의약품 품목 허가보고서

접수일자		2017.10.31.	접수번호	20170215636
신청구분		신약 (□ 최초, ■ 변경)		
신 청 인 (회사명)		㈜한국로슈		
제 품 명		퍼제타주(퍼투주맙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		퍼투주맙		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		제형 : 무색 또는 연한 갈색액이 충전된 바이알 주사제 함량 : 이 약 1밀리리터 중 퍼투주맙 30 밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2013.05.29.		
	효능·효과	붙임 1. 참조		
	용법·용량	붙임 1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	(기허가사항과 동일) 제조일로부터 24개월, 밀봉용기, 2-8℃		
	허가조건	붙임 1. 참조		
국외 허가현황		2013.03.04. EMA 최초 허가 2012.06.08. FDA 최초 허가		
허가부서		바이오심사조정과	허가담당자	이지영, 남경탁, 최영주
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	송현, 오일웅, 오호정
GMP* 평가부서		해당사항 없음	GMP 담당자	해당사항 없음

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

◯ 전이성 유방암
- 전이성 질환에 대해 항 HER2치료 또는 화학요법 치료를 받은 적 없는 HER2 양성 환자로서 전이성 또는 절제 불가능한 국소 재발성 유방암 환자에게 도세탁셀 및 트라스투주맙과 병용투여

◯ 조기 유방암
- 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 트라스투주맙 및 도세탁셀을 병용투여
- 재발 위험이 높은 HER2 양성 조기 유방암 환자의 수술 후 보조요법으로서 이 약과 트라스투주맙 및 화학요법을 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 투여되어야 한다.

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

● 전이성 및 조기 유방암

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

이 약의 주입이 완료된 후, 30-60분간의 관찰시간을 갖는 것이 권장되고 이후 트라스투주맙 또는 화학요법 주입 시작 전에 관찰이 완료되어야 한다. 이 약과 트라스투주맙은 순차적으로 투여해야 하며, 임의의 순서대로 투여할 수 있다. 트라스투주맙은 초기용량으로 8 mg/kg을 정맥주입하고, 이후 매 3주마다 유지용량으로 6 mg/kg을 정맥주입한다.

탁산계 약물을 투여받는 환자의 경우에는 이 약과 트라스투주맙 투여 후에 탁산계 약물을 투여한다. 도세탁셀은 초기용량으로 75 mg/m^{2}를 3주 주기로 투여한다. 안트라싸이클린계 약물을 포함하는 요법을 투여받는 환자는 전체 안트라싸이클린계 약물 요법을 완료한 후 이 약과 트라스투주맙을 투여해야 한다.

● 전이성 유방암

질병의 진행이나 조절할 수 없는 독성이 발생할 때까지 이 약을 트라스투주맙 및 도세탁셀과 병용투여한다. 도세탁셀 투여가 중단되더라도 이 약과 트라스투주맙은 계속 투여할 수 있다.

● 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 도세탁셀, 트라스투주맙을 4주기 투여한 뒤, 수술 후 보조요법으로 FEC 요법 (플루오로우라실, 에피루비신과 싸이클로포스파마이드) 3주기 투여

• 수술 전 FEC 요법 3 또는 4주기 투여 후 이 약과 도세탁셀, 트라스투주맙을 3 또는 4주기 투여

• 수술 전 이 약과 TCH 요법 (도세탁셀, 카보플라틴, 트라스투주맙) 6주기 투여(75 mg/m^2을 넘는 도세탁셀 용량 투여는 권장하지 않음)

수술 전 ddAC 요법 (용량집중 독소루비신과 싸이클로포스파미드) 4주기 투여 후 이 약과 파클리탁셀, 트라스투주맙 4주기 투여

수술 후, 환자는 이 약과 트라스투주맙 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 약과 트라스투주맙을 총 1년간 병용투여한다(최대 18주기 또는 질병 재발이나 관리 불가능한 독성이 나타날 때까지). 이 약 및 트라스투주맙은 첫 탁산계 약물 포함 치료 주기의 제 1일에 시작해야 하며, 화학요법이 중단되더라도 투여를 지속해야 한다.

● 투약일이 지났거나 투약을 놓친 경우

투약일이 지났거나 투약을 놓친 경우 아래 표 1을 참고한다.

표 1. 투약일이 지났거나 투약을 놓친 경우의 권장사항

연속 투약일 간격	이 약	트라스투주맙
6주 미만	이 약 420mg 용량을 가능한 한 빨리 정맥주입한다. 계획된 다음 투여일까지 기다리지 않는다.	트라스투주맙정맥주사 6mg/kg 용량을 가능한 한 빨리 투여한다. 계획된 다음 투여일까지 기다리지 않는다.
6주 이상	다시 이 약 초기 용량 840mg을 60분간 정맥주입하고, 이후 매 3주마다 유지용량 420mg을 30-60분에 걸쳐 정맥주입한다.	다시 트라스투주맙정맥주사 초기용량 8mg/kg을 약 90분간 정맥주입하고, 이후 매 3주마다 유지용량 6mg/kg을 30-90분에 걸쳐 정맥주입한다.

● 용량조절

트라스투주맙 투여를 중단한 경우에는 이 약의 투여를 중단해야 한다. 이 약과 트라스투주맙에 대해서는 감량이 권장되지 않는다(트라스투주맙의 허가사항 참조).

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

● 과민반응/아나필락시스

만약 환자가 심각한 과민반응(예. 아나필락시스)을 경험하면 즉시 투여를 영구 중지한다.

● 좌심실 기능부전

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

● 주입관련반응

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

● 주입방법

이 약은 정맥주입하며, 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. 트라스투주맙과 화학요법을 투여한 환자군과 비교해 이 약과 트라스투주맙 및 화학요법을 병용투여한 환자군에서 증후성 좌심실 기능부전(LVSD, left ventricular systolic dysfunction)의 발생률이 더 높았다. 이전에 안트라싸이클린계 약물을 투여받았거나 가슴 부위에 방사선요법을 받은 시험대상자는 좌심실박출률 감소 위험이 높을 수 있다. 수술 후 보조요법에서 보고된 증후성 심부전 사례의 대부분은 안트라싸이클린계 약물을 포함하는 화학요법을 받았던 환자들이었다.

② 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 트라스투주맙을 투여한 기간에 좌심실박출률이 50% 미만으로 감소한 환자, 조절되지 않는 고혈압이 있는 환자, 최근 심근경색증이 발병한 환자, 치료가 필요한 중대한 심장부정맥이 있는 환자, 이전에 독소루비신 360 mg/m^2 초

과 또는 이와 동등한 안트라싸이클린 노출이 누적된 환자와 같이 좌심실 기능에 장애가 있는 상태를 포함하는 경우이다.
③ 이 약 투여 전에 좌심실박출률을 평가하고, 치료기간 동안 정상범위의 좌심실박출률을 유지하기 위하여 정기적 간격으로 좌심실박출률을 평가한다(아래 표 1 참조).
좌심실박출률이 표 1과 같이 감소한 후 개선되지 않거나 이후 평가에서 더 감소한 경우에는, 환자에 대한 유익성이 위험성을 상회하지 않는 한 트라스투주맙 및 이 약의 투여 중단을 심각하게 고려해야 한다.
표 1. 좌심실 기능부전에 대한 권장용량

	투여 전 LVEF	LVEF 모니터간격	최소 3주간 이 약 및 트라스투주맙 휴약이 필요한 LVEF 감소	3주 후 이 약 및 트라스투주맙 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 화학요법 중 1회)	투여 전 수치보다 10%이상 감소하여 LVEF가 50% 미만일 경우	LVEF가 50% 이상이거나 투여 전 수치보다 10% 미만으로 감소했을 때

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

2) 주입관련반응
① 이 약은 주입관련 과민반응과 연관성이 있다. 이 약의 초회용량 투여 시는 주입시간 및 주입 후 60분간, 유지용량 투여 시는 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 유해사례에 따라 투여한 치료법을 기반으로 임상적 평가를 해야 한다.

3) 발열성 호중구감소증
① 주요 임상시험(CLEOPATRA)에서 이 약, 허셉틴, 도세탁셀을 병용투여한 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. 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 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. 약물이상반응
1) 안전성 요약
- 1~3상 임상시험에서 6,000명 이상의 다양한 암종을 가진 시험대상자를 대상으로 다른 항암제와 이 약 병용요법의 안전성을 평가하였다. 이 연구들에는 주요 임상시험인 CLEOPATRA(n=808), NEOSPHERE(n=417), TRYPHAENA(n=225) 및 APHINITY(n=4,804)가 포함된다(표 2에 통합됨).
비록 발생률 및 가장 흔한 약물이상반응은 이 약 단독요법 또는 병용요법 여부에 따라 다양하였으나 이 약의 안전성은 대체로 여러 연구들에 걸쳐 일관되게 나타났다.
2) 전이성 및 조기 유방암
- 다음의 주요 임상시험 중 이 약 투여군에서 발생한 약물이상반응(ADR)을 표 2에 요약하였다.

• 전이성 유방암 환자에게 이 약과 트라스투주맙 및 도세탁셀을 병용투여한 CLEOPATRA 임상시험(n=453)
• 국소진행성, 염증성 혹은 조기 유방암 환자에게 수술 전 보조요법으로 이 약과 트라스투주맙 및 화학요법을 병용투여한 NEOSPHERE(n=309)와 TRYPHAENA 임상시험(n=218)
• 조기유방암 환자에게 수술 후 보조요법으로 이 약과 트라스투주맙 및 안트라싸이클린계 약물 포함 화학요법, 비-안트라싸이클린계 약물 포함 화학요법, 또는 탁산계 약물을 포함한 화학요법을 병용투여한 APHINITY 임상시험(n=2,364)

이 약은 트라스투주맙 및 화학요법제와 병용 투여하므로 특정 약물과 이상사례에 대한 인과관계를 확인하기 어렵다.
- 치료와 연관된 약물이상반응(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(1/1,000 이상 1/100 미만),드묾(1/10,000 이상 1/1,000 미만), 매우 드묾(1/10,000 미만), 불명(가능한 데이터에서 산출할 수 없음)
- 각 빈도 그룹 및 SOC 내에서 약물이상반응(ADR)은 빈도가 감소되는 순서로 나열하였다.
-통합 데이터에 따르면 가장 흔한 약물이상반응(30% 이상)은 설사, 탈모, 구역, 피로, 호중구감소증 및 구토였다. 가장 흔한 NCI-CTCAE 3-4등급 약물이상반응(10% 이상)은 호중구감소증 및 발열성 호중구감소증이었다.
표 2. 이 약 투여 환자의 약물이상반응(ADR) 요약†

약물이상반응 (MedDRA Preferred Term) 신체기관계	이 약 + 트라스투주맙 + 화학요법제†† n = 3,344†††(100%) 빈도율%		빈도 분류
	모든 등급 %	3-4등급 %	
혈액 및 림프계 이상			

호중구감소증	31.4	24.2	매우 흔함
빈혈	24.8	5.7	매우 흔함
발열성 호중구감소증*	11.9	11.8	매우 흔함
백혈구감소증	10.8	6.1	매우 흔함
심장 이상			
좌심실 기능부전**	1.4	0.3	흔함
울혈성심부전**	0.1	<0.1	흔하지 않음
눈의 이상			
눈물 증가	12.1	-	매우 흔함
위장관계 이상			
설사	67.9	8.9	매우 흔함
구역	60.8	1.9	매우 흔함
구토	30.0	1.7	매우 흔함
구내염	24.9	1.6	매우 흔함
변비	24.5	0.4	매우 흔함
소화불량	13.2	<0.1	매우 흔함
복통	11.7	0.4	매우 흔함
전신 및 투여부위 이상			
피로	44.3	3.3	매우 흔함
점막염증	23.2	1.5	매우 흔함
무력증	20.9	1.5	매우 흔함
발열	18.9	0.6	매우 흔함
말초부종	16.2	<0.1	매우 흔함
면역계 이상			
과민반응	3.3	0.4	흔함
약물 과민반응	2.5	0.4	흔함
감염			
비인두염	12.8	<0.1	매우 흔함
상기도감염	9.5	0.3	흔함
손발톱주위염	3.9	<0.1	흔함
대사 및 영양 이상			
식욕 감퇴	23.1	0.8	매우 흔함
근골격계 및 결합조직 이상			
관절통	24.6	0.7	매우 흔함
근육통	24.3	0.8	매우 흔함
사지통증	10.0	0.2	매우 흔함
신경계 이상			
미각이상	22.7	<0.1	매우 흔함
두통	21.8	0.4	매우 흔함
말초감각 신경병증	15.7	0.5	매우 흔함
말초신경병증	14.7	0.7	매우 흔함
어지러움	11.2	0.1	매우 흔함
감각이상	10.2	0.4	매우 흔함
정신계 이상			
불면증	15.9	0.2	매우 흔함
호흡기, 흉곽 및 종격동 이상			
코피	15.6	<0.1	매우 흔함
기침	15.5	<0.1	매우 흔함
호흡곤란	11.5	0.5	매우 흔함
흉막삼출	0.9	<0.1	흔하지 않음
피부 및 피하조직 이상			
탈모	63.1	<0.1	매우 흔함
발진	26.4	0.5	매우 흔함
손발톱 이상	12.9	0.3	매우 흔함
소양증	12.9	<0.1	매우 흔함

피부건조	11.7	<0.1	매우 흔함
혈관 이상			
홍조	15.7	0.1	매우 흔함

†표 2는 CLEOPATRA(자료 cutoff 2014년 02월 11일, 이 약의 투여 주기 중간값 24회), 수술 전 보조요법 투여 임상시험인 NEOSPHERE(모든 투여군에서 이 약의 투여 주기 중간값 4회)와 TRYPHAENA(이 약의 투여 주기 중간값 3회(FEC 요법 후 이 약+트라스투주맙+도세탁셀) 또는 6회(이 약+트라스투주맙+FEC 투여 후 이 약+트라스투주맙+도세탁셀 투여군, 이 약+TCH 투여군)) 및 APHINITY(이 약의 투여 주기 중간값 18회)에서 전체 투여 기간을 모두 포함한 자료임

††NEOSPHERE 임상시험에서 108명의 환자가 도세탁셀 없이 이 약과 트라스투주맙을 투여받았고 94명의 환자가 트라스투주맙 없이 이 약과 도세탁셀을 투여받았음

†††CLEOPATRA 임상시험에서 위약 투여군으로 무작위 배정되고 이 전에 이 약에 노출된 적이 없는 45명의 환자가 이 약 투여군으로 교차되었고, 이 약을 투여한 3,344명의 환자에 포함되었음

* 표시는 치명적 결과와 연관되어 보고된 이상사례임

** 좌심실 기능부전과 울혈성심부전의 빈도는 개별 임상시험에서 보고된 MedDRA Preferred Terms를 반영하였음

3) 기타 선택된 약물이상반응

① 좌심실 기능부전

- 주요 임상시험(CLEOPATRA)에서 치료 중 좌심실 기능부전의 발생률은 이 약을 투여한 군보다 위약을 투여한 군에서 더 높았다(각각 6.6%와 8.6%). 증후성 좌심실 기능부전의 발생률도 이 약을 투여한 그룹에서 더 낮았다(위약 투여군 1.8%, 이 약 투여군 1.5%).

- 수술 전 보조요법 치료로서 이 약을 4주기 동안 투여받은 NEOSPHERE 임상시험에서 좌심실 기능부전의 발생률(전체적인 치료 기간 동안)은 트라스투주맙, 도세탁셀을 투여한 군(1.9%)과 비교하였을 때 이 약과 트라스투주맙, 도세탁셀을 투여한 군(7.5%)에서 더 높았다. 이 약과 트라스투주맙을 투여한 군에서 증후성 좌심실 기능부전이 한 건 보고되었다.

- TRYPHAENA 임상시험에서 좌심실 기능부전의 발생률(전체적인 치료 기간 동안)은 이 약과 트라스투주맙, 5-플루오로우라실, 에피루비신 및 싸이클로포스파마이드(FEC) 투여 후 이 약과 트라스투주맙, 도세탁셀을 투여한 군에서 8.3%이었고, FEC 투여 후 이 약과 트라스투주맙, 도세탁셀을 투여한 군에서 9.3%, 이 약을 TCH와 함께 투여한 군에서 6.6%이었다. 증후성 좌심실 기능부전(울혈성심부전)의 발생률은 FEC 투여 후 이 약과 트라스투주맙, 도세탁셀을 투여한 군(이 약과 트라스투주맙, 도세탁셀을 투여하기 이전, FEC 투여 중 증후성 좌심실 기능부전을 겪은 환자는 제외)에서 1.3%이었고, 이 약을 TCH와 함께 투여한 군에서도 1.3%이었다. 이 약과 트라스투주맙, FEC 투여 후 이 약과 트라스투주맙, 도세탁셀을 투여한 군에서는 증후성 좌심실 기능부전을 경험한 환자는 없었다.

-BERENICE 임상시험의 수술 전 보조요법 기간 동안 NYHA Class III/IV 증후성 좌심실 기능부전(LVD)(NCI-CTCAE v.4에 따른 울혈성 심부전) 발생률은 용량집중(dose dense) AC 투여 후 이 약+트라스투주맙+파클리탁셀 투여군에서 1.5%였고 FEC 투여 후 이 약

+트라스투주맙+도세탁셀 투여군에서는 발생하지 않았다(0%). 무증후성 좌심실기능부전(LVD)(NCI-CTCAE v.4에 따른 PT 박출률 감소) 발생률은 용량집중(dose dense) AC 투여 후 이 약+트라스투주맙+파클리탁셀 투여군에서 7%, FEC 투여 후 이 약+트라스투주맙+도세탁셀 투여군에서 3.5%였다.

-APHINITY 임상시험에서, LVEF가 기저치보다 10% 이상 감소하여 50% 미만이 되는 증후성 심부전(NYHA class III 또는 IV)의 발생률은 1% 미만이었다(이 약 투여군에서 0.6%, 위약 투여군에서 0.2%). 증후성 심부전을 경험한 환자 중, 이 약 투여 환자의 46.7% 및 위약 투여 환자의 66.7%는 data cutoff 시점에 회복이 되었다(2번 연속으로 LVEF 측정값이 50% 넘는 것으로 정의). 대부분의 이상사례는 안트라싸이클린계 약물 투여 환자에서 보고되었다. LVEF가 기저치보다 10% 이상 감소하여 50% 미만이 되는 무증후성 또는 경증의 증후성 LVEF 감소(NYHA class II)는 이 약 투여 환자군 중 2.7%, 위약 투여 환자군 중 2.8%에서 보고되었다. 이 중 이 약 투여 환자의 79.7%와 위약 투여 환자의 80.6%는 data cutoff 시점에 회복이 되었다.

② 주입관련반응

- 주입관련반응은 주요 임상시험들(CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY)에서 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 반응을 평가하기 위하여 트라스투주맙 및 도세탁셀 투여 전날에 이 약을 투여하였다. 이 약의 최초 투여일의 주입관련반응 전체 빈도는 위약 투여군에서 9.8%, 이 약 투여군에서 13.2%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% 이상)은 피로, 약물 과민, 미각이상, 과민, 근육통, 구토였다.
- 수술 전 및 수술 후 보조요법에 대한 임상시험(NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY)에서 이 약은 다른 시험약물과 함께 같은 날에 투여되었다. 주입관련반응은 이 약 투여(트라스투주맙 및 화학요법과 병용투여) 첫날에 환자 중 18.6-25.0%에서 발생하였다. 주입관련반응은 주요 임상시험(CLEOPATRA)에서 관찰된 것과 종류 및 중증도가 일치하였고 대다수의 반응은 경증이거나 중등도였다.

③ 과민반응/아나필락시스

- 주요 임상시험(CLEOPATRA)에서 보고된 과민반응/아나필락시스의 전체 빈도는 위약 투여군에서 9.3%, 이 약 투여군에서 11.3%였으며, NCI-CTCAE 3-4등급 약물이상반응은 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 및 수술 후 보조요법에 관한 임상시험(NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY)에서 과민반응/아나필락시스는 주요 임상시험(CLEOPATRA)에서 관찰된 것과 일치하였다. NEOSPHERE 임상시험에서 이 약과 도세탁셀을 투여한 군에서 두 명이 아나필락시스를 경험하였다. TRYPHAENA 및 APHINITY 임상시험에서 과민반응/아

나필락시스의 전반적인 발생률은 이 약과 도세탁셀, 카보플라틴, 트라스투주맙(TCH)을 투여한 군에서 가장 높았고(각각 13.2%, 7.6%) NCI-CTCAE 3-4등급 약물이상반응은 각각 2.6%, 1.3% 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, NEOSPHERE, APHINITY)에서 NCI-CTCAE 3-4등급 호중구감소증 발생률은 이 약 투여군과 대조군 간에 유사하였다.

4) 시판 후 조사

자발적 보고 및 문헌 조사를 근거로 한 시판 후 조사에서 다음과 같은 약물이상반응이 발견되었다. MedDRA의 신체기관계에 따라 약물이상반응이 나열되었다.

표3. 시판 후 조사에서 발견된 약물이상반응

신체기관계	이상사례
대사 및 영양 이상	종양용해증후군

5) 실험실적 검사치의 이상

시판 후 조사에서 보고된 실험실적 검사치의 이상은 이 약의 임상시험으로부터 보고된 자료와 일관되게 나타났다.

4. 일반적 주의

1) 생물의약품의 추적 가능성을 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 트라스투주맙, 이 약과 도세탁셀의 약물-약물 상호작용은 나타나지 않았다. 시험대상자의 약물동태 분석에 따르면 이 약과 트라스투주맙 또는 도세탁셀에 대하여 임상적 연관성이 있는 약동학적 상호작용은 없었다. NEOSPHERE 및 APHINITY 임상시험의 약물 동태학적 자료에서 약물-약물 상호작용이 없다는 것이 증명되었다.

2) 5건의 임상시험(BO17003, BO17021, WO20024, TOC3258g, APHINITY)에서 이 약이 병용투여되는 항암제(도세탁셀, 파클리탁셀, 젬시타빈, 엘로티닙, 카페시타빈, 카보플라틴)의 약동학에 미치는 효과를 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 여성은 이 약과 트라스투주맙을 병용하여 투여하는 기간 중 및 치료 종료 후 7개월 동안 효과적인 피임이 요구된다.

2) 모체에 대한 잠재적 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회하지 않는 한 임신 중 이 약을 투여해서는 안 된다. 임부에서 이 약 투여에 대한 데이터는 제한적이다. 동물시험에서 생식 독성이 나타났다. 기관형성 중인 cynomolgus 원숭이에 이 약을 투여하였을 때 양수과소증, 신장 발달 지연과 배태자사망이 관찰되었다. 이러한 동물 시험과 이 약의 작용기전을 고려했을 때, 이 약은 임부에 투여 시 태아에 위해를 줄 가능성이 있다고 여겨진다. 진통 및 분만 중 이 약의 안전한 사용은 확립되지 않았다.

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 이상사례 위험에 대하여 반복투여 독성 연구로부터 매우 제한적인 자료가 있다. 이 약에 노출된 성숙한 암컷 cynomolgus 원숭이에서 이상사례는 관찰되지 않았다.

7. 고령자, 신장애 환자, 간장애 환자, 소아에 대한 투여

1) 고령자 : 65세 이상 환자에서 설사 발생률이 더 높았던 것 외에 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 유방암과 관련되어 사용된 적이 없다.

8. 과량투여 시의 처치
1) 이 약의 최대 허용량은 결정되지 않았다. 임상시험에서 이 약 단독으로 25 mg/kg(1,727 mg)을 초과하여 투여된 적은 없다.

2) 과량 투여 시에는 이상사례의 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 용액 14mL을 취하여 250mL 폴리염화비닐백 또는 non-PVC 폴리올레핀백에 든 0.9% 생리식염 주사액에 넣어 희석한다. 주입백에서 식염수를 꺼내지 않는다.
- 희석 후, 2 바이알이 사용되는 초기 용량은 3.0mg/mL의 퍼투주맙을 포함하고, 1 바이알이 사용되는 유지 용량은 1.6mg/mL의 퍼투주맙을 포함한다.
- 덱스트로스(5%)용액을 사용해서는 안 된다.
- 거품이 생기는 것을 막기 위하여 이 백을 서서히 거꾸로 하여 혼합한다.
- 주사제는 투여 전 이물질 유무 및 변색 여부를 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%)용액백으로 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.

○ 저장방법 및 사용기간

(기허가사항과 동일)

제조일로부터 24개월, 밀봉용기, 2-8℃

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

1. 약사법 제32조 및 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상 의약품임.
 - 재심사기간 : 2013.05.29. ~ 2019.05.28.
 - 재심사신청기간 : 2019.05.29. ~ 2019.08.28.
2. 신약등의 재심사 기준(식품의약품안전처 고시 제2013-107호, 2013.04.05.)을 준수할 것.
3. 임상시험(BO25126) 완료 후 전체생존분석 결과가 포함된 최종 결과보고서를 2024.12.31.까지 제출할 것.
4. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음.

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목(변경) 허가	안전성·유효성 기준및시험방법	제조및품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)

		관련 자료				
신청일자	‘17.10.31.	‘17.10.31.	-	-	-	-
보완요청일자	‘18.01.19.	‘18.01.18.	-	-	-	-
보완접수일자	‘18.04.03.	‘18.04.06.	-	-	-	-
최종처리일자	‘18.04.11.	-	-	-	-	-

<붙임 2> 안전성·유효성 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) 제6조

[별표1] Ⅱ. 자료제출의약품 2)당해품목 허가변경 1. 새로운 효능・효과

제출자료 / 구분	자료번호																																					
	1	2															3						4						5				6		7	8		
		가								나							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	가	나	다	라	가	나				
제출범위	○	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	○	○		

면제여부 : 제4호가목 효력시험 및 다목 흡수, 분포, 대사 및 배설시험 자료는 기 허가시 제출된 자료로 갈음

○ 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
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 본 변경허가 신청 건은 조기유방암에서의 수술후 보조요법으로서 퍼제타주와 허셉틴, 화학요법의 병용법을 추가하기 위해 수술 가능한 HER2 양성 원발성 유방암 환자 4805명을 대상으로 실시한 치료적 확증시험 1건(BO25126/APHINITY)을 제출하였음
- 임상시험 결과 중 유효성 평가 결과, 수술가능한 HER2-양성 조기 유방암 환자에 대한 수술후 보조요법으로 퍼투주맙+트라스투주맙+화학요법군은 위약+트라스투주맙+화학요법군에 비해 1차 평가변수인 IDFS에 있어 통계적으로 유의한 개선을 보였음(HR=0.81, 95% CI [0.66, 1.00], p = 0.0446).
- 또한 이 시험은 림프절 양성 및 림프절 음성 중에서 고위험 환자가 참여하였는데 림프절 양성 환자군(high-risk subgroup)에서는 HR=0.77의 임상적 잇점을 보였으나, 림프절 음성 환자군에서는 HR=1.13으로 퍼제타+허셉틴+화학요법의 잇점을 증명하지 못했음.

  이차 평가변수인 OS 분석을 위한 자료 수집이 덜 된 상태에서 전체적인 HR가 대조군 대비 크게 감소시킨 것이 아니므로, 림프절 양성의 하위군을 대상으로 효능효과를 부여하는 것이 적절할 것으로 보임
- 투여군간 안전성 프로파일은 다만 설사, 발진, 소양증, 점막염의 발생이 퍼투주맙군에서 약간 높은 것을 제외하고는 대체적으로 유사하였으며 새로운 안전성 신호는 확인되지 않았으므로 신청한 적응증에 대한 퍼제타주의 투여가 수용가능한 안전성 프로파일을 가지고 있다고 판단됨

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 퍼제타주(퍼투주맙)

- 작용기전

재조합, 인간화, 면역글로불린(Ig)G1κ mAb. HER2(혹은 c-erbB-2)를 표적화하는, 내인성의 타이로신인산화 활성을 가진 막 당단백질

- HER2(subdomain2)에 결합하여 HER2와 HER계열의 다른 구성원들(HER1, HER3, HER4)의 이질이합체화를 방해
- 퍼투주맙은 트라스투주맙과 epitope에 차이(subdomain 2 vs. 4)가 있어 트라스투주맙과 퍼투주맙의 작용기전은 상호보완적으로 작용

- 신청사항 : 조기유방암 환자의 수술후 보조요법 관련 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항 변경 및 '수술전 보조요법' 임상시험 완료 후 최종 결과보고서 제출로 인한 품목허가 조건 삭제

1.2. 기원 및 개발경위

- 국내 허가 '13.05.29.
- FDA 품목허가(2012.06.08.)/ EMA 품목허가(2013.03.04.)
  - 이 약은 현재 HER2 전이성 유방암 환자 치료에 대해 미국 및 유럽연합을 포함한 100개국 이상에서 허가되었고 HER2 양성 조기 유방암의 수술전 보조요법으로 80개국 이상에서 허가되었음.
  - 신청 효능효과와 관련하여 2017.9.29. 미국에서 priority review 승인, 2017.12.20. 허가
- 조기유방암에 대한 허셉틴과 화학요법과 병용한 수술 후 보조요법 추가에 따른 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항 변경을 신청하였음
- 또한 효능효과 변경 관련 자료로 제출한 임상시험 결과보고서가 2014.9.30. '유방암의 수술전 보조요법(Neoadjuvant) 치료'를 추가시 부관되었던 APHINITY(BO25126) 최종결과보고서이어서 허가조건 삭제도 함께 신청하였음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- HER2 수용체는 유방암 치료에 있어 중요한 타깃이다. HER2는 세포 성장, 생존, 분화를 조절하는데 관여함. HER2의 증폭 및/또는 과발현은 유방암의 약 15~20%에서 발생하고 종양 공격성 증가, 높은 재발률, 사망률 증가와 관련성이 있음.

- 서구에서 대부분의 유방암(미국 및 유럽에서 환자의 약 94~95%)은 조기에 진단되는데, 이 때 암은 국소 림프절 침습이 있을 수도, 없을 수도 있지만 보통 유방에만 국한됨.

  이 단계에서는 일반적으로 수술이 가능하고 완치를 목표로 수술적인 치료를 할 수 있다. 조기유방암으로 진단받은 대략 5명 중 1명의 여성이 HER2 양성이고, HER2 양성 조기유방암인 여성 4명 중 1명 정도는 수술 후 보조요법으로 허셉틴과 표준 화학요법 치료를 받은 후에도 진단 후 10-11년 안에 재발을 경험하거나 사망하게 됨.

- 절제 가능한 국소 재발 환자들은 여전히 구제요법(salvage therapy)으로 치료가 가능한 반면, 전이성 또는 절제 불가능한 질환으로 재발한 환자들은 일반적으로 완치가 불가능함.

  이 약의 등장으로 전이성 HER-2 양성 유방암 환자에 대한 기대 수명은 크게 향상되어 CLEOPATRA 연구에서 생존기간 중간값은 56.5개월로 관찰되었음. 그럼에도 불구하고 전이성 질환에 이 약, 허셉틴 및 탁산을 1차 치료제로 투여한 환자의 50% 이상이 5년 내에 사망. 매년 미국에서 약 6,000-8,000명, 유럽에서 19,000-26,000명, 세계적으로 78,000-104,000명이 사망하는 HER2-양성 유방암환자에 대한 새로운 치료제가 여전히 필요한 상황임. 조기 유방암환자의 경우 초기 치료를 개선하여 질병 재발 및 사망을 의미 있게 늦출

수 있음. 현재 전이성 질환은 완치가 불가능함을 고려했을 때 무엇보다 중요한 것은 질병이 아직 유방과 국소 림프절에 국한되어 있고 원격 전이가 없을 때 초기 치료의 결과를 개선시키는 것이 유일한 완치의 기회를 제공한다는 점임.

- 본 변경 신청은 주요 (확증적) 3상 임상시험인 BIG 4-11/BO25126/TOC4939g (이하 APHINITY)로부터의 유효성 및 안전성 일차 분석결과에 근거함.
  이 임상시험은 수술 가능한 HER-2 양성 조기유방암 환자를 대상으로 수술 후 보조요법으로써 이 약+허셉틴+표준화학요법(Ptz+H+Chemo)과 위약+허셉틴+표준화학요법(Pla+H+Chemo)을 비교한 무작위, 다기관, 이중맹검, 위약대조 연구. APHINITY로부터의 유효성 및 안전성 데이터는 높은 미충족 의료 수요가 있는 환자군에 대한 긍정적인 유익성-위험성 평가를 뒷받침한다. APHINITY는 완치를 목적으로 한 세팅에서 수술 후 보조요법으로 허셉틴과 표준화학요법에 이 약을 추가하여 1년간 투여하는 것(최대 18주기)이 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 무침습성질병생존(IDFS)상의 유익성을 가져온다는 것을 증명하였다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 좌심실 기능부전, 주입관련 반응, 발열성 호중구감소증, 과민반응/아나필락시스

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 신청한 효능효과와 관련한 국내 임상시험 실시(2011.10.27. 승인)

수술가능한 HER2-양성 원발 유방암이 있는 환자에서 보조요법으로서 화학요법 + 트라스투주맙 + 위약 vs 화학요법 +트라스투주맙 + 퍼투주맙을 비교하는 무작위배정 다기관, 이중맹검, 위약 대조 시험(BO25126)

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

3. 안정성에 관한 자료 : 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3) : 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2) : 해당 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 미국 허가 당시의 자료 제출 증명서

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 수술전 보조요법의 안전성 평가를 위한 2상 시험 1건(WO29217/BERENICE)와 신청한 효능효과와 관련된 수술 후 보조요법의 유효성을 평가한 3상 시험(BO25126/APHINITY) 1건 제출

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	결과
2	WO29217 /BERENICE	공개라벨, 다기관	HER2 양성, 국소진행성, 염증성 또는 조기 단계의 HER2 양성 유방암 환자 400명	Cohort A(n=199) ddAC→Pac + Ptz +H: Dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide (ddAC) Q2W x 4→ paclitaxel (Pac) QW x12+(Ptz + H : Q3W) Cohort B(n=201) FEC→D + Ptz +H: FEC(Q3Wx4)→ docetaxel (D)Q3Wx4 +(Ptz + H : Q3W) 수술 후 보조요법으로 퍼제타와 허셉틴은 항 HER2 치료 1년 완료	1년	1차 평가변수: 두 regimen의 안전성 평가(심장 독성 위주) 유효성 평가변수 : pCR rate, EFS, IDFS, OS 결과 두 투여군의 심장 안전성 프로파일은 수술전 보조요법기간 동안 퍼제타와 허셉티의 알려진 심장 안전성 프로파일, NEOSPHERE 시험과 TRYPHANEA 시험에서 근거한 예상 심장 이상사례 비율과 일관되게 나타났음. 전반적인 안전성 프로파일도 기존에 알려진 regiment 별 프로파일과 일치했고 새로운 안전성 신호 없었음. tpPCR 비율은 코호트 A 61.8%, 코호트 B 60.7%로 유사. 이 결과는 TRYPHAENA에서 관찰된 Ptz+H+ 안트라사이틀린 및/또는 탁산 기반 화학요법에서 관찰된 수술전 보조요법의 pCR rate 결과와 일관됨
3	BO25126 /APHINITY	전향적 2군, 무작위 배정, 다기관, 다국가, 이중눈가림, 위약대조	수술 가능한 HER2 양성 원발성 유방암 환자 (n=4805)	퍼제타(IV) 840mg →420mg Q3W 허셉틴(IV) 8mg/kg →6mg/kg Q3W 화학요법 안트라사이클린기반 요법 또는 비-안트라사이클린 기반 요법	52주 (또는 재발, 동의철회 또는 관리불가능한 독성 발생시 까지	1차 평가변수 : IDFS 2차 평가변수 : DFS, OS 등 •결과 - Ptz+H+Chemo vs Pla+H+Chemo의 IDFS:**(HR=0.81, 95% CI [0.66, 1.00], p = 0.0446).** - 이차 평가변수인 OS는 통계적으로 유의한 개선을 보이지 못했음(데이터 수집 미완료) RFI 및 DRFI 결과는 일차 평가변수와 일치

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- (BO25126/APHINITY) 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험(임상시험요약서 참조)

- HER2 양성의 조기 유방암 환자로서 무작위배정 전 원발성 종양을 제거한 환자 4805명을 대상으로 이 약과 트라스투주맙+화학요법과 위약+트라스투주맙+화학요법간의 임상적 유익성을 평가
- 의사의 판단에 따라 안트라싸이클린 기반 또는 비-안트라싸이블린 기반 화학요법을 투여할 수 있었음
- 이 약과 트라스투주맙을 3주 간격으로 총 52주 또는 재발, 동의철회, 또는 관리불가능한 독성이 발생할 때까지 투여하였음
- 1차 평가변수 : IDFS

  (invasive disease-free survival : 침습성 질환이 없는 생존 기간: 유방암외의 두 번째 원발암 제외)

  2차 평가변수 : 유방암 외의 두 번째 원발암을 포함한 IDFS, DFS, OS
- 1차 평가변수 IDFS에 대해 이 약+트라트투주맙+화학요법군이 위약+트라트투주맙+화학요법군에 비해

HR=0.81(95% CI 0.66,1.00; p-value =0.0446)으로 통계적으로 유의한 개선을 보였음.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

수술가능한 HER2-양성 조기 유방암 환자에 대한 수술후 보조요법으로 퍼투주맙+트라스투주맙+화학요법군은 위약+트라스투주맙+화학요법군에 비해 1차 평가변수인 IDFS에 있어 통계적으로 유의한 개선을 보였음(HR=0.81, 95% CI [0.66, 1.00], p = 0.0446).

림프절 양성 및 호르몬 음성인 재발 고위험이 있는 환자에서 재발 또는 사망의 위험이 각각 HR = 0.77, 95% CI [0.62, 0.96]), HR = 0.76, 95% CI [0.56, 1.04]으로 임상적 유익성이 있음을 입증하였음. 최초 신청 효능효과에 '재발 위험이 높은' 환자를 추가하는 것이 적절함.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

투여군간 안전성 프로파일은 다만 설사, 발진, 소양증, 점막염의 발생이 퍼투주맙군에서 약간 높은 것을 제외하고는 대체적으로 유사하였으며 새로운 안전성 신호는 확인되지 않았음.

신청한 조기유방암의 수술후 보조요법 투여를 위한 수용가능한 안전성 프로파일이라고 판단됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 허가 : 2013.3.4. 최초 허가
  - 본 신청 효능효과 추가 2017.12.20. 허가
- 유럽 허가 : 2012.6.8. 최초 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음