29 | '20.6.29 | '20.6.29 | - |
| **보완요청일자** | | (1차)'21.2.18<br>(2차)'21.7.13 | '20.9.16 | (1차)'21.2.18 | (1차)'21.2.18<br>(2차)'21.7.13 | - |
| **보완접수일자** | | (1차)'21.6.1<br>(2차)'21.7.23 | '21.3.5 | (1차)'21.6.1 | (1차)'21.6.1<br>(2차)'21.7.23 | - |
| **최종처리일자** | '21.9.6 | '21.08.24 | '21.3.9 | '21.08.24 | '21.08.24 | |

# <붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

## 【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품, 7. 개량생물의약품

| 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 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | x | x | ○ | x | ○ | x | o | x | o | x | o | ○ |
| 면제사유 | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
      2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료
마. 생식발생독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
가. 효력시험자료
다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

**[심사자 종합의견]**

- 이 약은 기허가 품목의 성분인 트라스투주맙(허셉틴)과 퍼투주맙(퍼제타주)의 복합제로서 피하투여 제형으로 개발되었다. 이 약은 기 허가품목 대비 유효성분의 종류와 배합비율 및 투여경로를 변경하여, 투약시간을 단축하고 투여 편리성이 개선됨을 입증하였다.
- HER2 양성 조기 유방암 환자를 대상으로 한 치료적 확증 임상시험(WO40324)에서 이 약의 피하 투여시 노출도(7주기의 혈중최소 농도)와 트라스투주맙 및 퍼투주맙의 정맥투여시 노출도를 비교한 결과, 약동학적 비열등함을 입증하였다. 주요 이상반응의 발생 빈도, 양성 및 중증도는 기 허가된 트라스투주맙 및 퍼투주맙의 안전성 프로파일과 유사하였다.
- 환자 선호도 및 만족도 평가를 위해 HER2 양성 조기 유방암 환자를 대상으로 퍼투주맙 및 트라스투주맙(정맥 투여)과 이 약(피하 투여)을 교차 투여하여 비교한 결과, 85%의 환자들이 이 약을 선호하였으며, 교차 투여시 안전성 결과는 유사하였다.

**[약어 및 정의]**

- HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor) : 사람 상피세포증식인자 수용체 2형
- AC (Doxorubicin + cyclophosphamide) : 독소루비신 및 사이클로포스파마이드
- ddAC (dose-dense doxorubicin plus cyclophosphamide) : 고용량 독소루비신 및 사이클로포스파마이드
- SOC (System Organ Class) : 신체 기관계 분류
- PT (Preferred term) : 선호 용어
- pCR(pathologic complete response) : 병리학적 완전 반응률
- tpCR(total pathological complete response) : 종합 병리학적 완전 반응률
- bpCR(breast pathologic complete response) : 유방 병리학적 반응률
- LVEF (left ventricular ejection fraction) : 좌심실 박출량
- PH FDC (Pertujumab Herceptic Fixed Dose Combination) : 퍼제타 및 허셉틴 고정 용량 복합제형

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 1) 페스코피하주사600/600밀리그램(퍼투주맙/트라스투주맙)
  2) 페스코피하주사1200/600밀리그램(퍼투주맙/트라스투주맙)
- 항암제
- 내인성 티로신 키나아제 활성이 있는 경막 당단백질인 사람표피 성장인자수용체 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2, c-erbB2)를 표적으로 하는 재조합 인간화 면역글로불린(immunoglobulin, Ig)G1κ 단일클론 항체
- 피하 투여용 퍼투주맙+트라스트주맙 고정용량(fixed-dose combination)

### 1.2. 기원 및 개발경위

- 퍼투주맙과 트라스투주맙은 사람 IgG1κ의 서열을 바탕으로 한 재조합, 인간화 단일클론 항체이다. 퍼투주맙은 트라스투주맙과 마찬가지로 사람표피성장인자 수용체 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)의 세포외 도메인을 표적으로 합니다. 퍼투주맙과 트라스투주맙은 경쟁 없이 고유한 HER2 항원결정인자에 결합하며 HER2 신호전달을 붕괴시키기 위한 상보적인 기전을 갖고 있다.
- 페스코피하주사에 포함된 퍼투주맙과 트라스투주맙은 기 허가 품목인 단일 성분 제제로서의 퍼제타주(퍼투주맙) 및 허셉틴주(트라스투주맙)의 각 유효성분과 동일하며, rHuPH20 (체내침투 촉진제)를 함께 조성하여 피하투여가 가능하도록 개발되었다. 정맥 주입에 비해 퍼투주맙과 트라스투주맙을 환자에게 덜 침습적이고 보다 빠르게 투여할 수 있다.
- 다음과 같은 사유로「생물학적제제 등의 품목 허가·심사규정, 2019.09.09.」에서 정의하고 있는 개량생물의약품으로 신청한다.
  - 유효성분의 종류 또는 배합비율 변경
    이미 허가된 생물의약품인 퍼제타주(유효성분: 퍼투주맙)와 허셉틴주(유효성분: 트라스투주맙)의 유효성분을 가지는 복합제이므로 유효성분의 종류 또는 배합비율 변경이다.
  - 투여경로 변경
    복합제를 피하주사제로 개발하여, 기존 정맥 주입에 비해 환자들이 보다 덜 침습적으로 투여 받을 수 있도록 함으로써 환자의 복약 편리성을 크게 개선하였다.

### 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 조기 유방암 및 전이성 유방암

### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 심혈관계 이상

### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 임상시험 승인 이력(2018.07.05.)
- HER2-양성초기유방암 환자에서 화학요법과 병용시 퍼투주맙과 트라스투주맙의 고정 용량 복합제(FDC) 피하투여의 약물동태학, 유효성 및 안전성을 평가하는 제3상, 무작위배정, 다기관, 공개, 2-군 임상시험

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

### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

#### 2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 퍼투주맙, 트라스투주맙

#### 2.1.2 원료의약품 시험항목

| |
|---|
| (퍼투주맙)<br>■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인<br>■기타(성상, 삼투압, 미생물한도, 순도, 폴리소르베이트20, 당분석)<br>*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다 |
| (트라스투주맙)<br>■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인<br>■기타(성상, 삼투압, 미생물한도, 순도, 폴리소르베이트20, 당분석)<br>*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다 |

### 2.2. 완제의약품(Drug product)

#### 2.2.1. 첨가제의 종류

- 재조합인간히알루로니다제, L-히스티딘, L-히스티딘염산염일수화물, 알파-알파-트레할로스이수화물, 백당, 폴리소르베이트20, L-메티오닌

#### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

| |
|---|
| 최종원액 <해당 없음><br>□pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인<br>□기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시)<br>**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.* |
| 완제의약품<br>■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명)<br>■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인<br>■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성)<br>■기타(삼투압, 순도, 재조합인간히알루로니다제 활성, 폴리소르베이트20)<br>**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.* |

### 2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

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

## 3. 안정성에 관한 자료

### 3.1. 원료의약품의 안정성

- (퍼투주맙) 저장방법 및 사용기간 : -20℃, 제조일로부터 30개월

| 시험종류 | 시험조건 | 용기형태<br>/재질 | 결과 |
|---|---|---|---|
| 장기보존시험 | -20±5℃, 36개월(임상용)<br>-20±5℃, 18개월(상업용) | 탱크/<br>스테인레스 스틸 | 기준에 적합함 |
| 가속시험 | 5±3℃, 6개월(임상용)<br>5±3℃, 6개월(상업용) | | |
| 가혹시험 | 40℃/75%RH, 1개월(임상용)<br>40℃/75%RH, 1개월(상업용) | | |

- (트라스투주맙) 저장방법 및 사용기간 : -70℃, 제조일로부터 36개월

| 시험종류 | 시험조건 | 용기형태<br>/재질 | 결과 |
|---|---|---|---|
| 장기보존시험 | -70℃(-60 ~ -90℃), 60개월(임상용)<br>-70℃(-60 ~ -90℃), 48개월(상업용) | 병/테플론<br>또는<br>백/에틸렌 비닐<br>아세테이트(EVA) | 기준에 적합함 |
| 장기보존시험 | -20±5℃, 60개월(임상용) | | |
| 가속시험 | 5±3℃, 12개월(임상용)<br>5±3℃, 12개월(상업용) | | |
| 가혹시험 | 25±2℃/60±5%RH, 3개월(상업용) | | |
| 가혹시험 | 35±5℃/75±5%RH, 3개월(임상용)<br>35±5℃/75±5%RH, 3개월(상업용) | | |

### 3.2. 완제의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기간 : 밀봉용기, 차광하여 2-8℃ 보관, 제조일로부터 18개월

1) 페스코피하주사600/600밀리그램

| 시험종류 | 시험조건 | 용기형태<br>/재질 | 결과 |
|---|---|---|---|
| 장기보존시험 | 5±3℃, 18개월(임상용)<br>5±3℃, 15개월(상업용) | 바이알/유리 | 기준에 적합함 |
| 가속시험 | 25±2℃/60±5%RH, 6개월(임상용)<br>25±2℃/60±5%RH, 6개월(상업용) | | |
| 가혹시험 | 40±2℃/75±5%RH, 1개월(임상용)<br>40±2℃/75±5%RH, 1개월(상업용) | | |
| 광안정성 | Q1B 조건 | | |

2) 페스코피하주사1200/600밀리그램

| 시험종류 | 시험조건 | 용기형태<br>/재질 | 결과 |
|---|---|---|---|
| 장기보존시험 | 5±3℃, 18개월(임상용)<br>5±3℃, 12개월(상업용) | 바이알/유리 | 기준에 적합함 |
| 가속시험 | 25±2℃/60±5%RH, 6개월(임상용)<br>25±2℃/60±5%RH, 6개월(상업용) | | |
| 가혹시험 | 40±2℃/75±5%RH, 1개월(임상용)<br>40±2℃/75±5%RH, 1개월(상업용) | | |
| 광안정성 | Q1B 조건 | | |

### 3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 사용(유효)기간을 퍼투주맙 원료의약품의 경우 30개월, 트라스투주맙 원료의약품의 경우 36개월, 완제의약품의 경우 18개월로 신청하였으며,「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조제3호 및 제출된 장기안정성 자료 등에 따라 타당함

## 4. 독성에 관한 자료

### 4.1. 독성시험자료 개요

- 트라스투주맙 퍼투주맙 및 히알루로니다아제의 독성 평가는 각각의 제품 허가시 검토된 사항으로 별도 추가 검토사항이 없다고 판단된다.

## 5. 약리작용에 관한 자료

### 5.1 약리작용시험 개요

- 트라스투주맙 퍼투주맙 각각의 효력 및 약동학적 특성평가는 각각의 제품 허가시 검토된 사항으로 별도 추가 검토사항이 없다고 판단된다.

## 6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5)

### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- FDA 허가 및 EMA 허가 TOC 제출

### 6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상 1상 1건, 2상 1건, 3상 1건.

### 6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 해당사항 없음

### 6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

- 1b상 및 3상 시험자료 제출

| 시험 번호 | 시험목적 | 대상 환자 | 투여용량 및 방법 | 평가항목 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|
| BO30185 (1b상) | 트라스투주맙과의 병합 요법으로 투여된 퍼투주맙(퍼제타)에 대한 용량 확인 임상시험 (라벨 공개, 두 파트, 다기관) | 파트1: 건강한 남성 자원자 48명 (군당 6명)<br><br>파트2: 조기 유방암을 앓 | 파트 1<br>퍼투주맙<br>- 420 mg IV<br>- 400mg, 600mg, 1200mg, SC<br>- 퍼투주맙 1200mg + 트라스투주맙 600mg | 약동학 지표($C_{max}$, $C_{min}$, $AUC_{inf}$, $C_{trough}$) | 파트 1<br>퍼투주맙의 420mg IV와 600mg SC의 노출도가 유사하였음<br><br>파트 2<br>-PH FDC SC 단회 투여와 |

| 시험 번호 | 시험목적 | 대상 환자 | 투여용량 및 방법 | 평가항목 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 고 있는 여성 40명 (코호트B) | 파트 2<br>- 퍼투주맙 1200mg + 트라스투주맙 600mg<br>- FDC(퍼투주맙 600mg + 트라스투주맙 600mg ) | | 퍼투주맙+트라스투주맙 SC의 노출도가 유사하였음 |
| WO40324 (3상) | 수술전 보조요법/수술후 보조요법 환경에 있는 HER2 양성 조기 유방암 환자를 대상으로 화학요법과의 병합요법으로 투여한 PH FDC SC의 PK와 유효성, 안전성을 연구,<br>(제Ⅲ상, 2개 군, 라벨 공개, 다기관, 무작위배정) | 조기 유방암을 앓고 있는 여성<br><br>500명<br><br>약동학 평가군 409명 | 시험군:<br>FDC, SC<br>(부하) 퍼투주맙 1200mg + 트라스투주맙 600mg<br>(유지) 퍼투주맙 600mg + 트라스투주맙 600mg<br><br>대조군:<br>(부하) 퍼투주맙 840mg + 트라스투주맙 8mg/kg IV<br>(유지) 퍼투주맙 420mg + 트라스투주맙 8mg/kg IV | - 7주기의 퍼투주맙 $C_{trough}$의 대조군(P+H IV) 대비 비열등성<br><br>-7주기의 트라스투주맙 $C_{trough}$의 대조군(P+H IV) 대비 비열등성 | • 제7주기(제8주기 투여 전) 혈중 퍼투주맙 $C_{trough}$ 값의 평균<br>PH FDC 88.7 ㎍/mL<br>P+H IV 72.4 ㎍/mL<br>기하평균<br>1.22(90% CI: 1.14-1.31)<br><br>• 제7주기(제8주기 투여 전) 혈중 트라스투주맙 $C_{trough}$값의 평균<br>PH FDC 58.7 ㎍/mL<br>P+H IV 44.1 ㎍/mL<br>기하평균<br>1.33(90% CI: 1.24-1.43)<br><br>약동학적 비열등성을 입증함 |

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

1) 트라스투주맙의 약동학 요약

트라스투주맙 SC 고정 용량 600 mg Q3W는 제 I상 용량 확인 시험(BP22023)과 집단 약동학 모델의 결과를 바탕으로 선택되었다. 임상시험 BP22023의 용량 범위(400 ~ 700 mg)에 대한 PK 모델링과 평가결과, 트라스투주맙 SC 고정 용량 600 mg Q3W 투여 시 $C_{trough}$는 제1주기에서뿐만 아니라 항정상태(제8주기 투여 전)에서도 체중에 기반한 트라스투주맙 IV Q3W 투여 시 $C_{trough}$ 보다 높게 유지되므로 별도 부하용량이 필요하지 않는다고 판단되었다.

보조 약동학 및 약력학 (pharmacodynamics, PD)분석과 함께 제Ⅲ상 임상시험 결과에서 트라스투주맙 SC 600 mg 고정용량의 투여가 타당함을 확인하였다

2) 퍼투주맙의 약동학적 결과

**[BO30185]** 건강한 성인 남성과 수술 전/후 보조 치료를 완료한 여성 조기 유방암 환자를 대상으로 하는 제I상, 라벨 공개, 두 파트, 다기관 임상시험

| Cohort | Formulation and Dose | Subjects |
|---|---|---|
| Part 1: Dose-finding | | |
| 1 | Perjeta IV (420 mg) | 6 HMV |
| 2 | Perjeta SC (400 mg) | 6 HMV |
| 3 | Perjeta SC (600 mg) | 6 HMV |
| 4 | Perjeta SC (1200 mg) | 6 HMV |
| 5 | Herceptin SC (600 mg) | 6 HMV |
| 6 | Perjeta SC (400 mg) + Herceptin SC (600 mg) – co-mixed | 6 HMV |
| 7 | Perjeta SC (1200 mg) + Herceptin SC (600 mg) – co-mixed | 6 HMV |
| 8 | Perjeta SC (1200 mg) + Herceptin SC (600 mg) – co-mixed | 6 HMV |
| Part 2: Dose-confirmation | | |
| B | Perjeta SC (600 mg) + Herceptin SC (600 mg) – co-mixed | 20 female HER2+EBC patients |
| C | Perjeta SC (600 mg) + Herceptin SC (600 mg) – PH FDC SC | 20 female HER2+EBC patients |

**파트 1의 결과**

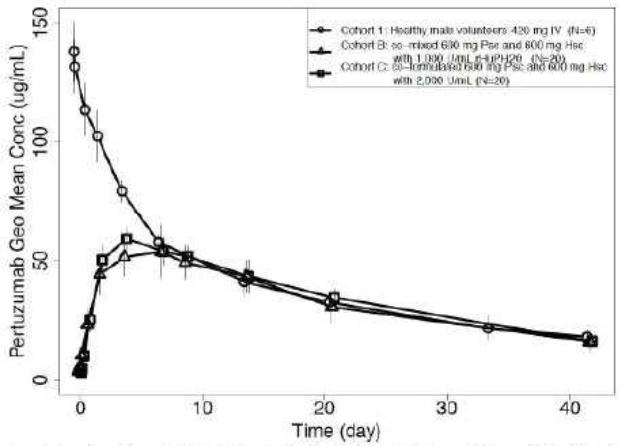
420 mg 정맥 투여 이후 퍼투주맙 농도는 고유한 분포와 소실 단계가 있는 이상성 양성을 따랐다. 피하로 투여했을 때 퍼투주맙 농도는 시간에 따라 서서히 증가해 4-7일 사이에 $C_{max}$에 도달했다. 퍼투주맙의 노출은 SC 용량에 비례하여 증가하는 것으로 나타났다. 퍼투주맙과 트라스투주맙을 함께 혼합해 피하로 투여했을 때 두 항체 사이에 뚜렷한 약물간 상호작용은 존재하지 않았다(즉 트라스투주맙이 퍼투주맙의 PK에 미치는 영향과 퍼투주맙이 트라스투주맙의 PK에 미치는 영향이 모두 없었음).

**파트 2의 결과**

비구획 분석 이후의 파트 2의 코호트 B(퍼투주맙 SC 600mg + 트라스투주맙 SC 600mg을 rHuPH20 1000 U/mL와 혼합한 것)와 파트 2의 코호트 C(PH FDC SC와 rHuPH20 2000U/mL가 함께 조성된 FDC)에 대한 퍼투주맙과 트라스투주맙의 PK 파라미터 결과

| | Mean (CV%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| Cohort | $C_{max}$ (μg/mL) | $C_{min}$ (μg/mL) | Half Life (day) | $AUC_{inf}$ (*μg/mL*day) |
| **Part 1** | | | | |
| Cohort 1: IV pertuzumab 420 mg (n=6) | 142 (6.66) | 32.7 (11.5) | 11.3 (17.7) | 2180 (10.9) |
| Cohort 2: SC pertuzumab 400 mg (n=6) | 36.1 (18.0) | 21.9 (17.6) | 9.73 (18.3) | 1190 (19.9) |
| Cohort 3: SC pertuzumab 600 mg (n=6) | 68.8 (19.4) | 38.3 (26.7) | 14.6 (40.1) | 2390 (31.3) |
| Cohort 4: SC pertuzumab 1200 mg (n=6) | 147 (13.9) | 77.1 (20.3) | 22.2 (17.7) | 4930 (16.2) |
| Cohort 6: co-mixed pertuzumab 400 mg and trastuzumab 600 mg(n=6) | 49.0 (15.6) | 21.8 (10.1) | 8.47 (9.80) | 1230 (12.1) |
| Cohort 7: co-mixed pertuzumab 1200 mg and trastuzumab 600 mg (n=6) | 151 (14.9) | 74.7 (27.5) | 20.7 (10.9) | 4360 (25.5) |
| Cohort 8: co-mixed pertuzumab 1200 mg and trastuzumab 600 mg (n=6) | 160 (19.2) | 92.1 (20.7) | 24.5 (14.5) | 6160 (22.7) |
| **Part 2** | | | | |
| Cohort B: co-mixed pertuzumab target dose (600 mg) and trastuzumab 600 mg (n=20) | 62.9 (35.9) | 33.0 (41.0) | 15.9 (46.4) | 2050 (40.6) |
| Cohort C: co-formulated FDC pertuzumab target dose (600 mg) and trastuzumab 600 mg (n=20) | 62.3 (18.8) | 35.4 (21.7) | 15.0 (35.0) | 2010 (25.5) |

퍼투주맙 노출(관찰된 단회 투여 PK/비구획 $C_{trough}$와 AUC)은 600 mg SC(파트 2의 코호트 B)와 420 mg IV(파트 1의 코호트 1) 사이에서 유사했다. 코호트 C에서 사용된 PHFDC SC 단회 투여 후 퍼투주맙의 PK 프로파일은 코호트 B에서 사용된 제제 혼합물과 유사했다.




코호트 B와 C(퍼투주맙과 트라스투주맙의 병합)에서 나타난 퍼투주맙의 PK와 코호트 3(퍼투주맙 단독 투여)에서 나타난 퍼투주맙의 PK를 비교했을 때 트라스투주맙 SC가 퍼투주맙 SC의 PK에 미치는 뚜렷한 영향은 없었다.

코호트 B와 C(퍼투주맙과 트라스투주맙의 병합)에서 나타난 트라스투주맙의 PK와 코호트 5(퍼투주맙 단독 투여)에서 나타난 트라스투주맙의 PK를 비교했을 때 퍼투주맙 SC가 트라스투주맙 SC의 PK에 미치는 뚜렷한 영향은 없었다.

| Cohort | Mean (CV%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | $C_{max}$ (μg/mL) | $C_{min}$ (μg/mL) | Half Life (day) | $AUC_{inf}$ (μg/mL*day) |
| **Part 1** | | | | |
| Cohort 5: SC tratstuzumab 600 mg (n=6) | 65.6 (15.7) | 32.0 (20.2) | 8.85 (21.6) | 1690 (24.8) |
| Cohort 6: co-mixed pertuzumab 400 mg and trastuzumab 600 mg(n=6) | 71.3 (15.6) | 28.4 (11.6) | 7.62 (9.30) | 1580 (13.1) |
| Cohort 7: co-mixed pertuzumab 1200 mg and trastuzumab 600 mg (n=6) | 68.5 (17.6) | 27.8 (27.2) | 7.24 (8.39) | 1440 (26.5) |
| Cohort 8: co-mixed pertuzumab 1200 mg and trastuzumab 600 mg (n=6) | 73.6 (20.1) | 34.0 (23.2) | 7.85 (15.3) | 1860 (26.6) |
| **Part 2** | | | | |
| Cohort B: co-mixed pertuzumab target dose (600 mg) and trastuzumab 600 mg (n=20) | 56.1 (35.3) | 25.4 (47.2) | 8.68 (19.3) | 1380 (44.2) |
| Cohort C: co-formulated FDC pertuzumab target dose (600 mg) and trastuzumab 600 mg (n=20) | 57.7 (19.6) | 28.9 (18.5) | 8.06 (28.1) | 1440 (20.8) |

파트 2의 자료를 통해 모델링 기반 모의 실험에서는 퍼투주맙 SC 600 mg이 제Ⅲ상 임상시험에서의 퍼제타 IV 420 mg 대비 노출도($C_{trough,ss}$와 $AUC_{ss}$)에서 비열등함을 확인하였다.

퍼투주맙 840 mg IV 부하 용량과 퍼투주맙 1200 mg SC(파트 1의 코호트 4) 투여 후의 $C_{trough}$와 AUC가 유사한 것으로 나타났다. 따라서 퍼투주맙 SC 1200 mg이 PH FDC SC제제에서 퍼투주맙에 대한 부하 용량으로 선택되었다.

rHuPH20의 농도를 2000U/mL에서 1000U/mL(코호트 B) 또는 667U/mL(코호트 8)로 낮추는 것이 퍼투주맙이나 트라스투주맙의 PK에 미치는 영향은 없었다.

**[WO40324]** 수술전/후 보조요법 환경에 있는 HER2 양성 조기유방암 환자를 대상으로 화학요법과의 병합요법으로 투여한 PH FDC SC의 PK와 유효성, 안전성을 연구하기 위한 글로벌, 제Ⅲ상, 2개 군, 라벨 공개, 다기관, 무작위배정 임상시험

**대상 환자군**

PPP(Per Protocol PK) 분석 집단은 P+H(퍼제타+허셉틴) IV군의 환자 203명과 PH FDC(퍼제타 및 허셉틴 복합제형) SC군의 환자 206명으로 구성되었다. 무작위배정된 환자 252명(P+H IV군)과 248명(PH FDC SC

군) 중 P+H IV군의 환자 총 239명과 PH FDC SC군의 환자 총 234명에서 제8주기 투여 전 PK 측정치가 확보되었다. 이들 중 P+H IV군의 환자 36명과 PH FDC SC군의 환자 28명이 사전에 규정된 PK 프로토콜을 적어도 하나 이상 위반해 PPP 집단에서 제외되었다. 두 군 모두에서 가장 흔한 제외 사유는 제21일 $C_{trough}$ 검체 수집의 지연(P+H IV군에서 13명, PH FDC SC군에서 17명) 또는 7일이 넘는 투여 지연(P+H IV 군에서 17명, PH FDC SC군에서 9명)이었다

**결과**

- 일차 평가변수[제7주기(제8주기 투여 전) 퍼투주맙 혈중 $C_{trough}$측면] 결과, P+H IV군 퍼투주맙 대비 PH FDC군 퍼투주맙의 비열등성이 입증되었다. 제7주기(제8주기 투여 전) 혈중 퍼투주맙 $C_{trough}$, SC/$C_{trough}$, IV값의 GMR은 1.22(90% CI: 1.14, 1.31)였다. 관찰된 양측 90% CI의 하한은 1.14로 사전에 명시된 비열등성 마진 0.8보다 높았다.

  제7주기(제8주기 투여 전) 혈중 퍼투주맙 $C_{trough}$의 요약

| | P+H IV N=203 | PH FDC SC N=206 |
|---|---|---|
| Mean | 78.5 | 93.7 |
| Geometric mean | 72.4 | 88.7 |
| Median | 76.6 | 88.1 |
| Range | 0.5—180.0 | 30.2—201.0 |
| SD | 26.8 | 31.5 |
| %CV | 34.1 | 33.6 |
| GMR[a] | 1.22 | - |
| 90% CI of the GMR | 1.14-1.31 | - |

- 이차 PK 평가변수[제7주기(제8주기 투여 전) 트라스투주맙 혈중 $C_{trough}$측면] 결과, P+H IV군의 트라스투주맙 대비 PH FDC 내 트라스투주맙의 비열등성이 입증되었다. 제7주기(제8주기 투여 전) 혈중 트라스투주맙 $C_{trough}$, SC/$C_{trough}$, IV값의 GMR은 1.33(90% CI: 1.24, 1.43)이었다. 관찰된 양측 90% CI의 하한은 1.24로 사전에 명시된 비열등성 마진 0.8 보다 높았다.

  제7주기(제8주기 투여 전) 혈중 트라스투주맙 $C_{trough}$의 요약

| | P+H IV N=203 | PH FDC SC N=206 |
|---|---|---|
| Mean | 48.1 | 62.9 |
| Geometric mean | 44.1 | 58.7 |
| Median | 46.8 | 59.5 |
| Range | 0.5—98.2 | 17.0—150.0 |
| SD | 16.8 | 23.2 |
| %CV | 34.9 | 37.0 |
| GMR[a] | 1.33 | - |
| 90% CI of the GMR | 1.24-1.43 | - |

- 탐색적 PK 분석 결과, 정상상태(제7주기)에서 P+H IV와 PH FDC SC의 퍼투주맙과 트라스투주맙 AUC가 유사한 것으로 나타났다. 평균 제7주기 퍼투주맙과 트라스투주맙 $C_{max}$는 P+H IV군에서의 값이 PH FDC SC군에서의 값보다 각각 약 51%와 56% 더 높았다.

  PH FDC SC Q3W 투여 후에 관찰된 퍼투주맙의 $C_{max}$와 21일 AUC의 평균(SD)은 각각 158 $\mu$g/mL(±40.1)와 2530 $\mu$g/mL*day(±663)였다. $C_{max}$ 도달까지 경과 시간 중앙값은 3.82일 이었다.

  제7주기(제8주기 투여 전) 혈중 퍼투주맙 약동학 파라미터의 요약

| Treatment Arm | PK Parameters | N[a] | Mean | SD | Median | Min | Max | %CV |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| P+H IV | $C_{max}$ (μg/mL) | 202 | 238 | 85.0 | 226 | 83.6 | 919 | 35.8 |
| | $T_{max}$ (day) | 202 | 0.345 | 0.818 | 0.0278 | 0.0201 | 6.95 | 237 |
| | $AUC_{tau}$ (μg/mL*day) | 202 | 2520 | 610 | 2520 | 275 | 4840 | 24.2 |
| | $C_{trough}$ (μg/mL) | 203 | 78.5 | 26.8 | 76.6 | 0.5 | 180.0 | 34.1 |
| PH FDC SC | $C_{max}$ (μg/mL) | 206 | 158 | 40.1 | 157 | 60.2 | 280 | 25.3 |
| | $T_{max}$ (day) | 206 | 4.35 | 2.75 | 3.82 | 0.785 | 21.1 | 63.2 |
| | $AUC_{tau}$ (μg/mL*day) | 206 | 2530 | 663 | 2500 | 1020 | 4830 | 26.2 |
| | $C_{trough}$ (μg/mL) | 206 | 93.7 | 31.5 | 88.1 | 30.2 | 201.0 | 33.6 |

PH FDC SC군의 모든 환자와 P+H IV군의 환자 중 99%에서 제7주기(제8주기 투여 전) 혈중 퍼투주맙 $C_{trough}$값이 20 $\mu$g/mL보다 컸는데 이는 비임상 마우스 이종이식 모델과 초기 임상적 반응 자료로부터 확인된 퍼투주맙의 최소 유효 농도 목표치로 결정된 값이다.

### 6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 해당사항 없음

### 6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 약물-약물상호작용(DDI)
  - HER2 양성 전이성 유방암 환자를 대상으로 한 중추적 제III상 임상시험 WO20698(CLEOPATRA)에서 도출된 자료를 바탕으로 했을 때, (도세탁셀의 존재하에서) 퍼투주맙과 트라스투주맙 사이 그리고 (트라스투주맙 존재하에서) 퍼투주맙과 도세탁셀 사이에 유의한 약물간 상호작용(drug-drug interaction, DDI)은 관찰되지 않았다. 이러한 결과는 ECG 환자를 대상으로 한 NEOSPHERE 임상시험에서 도출된 PK 자료를 통해 확증되었다
  - 다섯 건의 연구에서 서로 다른 저분자 항암제와 병합요법으로 투여하는 퍼투주맙의 PK를 평가했다. 이 다섯 건의 연구 중 네 건(BO17021과 WO20024, TOC3258g, CLEOPATRA)에는 대조군이 존재해 퍼투주맙이 동시에 투여한 다른 항암제의 PK에 미치는 영향을 직접 평가하는 것이 가능했다. 이들 연구에서는 퍼투주맙이 도세탁셀과 파클리탁셀, 젬시타빈, 카페시타빈, 카르보플라틴, 엘로티닙의 PK를 유의하게 변화시키지 않는 것으로 밝혀졌다. 또한 퍼투주맙의 PK를 단일 제제 연구의 경우와 비교했을 때 저분자 항암제가 퍼투주맙의 PK에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.

### 6.4.4. 집단 약동학시험

- 본 퍼투주맙 집단 약동학 분석은 FeDeriCa 임상시험에서 P+H IV군과 PH FDC SC군으로부터 도출된 퍼투주맙의 PK 자료를 이용해 수행되었다.
  - 평가한 공변량에는 이전 퍼투주맙 모델에 포함되었던 공변량(제지방 체중[lean body weight, LBW], 알부민)이나 표준 인구통계학적 변수(나이, 성별, 인종)인 공변량, 표준 실험실 검사 변수(AST, ALT, TBIL, 알칼리 인산분해효소, 크레아티닌, 크레아티닌 클리어 런스)인 공변량, 시험 디자인에 포함된 층화인자(COMT, CLIN, 에스트로겐 수용체 또는 프로게스테론 수용체[estrogen receptor or progesterone receptor, ERPR])인 공변량, 표준 질병 관련 변수(ECOG)인 공변량, 특이적인 관심 대상(아시아 권역)인 공변량이 포함되었다. 공변량은 전진추가 및 후진제거 방법을 이용해 선택했다(유의수준은 각각 $p<0.01$과 $p<0.001$로 설정했음). 잠재적인 특이값들은 조건부 가중 잔차(|CWRES|>5)를 바탕으로 제외했다.
- 최종 모델링 분석 결과
  - 퍼투주맙의 CL에 미치는 추가 영향을 제외하면, 파라미터 추정치는 이전 퍼투주맙 집단 PK 분석의

추정치에 가까웠다. 퍼투주맙의 CL은 P+H IV 퍼투주맙에 대한 이전 추정치보다 경미하게 낮았으며(현 모델 0.163 L/d, 이전 모델 0.235 L/d) 분포용적 추정치는 유사했다(현 모델 Vc 2.77 L, Vp 2.49 L; 이전 모델 Vc 3.11 L, Vp 2.46 L). 이전 모델에서는 제지방 체중의 중앙값은 경미하게 더 크고(이전 모델 48 kg, 현 모델 45 kg) 알부민 농도 중앙값은 경미하게 더 작았다(이전 모델 39 g/L, 현 모델에서 43 g/L).

- 이러한 차이를 교정한 후, FeDeriCa 집단에서 이전 모델에 대해 추정된 클리어런스는 0.204 L/d이다. 제지방 체중과 알부민, 퍼투주맙 CL에 영향을 미쳤다. 제지방 체중은 Vc와 Vp 에도 영향을 미쳤다. 나이와 크레아티닌 클리어런스, AST, ALT, 총 빌리루빈, ECOG, 임상적병기, 호르몬 수용체 상태는 퍼투주맙의 PK 파라미터에 미치는 영향이 없다. 모든 모델 파라미터는 정확하게 추정되었는데(상대 표준오차[relative standard error, RSE] <33.1%), 단 CL의 개인 간 변동성은 예외로 이는 RSE가 48.8%로 추정되었다.

• 개별 약동학 노출도 결과

| | | PH FDC SC | P+H IV |
|---|---|---|---|
| Patients, N | | 243 | 246 |
| $C_{trough}$ (μg/mL) | Cycle 5 | 85.1 (48.7-122.5) | 74.9 (47.8-99.8) |
| | Cycle 7 | 88.9 (51.8-142.5) | 78.5 (41.3-114.9) |
| $C_{max}$ (μg/mL) | Cycle 5 | 106.5 (62.9-152.6) | 304.8 (191.1-409.7) |
| | Cycle 7 | 149.5 (88.5-218.5) | 225.9 (158.5-301.8) |
| $AUC_{tau}$ (μg/mL*day) | Cycle 5 | 2306.9 (1388.4-3376.2) | 2519.7 (1898.4-3138.9) |
| | Cycle 7 | 2569.3 (1487.4-3786.1) | 2454.3 (1561.4-3346.1) |

• 노출-반응 분석 결과

- 노출- 안전성 반응 분석 결과

: 중대한 이상사례, 3등급 이상의 이상사례, 3등급 이상의 설사, 3등급 이상의 호중구 감소증, 심장 관련 사건, 이 약 투여 후 24시간 이후 모든 등급의 주입후 관련반응을 평가하였다.
분석 결과, 퍼투주맙 $C_{max}$ 4분위가 높은 것과 이상반응 발생 비율이 높은 것은 연관성이 없었다. 퍼투주맙 노출(제7주기 $C_{max}$와 AUC)은 3등급 이상의 이상반응이 발생할 확률과 통계적으로 유의한 상관관계가 없는 것으로 입증되었다(p값=0.975 및 p값=0.679). 3등급 이상의 설사, 3등급 이상의 호중구 감소증, 심장관련 사건, 이 약 투여 후 24시간 이후 모든 등급의 주입후 관련반응에 미치는 영향은 감지되지 않았으며, 사건 수가 제한적이였다.

- 노출- 유효성 반응 분석 결과

: PH FDC SC를 투여받았고 약동학 파라미터가 있는 환자 총 243명이 노출-유효성 분석에 포함하여 분석 한 결과, 예측된 퍼투주맙 제7주기 $C_{trough}$의 중앙값은 tpCR을 달성한 환자에서의 값(92 μg/mL) 이 tpCR을 달성하지 못한 환자에서의 값(86 μg/mL)에 비해 경미하게 더 높았다. 또한, 제7주기 AUC의 중앙값 역시 tpCR이 있는 환자에서의 값(2607 μg/mL*day)이 tpCR이 없는 환자에서의 값(2532 μg/mL*day)에 비해 경미하게 더 높았다. 다변량 검정에서는 호르몬 수용체 상태(ERPR, 에스트로겐 수용체[estrogen receptor, ER]나 프로게스테론 수용체[progesterone receptor, PgR])가 로지스틱 회귀 관련의 절편상에 통계적으로 유의한 공변량인 것으로 나타났다. ERPR 양성 환자에서 더 낮은 tpCR 비율이 관찰되었다. 하지만 베이스라인 당시 ERPR 상태를 보정한 이후에는 모델에서 예측된 퍼투주맙 노출(즉 제7주기 $C_{trough}$)과 tPCR 비율 사이에 통계적으로 유의한 관련성이 없었다(p=0.069).

### 6.4.5. 약력학시험(PD)

• 해당사항 없음

## 6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

### 6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

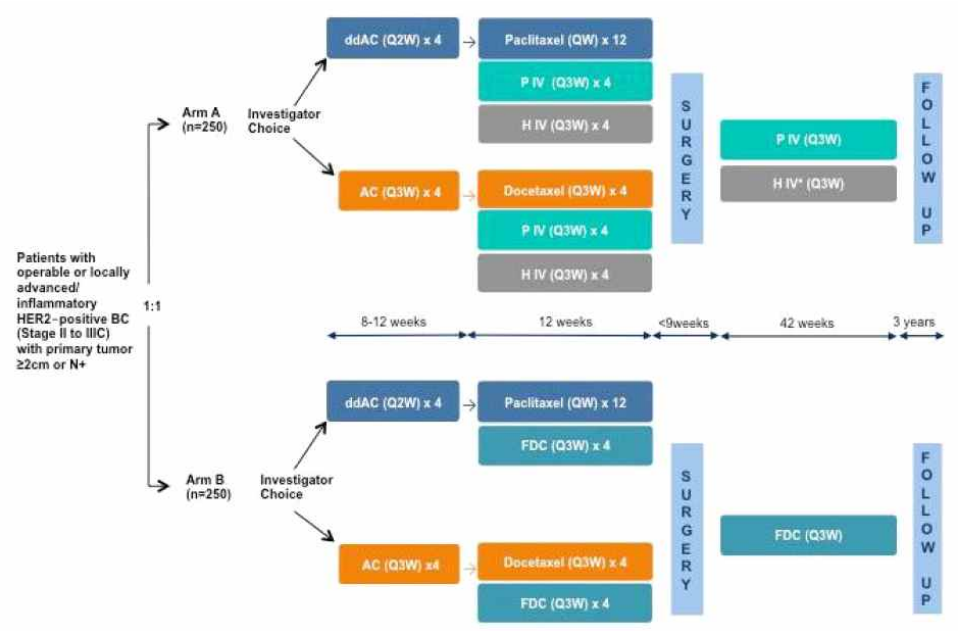
| 단계 | 임상시험 (번호/ 저널명) | 디자인 | 대상환자 | 투여용량 | 평가항목 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | BO30185 | 트라스투주맙과의 병용요법으로 투여된 퍼투주맙(퍼제타)에 대한 용량 확인 임상시험 | 건강한 남성 자원자와 조기 유방암 여성 환자 | **파트 1**<br>코호트 1: 퍼제타 420mg IV<br>코호트 2, 3, 4: 퍼제타 400mg, 600mg, 1200mg SC<br>코호트 5: 허셉틴 600mg SC<br>코호트 6: 퍼제타 400mg SC + 허셉틴 600mg SC<br>코호트 7: 퍼제타 1200mg SC + 허셉틴 600mg SC<br><br>**파트 2**<br>코호트 B: 퍼제타 600 mg SC + 허셉틴 600 mg SC<br>코호트 C: 퍼제타 600 mg 및 허셉틴 600 mg 의 혼합 제품(PH FDC SC) | 약동학 및 안전성 | • 안전성 양호<br>• 부하 용량(퍼제타 1200mg + 허셉틴 600mg rHuPH20 2,000 U/mL)과 유지 용량(퍼제타 600 mg + 허셉틴 600 mg rHuPH20 2,000 U/mL)은 각각 퍼제타 IV 부하 용량 840 mg 및 유지 용량 420 mg과 동등한 결과를 보임 |
| 2 | MO40628 (PHranceSCa) | 퍼투주맙(Pertuzumab)과 트라스투주맙(Trastuzumab)의 고정용량 복합제의 피하 투여에 대한 환자의 선호도와 만족도를 평가하는 무작위배정, 다기관, 라벨 공개 교차 임상시험 | HER2 양성 조기 유방암 환자 | **A군**:<br>퍼제타, 허셉틴 각각 IV 3주기(Q3w) → PH FDC SC 3주기(Q3w) → SC 또는 IV (각 12주기) 택일 (총 18주기)<br><br>**B군**:<br>PH FDC SC 3주기(Q3w) → 퍼제타, 허셉틴 각각 IV 3주기(Q3w) → SC 또는 IV (각 12주기) 택일 (총 18주기) | 1차: 선호도<br>2차: 만족도, 지속기 선택 요법 비율 | • 대부분의 환자가 P+H IV 투여(13.8%)보다 PH FDC SC 투여(85.0%)를 선호했음<br>• 교체 투여시 안전성 결과 유사함 |
| 3 | WO40324 (FeDeriCa) | 퍼투주맙과 트라스투주맙의 고정용량 복합제를 화학요법과의 병합요법으로 피하 투여할 때의 약동학과 유효성, 안전성을 평가하기 위한 임상시험 | HER2 양성 조기 유방암 환자 | **A군**<br>신보조요법<br>퍼제타, 허셉틴 각각 IV 4주기(Q3w)<br>보조요법<br>퍼제타 허셉틴 각각 IV 또는 허셉틴 SC 14주기 | 1차 퍼투주맙 혈중 최저농도($C_{trough}$)<br>2차 트라스투주맙 7주기에서 혈중 최저농도($C_{trough}$)<br>전체 병리학적 완전 반응 | **약동학적 결과**<br>- 이 약 내 퍼투주맙의 혈중 최저농도($C_{trough}$) 대 정맥주사 퍼투주맙의 혈중 최저농도($C_{trough}$)의 기하평균은 1.22 (90% CI 1.14-1.31)로 비열등함을 입증함<br>- 이 약 내 트라스투주맙의 혈중 최저농도($C_{trough}$) 대 정맥 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | B군<br>신보조요법<br>PH FDC SC 4주기 (Q3w)<br>보조요법<br>PH FDC SC 14주기 | (tpCR) 차이 | 주사 트라스투주맙의 혈중 최저농도($C_{trough}$)의 기하평균은 1.33 (90% CI 1.24-1.43)로 비열등함음 입증함<br><br>**유효성 결과**<br>- pCR 비율 차이 (피하주사 투여군 - 정맥주사 투여군)는 0.15 (95%CI -8.67 - 8.97)로 비열등함을 입증함 |

### 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

**[WO40324]** HER2 양성 조기 유방암 환자를 대상으로 퍼투주맙과 트라스투주맙의 고정용량 복합제를 화학요법과의 병합요법으로 피하 투여할 때의 약동학과 유효성, 안전성을 평가하기 위한 제III상, 무작위배정, 다기관, 라벨 공개, 2개 군 임상시험

- 임상시험 디자인




* 층화인자

- 호르몬 수용체 상태(에스트로겐 수용체[estrogen receptor, ER] 양성 또는 프로게스테론 수용체 [progesterone receptor, PgR] 양성; ER 음성 및 PgR 음성)
- 최초 진단 시 임상적 병기(제II-IIIA기; 제IIIB-IIIC기)
- 화학요법의 유형(ddAC 투여 후 파클리탁셀 투여; AC 투여 후 도세탁셀 투여)

- 용법용량

- PH FDC : 부하 용량(퍼투주맙 1200mg/트라스투주맙600mg) 이후 유지용량(퍼투주맙 600mg/트라스투주맙600mg) Q3W 4주기 투여
- 퍼투주맙 840 mg IV와 트라스투주맙 8 mg/kg IV 투여(부하 용량) 후 4주기 동안 퍼투주맙 420 mg IV와 트라스투주맙 6 mg/kg IV Q3W 투여(유지용량).
- 안트라사이클린제제 기반 화학요법: P+H IV나 PH FDC SC를 투여받기 전에 모든 환자가 다음 중 하나의 화학 요법을 받았다.

・4주기 동안 독소루비신 60 mg/m2 IV와 시클로포스파미드 600 mg/m2 IV(ddAC) 2주 1회(Q2W) 투여 후 12주기 동안 파클리탁셀 80 mg/m2 주 1회(QW) 투여

・4주기 동안 독소루비신 60 mg/m2 IV와 시클로포스파미드 600 mg/m2 IV(AC) Q3W 투여 후 4주기 동안 도세탁셀 75 mg/m2 IV(용량제한독성이 발생하지 않는 경우 100 mg/m2 IV로 증량) Q3W 투여

수술전 보조요법기에서 ddAC/AC 투여 후에는 파클리탁셀이나 도세탁셀요법을 P+H IV나 PH FDC SC와의 병합요법으로 실시했다.

• 임상시험 목적

일차 목표:

・ 제7주기(제8주기 투여 전) 혈중 퍼투주맙 $C_{trough}$ 측면에서 퍼투주맙과 트라스투주맙 고정용량 복합제 피하(subcutaneous, SC) 투여(PH FDC SC) 내 퍼투주맙 SC의 퍼제타(P) 정맥(intravenous, IV) 투여 대비 비열등성을 입증

이차 목표:

・ 제7주기(제8주기 투여 전) 혈중 트라스투주맙 $C_{trough}$ 측면에서 PHFDC SC 내 트라스투주맙 SC의 허셉틴(H) IV 대비 비열등성을 입증

・ PH FDC SC의 유효성을 퍼제타 IV 및 허셉틴 IV와 비교 평가

・ PH FDC SC의 안전성을 퍼제타 IV 및 허셉틴 IV와 비교 평가

・추가적인 탐색적 목표에는 PK와 유효성, 면역원성, 생체표지자 관련 목표가 포함

• 임상시험대상자수

- 환자 500명이 두 치료군에 1:1의 비율로 무작위배정되었다(P+H IV군에 252명, PH FDC SC군에 248명).

• 주요선정기준

- Stage Ⅱ - ⅢC (T2- T4, N0- N3, M0), 국소 진행성, 염증성, 또는 초기, 편측, 및 조직학적으로 확진된 침습성 유방암이 있는 여성 및 남성 환자
  * 염증성 유방암 환자는 core-needle 생검을 받을 수 있어야 한다
- 원발 종양의 직경이 > 2 cm, 또는 림프절-양성 (임상적으로, 조영검사 상, 및 세포검사/조직병리검사 상)
- 임상시험 등록 전에 중앙 실험실에 의해 확인된 HER2-양성 유방암. HER2-양성 상태는 투약전 유방생검 재료를 근거로 결정되며 IHC 에 의해 3+ 및/또는 in situ hybridization (ISH)에서 HER2 증폭 양성이며 17 번 염색체 copies 에 대해 HER2 gene copies 수 대 signals 수 비가 2 이상으로 정의된다
  * 다병소 종양 (원발 종양과 동일한 사분면에 한정된 종양이 2 개 이상)이 있는 환자는 1 개 이상의 병소가 샘플링되고 HER2 양성으로 중앙에서 확진된 경우 등록가능하다.
- 중앙에서 확진된 원발 종양의 호르몬 수용체 상태
  * 호르몬 수용체-양성 상태는 알려진 ER-양성 및/또는 알려진 PgR-양성 상태에 의해 확인될 수 있다. 호르몬 수용체-음성 상태는 알려진 ER-음성 및 알려진 PgR-음성 상태 두가지 다에 의해 확인되어야 한다

• 평가항목

| | 평가항목 |
|---|---|
| 일차 | 제7주기 중 (제8주기 투여전) 혈중 퍼투주맙 $C_{trough}$ |
| 이차<br>약물동 | 제7주기 중 (제8주기 투여전) 혈중 트라스투주맙 $C_{trough}$ |

| 태 | |
|---|---|
| 이차<br>유효성 | 1) tpCR (현지 병리학자 평가에 따른 유방 및 액와내 침습성 질환의 근치, ypT0/isypN0)<br>2) iDFS (질병이 없는 날~다음 사건 최초발생까지의 시간)<br>-동측 침습성 유방 종양 재발 (즉, 기존 원발 병변과 동일한 유방 실질에 이환된 침습성 유방암)<br>- 동측 국소(local-regional) 침습성 유방암 재발 (즉, 동측 유방의 액와, 구역 림프절, 흉벽, 및/또는 피부에 침습성 유방암)<br>- 원격 재발 (즉, 재발성 침습성 유방암으로조직학적으로 확진되거나 임상적으로 진단된, 위에 언급한 두군데 이외 해부학적 위치에 유방암 증거)<br>- 반대쪽 침습성 유방암<br>- 유방암, 비-유방암, 또는 려지지 않은 원인 (그러나사망 원인을 가능한 경우 명시해야 한다)을 포함한 모든 원인에 의한 사망<br>3) 유방암 이외의 이차 원발암을 포함하는 iDFS<br>4) EFS(다음 사건 중 다음 한가지 최초 발생)<br>-유방암 진행, 유방암 재발, 원인 불문의 사망<br>5) 유방암 이외의 이차 원발암을 포함하는 EFS<br>6) DRFI (무작위배정 ~ 유방암 원격 재발 날짜까지 시간)<br>7) OS (무작위배정 ~ 원인불문의 사망까지 시간) |
| 이차<br>안전성 | 1) 이상반응 및 SAE의 발생율과 중증도<br>2) NCI CTCAE v4에 따른 실험실 검사이상<br>3) 일차 심장 평가항목<br>- NYHA Class III 또는 IV 증상이 있는 박출율 감소 ( “심부전” )와 베이스라인으로부터 10-percentage points 이상 및 50% 미만으로 LVEF 감소의 발생율<br>- 심장사<br>4) 이차 심장 평가항목<br>- NYHA Class II 증상이 없는 또는 경도의 증상이 있는 좌심실 수축기능장애 ( “박출율 감소” ) (이는 LVEF 가 베이스라인 측정치보다 10-percentage points 낮게, 절대 LVEF 값 < 50%로 감소되고, 약 3주 이내에 이차 평가에서 베이스라인 측정치보다 10-percentage points 감소 및 절대 VEF 값이 < 50%로 감소되는 것이 확진되는 것으로 정의) 발생율 |

• 대상환자군 특성

- ITT 집단에서 두 치료군은 대부분의 베이스라인 인구통계학적 특성(나이, 민족성, 인종)과 베이스라인 질병 특성(종양의 조직학적 아형과 등급), 층화인자(호르몬 수용체[hormone receptor, HR] 상태와 화학요법의 유형, 최초 진단 시 질병의 임상적 병기) 측면에서 균형을 잘 이루었다.
- 등록된 환자는 백인이 많았고(약 66%) 나이의 중앙값은 P+H IV군에서 49세, PH FDC SC군에서 52세였다. P+H IV군의 환자 2명을 제외하고는 모두 여성이었는데 남성 2명은 모두 P+H IV군에 무작위 배정되었으며, 대부분 베이스라인 ECOG 활동도 상태가 0이었다.

<u>베이스라인 질병 특성</u>

- 과거의 병적 상태가 최소 하나 이상 있는 환자의 총 수는 P+H IV군 33.7%, PH FDC SC군 30.2%으로 두 군 사이에서 유사했다.
- 환자 중 대다수에서 병기가 제II-IIIA기(P+H IV군 79.8% vs. PH FDC SC군 79.8%)였고 HR 상태가 양성(P+H IV군 61.1% vs. PH FDC SC군 60.9%)이었다.
- 대부분의 환자가 특별한 유형이 없는 침습성 암종을 앓고 있었고(P+H IV군 77.0% vs. PH FDC SC군 79.4%), 원발 종양의 조직학적 등급이 2등급이었으며(P+H IV군 47.2% vs. PH FDC SC군 46.8%), T2로 분류되었다(P+H IV군 65.9% vs. PH FDC SC군 62.1%).

<u>유방암에 대한 과거 병력</u>

- 수술 당시 질병 특성은 두 군에 걸쳐 유사했다. 두 군 모두에서 유방절제술을 받은 환자(P+H IV 군

49.6% vs. PH FDC SC군 53.2%)가 유방 보존술을 받은 환자(P+H IV군 44.8% vs. PH FDC SC군 40.7%)보다 더 많았다. 대다수의 환자(약 63%)가 액와림프절절제술(axillary lymph node dissection, ALND)을 받았다.

- 유효성 분석에서 tpCR을 달성하지 못했던 모든 환자 중 29명은 수술을 받지 않았거나(27명) 치료 전에 SLNB를 받지 않아(2명) tpCR을 달성하지 못한 것으로 판단된다.
- 수술후 보조 방사선요법을 받은 환자의 수(P+H IV군 24.6% vs. PH FDC SC군 20.6%)와 적어도 하나 이상의 호르몬 치료를 받은 환자의 수(P+H IV군 24.2% vs. PH FDC SC군 21.0%)는 두 군간 유사했다. 가장 빈번 하게 사용된 호르몬 치료제는 항에스트로겐 제제(타목시펜)였다.

수술 당시 종양의 특성 규명

- 수술 당시, P+H IV군의 환자 중 51.6%와 PH FDC SC군의 환자 중 52.4%에서 유방에 잔류 종양이 없었다. P+H IV군과 PH FDC SC군에서 tpCR을 달성하지 못한 환자 중 대다수에서 T1 종양이 있었고(각각 23.8% vs. 24.2%), N1 상태였다(각각 11.9% vs. 11.3%).
- 수술 당시, P+H IV군과 PH FDC SC군에서 가장 흔한 조직병리학적 유형은 특별한 유형이 없는 침습성 암종이었고(각각 27.8% vs. 26.6%), 대부분의 종양이 2등급(각각 14.7% vs. 16.1%), 단초점성이었으며(각각 38.1% vs. 31.0%), 크기가 5 mm 이상이었다(각각 26.2% vs. 23.4%).

• 유효성 결과

① 약동학적 결과

- 일차 평가변수[제7주기(제8주기 투여 전) 퍼투주맙 혈중 $C_{trough}$측면] 결과, P+H IV군의 퍼투주맙 대비 PH FDC내 퍼투주맙의 비열등성이 입증되었다. 제7주기(제8주기 투여 전) 혈중 퍼투주맙 $C_{trough}$, SC/$C_{trough}$, IV값의 GMR은 1.22(90% CI: 1.14, 1.31)였다. 관찰된 양측 90% CI의 하한은 1.14로 사전에 명시된 비열등성 마진 0.8보다 높았다.
- 이차 PK 평가변수[제7주기(제8주기 투여 전) 트라스투주맙 혈중 $C_{trough}$측면] 결과, P+H IV군의 트라스투주맙 대비 PH FDC 내 트라스투주맙의 비열등성이 입증되었다. 제7주기(제8주기 투여 전) 혈중 트라스투주맙 $C_{trough}$, SC/$C_{trough}$, IV값의 GMR은 1.33(90% CI: 1.24, 1.43)이었다. 관찰된 양측 90% CI의 하한은 1.24로 사전에 명시된 비열등성 마진 0.8 보다 높았다.

② 이차 유효성 평가 결과

- 신보조요법 8주기를 완료한 ITT 집단에서 tpCR을 달성한 환자의 비율은 두 군 사이에서 유사했다. tpCR 비율은 P+H IV군에서 59.5%, PH FDC SC군에서 59.7%였으며 그로 인한 차이는 0.15%(95% CI: -8.67 ~ 8.97) 였다.

| Efficacy Parameter | P+H IV arm N=252 | PH FDC SC arm N=248 |
|---|---|---|
| **Main Efficacy Endpoint** | | |
| tpCR rate (%) | 150 (59.5 %) | 148 (59.7%) |
| **Exploratory Analyses** | | |
| *bpCR* | 163 (64.7%) | 160 (64.5%) |
| *GBG pCR* | 124 (49.2%) | 127 (51.2%) |
| *Clinical Response Rate* | | |
| CR | 108 (42.9%) | 114 (46.0%) |
| PR | 107 (42.5%) | 92 (37.1%) |
| SD | 26 (10.3%) | 31 (12.5%) |
| PD | 5 (2.0%) | 3 (1.2%) |

bpCR = breast pathological complete response; CR = complete response; GBG pCR = German Breast Group pathological complete response; P+H IV = Perjeta + Herceptin intravenous; PD = progressive disease; PH FDC SC = pertuzumab + trastuzumab fixed dose combination subcutaneous; tpCR = total pathological complete response.

- 하위군 분석 결과

두 군 모두에서 tpCR 비율은 호르몬 수용체 음성인 환자(P+H IV군과 PH FDC SC군에서 각각 66.0%와 70.8%)와 제II-IIIA기 질병을 앓고 있던 환자(각각 61.7%와 61.1%), ddAC 요법 후 파클리탁셀을 투여받았던 환자(각각 63.3%와 66.7%)에서 더 높았다.

전체적으로, ITT 집단에서의 하위그룹 분석은 각 군 내에서 일치했으며 P+H IV군과 PH FDC SC군 사이에 의미 있는 차이가 없는 것으로 나타났다.

| Subgroup | P+H IV arm N=252 | PH FDC SC arm N=248 |
|---|---|---|
| *Hormone Receptor Status* | | |
| HR positive (ER and/or PgR positive) | 86/155 (55.5%) | 79/151 (52.3%) |
| HR negative (ER and/or PgR negative) | 64/97 (66.0%) | 68/96 (70.8%) |
| *Clinical Stage at Presentation* | | |
| Stage II-IIIA | 124/201 (61.7%) | 121/198 (61.1%) |
| Stage IIIB-IIIC | 26/51 (51.0%) | 27/50 (54.0%) |
| *Type of Chemotherapy* | | |
| ddAC followed by paclitaxel | 76/120 (63.3%) | 80/120 (66.7%) |
| AC followed by docetaxel | 74/132 (56.1%) | 68/128 (53.1%) |

③ 기타 유효성 평가

- 유방 병리학적 완전반응: bpCR 결과는 주요 유효성 분석에서의 tpCR 비율과 유사했는데 P+H IV군과 PH FDC SC군에서 bpCR을 달성한 환자의 비율은 각각 64.7%와 64.5% 였다.
- 독일유방그룹 병리학적 완전반응: GBG pCR 결과는 주요 유효성 분석에서의 tpCR 비율과 유사했는데 P+H IV군과 PH FDC SC 군에서 GBG pCR을 달성한 환자의 비율은 각각 49.2%와 51.2%였다
- 전체적으로 환자 중 대다수(P+H IV군과 PH FDC SC군에서 각각 85.3%와 83.1%)가 수술전 보조 치료에 대해 임상적 반응(CR이나 PR)을 달성했다. 비반응자(P+H IV군과 PH FDC SC군에서 각각 14.7%와 16.9%) 중 대부분의 환자에서 SD가 있었고(P+H IV군과 PH FDC SC군에 각각 10.3%와 12.5%) 질병진행은 흔하지 않았다(각각 2.0%와 1.2%).
- iDFS와 유방암 이외의 두 번째 원발암을 포함한 iDFS, EFS, 유방암 이외의 두 번째 원발암을 포함한 EFS, DRFI, OS에 대한 분석을 위한 자료가 충분하지 않았다.

• 안전성 결과

| | Pertuzumab IV + Trastuzumab IV Arm (N=252) | Pertuzumab + Trastuzumab FDC SC Arm (N=248) |
|---|---|---|
| Total number of patients with at least one adverse event (AE) | 251 (99.6%) | 248 ( 100%) |
| Total number of patients with at least one: | | |
| AE with fatal outcome | 1 ( 0.4%) | 1 ( 0.4%) |
| Serious AE | 45 (17.9%) | 40 (16.1%) |
| Related Serious AE (any) | 25 ( 9.9%) | 26 (10.5%) |
| Grade 3 to 5 AE | 133 (52.8%) | 121 (48.8%) |
| AE to monitor | 206 (81.7%) | 208 (83.9%) |
| Anaphylaxis and hypersensitivity | 5 ( 2.0%) | 4 ( 1.6%) |
| NCI-CTCAE Grade >=3 | 1 ( 0.4%) | 0 |
| Infusion/ Administration related reactions within 24 hours | 34 (13.5%) | 43 (17.3%) |
| NCI-CTCAE Grade >=3 | 3 ( 1.2%) | 0 |
| Serious Rash / Skin Reactions | 0 | 1 ( 0.4%) |
| NCI-CTCAE Grade >=3 | 0 | 0 |
| Diarrhoea | 139 (55.2%) | 145 (58.5%) |
| NCI-CTCAE Grade >=3 | 12 ( 4.8%) | 17 ( 6.9%) |
| Cardiac dysfunction | 41 (16.3%) | 41 (16.5%) |
| NCI-CTCAE Grade >=3 | 4 ( 1.6%) | 1 ( 0.4%) |
| Interstitial lung disease (ILD) | 2 ( 0.8%) | 3 ( 1.2%) |
| NCI-CTCAE Grade >=3 | 0 | 0 |
| Neutropenia / Febrile neutropenia | 133 (52.8%) | 119 (48.0%) |
| NCI-CTCAE Grade >=3 | 85 (33.7%) | 81 (32.7%) |
| Serious Mucositis | 4 ( 1.6%) | 3 ( 1.2%) |
| NCI-CTCAE Grade >=3 | 4 ( 1.6%) | 2 ( 0.8%) |
| Pregnancy and Neonatal related [2] | 1 ( 0.4%) | 1 ( 0.4%) |
| NCI-CTCAE Grade >=3 | 0 | 0 |
| AE leading to study drug discontinuation (any) | 26 (10.3%) | 17 ( 6.9%) |
| AE leading to HER2 targeted therapy discontinuation | 7 ( 2.8%) | 6 ( 2.4%) |
| AE leading to any chemotherapy drug discontinuation | 23 ( 9.1%) | 14 ( 5.6%) |
| Total number of patients with at least one: | | |
| AE leading to any chemotherapy drug dose modification [1] | 48 (19.0%) | 41 (16.5%) |
| Related AE (any) | 245 (97.2%) | 247 (99.6%) |
| Related to HER2 targeted therapy | 166 (65.9%) | 164 (66.1%) |
| Related to any chemotherapy drug | 245 (97.2%) | 246 (99.2%) |

① 흔한 이상사례

- 거의 모든 환자(P+H IV군에서 99.6%, PH FDC SC군에서 100%)가 이상사례를 최소 한 건 이상 경험했다. 임상 자료 마감 시점까지 보고된 이상사례 중 대다수가 수술전 보조요법기 동안 발생했다.
- 모든 등급을 통틀어 이상사례는 다음의 SOC에서 가장 빈번하게 보고되었다(P+H IV vs. PH FDC SC 형태로 백분율을 나타냄). 피부 및 피하조직 장애(86.9% vs. 89.1%)와 위장관 장애(82.5% vs. 87.5%), 전신 장애 및 투여 부위 상태(72.2% vs. 76.2%). SOC별 이상사례의 발생률은 두 군에 걸쳐 대체로 유사했는데(차이가 5% 미만임), 단 예외적으로 위장관 장애(82.5% vs. 87.5%)와 혈액 및 림프계 장애(56.7% vs. 51.6%), 검사치 이상(49.2% vs. 43.1%), 근골격 및 결합조직 장애(41.7% vs. 50.0%), 호흡기, 흉부, 종격 장애(34.1% vs. 39.5%)는 그렇지 않았다.
- PT별로 가장 빈번하게 보고된(어느 한 군에서라도 발생률 30% 이상) 이상사례로는 탈모(70.2% vs. 77.0%)와 오심(60.3% vs. 58.9%), 설사(55.2% vs. 58.5%), 빈혈(40.9% vs. 33.9%), 무력증(30.2% vs. 28.2%)이 있었다.
- 두 군 간 발생률 차이가 5% 이상인 이상반응은 다음과 같다.
  - P+H IV군에서 PH FDC SC군에 비해 더 빈번하게 보고된 이상반응으로는 빈혈(40.9% vs. 33.9%)과 두통(19.8% vs. 14.5%), 발진(17.5% vs. 12.1%), 백혈구감소증(13.5% vs. 7.3%), 백혈구 수 감소(12.3% vs. 6.9%), 주입 관련 반응(13.9% vs. 3.6%)이 있었다.
  - P+H IV군에 비해 PH FDC SC군에서 더 빈번하게 보고된 이상반응으로는 탈모(70.2% vs. 77.0%)와 피로(22.6% vs. 27.8%), 호흡곤란(4.4% vs. 10.1%), 주사 부위 반응(0.8% vs. 12.9%)이 있었다.

② 약물이상반응

- 약물이상반응의 발생률은 두 군에 걸쳐 유사했다.
- 다음의 SOC에서 가장 빈번하게 보고되었다(P+H IV vs. PH FDC SC 형태로 백분율을 나타냄): 위장관 장애(36.5% vs. 37.1%)와 전신 장애 및 투여 부위 상태(14.7% vs. 28.2%), 피부 및 피하조직 장애(20.2% vs. 17.3%).
- 두 군간 차이를 보이지 않은 SOC는 다음과 같다(P+H IV vs. PH FDC SC 형태로 백분율을 나타냄). 전신 장애 및 투여 부위 상태(14.7% vs. 28.2%; 주로 PH FDC SC군에서 주사 부위 반응에 의한 것으로 판단됨)와 검사 이상치(17.1% vs. 12.1%), 손상, 중독, 절차 관련 합병증(10.7% vs. 2.0%; 주로 P+H IV군에서 주입 관련 반응에 의한 것으로 판단됨)

④ 3등급 이상의 이상사례

- 3등급 이상의 이상사례 발생률은 두 치료군에 걸쳐 유사했으며(P+H IV군에서 52.8% vs. PH FDC SC군에서 48.8%), 가장 높은 등급별 발생률 역시 두 군에 걸쳐 다음과 같이 유사했다. (P+H IV vs. PH FDC SC): 3등급(34.5% vs. 31.9%), 4등급(17.9% vs. 16.5%), 5등급(각각 1명[0.4%])
- 가장 빈번하게 보고된 3-4등급 이상사례는 호중구감소증(13.5% vs. 14.1%)과 호중구 수 감소(12.3% vs. 10.9%), 열성 호중구감소증(5.6% vs. 6.5%), 설사(4.8% vs. 6.9%), 백혈구 수 감소(7.1% vs. 3.6%)였다.
- 두 군 간 발생률 차이가 2% 이상인 이상반응은 다음과 같다(P+H IV vs. PH FDC SC).
  - P+H IV군에서 PH FDC SC군에 비해 더 빈번하게 보고된 3-4등급 이상반응으로는 빈혈(4.4% vs. 1.2%)과 백혈구 수 감소(7.1% vs. 3.6%)가 있었다.
  - P+H IV군에 비해 PH FDC SC군에서 더 빈번하게 보고된(발생률이 2% 이상 더 높음) 3-4 등급 이상사례는 설사(4.8%] vs. 6.9%)뿐이었다.
- 시험자는 보고된 3-4등급 사건의 대다수가 HER2 표적 요법과 관련이 없다고 평가했다. HER2 표적 요법과 관련이 있는 것으로 간주된 3-4등급 이상반응을 경험한 환자의 비율은 치료군에 걸쳐 유사했다(P+H IV군에서 11.1% vs. PH FDC SC군에서 10.1%)
- 5등급(치명적) 사건은 각 치료군에서 한 건씩 두 건이 보고되었는데 시험자는 두 사건 모두 HER2 표적 치료와 관련이 없다고 평가했다.

⑤ 사망

- 일차 분석을 위한 임상 자료 마감일 현재, 연구에서는 각 군에서 한 건씩 두 건의 사망이 존재 했다. 두 건 모두 연구의 수술전 보조요법기 동안 발생한 치명적 이상반응이었고 시험자에 의해 HER2 표적 치료와 관련이 없는 것으로 평가되었다.
  - 요로성패혈증의 치명적인 사건이 P+H IV군에서 ddAC와 파클리탁셀을 투여받은 고령 환자 한 명에게서 보고되었다. 해당 환자는 연구의 제6주기 제1일 이후 50일 시점에 사망했다.
  - 급성 심근경색의 치명적인 사건이 PH FDC SC군에서 ddAC와 파클리탁셀을 투여받도록 무작위 배정된 고령 환자 한 명에게서 발생했다. 해당 환자는 어떠한 HER2 표적 요법도 받기 이전인 연구의 제2주기 제1일 이후 9일 시점에 사망했다.

⑥ 중대한 이상사례

- 중대한 이상사례의 발생률은 두 치료군에 걸쳐 유사했다(P+H IV군에서 17.9% vs. PH FDC SC군에서 16.1%).
- SOC별 중대한 이상사례의 발생률은 두 치료군에 걸쳐 유사했는데(차이 2% 미만), 단 예외적으로 감염 및 기생충 감염은 P+H IV군에서 상대적으로 더 빈번하게 보고되었다(P+H IV군에서 6.3%, PH FDC SC군에서 4.0%)
- 가장 빈번하게 보고된(어느 한 군에서라도 발생률 1% 이상) 중대한 이상사례(P+H IV vs. PH FDC SC 형태로 백분율을 나타냄)는 열성 호중구감소증(4.0% vs. 3.6%)과 발열(1.6% vs. 0.8%), 호중구감소증(1.2% vs. 0.4%), 호중구감소성 패혈증(0.4% vs. 1.2%), 주입 관련 반응(1.2% vs. 0%), 호중구 수 감소(0.4% vs. 31.2%)였다.

⑦ 투여중지 및 용량조절로 이어진 이상사례

- 종류를 불문한 시험 치료의 철회로 이어진 이상사례의 발생률은 두 군에 걸쳐 유사했다(P+H IV군에서 10.3% vs. PH FDC SC군에서 6.9%). 가장 빈번하게 보고된(어느 한 군에서라도 발생률 1% 이상), 치료의 철회로 이어진 이상반응은 말초 신경병증(5명[2.0%] vs. 없음)과 박출률 감소(3 명[1.2%] vs. 1명[0.4%])였다.
- 이상사례로 인해 HER2 표적 요법을 철회한 환자의 비율은 두 군 모두에서 낮고 유사했다(P+H IV군에서 2.8% vs. PH FDC SC군에서 2.4%). 박출률 감소(1.2% vs. 0.4%)와 심부전0.8% vs. 0.4%)을 제외한 HER2 표적 요법의 철회로 이어진 다른 모든 이상반응은 한 번씩 발생했다.

⑧ 용량조절

- 두 치료군간 유사한 비율로 시험약의 용량 조절로 이어진 이상사례를 경험했다(P+H IV군에서 41.7% vs. PH FDC SC군에서 38.3%). 가장 빈번하게 보고된(어느 한 군에서라도 발생률 5% 이상), 용량 조절로 이어진 이상사례(P+H IV vs. PH FDC SC 형태로 백분율을 나타냄)는 호중구감소증(9.9% vs. 8.1%)과 설사(6.0% vs. 6.9%)였다.
- HER2 표적 요법에 대해서는 용량 감량이 허용되지 않았으므로 HER2 표적 요법에 대한 용량조절은 투여 일시중지나 투여 지연을 나타낸다. 이상반응으로 인해 HER2 표적 요법의 투여를 일시중지하거나 뒤로 미룬 환자의 비율은 두 군에 걸쳐 유사했다(P+H IV군에서 18.7% vs. PHFDC SC군에서 15.7%). 가장 빈번하게 보고된, HER2 표적 요법의 지연으로 이어진 이상반응(P+H IV vs. PH FDC SC)은 호중구감소증(각각 3.2%)과 호중구 수 감소(2.4% vs. 3.2%), 백혈구 수 감소(0.8% vs. 1.6%), 설사(각각 1.2%), 박출률 감소(1.2% vs. 0.8%), 백혈구감소증(1.2% vs. 0.8%), 주입 관련 반응(2.4% vs. 없음)이었다.

⑨ 심장 관련 안전성 요약

- 전체적으로 증상적 심장 기능장애와 유의한 좌심실박출량(LVEF) 감소는 치료군에 걸쳐 낮고 유사한 발생률로 보고되었다. 심장 관련 사건의 발생률과 중증도 측면에서 P+H IV 치료군과 PH FDC SC 치료군 사이에 의미 있는 차이는 없었다.
- <u>일차 심장 관련 사건</u>

PH FDC SC군의 환자 2명(0.8% vs. P+H IV군에는 없음)이 심장 관련 사망이나 유의한 LVEF 감소(즉 LVEF의 베이스라인 대비 최소 10% 포인트 이상, 그리고 50% 미만으로의 하락으로 정의됨)를 동반한 심부전(NYHA 분류 III 또는 IV)으로 정의되는 일차 심장 관련 사건에 대한 기준에 부합했다. 연구에서는 각각의 사건이 한 건씩 존재했는데 두 사건 모두 수술전 보조요법기에서 발생했다. 심부전 사건은 PH FDC SC군에 속한 고령 환자 1명에게서 보고되었다. 해당 이상반응은 AC(Q3W)의 제4주기 제1일 이후 18일 시점에 발생했으며 이 환자는 PH FDC SC의 제6주기 제1일 이후 12일 시점에 입원했다. 전체적인 진단은 심부전(NYHA 분류 IV) 사건이었고 시험자는 이를 독소루비신 및 HER2 치료와 관련된 것으로 평가했으며 PH FDC SC 치료의 철회로 이어졌다. 해당 사건은 임상 자료 마감 시점 당시 해소됐었다.

PH FDC SC군에 속한 고령 환자 한 명에 대해 보고되었던 급성 심근경색으로 인한 심장 관련 사망 사건은 HER2 표적 요법 시작 전에 발생했다는 점을 고려해야한다.

- 이차 심장 관련 사건

환자 13명(P+H IV군 3.6%, PH FDC SC군 1.6%)이 어떠한 시점에서든 무증상성 또는 경증 증상성(NYHA 분류 II)의 유의한 LVEF 하락(LVEF의 베이스라인 대비 최소 10% 포인트 이상, 그리고 50% 미만으로의 하락으로 정의됨)을 경험했다. 이들 중 3명(P+H IV 군 0.8%, PH FDC SC군 0.4%)은 최초의 LVEF 감소가 약 3주 이내에 실시한 두 번째 LVEF 평가를 통해 확증되었기 때문에 이차 심장 관련 사건에 대한 기준에 부합했다.

- 좌심실 박출률의 변화

베이스라인 LVEF값의 평균은 두 군에 걸쳐 유사했다(P+H IV군에서 65.16% vs. PH FDC SC 군에서 64.96%). LVEF에 대한 베이스라인 대비 최악의 수치로의 변화는 두 치료군에서 유사했는데 P+H IV군에서는 베이스라인 대비 5.50% 낮았고 PH FDC SC군에서는 베이스라인 대비 5.17% 낮았다.

환자 12명(P+H IV군 2.8%, PH FDC SC군 2.0%)이 유의한 LVEF 감소(즉 베이스라인 대비 10% 포인트 이상의 감소와 LVEF 50% 미만)를 최소 한 번 이상 경험했다. PH FDC SC군의 환자 한 명에서 최악의 LVEF값이 40% 미만이었는데, 이는 해당 환자의 시험 참여 중단으로 이어졌다.

전체적으로 치료가 필요하거나 HER2 표적 요법의 중단으로 이어진 무증상성 LVEF 감소의 발생률은 낮았다(P+H IV군 4.0% vs. PH FDC SC군 2.0%).

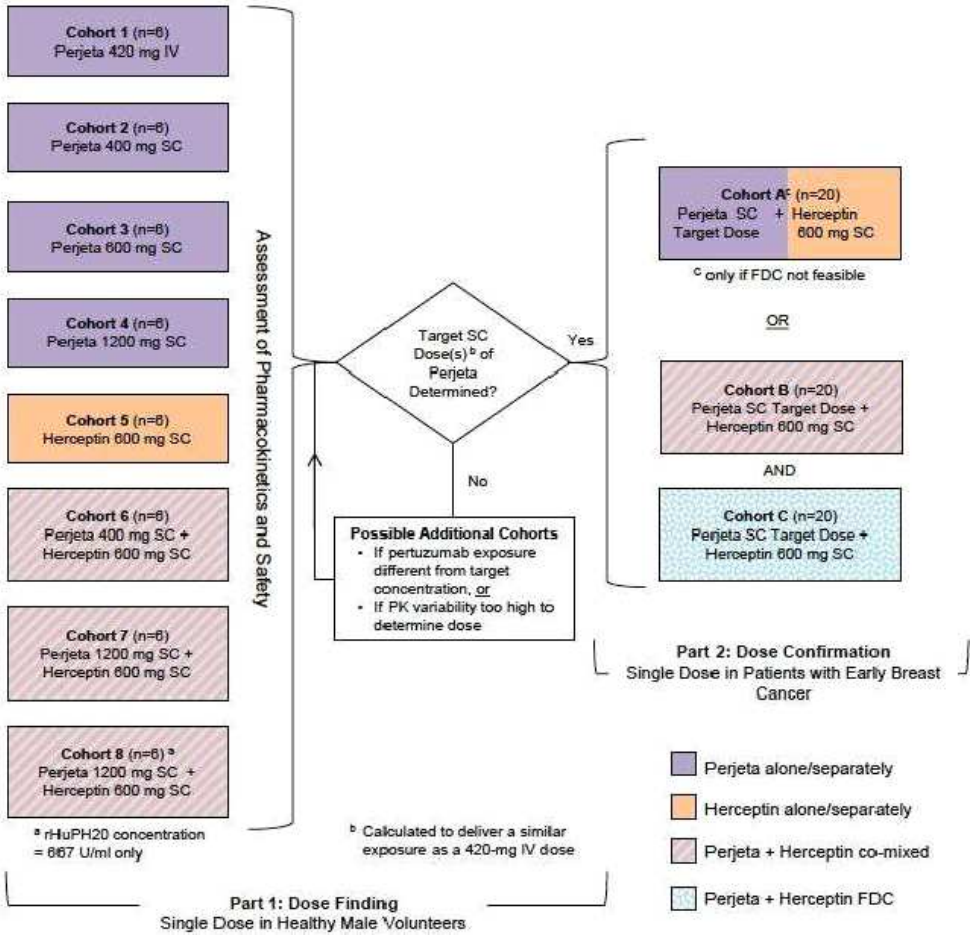
⑩ 투여관련 반응 요약

- 전체적으로, HER2 표적 요법으로부터 24시간 이내에 발생한 투여 관련 반응은 PH FDC SC군에서 P+H IV군에 비해 경미하게 더 높은 빈도로 발생했는데, 이는 투여 경로가 SC인 것과 관련된 국소 주사 부위 반응의 발생률이 높은 것이 그 주요 원인이었다. 반면에, 전신 반응은 P+H IV군에서 더 빈번했다. PH FDC SC와 관련된 모든 주입관련반응 1 또는 2등급 사건이었다.

- 항약물항체(ADA)
  - 연구에서 항약물항체의 전체적인 발생률은 낮았으며 치료 시작 이후 출현한 ADA의 발생률은 치료군 사이에서 유사했다. 치료 시작 이후 출현한 항약물항체의 발생률은 다음과 같았다(P+H IV군 vs. PHFDC SC군).
    - 퍼투주맙: 3.0%(7명/237명) vs. 4.8%(11명/231명)
    - 트라스투주맙: 0.4%(1명/237명) vs. 0.9%(2명/232명)
  - PH FDC SC군에서 항-rHuPH20 항체의 발생률은 0.9%(2명/225명)였다.

### 6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

| 시험 제목/보 | 건강한 남성 자원자와 조기 유방암 여성 환자에서 트라스투주맙과 의 병용요법으로 투여된 퍼투주맙 |
|---|---|

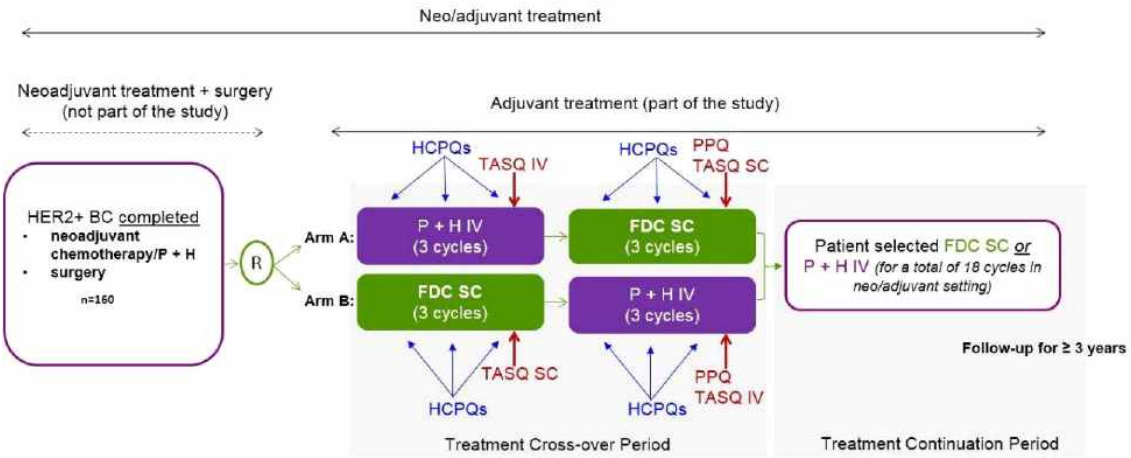
| | |
|---|---|
| 고서 번호/보고일 | (퍼제타)에 대한 용량 확인 임상시험(BO30185) |
| 임상시험 디자인 |  |
| 임상 단계 | 1b상 |
| 목적 | 파트 1(용량 확인)<br>이 연구의 파트 1에 대한 일차 목표는 다음과 같다.<br>· 피하(subcutaneous, SC) 투여용 퍼제타(퍼제타 SC)를 단일 제제 주사로 투여(허셉틴 SC와의 동시 투여에서 일어나는 사용)했을 때 정맥(intravenous, IV) 투여용 퍼제타(퍼제타 IV)에 대한 노출과 유사한 노출을 보이는 퍼제타 SC의 부하 용량과 유지 용량을 선택한다.<br>· 퍼제타 SC를 허셉틴 SC와 혼합해 (혼합물) 단일 주사로 투여했을 때 퍼제타 IV에 대한 노출과 유사한 노출을 보이는 퍼제타 SC의 부하 용량과 유지 용량을 선택한다.<br>· 퍼제타 SC와 허셉틴 SC를 혼합해 피하 투여할 때 재조합 사람 히알루론산분해효소(recombinant human hyaluronidase, rHuPH20)가 추가로 필요한지를 평가한다.<br>파트 2(용량 확증)<br>이 연구의 파트 2에 대한 일차 목표는 다음과 같다.<br>· 허셉틴 SC와의 동시 투여의 일부로서 단일 제제 주사로 투여할 때 퍼제타 SC의 유지 용량을 확증한다. 또는<br>· 허셉틴 SC와 혼합해 (혼합물) 단일 주사로 또는 허셉틴 SC와 함께 조성되어 있는 즉시 사용 가능(ready- to-use) 단회 주사용 고정 용량 복합제(PH FDC SC)로 투여할 때 퍼제타 SC의 유지 용량을 확증한다. |
| 시험대상자 수 | 파트 1: 건강한 성인 남성 48명이 등록되었다(코호트 1-8에 각각 6명).<br>파트 2: EBC를 앓고 있는 여성 환자 40명이 등록되었다(코호트 B와 C에 각각 20명). |
| 진단 및 주요 | 파트 1: 만 18세 이상 45세 이하이고 체질량지수(body mass index, BMI)가 18 kg/m2에서 32 |

| | |
|---|---|
| 선정기준 | kg/m2 사이인 건강한 성인 남성 지원자.<br>파트 2: 다음에 해당되는 만 18세 이상의 여성 조기유방암 환자:<br>· 적절한 외과적 시술로 치료를 받았음<br>· 표준 수술전/수술후 보조 항암치료(화학요법/생물학적 요법)를 완료했으며 완료 시점과 시험약 투여 사이의 간격이 7개월을 초과함<br>· 해당되는 경우 방사선요법으로 치료를 받았음. (ECHO나 MUGA 스캔으로 측정한) 베이스라인 LVEF가 55% 이상임. |
| 용량/경로/요법/기간 | 모든 HMV와 환자가 단회 투여를 받았다.<br>파트 1<br>코호트 1: 퍼제타 420 mg IV(대조약)<br>코호트 2: 퍼제타 400 mg SC<br>코호트 3: 퍼제타 600 mg SC<br>코호트 4: 퍼제타 1200 mg SC<br>코호트 5: 허셉틴 600 mg SC(대조약)<br>코호트 6: 퍼제타 400 mg SC + 허셉틴 600 mg SC(혼합)<br>코호트 7: 퍼제타 1200 mg SC + 허셉틴 600 mg SC(혼합)<br>코호트 8: 퍼제타 1200 mg SC(rHuPH20 미포함) + 허셉틴 600 mg SC(혼합)<br>파트 2<br>코호트 B: 퍼제타 600 mg SC + 허셉틴 600 mg SC(혼합)<br>코호트 C: 퍼제타 600 mg SC와 허셉틴 600 mg SC의 병합; 두 제제를 함께 조성해 하나의 주사(PH FDC SC)로 투여함 |
| 평가 기준 | 약동학적 파라미터($C_{trough}$, $AUC_{0-inf}$, $C_{max}$, $T_{max}$) |
| 약동학적 결과 | 퍼투주맙과 트라스투주맙의 약동학<br>파트 1: 예상된 대로, 420 mg 정맥 투여 이후 퍼투주맙 농도는 고유한 분포와 소실 단계가 있는 이상성 양성을 따랐다. 피하로 투여했을 때, 퍼투주맙이 최대 농도에 도달할 때까지의 경과 시간(Tmax)은 4–7일 사이였으며 노출이 거의 용량에 비례해 증가했다. 용량 비례성을 보여주는 자료를 이용해 FDC의 부하 용량을 결정했다. 트라스투주맙과 퍼투주맙을 혼합해 SC로 투여했을 때 트라스투주맙이 퍼투주맙의 PK에 미치는 뚜렷한 영향은 없었다.<br>파트 2: 퍼투주맙 노출(관찰된 단회 투여 PK/비구획 $C_{trough}$와 AUC)은 600 mg SC(파트 2의 코호트 B)와 420 mg IV(파트 1의 코호트 1) 사이에서 유사했다. 퍼투주맙 SC를 투여했을 때 EBC 환자(코호트 B와 코호트 C)에서의 $C_{max}$와 $AUC_{inf}$을 포함한 퍼투주맙 노출은 HMV(파트 1의 코호트 3)의 그것과 유사하다. 코호트 C에서 사용된 함께 조성된 FDC의 단회 투여 후 퍼투주맙의 PK 프로파일은 코호트 B에서 사용된 제제 혼합물과 유사했다.<br>코호트 B와 C(퍼투주맙과 트라스투주맙의 병합)에서 나타난 퍼투주맙의 PK와 파트 1의 코호트 3(퍼투주맙 단독 투여)에서 나타난 퍼투주맙의 PK를 비교했을 때 트라스투주맙 SC가 퍼투주맙 SC의 PK에 미치는 뚜렷한 영향은 없었다.<br>rHuPH20의 농도를 2000 U/mL에서 1000 U/mL(코호트 B)나 667 U/mL(코호트 8)로 낮추는 것이 퍼투주맙이나 트라스투주맙의 PK에 미치는 뚜렷한 영향은 없었다.<br>rHuPH20의 약동학<br>모든 검체 수집 시점에서 혈장 rHuPH20 농도는 정량 한계 미만(below the limit of quantification, BLQ)이었으며 이를 통해 이 연구에서 사용된 rHuPH20 용량에서 이 효소에 대한 정량 가능한 수준의 전신 노출이 되지 않는다고 판단된다. |
| 안전성: | 이 연구의 안전성 결과는 대체로 퍼제타 IV와 허셉틴 IV/SC의 병합치료를 사용한 이전 경험과 일치했다. 새로운 안전성 실마리정보는 확인되지 않았다.<br>파트 1 |

| | |
|---|---|
| | · 건강한 성인 남성 대다수(44/48[91.7%])가 이상사례를 최소 한 건 이상 보고했다(148건). 이들 중 38명(79.2%)이 시험약 관련 이상사례를 최소 한 건 이상 경험했다(87건).<br>· 이상사례 중 대다수는 1 또는 2등급이었다. 3등급 이상사례는 두 건(PT: 설사, 절지동물 물림) 발생했는데 두 사건 모두 해소되었다.<br>· 파트 1의 치료 코호트에 걸쳐 모든 등급을 아우른 이상사례의 유형과 빈도에서 두드러진 차이는 없었다.<br>· 사망과 SAE, 이상사례로 인한 치료 철회는 보고되지 않았다. 임신은 없었다.<br>· LVD/CHF 사건은 보고되지 않았다.<br>· 실험실 검사 파라미터나 활력징후, ECG 파라미터에서 임상적으로 유의한 변화는 없었다.<br>파트 2<br>· 두 코호트의 모든 환자(40/40[100%])가 이상사례를 최소 한 건 이상 경험해 총 242건(코호트 B에서 115건, 코호트 C에서 127건)의 이상사례가 보고되었다. 코호트 B의 환자 중 90%와 코호트 C의 환자 중 100%가 시험약 관련 이상사례(각각 63건과 89건)를 경험했다.<br>· 이상사례 중 대다수는 1 또는 2등급이었다. 코호트 B에서 3등급 설사 사건이 한 건 보고되었다(해소되었음).<br>· 코호트 C에서 SAE(3등급; PT: 오른쪽 팔의 연조직염)가 보고되었는데 이는 해소되었다.<br>· 사망과 임신, 이상사례로 인한 치료 철회는 보고되지 않았다.<br>· 코호트 B에서 LVD/CHF 사건이 두 건 있었는데 한 건은 2등급(NYHA 분류 I)의 무증상성 이상사례인 박출률 감소였고 나머지 한 건은 1등급의 말초 부종(보고 용어: 손의 부종)이었다. 코호트 C에서는 LVD/CHF 사건이 보고되지 않았다.<br>· 실험실 검사 파라미터나 활력징후, ECG 파라미터에서 임상적으로 유의한 변화는 없었다. |
| 결론 | BO30185 임상시험(파트 1과 2)에서의 PK 및 안전성 소견을 바탕으로 권고된 FDC SC 제제는 다음과 같다.<br>· 부하 용량: 퍼제타 1200 mg + 허셉틴 600 mg을 rHuPH20 2,000 U/mL와 함께 투여<br>· 유지 용량: 퍼제타 600 mg + 허셉틴 600 mg을 rHuPH20 2,000 U/mL와 함께 투여<br>이들 용량은 각각 퍼제타 IV 부하 용량 840 mg과 유지 용량 420 mg과 동등한 노출로 귀결되는 것으로 나타났다.<br>BO30185 연구에서 도출된 안전성 결과는 대체로 퍼제타 IV와 허셉틴 IV/SC의 병합치료를 사용한 이전 경험과 일치했다. 새로운 안전성 실마리정보는 확인되지 않았다. 임상시험 BO30185의 PK와 안전성, 내약성 결과는 PH FDC SC의 추가 개발을 지지한다. |

### 6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

| | |
|---|---|
| 시험 제목/보고서 번호/보고일 | **임상시험MO40628** HER2 양성 조기 유방암 환자를 대상으로 퍼투주맙(Pertuzumab)과 트라스투주맙(Trastuzumab)의 고정용량 복합제의 피하 투여에 대한 환자의 선호도와 만족도를 평가하는 무작위배정, 다기관, 라벨 공개 교차 임상시험(**PHranceSCa**) |

| | |
|---|---|
| 임상시험 디자인 | <br>Abbreviations: BC = breast cancer; FDC SC = subcutaneously administered fixed-dose combination of P+H; HCPQ = Healthcare Professional Questionnaire; HER2+ = human epidermal growth factor receptor 2-positive; IV = intravenous; n = number of patients; P+H = Perjeta + Herceptin; PPQ = Patient Preference Questionnaire; R = randomization; SC = subcutaneous; TASQ = Therapy Administration Satisfaction Questionnaire.<br><br>무작위배정, 다기관, 다국가, 라벨 공개, 교차 임상시험이다.<br>환자의 무작위배정은 다음 치료군에 대해 1:1의 비율로 이루어졌다.<br>• 치료군 A: 환자는 3번의 치료 주기 동안 P+H IV를 투여받은 뒤 3번 의 치료 주기 동안 PH FDC SC를 투여받았다.<br>• 치료군 B: 환자는 3번의 치료 주기 동안 PH FDC SC를 투여받은 뒤 3번의 치료 주기 동안 P+H IV를 투여받았다.<br>두 치료군 모두에서 3+3주기의 기간이 치료 교차기를 구성한다. 치료 교차기에서 PH FDC SC와 P+H IV 투여로 구성되는 6차례의 치료 주기와 시험 참여 전 수술 전 보조 환경에서 받은 퍼제타 및 허셉틴 치료 주기가 모든 시험 참여 환자에 대해 계획된 총 18회의 항-인간표피성장인자 수용체 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 치료 주기의 일부로 간주되었다. 환자는 치료 교차기를 완료한 뒤 치료 지속기로 들어가 PH FDC SC 또는 P+H IV 중 자신이 선택한 치료를 받으면서 계획된 18주기를 완료 |
| 임상 단계 | II상 |
| 목적 | 일차 목표: 환자 선호도 설문의 1번 문항에 대한 환자의 응답 을 바탕으로 PH FDC SC에 대한 환자의 선호도를 평가<br>이차 목표<br>• PH FDC SC와 P+H IV에 대해 환자가 평가한 만족도 – 치료 실시 만족도 설문(Therapy Administration Satisfaction Questionnaire, TASQ)-SC 및 TASQ-IV의 1번 문항에 대한 환자의 응답<br>• 치료 지속기에 대한 환자의 PH FDC SC 선택 – 이 시험 기간 동안 PH FDC SC 치료를 선택한 환자의 비율<br>• PH FDC SC에서의 시간/재원의 사용 및 편의에 대한 보건의료 전문가(healthcare professional, HCP)의 인식 – 보건의료 전문가 설문 (Healthcare Professional Questionnaires)에 대한 HCP의 개별 문항별 응답<br>• PH FDC SC 및 P+H IV에 대한 건강 관련 삶의 질(health-related quality of life, HRQoL) – 유럽암연구치료기구 삶의 질 설문 C30(European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30, EORTC QLQ-C30) 점수를 통해 평가한 증상과 기능의 베이스라인 대비 변화와 시간 경과에 따른 변화, 그리고 EORTC QLQ-C30의 종합 건강 상태(global health status, GHS)/전반적 삶의 질 척도(29번과 30번 항목)를 통해 평가한 주기별 HRQoL 점수의 평균과 |

| | |
|---|---|
| | 베이스라인 대비 평균 변화<br>• 치료 교차기 동안과 전체 보조 치료기(치료 교차기 + 치료 지속기) 동안의 PH FDC SC 및 P+H IV의 안전성과 내약성<br>• PH FDC SC에서 P+H IV로의 전환 및 P+H IV에서 PH FDC SC로의 전환 시의 안전성 |
| 시험대상자 수 | 평가 가능한 환자를 최소 126명 이상 확보하기 위해, 시험에서 환자를 약 140명 무작위배정하도록 계획했다. 임상 자료 마감일(2020년 02월 24일)의 시점에 이 시험에는 160명의 환자가 등록되었으며 A군과 B군에 각각 80명이 무작위배정되었다 |
| 진단 및 주요 선정기준 | HER2 양성의 염증성, 국소 진행성 또는 조기 유방암이 조직학적으로 확증되었으며 퍼제타와 허셉틴 수술 전 보조요법을 받았고 수술 전 보조 화학요법을 완료한 뒤 유방암에 대한 수술을 받은 이력이 있는 성인 환자 |
| 용량/경로/요법/기간 | 시험약<br>PH FDC SC는 체중에 기반하지 않았으며 다음과 같은 2가지의 용량으로 3주마다 한 번(every 3 weeks, Q3W) 허벅지로 투여되었다.<br>• 부하 용량: 퍼투주맙 1200 mg과 트라스투주맙 600 mg SC<br>• 유지 용량: 퍼투주맙 600 mg과 트라스투주맙 600 mg SC<br>환자는 치료 교차기에서 3번 주기의 투여를 받았다. 치료 지속기에서 환자는 PH FDC SC 또는 P+H IV 중 하나를 선택해 자신에 대해 계획된 18회의 항HER2 치료 주기를 완료하게 되었다<br>대조약<br>퍼제타는 체중에 기반하지 않았으며 다음과 같은 2가지의 용량으로 3주마다 한 번 투여되었다.<br>• 부하 용량: 840 mg IV<br>• 유지 용량: 420 mg IV<br>허셉틴 IV는 체중에 기반했으며 퍼제타 주입과 관찰기를 완료한 뒤 다음과 같은 2가지의 용량으로 3주마다 한 번 투여되었다.<br>• 부하 용량: 8 mg/kg IV<br>• 유지 용량: 6 mg/kg IV<br>환자는 치료 교차기에서 3번 주기의 투여를 받았다. 치료 지속기에서 환자는 PH FDC SC 또는 P+H IV 중 하나를 선택해 자신에 대해 계획된 18회의 항HER2 치료 주기를 완료하게 되었다 |
| 환자보고 결과 | 환자 선호도:<br>대부분의 환자가 P+H IV 투여(13.8%)보다 PH FDC SC 투여(85.0%)를 선호했으며(95% 신뢰구간: 78.5%–90.2%) 선호하는 투여 방법이 없는 환자는 2명(1.3%)에 불과했다. 이러한 선호에 대한 사유 중 가장 흔하게 보고된 것은 “병원 내 입원시간의 단축”과 “투여 시 보다 편안한 느낌”이었다. 대다수의 환자(92.6%)에서 PH FDC SC 투여의 선호 수준이 “매우 강함” 또는 “상당히 강함”에 해당했던 데 비해 P+H IV 투여에 대해 그러한 선호 수준을 표출한 환자는 63.6%에 불과했다. |

| | Arm A<br>P+H IV/PH FDC SC<br>(N=80) | Arm B<br>PH FDC SC/P+H IV<br>(N=80) | All Patients<br>(N=160) |
|---|---|---|---|
| Preferred Method of Administration, n(%) | | | |
| Total number of respondents | 80 | 80 | 160 |
| SC | 70 (87.5%) | 66 (82.5%) | 136 (85.0%) |
| IV | 10 (12.5%) | 12 (15.0%) | 22 (13.8%) |
| No Preference | 0 | 2 (2.5%) | 2 (1.3%) |
| SC Preferred (Exact binomial) | | | |
| n (total) | 70 | 66 | 136 |
| Estimated proportion | 87.50 | 82.50 | 85.00 |
| 95% confidence interval | (78.21, 93.84) | (72.38, 90.09) | (78.51, 90.15) |

| | Arm A P+H IV/PH FDC SC (N=80) | Arm B PH FDC SC/P+H IV (N=80) | All Patients (N=160) |
|---|---|---|---|
| Preferred Method of Administration, n(%) | | | |
| Total number of respondents | 80 | 80 | 160 |
| SC | 70 (87.5%) | 66 (82.5%) | 136 (85.0%) |
| IV | 10 (12.5%) | 12 (15.0%) | 22 (13.8%) |
| No Preference | 0 | 2 (2.5%) | 2 (1.3%) |
| How strong is this preference - SC?, n(%) | | | |
| Total number of respondents | 70 | 66 | 136 |
| Very strong | 48 (68.6%) | 44 (66.7%) | 92 (67.6%) |
| Fairly strong | 17 (24.3%) | 17 (25.8%) | 34 (25.0%) |
| Not very strong | 5 (7.1%) | 5 (7.6%) | 10 (7.4%) |
| Main reasons for the preference - SC, n(%)* | | | |
| Total number of responses | 143 | 139 | 282 |
| Feels less emotionally distressing | 21 (14.7%) | 25 (18.0%) | 46 (16.3%) |
| Requires less time in the clinic | 60 (42.0%) | 59 (42.4%) | 119 (42.2%) |
| Lower level of injection-site pain | 14 (9.8%) | 18 (12.9%) | 32 (11.3%) |
| Feels more comfortable during administration | 41 (28.7%) | 32 (23.0%) | 73 (25.9%) |
| Other reason | 7 (4.9%) | 5 (3.6%) | 12 (4.3%) |
| How strong is this preference - IV?, n(%) | | | |
| Total number of respondents | 10 | 12 | 22 |
| Very strong | 4 (40.0%) | 8 (66.7%) | 12 (54.5%) |
| Fairly strong | 1 (10.0%) | 1 (8.3%) | 2 (9.1%) |
| Not very strong | 5 (50.0%) | 3 (25.0%) | 8 (36.4%) |
| Main reasons for the preference - IV, n(%)* | | | |
| Total number of responses | 17 | 25 | 42 |
| Feels less emotionally distressing | 3 (17.6%) | 4 (16.0%) | 7 (16.7%) |
| Requires less time in the clinic | 1 (5.9%) | 1 (4.0%) | 2 (4.8%) |
| Lower level of injection-site pain | 4 (23.5%) | 7 (28.0%) | 11 (26.2%) |
| Feels more comfortable during administration | 8 (47.1%) | 6 (24.0%) | 14 (33.3%) |
| Other reason | 1 (5.9%) | 7 (28.0%) | 8 (19.0%) |

환자 만족도:

환자 만족도가 환자 선호도 결과를 뒷받침했다. 대다수의 환자(88.1%)가 PH FDC SC 투여에 대해 "매우 만족"했거나 "만족"했던 데 비해 P+H IV 투여에 대해서는 67.5%의 환자만이 그러했다.

| | Arm A P+H IV/PH FDC SC (N=80) | Arm B PH FDC SC/P+H IV (N=80) | All Patients (N=160) |
|---|---|---|---|
| Patient Satisfaction - Question 1 | | | |
| TASQ-IV | | | |
| How satisfied or dissatisfied were you with the IV infusion?, n(%) | | | |
| Very satisfied | 23 (28.8%) | 18 (22.5%) | 41 (25.6%) |
| Satisfied | 37 (46.3%) | 30 (37.5%) | 67 (41.9%) |
| Neither satisfied nor dissatisfied | 17 (21.3%) | 24 (30.0%) | 41 (25.6%) |
| Dissatisfied | 2 (2.5%) | 7 (8.8%) | 9 (5.6%) |
| Very dissatisfied | 1 (1.3%) | 1 (1.3%) | 2 (1.3%) |
| TASQ-SC | | | |
| How satisfied or dissatisfied were you with the SC injection?, n(%) | | | |
| Very satisfied | 41 (51.3%) | 51 (63.8%) | 92 (57.5%) |
| Satisfied | 29 (36.3%) | 20 (25.0%) | 49 (30.6%) |
| Neither satisfied nor dissatisfied | 5 (6.3%) | 2 (2.5%) | 7 (4.4%) |
| Dissatisfied | 1 (1.3%) | 2 (2.5%) | 3 (1.9%) |
| Very dissatisfied | 4 (5.0%) | 3 (3.8%) | 7 (4.4%) |
| Patient did not answer question | 0 | 2 (2.5%) | 2 (1.3%) |

PH FDC SC와 P+H IV 모두에 대한 환자의 경험과 관련해 특이적 질문이 주어졌을 때, 환자들은 PH FDC SC 투여 시 투여 경로가 덜 제한적이고 다른 활동이 가능한 시간이 더 많다는 점을 더 자주 인용했다.

환자의 선택:

치료 지속기에서의 SC 투여 방법에 대한 선택 결과는 환자 선호도와 일치해서, 환자의 86.9%가 치료 지속기 동안 PH FDC SC 투여 방법을 이용해 자신의 치료를 지속하기로 선택했다.

| | Arm A<br>P+H IV/PH FDC SC<br>(N=80) | Arm B<br>PH FDC SC/P+H IV<br>(N=80) | All Patients<br>(N=160) |
|---|---|---|---|
| Patient's Choice of Treatment for the Treatment Continuation Period, n(%) | | | |
| n | 80 | 80 | 160 |
| PH FDC SC | 71 (88.8%) | 68 (85.0%) | 139 (86.9%) |
| P+H IV | 9 (11.3%) | 12 (15.0%) | 21 (13.1%) |

HRQoL:

치료 교차기 동안 치료 관련 증상과 기능 수행, GHS/HRQoL에 관한 EORTC QLQ-C30 설문에 대한 환자의 응답에서 주요 변화는 나타나지 않았다

안전성:

- 본 일차 분석에 대한 임상 자료 마감일 현재, PH FDC SC와 P+H IV는 내약성이 양호했고(실시한 주기의 중앙값: 11주기) PH FDC SC 투여에서 새로운 안전성 실마리 정보는 관찰되지 않았으며 환자가 경험한 이상사례는 P+H IV 및 PH FDC SC에 대한 이전 연구들에서 나타난 것과 궤를 같이했다. P+H IV 제제와 PH FDC SC 제제 간 전환(및 그 반대의 전환)에서 새로 나타나거나 임상적으로 유의미한 안전성 우려는 어느 것도 드러나지 않았다.
- 대다수의 환자가 이상사례를 최소 한 가지 이상 경험했다(144명/166명[90.0%]).
  - 치료 교차기: PH FDC SC 투여에서 75.0%(120명/160명), P+H IV 투여에서 70.6%(113명/160명)
  - 치료 지속기: PH FDC SC 투여에서 51.1%(70명/137명), P+H IV 투여에서 61.9%(13명/21명)
- 보고된 이상사례 중 대다수는 그 강도가 1 또는 2등급 이었다.
  - 치료 교차기 동안 보고된 3등급 이상사례 발생률은 PH FDC SC 투여에서 2.5%(4명/160 명), P+H IV 투여에서 3.8%(6명/160명)
  - 치료 지속기 동안 보고된 3등급 이상사례 발생률은 PH FDC SC 투여에서 2.9%(4명/137명), P+H IV 투여에서 9.5%(2명/21명)
- 대략 절반의 환자가 치료 관련 이상사례를 최소 한 가지 이상 경험했다(79명/166명[49.4%]).
  - 치료 교차기: PH FDC SC 투여에서 36.3%(58명/160명), P+H IV 투여에서 18.8%(30명/160명)
  - 치료 지속기: PH FDC SC 투여에서 19.7%(27명/137명), P+H IV 투여에서 9.5%(2명/21명)
- 중대한 이상사례(serious adverse event, SAE)는 160명 중 10명(6.3%)에게서 보고되었다.
  - 치료 교차기: PH FDC SC 투여에서 1.3%(2명/160명), P+H IV 투여에서 3.8%(6명/160명)
  - 치료 지속기: PH FDC SC 투여에서 2.2%(3명/137명), P+H IV 투여에서 0%
- 심장 관련 이상사례는 160명 중 9명(5.6%)에게서 보고되었다.
  - 치료 교차기: PH FDC SC 투여에서 3.1%(5명/160명), P+H IV 투여에서 1.9%(3명/160명)
  - 치료 지속기: PH FDC SC 투여에서 0.7%(1명/137명), P+H IV 투여에서 0%
- 시험 기간 동안 치명적 이상사례는 보고되지 않았다.
- 시험 치료 중단으로 이어진 이상사례는 160명 중 2명(1.3%)에게서 보고되었다.
  - 치료 교차기: 160명 중 1명(0.6%)이 PH FDC SC 투여 중단으로 이어진 이상사례를 겪었음.
  - 치료 지속기: 21명 중 1명(4.8%)이 P+H IV 투여 중단으로 이어진 이상사례를 겪었음.
- 시험 치료 일시중지로 이어진 이상사례는 160명 중 9명(5.6%)에게서 보고되었다.
  - 치료 교차기: PH FDC SC 투여에서 1.3%(2명/160명), P+H IV 투여에서 1.9%(3명/160명)
  - 치료 지속기: PH FDC SC 투여에서 2.2%(3명/137명), P+H IV 투여에서 4.8%(1명/21명)
- 시험 기간 동안 대략 절반의 환자가 모니터링 대상 이상사례를 최소 한 가지 이상 경험했는데 (89명/160명[55.6%]), 그 중 대다수는 1 또는 2등급 이었다.
  - 아나필락시스와 과민성 사건을 경험한 환자는 160명 중 4명(2.5%)이었는데 모두 PHFDC SC 투여에서 발생했으며 모두 1 또는 2등급 이었음.
  - 투여 관련 반응(administration-related reaction, ARR)을 경험한 환자는 160명 중 52명(32.5%)이었으며 모두 1 또는 2등급 이었음.

| | Arm A P+H IV/PH FDC SC | | Arm B PH FDC SC /P+H IV | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | P+H IV (C1-3) (N=80) | PH FDC SC (C4-6) (N=80) | PH FDC SC (C1-3) (N=80) | P+H IV (C4-6) (N=80) | All Patients (N=160) |
| Total number of patients with at least one AE | 62 (77.5%) | 58 (72.5%) | 62 (77.5%) | 51 (63.8%) | 140 (87.5%) |
| Total number of AEs | 192 | 143 | 196 | 116 | 647 |
| Total number of patients with at least one | | | | | |
| AE with fatal outcome | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Related AE with fatal outcome | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| CTC Grade 3 to 5 AE | 2 (2.5%) | 1 (1.3%) | 3 (3.8%) | 4 (5.0%) | 10 (6.3%) |
| Related CTC Grade 3 to 5 AE | 1 (1.3%) | 0 | 1 (1.3%) | 0 | 2 (1.3%) |
| Cardiac AEs (including LVEF events) | 1 (1.3%) | 2 (2.5%) | 3 (3.8%) | 2 (2.5%) | 8 (5.0%) |
| Serious AE | 1 (1.3%) | 1 (1.3%) | 1 (1.3%) | 5 (6.3%) | 8 (5.0%) |
| Suspected Causal Relationship to Study Medication | | | | | |
| Yes | 17 (21.3%) | 24 (30.0%) | 34 (42.5%) | 13 (16.3%) | 70 (43.8%) |
| No | 59 (73.8%) | 51 (63.8%) | 46 (57.5%) | 47 (58.8%) | 133 (83.1%) |
| Unknown | 1 (1.3%) | 1 (1.3%) | 0 | 0 | 2 (1.3%) |
| AE to monitor | 24 (30.0%) | 21 (26.3%) | 33 (41.3%) | 14 (17.5%) | 76 (47.5%) |
| Anaphylaxis and Hypersensitivity | 0 | 2 (2.5%) | 1 (1.3%) | 0 | 3 (1.9%) |
| NCI-CTCAE Grade ≥ 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Administration Related Reactions | 7 (8.8%) | 14 (17.5%) | 24 (30.0%) | 2 (2.5%) | 45 (28.1%) |
| NCI-CTCAE Grade ≥ 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Cardiac Dysfunction | 2 (2.5%) | 1 (1.3%) | 3 (3.8%) | 3 (3.8%) | 9 (5.6%) |
| NCI-CTCAE Grade ≥ 3 | 1 (1.3%) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6%) |
| Diarrhea Grade ≥ 3 | 0 | 0 | 1 (1.3%) | 0 | 1 (0.6%) |
| NCI-CTCAE Grade≥ 3 | 0 | 0 | 1 (1.3%) | 0 | 1 (0.6%) |
| Rash/Skin Reactions | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mucositis | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Pulmonary Events (ARR) | 18 (22.5%) | 7 (8.8%) | 4 (5.0%) | 7 (8.8%) | 34 (21.3%) |
| NCI-CTCAE Grade ≥ 3 | 0 | 0 | 1 (1.3%) | 0 | 1 (0.6%) |
| Pregnancy and Neonatal Related | 0 | 0 | 1 (1.3%) | 0 | 1 (0.6%) |
| NCI-CTCAE Grade ≥ 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Interstitial Lung Disease (ILD) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Neutropenia/Febrile Neutropenia | 4 (5.0%) | 1 (1.3%) | 2 (2.5%) | 4 (5.0%) | 10 (6.3%) |
| NCI-CTCAE Grade≥ 3 | 1 (1.3%) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6%) |
| Local infusion site reaction | 1 (1.3%) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6%) |
| Systemic infusion reaction | 5 (6.3%) | 0 | 0 | 1 (1.3%) | 6 (3.8%) |
| Local injection site reaction | 0 | 12 (15.0%) | 24 (30.0%) | 0 | 36 (22.5%) |
| Systemic injection reaction | 0 | 2 (2.5%) | 1 (1.3%) | 0 | 3 (1.9%) |
| AE leading to any study treatment discontinuation | 0 | 1 (1.3%) | 0 | 0 | 1 (0.6%) |
| AE leading to PH FDC SC disc. | 0 | 1 (1.3%) | 0 | 0 | 1 (0.6%) |
| AE leading to Perjeta IV disc. | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| AE leading to Herceptin IV disc. | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| AE leading to any study treatment interruption or dose reduction | 1 (1.3%) | 0 | 2 (2.5%) | 2 (2.5%) | 5 (3.1%) |

결론

- PHranceSCa 연구의 일차 분석 결과는 대부분의 환자가 P+H IV 투여(13.8%)보다 PH FDC SC 투여(85.0%)를 선호했고 선호하는 투여 방법이 없는 환자는 2명(1.3%)에 불과했다. PH FDC SC를 선호한 사유 중 가장 흔하게 보고된 것은 “병원 내 입원시간의 단축”과 “투여시 보다 편안한 느낌”이었다.
- 환자 선호도는 대다수의 환자(88.1%)가 PH FDC SC 투여에 대해 “매우 만족”했거나 “만족”한 것으로 나타난 환자 만족도를 통해 뒷받침되었으며 환자 중 86.9%가 치료 지속기 동안 PH FDC SC투여 방법을 이용해 자신의 치료를 지속하기로 선택한 결과를 통해 추가로 지지되었다.
- 또한 HCP 역시, 환자들이 PH FDC SC 투여를 선호했고 PH FDC SC 투여 시 조제 및 투여 시간뿐만 아니라 환자가 치료실에서 소요하는 전체 시간이 절약되었으며 P+H IV 투여에 비해 필요한 재원이 더 적었다고 표시했다.
- 전반적 안전성 프로파일은 PH FDC SC의 양호한 내약성을 나타냈다. 새로운 안전성 실마리정보는 관찰되지 않았으며 환자가 경험한 이상사례는 P+H IV 투여 방법이 이용된 이전 연구들에서 나타난 것과

| |
|---|
| 궤를 같이했다. 치료제 투여 경로 간 이상사례의 차이는 모두 1 또는 2등급의 국소 주사 부위 반응에 의한 것이었는데 이는 SC 주사와 IV 투여의 투여 방법 간 차이로 인해 예상되던 것이었으며, IV 투여에서는 국소 주입 부위 반응이 보고된 바 없었다.<br>• P+H IV와 PH FDC 간 전환이나 그 반대의 전환은 환자에서 내약성이 양호했으며 새로 나타나거나 임상적으로 유의미한 안전성 우려는 어느 것도 드러나지 않았다. |

### 6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당사항 없음

### 6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

### 6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 정맥투여와 피하투여의 약동학적 비교를 통해 퍼제타의 SC용량을 600mg으로 설정하였다.
- 트라스투주맙과 퍼제타를 SC로 동시 투여가능한 제제(FDC)와 정맥투여 제제와의 약동학적, 유효성 및 안전성 평가를 수행하였다.
  - 일차평가변수로 설정한 $C_{trough}$는 수용체의 표적 포화도를 확인할 수 있는 지표라고 판단되므로 $C_{trough}$ 비열등성 입증은 유효성 입증 근거로 타당하다고 판단된다.
  - PH FDC SC 투여 시 퍼투주맙 노출(즉 제7주기 $C_{trough}$)은 퍼투주맙 부하 용량 840 mg 및 유지 용량 420 mg IV 투여 시 퍼투주맙 노출 대비 비열등하였으며, 트라스투주맙의 부하 용량 600 mg과 유지 용량 600 mg SC 투여에 따른 트라스투주맙 노출(즉 제7주기 $C_{trough}$)은 각각 트라스투주맙 부하 용량 8 mg/kg 및 유지 용량 6 mg/kg IV 투여시 트라스투주맙 노출 대비 비열등하였다.
  - 이차 유효성 평가결과, tpCR비율이 P+H IV군에서 59.5%(95% CI: 53.18, 65.64), PH FDC SC군에서 59.7%(95% CI: 53.28, 65.84)로 그로 인한 차이는 0.15%(95% CI: -8.67 ~ 8.97) 였다.

### 6.5.7. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 전체적으로, 제III상 임상시험 FeDeriCa에서 도출된, 화학요법과의 병합요법으로 투여한 PH FDC SC에 대한 안전성 자료는 HER2 양성 유방암 임상시험에서 허셉틴 및 화학요법과의 병합요법으로 투여한 퍼제타에 대해 알려진 안전성 프로파일과 일치하며 새롭거나 예상하지 못한 독성은 관찰되지 않았다.
- FeDeriCa 임상시험에서 도출된 안전성 결과는 제I상 임상시험 BO30185(파트 2 코호트 C)에서 도출된 자료와도 일치했는데 이 연구에서는 환자에게 실시했던 PH FDC SC 단회 주사가 일반적으로 안전하고 내약성이 양호했다

### 6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

### 6.7. 임상에 대한 심사자의견

- HER2 양성 조기 유방암 환자를 대상으로 한 치료적 확증 임상시험(WO40324)에서 이 약의 피하 투여 시 노출도(7주기의 혈중최소 농도)와 트라스투주맙 및 퍼투주맙의 정맥투여시 노출도(7주기의 혈중최소 농도)를 비교한 결과, 약동학적 비열등함을 입증하였다. 주요 이상반응의 발생 빈도, 양상 및 중증도는 기 허가된 트라스투주맙 및 퍼투주맙의 안전성 프로파일과 유사하였다.
- 환자 선호도 및 만족도 평가를 위해 HER2 양성 조기 유방암 환자를 대상으로 퍼투주맙 및 트라스투

주맙의 정맥투여와 이 약을 교차 투여하여 비교한 결과, 85%의 환자들이 이 약을 선호하였으며, 교차 투여시 안전성 결과는 유사하였다.

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- FDA 허가 PHESGO (2020.6.29.)

PHESGO is a combination of pertuzumab and trastuzumab, HER2/neu receptor antagonists, and hyaluronidase, an endoglycosidase, indicated for:

- Use in combination with chemotherapy as:

o neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive, locally advanced, inflammatory, or early stage breast cancer (either greater than 2 cm in diameter or node positive) as part of a complete treatment regimen for early breast cancer. (1.1)

o adjuvant treatment of patients with HER2-positive early breast cancer at high risk of recurrence (1.1)

Use in combination with docetaxel for treatment of patients with HER2positive metastatic breast cancer (MBC) who have not received prior anti-HER2 therapy or chemotherapy for metastatic disease

- EMA 허가 PHESGO (2021.01.13.)

Early breast cancer (EBC)

Phesgo is indicated for use in combination with chemotherapy in:

- the neoadjuvant treatment of adult patients with HER2-positive, locally advanced, inflammatory, or early stage breast cancer at high risk of recurrence (see section 5.1)
- the adjuvant treatment of adult patients with HER2-positive early breast cancer at high risk of recurrence (see section 5.1)

Metastatic breast cancer (MBC)

Phesgo is indicated for use in combination with docetaxel in adult patients with HER2-positive metastatic or locally recurrent unresectable breast cancer, who have not received previous anti-HER2 therapy or chemotherapy for their metastatic disease.

## 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 퍼제타주와 비교자료 제출

〈붙임 3〉 위해성 관리 계획 검토서

□ 품목 개요

| 회사명 | (주)한국로슈 | 허가일 | 2021.9. 6. |
|---|---|---|---|
| 제품명 | 페스코피하주사600/600밀리그램 페스코피하주사1200/600밀리그램(퍼투주맙/트라스투주맙) | 위해성관리계획 번호 (버전, 날짜) | ver 3.3 |
| 주성분 및 함량 | 1 바이알(10mL) 중 퍼투주맙 600밀리그램, 트라스투주맙 600밀리그램<br>1 바이알(15mL) 중 퍼투주맙 1200밀리그램, 트라스투주맙 600밀리그램 | | |
| 효능·효과 | ○ 전이성 유방암<br>- 전이성 질환에 대해 항-HER2 치료 또는 화학요법 치료를 받은 적이 없는, HER2 양성 환자로서 전이성 또는 절제 불가능한 국소 재발성 유방암 환자에게 도세탁셀과 병용투여<br><br>○ 조기 유방암<br>- 국소진행성, 염증성 또는 초기 단계(지름 2㎝ 초과)인 HER2 양성 유방암 환자의 수술 전 보조요법으로서 화학요법과 병용투여<br>- 재발 위험이 높은 HER2 양성 조기 유방암 환자의 수술 후 보조요법으로서 화학요법과 병용투여 | | |

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

| 안전성 검토항목 | 의약품 감시계획 | 위해성 완화 조치방법* |
|---|---|---|
| **1. 중요한 규명된 위해성** | | |
| 주입관련반응 | • 일반적 의약품 감시활동<br>:안전성 보고의 신속보고, 정기적인 최신 안전성 정보보고, 실마리 정보 분석 등 안전성 평가 또는 유익성 및 위해성 평가<br>• 추가적인 의약품 감시 활동<br>- 사용성적조사(ML42494) | **• 일반적인 위해성 완화 조치:**<br>-첨부분서(안) (경고 포함)<br><br>**• 추가적인 위해성 완화 조치**<br>- 전문가용 설명자료<br>- 환자용 사용설명서 |
| 울혈성 심부전 / 좌심실 기능부전 | | |
| **2. 중요한 잠재적 위해성** | | |
| 양수과소증 | • 일반적 의약품 감시활동<br>:안전성 보고의 신속보고, 정기적인 최신 안전성 정보보고, 실마리 정보 분석 등 안전성 평가 또는 유익성 및 위해성 평가<br>• 추가적인 의약품 감시 활동<br>- 사용성적조사(ML42494)<br>- 양수과소증에 대한 국내 추가 설 | **• 일반적인 위해성 완화 조치:**<br>-첨부분서(안) (경고 포함) |
| 면역원성으로 인한 효과 부족 | | |

| | | |
|---|---|---|
| | 문조사 | |
| 의약품 사용 과오 | • 일반적 의약품 감시활동<br>: 안전성 보고의 신속보고, 정기적인 최신 안전성 정보보고, 실마리 정보 분석 등 안전성 평가 또는 유익성 및 위해성 평가<br>• 추가적인 의약품 감시 활동<br>- 사용성적조사(ML42494) | **• 일반적인 위해성 완화 조치:**<br>-첨부분서(안) (경고 포함) |
| 폐이상사례 | | |
| **3. 중요한 부족정보** | | |
| 없음 | 없음 | 없음 |