안전성·유효성 심사결과

(□최초, ■변경)

2014년 9월 30일

담당자	연구관	과 장
김영은	정지원	최영주

① 회 사 명	㈜한국로슈	② 문서번호	접수번호: 20140088260 접수일자: 2014.05.16.
③ 제 품 명	퍼제타주 (퍼투주맙)	④ 구분	전문의약품, 수입, 항악성종양제 (분류번호 : 421)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1 밀리리터 중 퍼투주맙(별규) 30 밀리그램		
⑥ 성 상	무색 또는 연한 갈색액이 충전된 바이알 주사제		
⑦ 신청효능·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 도세탁셀 및 허셉틴과 병용투여 ●유방암의 수술 전 보조요법(Neoadjuvant) 치료 플루오로우라실, 에피루비신과 싸이클로포스파마이드(FEC) 혹은 카보플라틴을 포함하는 치료 요법으로써, HER2 양성, 국소진행성, 염증성 혹은 초기 단계 유방암(지름 2㎝ 초과) 환자의 수술전 보조요법 치료로써 허셉틴 및 도세탁셀과 병용투여		
⑧ 신청용법·용량	이 약은 제한된 의사 처방에 따라, 항암제 주사요법에 경험이 있는 의사의 감독 하에 시작되어야 한다. 소생술이 즉시 가능한 환경에서 아나필락시스를 처치할 수 있는 전문의료인에 의해 이 약이 투약 되어야한다. 이 약은 검증된 방법으로 측정된 IHC 3+ 및/또는 ISH>2.0 비율로 정의된 HER2 양성 종양 환자에게 투여해야 한다. ● 허셉틴, 도세탁셀과 병용투여하는 이 약의 용량 전이성 유방암 이 약의 초기용량으로 840mg을 60분간 정맥주입하고, 이후 매 3주마다 유		

	지용량으로 420mg을 30-60분에 걸쳐 정맥주입한다. 허셉틴은 초기용량으로 8mg/kg을 정맥주입하고, 이후 매 3주마다 유지용량으로 6mg/kg을 정맥 주입한다. 도세탁셀은 초기용량으로 75mg/m2을 3주 주기로 투여한다. 초기용량 투여시 내약성이 우수한 경우에는 도세탁셀의 용량을 100mg/m2까지 점차적으로 증량할 수 있다. 약물을 순서대로 투약해야 하며, 이 약과 허셉틴은 임의의 순서대로 투약할 수 있다. 도세탁셀을 투여 받는 환자의 경우에는, 이 약과 허셉틴 투여 후에 도세탁셀을 투여한다. 이 약의 주입 후, 허셉틴 또는 도세탁셀 주입 시작 전에는 30-60분간의 관찰시간을 갖는 것이 권장된다. 질병의 진행이나 조절할 수 없는 독성이 발생할 때까지 이 약을 계속 투여할 수 있다. 유방암의 수술 전 보조요법(Neoadjuvant) 치료 다음의 요법중 하나로써 이 약과, 허셉틴, 도세탁셀을 '전이성 유방암' 용법 용량과 동일하게 투여한다. · 플루오로우라실, 에피루비신과 싸이클로포스파마이드(FEC)요법 후 3주기 동안투여 · 4주기 동안 투여 후 플루오로우라실, 에피루비신과 싸이클로포스파마이드(FEC)요법 투여 · 카보플라틴과 함께 6주기 동안 투여(75mg/m2을 넘는 도세탁셀 용량 투여는 권장하지 않음) 안트라싸이클린과 이 약의 병용 투여를 권장할만한 충분한 자료는 없다. 선택한 요법에 따라 3주기에서 6주기까지 이 약을 투여할 수 있다. ● 투약일이 지났거나 투약을 놓친 경우 만약 연속 투약일 간격이 6주 미만인 경우에는, 계획된 주기까지 기다리지 말고 가능한 한 빨리 420mg 용량으로 투여 받아야 한다. 만약 연속 투약일 간격이 6주 이상인 경우에는, 다시 초회용량 840mg을 60분간 정맥주입하고, 이후 매 3주마다 420mg을 30-60분에 걸쳐 정맥주입한다. ● 용량조절 이 약은 용량 조절이 필요하지 않다. 화학요법으로 인한 가역적 골수억제 기간 동안 치료를 지속할 수 있지만, 이

	기간에는 호중구감소증 합병증에 대하여 면밀히 모니터링해야 한다. 도세탁셀과 다른 화학요법제의 용량조절은 해당 제품의 허가사항에 따른다. 허셉틴에 대해서는 감량이 권장되지 않으며, 허셉틴의 허가사항에 따른다. 허셉틴 투여를 중단한 경우에는, 이 약의 투여를 중단해야 한다. *전이성 요법에서* 도세탁셀 투여를 중단한 경우에는, 질병의 진행이나 조절할 수 없는 독성이 발생할 때까지 허셉틴과 이 약의 투여를 지속할 수 있다. ● 과민반응/아나필락시스 만약 환자가 중대한 과민반응을 경험하면, 즉시 투여를 중지한다. ● 좌심실 기능부전 아래의 경우에는, 허셉틴 및 이 약의 투여를 적어도 3주간 보류한다: - 울혈성 심부전을 연상시키는 증상 및 징후 (증후성 심부전이 확진된 경우에는 이 약의 투여를 중단해야 한다.) - 좌심실 박출율(LVEF)이 40% 미만으로 감소한 경우. - 투여 전 수치보다 10% 초과 감소하여 LVEF가 40-45% 이거나 그 미만인 경우. LVEF 수치가 45%를 초과하여 회복하거나, 치료전 수치 보다 10% 미만으로 감소하여 40-45%로 회복한 경우에는 허셉틴 및 이 약의 투여를 재개할 수 있다. 약 3주 내로 반복 평가를 한 후 LVEF가 개선되지 않거나 더 감소한 경우에는, 환자에 대한 유익성이 위험성을 상회하지 않는 한 허셉틴 및 이 약의 투여 중단을 심각하게 고려해야 한다. ● 주입관련반응 주입관련반응이 발생한 경우에는 주입 속도를 줄이거나 휴약해야 하며, 증상이 경감되면 주입을 재개할 수 있다. 산소, 베타-작용제, 항히스타민, 신속정맥주입액 또는 해열제를 포함하는 치료가 증상을 완화하는 데 도움이 될 수 있다. NCI-CTCAE 4등급 반응(아나필락시스), 기관지연축 또는 급성호흡곤란증후군이 발생한 경우에는 즉시 투약을 중단해야 한다. ● 주입방법 이 약은 정맥 주입하며, 급속정맥주입(intravenous push or bolus)으로 투여해서는 안 된다. 초회용량은 60분간 주입하고, 초회주입 시 내약성이 우수한 경우에는 이후 투여부터 30-60분에 걸쳐 투여한다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	전과 동일

⑩ 기원 및 개발경위	효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항 변경
⑪ 약리작용기전	HER2에 결합하여 HER2와 HER계열의 다른 수용체(HER1, HER3, HER4)와의 이질이합체화를 저해
⑫ 국내외 사용현황	품목허가 : 2013.05.29
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2013-193호, 2013.07.05.) 제6조, 제23조 제1항 [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품
⑭ 검토결과	시정적합
붙임 1. 시정사항 2. 안전성·유효성 검토 요약 보고서	

(붙임 1) 시정사항 - 퍼제타주(퍼투주맙), ㈜한국로슈

□ 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 도세탁셀 및 허셉틴과 병용투여

● 유방암의 수술 전 보조요법(Neoadjuvant)

국소진행성, 염증성 또는 초기 단계(지름 2㎝ 초과)인 HER2 양성 유방암 환자의 수술 전 보조요법으로서 플루오로우라실, 에피루비신과 싸이클로포스파마이드(FEC) 또는 카보플라틴을 포함하는 치료 요법의 일환으로 이 약과 허셉틴 및 도세탁셀을 병용투여

□ 용법·용량

이 약은 제한된 의사 처방에 따라, 항암제 주사요법에 경험이 있는 의사의 감독 하에 시작되어야 한다. 소생술이 즉시 가능한 환경에서 아나필락시스를 처치할 수 있는 전문의료인에 의해 이 약이 투약되어야한다.

이 약은 검증된 방법으로 측정된 IHC 3+ 및/또는 ISH>2.0 비율로 정의된 HER2 양성 종양 환자에게 투여해야 한다.

● 허셉틴, 도세탁셀과 병용투여하는 이 약의 용량

전이성 유방암

이 약의 초기용량으로 840mg을 60분간 정맥주입하고, 이후 매 3주마다 유지용량으로 420mg을 30-60분에 걸쳐 정맥주입한다.

허셉틴은 초기용량으로 8 mg/kg을 정맥주입하고, 이후 매 3주마다 유지용량으로 6 mg/kg을 정맥주입한다.

도세탁셀은 초기용량으로 75 mg/m^2을 3주 주기로 투여한다. 초기용량 투여 시 내약성이 우수한 경우에는 도세탁셀의 용량을 100 mg/m^2까지 점차적으로 증량할 수 있다.

약물을 순서대로 투약해야 하며, 이 약과 허셉틴은 임의의 순서대로 투약할 수 있다. 도세탁셀을 투여받는 환자의 경우에는, 이 약과 허셉틴 투여 후에 도세탁셀을 투여한다. 이 약의 주입 후, 허셉틴 또는 도세탁셀 주입 시작 전에는 30-60분간의 관찰시간을 갖는 것이 권장된다.

질병의 진행이나 조절할 수 없는 독성이 발생할 때까지 이 약을 계속 투여할 수 있다.

유방암의 수술 전 보조요법(Neoadjuvant)

다음의 요법 중 하나로서 이 약과, 허셉틴, 도세탁셀을 '전이성 유방암' 용법 용량과 동일하게 투여한다.

· 플루오로우라실, 에피루비신과 싸이클로포스파마이드(FEC) 요법 후 3주기 동안투여

· 4주기 동안 투여 후 플루오로우라실, 에피루비신과 싸이클로포스파마이드(FEC) 요법 투여

· 카보플라틴과 함께 6주기 동안 투여(75mg/m^2을 넘는 도세탁셀 용량 투여는 권장하지 않음)

안트라싸이클린과 이 약의 병용 투여를 권장할만한 충분한 자료는 없다.

선택한 요법에 따라 3주기에서 6주기까지 이 약을 투여할 수 있다.

● 투약일이 지났거나 투약을 놓친 경우

만약 연속 투약일 간격이 6주 미만인 경우에는, 계획된 주기까지 기다리지 말고 가능한 한 빨리 420mg 용량으로 투여 하여야 한다.

만약 연속 투약일 간격이 6주 이상인 경우에는, 다시 초회용량 840mg을 60분간 정맥주입하고, 이후 매 3주마다 420mg을 30-60분에 걸쳐 정맥주입한다.

● 용량조절

이 약은 용량 조절이 필요하지 않다.

화학요법으로 인한 가역적 골수억제 기간 동안 치료를 지속할 수 있지만, 이 기간에는 호중구감소증 합병증에 대하여 면밀히 모니터링해야 한다. 도세탁셀과 다른 화학요법제의 용량조절은 해당 제품의 허가사항에 따른다.

허셉틴에 대해서는 감량이 권장되지 않으며, 허셉틴의 허가사항에 따른다.

허셉틴 투여를 중단한 경우에는, 이 약의 투여를 중단해야 한다. 전이성 요법에서 도세탁셀 투여를 중단한 경우에는, 질병의 진행이나 조절할 수 없는 독성이 발생할 때까지 허셉틴과 이 약의 투여를 지속할 수 있다.

● 과민반응/아나필락시스

만약 환자가 중대한 과민반응을 경험하면, 즉시 투여를 중지한다.

● 좌심실 기능부전

아래의 경우에는, 허셉틴 및 이 약의 투여를 적어도 3주간 보류한다.

- 울혈성 심부전을 연상시키는 증상 및 징후 (증후성 심부전이 확진된 경우에는 이 약의 투여를 중단해야 한다.)
- 좌심실 박출률(LVEF)이 40% 미만으로 감소한 경우
- 투여 전 수치보다 10% 초과 감소하여 LVEF가 40-45% 이거나 그 미만인 경우

LVEF 수치가 45%를 초과하여 회복하거나, 치료전 수치 보다 10% 미만으로 감소하여 40-45%로 회복한 경우에는 허셉틴 및 이 약의 투여를 재개할 수 있다.

약 3주 내로 반복 평가를 한 후 LVEF가 개선되지 않거나 더 감소한 경우에는, 환자에 대한 유익성이 위험성을 상회하지 않는 한 허셉틴 및 이 약의 투여 중단을 심각하게 고려해야 한다.

● 주입관련반응

주입관련반응이 발생한 경우에는 주입 속도를 줄이거나 휴약해야 하며, 증상이 경감되면 주입을 재개할 수 있다. 산소, 베타-작용제, 항히스타민, 신속 정맥주입액 또는 해열제를 포함하는 치료가 증상을 완화하는 데 도움이 될 수 있다. NCI-CTCAE 4등급 반응(아나필락시스), 기관지연축 또는 급성호흡곤란증후군이 발생한 경우에는 즉시 투약을 중단해야 한다.

● 주입방법

이 약은 정맥 주입하며, 급속정맥주입(intravenous push or bolus)으로 투여해서는 안 된다. 초회용량은

60분간 주입하고, 초회주입 시 내약성이 우수한 경우에는 이후 투여부터 30-60분에 걸쳐 투여한다.

□ 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. 전이성 유방암환자에 대한 주요 3상 임상시험(CLEOPATRA)에서, 이 약, 허셉틴, 도세탁셀 병용요법은 위약군과 비교하여 증후성 좌심실 기능부전(LVSD, left ventricular systolic dysfunction)의 발생 증가 또는 LVEF의 발생 감소와 연관성은 없었다. 그러나, 이전에 안트라싸이클린계 약물을 투여 받았거나, 가슴 부위에 방사선요법을 받은 시험대상자는 LVEF 감소 위험이 높을 수 있다.

② 수술 전 보조요법 치료 환자(NEOSPHERE)에서 허셉틴과 도세탁셀을 투여한 군보다 허셉틴과 도세탁셀에 이 약을 투여한 군에서 좌심실 기능부전의 발생률이 더 높았다. 허셉틴, 도세탁셀과 함께 이 약을 병용 투여한 군에서 좌심실박출률 감소 발생률이 증가하였다. 모든 환자에서 좌심실박출률은 50% 이상으로 회복되었다.

③ 다음의 환자들은 이 약에 대한 연구가 실시되지 않았다. 치료 전 좌심실박출률 수치가 50% 미만인 환자, 울혈성 심부전(CHF) 병력이 있는 환자, 이전에 수술 후 보조요법(adjuvant therapy)으로 허셉틴을 투여한 기간에 좌심실박출률이 50% 미만으로 감소한 환자, 조절되지 않는 고혈압이 있는 환자, 최근 심근경색증이 발병한 환자, 치료가 필요한 중대한 심장부정맥이 있는 환자, 이전에 독소루비신 360mg/m^2 또는 이와 동등한 안트라싸이클린 노출이 누적된 환자와 같이 좌심실 기능에 장애가 있는 상태를 포함한다.

④ 이 약 투여 전에 좌심실박출률을 평가하고, 치료기간 동안 정상범위의 좌심실박출률을 지키기 위하여 정기적 간격(예. 전이성 요법에서 매 3개월 마다, 수술 전 보조요법에서 매 6주 마다)으로 좌심실박출률을 평가한다. 좌심실박출률이 40% 미만이거나, 투여 전 수치보다 10% 초과 감소하여 좌심실박출률이 40-45%인 경우에는, 허셉틴과 이 약의 투여를 보류하고 약 3주 이내에 좌심실박출률을 반복 평가해야 한다. 좌심실박출률이 개선되지 않거나 더 감소한 경우에는, 환자에 대한 유익성이 위험성을 상회하지 않는 한 허셉틴 및 이 약의 투여 중단을 심각하게 고려해야 한다.

2) 주입관련반응

① 이 약은 주입관련 과민반응과 연관성이 있다. 이 약의 초회용량은 주입시간 및 주입 후 60분간, 유지용량은 주입시간 및 주입 후 30분간 환자를 면밀하게 관찰한다. 주입관련반응이 발생한 경우에는, 주입 속도를 줄이거나 휴약해야 하며, 적절한 처치를 해야 한다. 증상 및 증후가 완전하게 개선될 때까지 환자를 면밀하게 모니터하고 평가해야 한다. 중증 주입반응이 발생한 경우에는 이 약의 투여를 영구 중단해야 한다. 반응의 중증도 및 이상반응에 따라 투여한 치료법을 기반으로 임상적 평가를 해야 한다.

3) 발열성 호중구감소증

① 주요 임상시험(CLEOPATRA)에서 이 약, 허셉틴, 도세탁셀을 병용 투여한 환자는 위약, 허셉틴, 도세탁셀을 투여한 환자와 비교하여 특히 치료 첫 3주기 동안 발열성 호중구감소증의 위험이 증가하였다. 가장 적은 호중구 수는 이 약 투여 환자와 위약 투여 환자 간에 유사하였으나, 이 약 투여 환자에서 발열성 호중구감소증의 발생 빈도가 높은 것은 해당 환자에서 점막염 및 설사의 빈도가 높은 것과 연관될 수 있다. 점막염 및 설사에 대한 대증치료가 고려되어야 한다. ~~주요 임상시험(CLEOPATRA)에서,~~ 도세탁셀 투여 중단 후에는 발열성 호중구감소증이 보고되지 않았다.

4) 과민반응/아나필락시스

① 과민반응에 대해 환자를 면밀히 관찰한다. 아나필락시스를 포함한 중증의 과민반응이 이 약을 투여한 임상시험에서 관찰되었다. 응급장치뿐만 아니라, 이러한 반응을 치료하기 위한 약물 처치가 즉시 투입 가능해야 한다. 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 알려진 환자에게 이 약을 투여하지 않는다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 중증의 과민반응이 알려진 환자.

3. 이상반응

1) 안전성 프로필 요약

- 주요 3상(CLEOPATRA), 1상, 2상 임상시험에서 1600명 이상의 다양한 암종을 가진 시험대상자를 대상으로 다른 항암제와 이 약 병용요법의 안전성을 평가하였다. 비록 발생률 및 가장 흔한 이상반응은 이 약 단독요법 또는 병용요법 여부에 따라 다양하였으나, 대체로 CLEOPATRA 임상시험에서 관찰된 이 약의 안전성은 1상 및 2상 임상시험과 일관되게 나타났다.
- 주요 임상시험(CLEOPATRA)에서, 407명의 시험대상자가 허셉틴 및 도세탁셀과 병용하여 이 약을 1회 이상 투여 받았다. 이 약, 허셉틴, 도세탁셀 병용요법에서 가장 흔하게 보고된 이상반응(>50%)은 설사, 탈모, 호중구감소증이었다. 가장 흔하게 보고된 NCI-CTCAE(버전3) 3-4등급 이상반응(>10%)은 호중구감소증, 발열성 호중구감소증, 백혈구감소증이었다. 치료와 연관된 사망은 이 약 투여군에서 1.2%, 위약 투여군에서 1.5%였으며, 주로 발열성 호중구감소증 및/또는 감염 때문이었다. 주요 임상시험(CLEOPATRA) 에서 추적조사 1년 후, 좌심실 기능부전이 10% 미만으로 발생하였다(이 약 투여군에서 5.4%, 위약 투여군에서 8.6%로 나타났으며, 이 약 투여군에서 1.2%, 위약 투여군에서 3.3% 발생한 증후성 좌심실 기능부전을 포함하였다).

2) 이상반응 요약 - 전이성 유방암

- 표1에 게시된 이상반응은 주요 임상시험(CELOPATRA)에서, 이 약+허셉틴+도세탁셀 병용요법 투여 시 보고된 이상반응이다. 이 약은 허셉틴 및 도세탁셀과 병용 투여하므로, 특정 약물과 이상반응에 대한 인과관계를 확인하기 어렵다.
- 주요 3상(CLEOPATRA) 임상시험의 추가적인 추적기간(평균 전체 추적기간 30개월)에서 이 약의 안전성 프로파일은 변하지 않았다.
- 치료와 연관된 이상반응(ADR)을 MedDRA 신체기관 분류(SOC) 및 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

  매우 흔함(1/10 이상),
  흔함(1/100 이상 1/10 미만),
  흔하지 않음(1/1000 이상 1/100 미만),
  드묾(1/10000 이상 1/1000 미만),
  매우 드묾(1/10000 미만),
  불명(가능한 데이터에서 산출할 수 없음)
- 각 빈도 그룹 및 SOC 내에서, 이상반응(ADR)은 중증도가 감소되는 순서로 나열하였다.

표1. CLEOPATRA 임상시험에서, 임상적 연관성이 있는 이상반응 요약**

신체기관	매우 흔함	흔함	흔하지 않음
감염	상기도감염 비인두염	손발톱주위염	
혈액 및 림프계	발열성 호중구감소증* 호중구감소증 백혈구감소증 빈혈		
면역계	과민반응/ 아나필락시스반응° 주입관련반응/사이토카인유리증후군°°		
대사 및 영양	식욕 감퇴+		
정신계	불면증		
신경계	말초신경병증 말초감각 신경병증 두통 어지러움 미각이상		
눈의 이상	눈물 증가		
심장		좌심실 기능부전+ (울혈성심부전 포함)	
호흡기, 흉곽 및 종격동	호흡곤란+ 기침+	흉막삼출	간질성 폐질환
위장관계	설사+ 구토+ 구내염+ 구역+ 변비+ 소화불량+		
피부 및 피하조직	탈모 발진 손발톱 이상 소양증 피부건조		
근골격계 및 결합조직	근육통 관절통		
전신 및 투여부위	점막염/점막 염증 통증+ 부종+ 발열+ 피로+ 쇠약증+	오한	

*표시는 치명적 결과와 연관되어 보고된 이상반응이다.

**수술 전 보조요법 치료 임상시험인 NEOSPHERE와 TRYPHAENA에서 이 약을 투여한 군의 이상반응 프로파일 및 빈도와 일치하였다.

+표시는 매우 흔한 이상반응(이 약 단독투여 환자에서 10% 이상 보고됨)이다. 발열성 호중구감소증, 호중구감소증, 백혈구감소증, 눈물증가, 간질성 폐질환, 손발톱주위염, 탈모를 제외한 이 표의 모든 이상반응이 이 약의 단독요법 연구에 참여한 환자의 적어도 1%에서 보고되었으나, 연구자가 이 약과 연관된 것으로 판단하지 않은 이상반응이다.

O 과민반응/아나필락시스 반응은 용어 그룹에 기인하였다.

OO 주입관련반응/사이토카인 유리 증후군은 주입 중에 발생하거나 주입 당일에 발생한 과민반응, 아나필락시스 반응, 급성 주입반응 또는 사이토카인 방출 증후군으로 보고된 경우로 정의하였다.

- 도세탁셀 투여를 중단한 후, 이 약과 허셉틴을 병용투여 받은 환자에서 보고된 이상반응 : 주요 임상시험(CLEOPATRA)에서, 도세탁셀 투여를 중단한 후 이상반응이 더 적은 빈도로 보고되었다. 도세탁셀 투여 중단 후, 이 약과 허셉틴 병용투여군에서 설사(19.1%), 상기도감염(12.8%), 발진(11.7%), 두통(11.4%), 피로(11.1%)를 제외하고 모든 이상반응이 10% 이하의 빈도로 발생하였다.
- 주요 임상시험(CLEOPATRA)에서, 아시아인의 경우 도세탁셀 용량을 100 mg/m^{2}으로 증량한 시험대상자는 적었다(이 약 투여군 1%, 위약 투여군 4%).

3) 이상반응 요약 - 수술 전 보조요법 치료

① NEOSPHERE 임상시험에서 허셉틴, 도세탁셀과 이 약을 병용 투여하였을 때 가장 흔한 이상반응(50% 이상)은 탈모와 호중구감소증이었다. 가장 흔한 NCI-CTCAE(버전3) 3-4등급 이상반응(10% 이상)은 호중구감소증이었다.

② TRYPHAENA 임상시험에서 플루오로우라실, 에피루비신과 싸이클로포스파마이드(FEC) 3주기 투여 후 허셉틴, 도세탁셀과 이 약을 3주기 동안 병용 투여하였을 때 가장 흔한 이상반응(50% 이상)은 설사, 구역, 탈모였다. 가장 흔한 NCI-CTCAE(버전3) 3-4등급 이상반응(10% 이상)은 호중구감소증과 백혈구감소증이었다. 마찬가지로, 이 약을 6주기 동안 도세탁셀, 카보플라틴, 허셉틴(TCH)과 병용 투여하였을 때 가장 흔한 이상반응(50% 이상)은 설사와 탈모였다. 가장 흔한 NCI-CTCAE(버전3) 3-4등급 이상반응(10% 이상)은 호중구감소증과 발열성 호중구감소증, 빈혈, 백혈구감소증과 설사였다.

4) 기타 선택된 이상반응

① 좌심실 기능부전

- 주요 임상시험(CLEOPATRA)에서, 치료 중 좌심실 기능부전의 발생률은 이 약을 투여한 군보다 위약을 투여한 군에서 더 높았다(각각 8.3%와 4.4%). 증후성 좌심실 수축 기능부전(울혈성심부전)의 발생률도 이 약을 투여한 그룹에서 더 낮았다(위약 투여군 1.8%, 이 약 투여군 1.0%).
- NEOSPHERE 임상시험에서 좌심실 기능부전의 발생률(전체적인 치료 기간 동안)은 허셉틴, 도세탁셀을 투여한 군(1.9%)보다 이 약을 투여한 군(4.2%)에서 더 높았다. 이 약과 허셉틴을 투여한 군에서 좌심실 수축 기능부전이 한 건 보고되었다.
- TRYPHAENA 임상시험에서 좌심실 기능부전의 발생률(전체적인 치료 기간 동안)은 안트라싸이클린과 이 약을 투여한 군과 도세탁셀, 카보플라틴, 허셉틴(TCH)과 이 약을 병용 투여한 군에서 비슷하였다(각각 8.8%와 7.9%). 안트라싸이클린과 이 약을 투여한 군과 안트라싸이클린 없이 이 약을 투여한 군에서 증후성 좌심실 수축 기능부전의 발생률은 각각 0.7%와 1.3%였다.

② 주입관련반응

- 주입관련반응은 주입 중에 발생하거나 주입 당일에 발생한 과민반응, 아나필락시스 반응, 급성 주입반응 또는 사이토카인 방출 증후군으로 보고된 경우로 정의하였다. 주요 임상시험(CLEOPATRA)에서, 이 약과 연관된 이상반응을 평가하기 위하여 허셉틴 및 도세탁셀 투여 전날에 이 약을 투여하였다. 이 약의 최초 투여일의 주입관련반응 전체 빈도는 위약 투여군에서 9.8%, 이 약 투여군에서 13.0%로 나타났으며, 대부분 경증 또는 중등도의 주입관련반응이었다. 이 약 투여군에서 가장 흔하게 발생한 주입관련반응(≥1.0%)은 발열, 오한, 피로, 두통, 쇠약증, 과민, 구토였다.
- 모든 약물을 같은 날에 투약한 2주기 동안, 이 약 투여군에서 가장 흔하게 발생한 주입관련반응(≥1.0%)은 피로, 약물 과민, 미각이상, 과민, 근육통, 구토였다.
- 수술 전 보조요법에 대한 2상 임상시험(NEOSPHERE와 TRYPHAENA)에서, 이 약은 다른 시험약물과 함께 같은 날에 투여되었다. 주입관련 반응은 주요 임상시험(CLEOPATRA)에서 관찰된 것과 일치하였고, 대다수의 반응은 경증이거나 중등도였다.

③ 과민반응/아나필락시스

- 주요 임상시험(CLEOPATRA)에서, 보고된 과민반응/아나필락시스의 전체 빈도는 위약 투여군에서 9.1%, 이 약 투여군에서 11.0%였으며, NCI-CTCAE 3-4등급 이상반응은 각각 2.5%, 2%로 나타났다. 전체적으로 보아, 위약 투여군에서 2명, 이 약 투여군에서 4명의 시험대상자가 아나필락시스를 경험하였다.
- 전반적으로, 과민반응의 대부분은 경증 또는 중등도였고, 치료 시 해결되었다. 임상시험의 용량 조절을 근거로 할 때, 대부분의 반응은 도세탁셀 주입에 따른 2차적인 반응으로 평가되었다.
- 수술 전 보조요법에 대한 2상 임상시험(NEOSPHERE와 TRYPHAENA)에서, 과민반응/아나필락시스는 주요 임상시험(CLEOPATRA)에서 관찰된 것과 일치하였다. NEOSPHERE 임상시험에서 이 약과 도세탁셀을 투여한 군에서 한명이 아나필락시스를 경험하였다. TRYPHAENA 임상시험에서 과민반응/아나필락시스의 전반적인 발생률은 이 약과 도세탁셀, 카보플라틴, 허셉틴(TCH)을 투여한 군에서 가장 높았고(13.2%), NCI-CTCAE 3-4등급 이상반응은 2.6%였다.

④ 발열성 호중구감소증 : 주요 임상시험(CLEOPATRA)에서, 두 투여군의 시험대상자 대부분은 적어도 한 번의 백혈구 감소를 경험하였으며 (이 약 투여군에서 62.4%, 위약 투여군에서 58.2%), 이들 중 대부분은 호중구 감소였다. 발열성 호중구감소증은 이 약 투여군의 13.8%, 위약 투여군의 7.6% 환자에서 발생했다. 두 투여군에서, 발열성 호중구감소증을 경험한 환자의 비율은 치료의 최초 주기에서 가장 높았으며, 그 이후에는 점진적으로 감소하였다. 발열성 호중구감소증은 다른 인종 및 다른 지역의 시험대상자와 비교할 때 두 투여군에서 아시아 환자의 빈도가 높았다. 아시아 시험대상자 중에서, 발열성 호중구감소의 빈도는 위약 투여군(12%)과 비교하여 이 약 투여군(26%)이 높았다.

⑤ 설사 : 주요 임상시험(CLEOPATRA)에서, 설사는 이 약 투여군에서 66.8%, 위약 투여군에서 46.3% 비율로 발생하였다. 대부분은 경증-중등도였으며, 치료의 최초 몇 번의 주기 동안 발생하였다. NCI-CTCAE 3-4등급 설사는 이 약 투여군에서 7.9%, 위약 투여군에서 5.0%였다. 가장 긴 시간 발생한 기간의 중간값은 이 약 투여군에서 17일, 위약 투여군에서 8일이었다. 설사는 지사제로 적극적으로 처치함으로써 잘 관리되었다.

⑥ 발진 : 발진은 이 약 투여군에서 45.2%, 위약 투여군에서 36.0% 비율로 발생하였다. 대부분은 1등급 또는 2등급 이었으며, 최초 2회 주기에서 발생하였다. 국소 또는 경구 여드름 치료제와 같은 표준 치료에 반응하였다.

⑦ 실험실수치 이상 : 주요 임상시험(CLEOPATRA)에서, NCI-CTCAE (버전3) 3-4등급 호중구감소증 발생률은 두 투여군 간에 유사하였다.

4. 일반적주의

1) 생물의약품의 추적가능성을 개선하기 위하여, 환자 기록서에 이 약의 제품명을 명확하게 기록해두어야 한다. 다른 생물의약품으로 대체하기 위해서는, 처방 전문의의 동의가 필요하며 대체 의약품의 제품명을 기록해야 한다.
2) 운전이나 기계조작 능력에 미치는 영향에 대한 연구는 실시되지 않았다.

5. 상호작용

1) 주요 임상시험(CLEOPATRA)에서 37명을 대상으로 한 하위군 연구 결과, 이 약과 허셉틴, 이 약과 도세탁셀의 약물-약물 상호작용은 나타나지 않았다. 시험대상자의 약물동태 분석에 따르면, 이 약과 허셉틴 또는 도세탁셀에 대하여 임상적 연관성이 있는 약동학적 상호작용은 없었다. NEOSPHERE 임상시험의 약물 동태학적 자료에서 약물-약물 상호작용이 없다는 것이 증명되었다.
2) 4건의 임상시험에서 이 약과 병용투여되는 항암제(도세탁셀, 젬시타빈, 엘로티닙, 카페시타빈) 각각에 미치는 영향을 평가하였으며, 이 약과 항암제의 약동학적 상호작용은 나타나지 않았다. 이러한 임상시험에서 이 약의 약물동태는 단독요법 연구에서 관찰된 결과와 동등하였다.

6. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 임신 가능성이 있는 여성 환자 및 임신 가능성이 있는 부인이 있는 남성 환자는 이 약 투여기간 중 및 치료 종료 후 6개월 동안 효과적인 피임이 요구된다.
2) 임부에서 이 약 투여에 대한 데이터는 제한적이다. 동물 시험에서 생식 독성이 나타났다.
3) 피임을 하지 않는 임신 가능성이 있는 여성이나 임신 중인 여성에서는 이 약이 권장되지 않는다.
4) 사람 IgG는 사람 모유 중으로 이행되며, 신생아에 대한 위해 가능성은 알려져 있지 않기 때문에, 모유 수유 또는 이 약 투여의 이점을 평가하여 수유 중단 또는 치료 중단 여부를 결정해야 한다.
5) 이 약이 수태능에 미치는 영향을 평가하기 위한 연구는 실시되지 않았다. 남성 생식기계에 미치는 이상반응 위험에 대하여 반복투여 독성 연구로부터 매우 제한적인 자료가 있다. 이 약에 노출된 성숙한 암컷 cynomolgus 원숭이에서 이상반응은 관찰되지 않았다.

7. 고령자, 신장애 환자, 간장애 환자, 소아에 대한 투여

1) 고령자 : 65세 이상 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성에 관한 자료는 제한적이다. 65세 이상 환자와 65세 미만 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성의 차이는 관찰되지 않았다. 고령자에서 용량 조절은 필요하지 않다.
2) 신장애 환자 : 경증 또는 중등도 신장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 신장애 환자에서는 약동학 데이터가 제한적이므로 권장용량이 없다.
3) 간장애 환자 : 간장애 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았으며, 특정 권장용량이 없다.
4) 소아 : 만18세 미만의 소아 및 청소년 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다. 이 약은 소아 환자에서 전이성 유방암 관련 사용이 없다.

8. 과량투여시의 처치

1) 이 약의 최대허용량은 결정되지 않았다. 임상시험에서, 이 약 단독으로 25 mg/kg(1727 mg)을 초과하여 투여된 적은 없다.
2) 과량 투여 시에는 이상반응의 증상 또는 징후를 면밀하게 모니터하고 적절한 처치를 해야 한다.

9. 적용상의 주의
1) 바이알 저장 : 2-8℃에서 보관하고, 사용기한이 지난 제품은 사용하지 않는다. 빛으로부터 보호하기 위하여 바이알은 원 포장 그대로 보관한다. 얼리지 말고, 흔들어 사용하지 않는다.
2) 약물을 포함하는 주입액의 사용기한
- 이 약은 항균 보존제가 함유되지 않았으므로 조제 용액의 무균상태를 보장하기 위한 주의를 기울여야 한다.
- 폴리염화비닐(polyvinylchloride)백 또는 non-PVC 폴리올레핀(polyolefin)백에 든 0.9% 생리식염 주사액으로 희석한 이 약의 주입용액은 사용 전 2-8℃에서 최대 24시간까지 보관할 수 있다. 이 약의 희석액은 최대 24시간까지 (최고 30℃까지) 안정하였으나, 보존제를 함유하지 않으므로 냉장고(2-8℃)에 보관해야 한다.
3) 희석액 조제
- 이 약은 무균 조작이 가능한 전문가가 조제해야 한다.
- 바이알에서 이 약 용액을 모두 취하여 250mL 폴리염화비닐백 또는 non-PVC 폴리올레핀백에 든 0.9% 생리식염 주사액에 넣어 희석한다.
- 덱스트로스(5%) 용액을 사용해서는 안된다.
- 거품이 생기는 것을 막기 위하여 이 백을 서서히 거꾸로 하여 혼합한다.
- 주사제는 투여 전 이물질 유무 및 변색여부를 육안으로 검사해야 한다. 주입용 희석액은 조제 후 즉시 사용해야 한다.
4) 부적합성
- 이 약과 폴리염화비닐백, 폴리에틸렌백 또는 non-PVC 폴리올레핀백간의 부적합성은 나타나지 않았다.
- 덱스트로스(5%)용액에서는 물리화학적 불안정성이 나타났으므로, 희석액으로 사용하지 않는다(이 약을 덱스트로스(5%)용액 백으로 희석한 정맥주입액을 2-8℃ 냉장고에서 24시간 보관한 후 상온(27-33°C)에서 24시간 보관한 결과, 안정한 pH를 유지하지 않았다.)
- 이 약은 다른 재질의 백(용기)에 혼합하거나 희석해서는 안 된다. 끝.

(붙임 2) 안전성·유효성 검토 요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록>

○ **관련규정** : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2013-193호, 2013.07.05.) 제6조, 제23조 제1항, [별표 1] II. 자료제출의약품 2) 당해품목 허가변경 1. 새로운 효능·효과

구분 \ 자료번호	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나										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)	가	나	다	라	마	바								
자료범위 1. 새로운 효능·효과	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	△	X	○	X	○	○
제출여부	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○
면제사유	5. 가. 효력시험자료 및 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설 시험자료는 이전 허가 시 제출된 자료로 갈음함																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료(기타 WHO 가이드라인 및 공정서 수재내용 등의 자료 등)

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료(천연물과의 동질성을 확인 할 수 있는 자료 등)

<안전성·유효성 검토 요약>

[심사자 종합 검토의견]

- 신청한 조기유방암의 적응증의 허가는 유효성 결과변수로 pCR에 대한 결과에 근거함. pCR은 조기유방암에서 대리 지표로서 타당함을 미국 등의 가이드라인에서 확인 가능함.
- 이미 정립되어 있는 요법에 퍼투주맙을 추가로 병용하고 있으며, 대리평가변수인 pCR에서 우월한 결과를 나타낸 점을 고려하여 3상 임상시험에 대한 결과를 허가조건으로 적응증 추가 승인함.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 임상시험성적에 관한 자료를 근거로 플루오로우라실, 에피루비신과 싸이클로포스파마이드(FEC) 혹은 카보플라틴을 포함하는 치료 요법으로써, HER2 양성, 국소진행성, 염증성 혹은 초기 단계 유방암(지름 2㎝ 초과) 환자의 수술전 보조요법 치료로써 허셉틴 및 도세탁셀과 병용투여에 대한 효능 효과를 추가하고자 함

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

- 초기 유방암 환자를 대상으로 한 3건의 임상시험성적이 제출되었음(2상 2건, 3상 1건)
  - 제출된 임상시험에 대한 자료 목록은 아래 표와 같음

연번	단계	시험번호	디자인	대상 질환	시험대상자수 (N)	용법용량	결과
1	2	WO20697 (NEOSPHERE)	공개, 무작위배정, 다기관	국소진행성, 염증성 또는 조기 단계의 HER2-양성 유방암	417명 - A (T+D) : 107명 - B (Ptz+T+D) : 107명 - C (Ptz+T) : 107명 - D (Ptz+D) : 96명 * 4주기 투여 + adjuvant에서 FEC투여	420 mg q3w (840 mg loading dose)	- pCR율은 각 군에서 29.0%, 45.8%, 16.8%, 24.0%였다
2	2	WO22280 (TRYPHAENA)	공개, 무작위배정, 다기관	국소진행성, 염증성 또는 조기 단계의 HER2-양성 유방암	225명 - A: Ptz+T+FECx3 →Ptz+T+Dx3 (continuous Ptz+T) - B: FECx3→Ptz+T+Dx3 (Ptz+T during D only) - C: Ptz+TCH x6	420 mg q3w (840 mg loading dose)	- A군에서 4명, B군에서 4명, C군에서 3명의 환자가 LVEF 50% 미만이며 기저치 대비 10%감소한 LVEF를 나타냄 - pCR rate는 A군: 61.6%, B군: 57.3%, C군: 66.2%

3	3	BO25126 (APHINITY)	무작위배정, 이중눈가림, 위약대조	수술 가능한 HER2양성 유방암	4805명	420 mg q3w (840 mg loading dose)	2016년에 일차평가변수 분석 예정

6.2.1. 검토의견

• 조기 유방암에 환자에 대해 임상적 유효성이 인정됨.

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

• 미국 및 유럽 허가사항 제출

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

• 허셉틴주와의 허가사항 비교