의약품 품목 허가보고서

접수일자		2019.10.15.	**접수번호**	20190160659
신청구분		자료제출의약품 (□ 최초, ■ 변경)		
신 청 인 (회사명)		㈜한국얀센		
제 품 명		다잘렉스주(다라투무맙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		1 바이알 (5 mL) 당 다라투무맙 100 밀리그램 1 바이알 (20 mL) 당 다라투무맙 400 밀리그램		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		제형: 용액 주사 함량: 1 바이알 (5 mL) 당 다라투무맙 100 밀리그램 1 바이알 (20 mL) 당 다라투무맙 400 밀리그램		
최종 허가 사항	**허가일자**	2017.11.02.		
	효능·효과	붙임 1. 참조		
	용법·용량	붙임 1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8℃) 보관 사용기간 : 제조일로부터 24개월		
	허가조건	붙임 1. 참조		
국외 허가현황		FDA 허가 : 2015.11.16. EMA 허가 : 2016.05.27.		
허가부서		융복합혁신제품지원단 허가총괄팀	**허가담당자**	이지영, 남경탁, 오정원
심사부서		유전자재조합의약품과	**심사담당자**	권도연, 백대현, 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

새롭게 진단된 조혈모세포이식이 적합하지 않은 다발골수종 환자에 대한 보르테조밉, 멜팔란 및 프레드니솔론과 병용요법 새롭게 진단된 조혈모세포이식이 적합한 다발골수종 환자에 대한 보르테조밉, 탈리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법 새롭게 진단된 조혈모세포이식이 적합하지 않은 다발골수종 환자 또는 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발골수종 환자에서 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발골수종 환자에서 보르테조밉 및 덱사메타손과의 병용요법 프로테아좀억제제와 면역조절제제를 포함하여 적어도 세 가지 치료를 받은 경우로서 재발 또는 불응성 다발골수종의 치료

○ 용법·용량

이 약은 주입관련반응이 나타났을 시 응급 장비에 즉각적인 접근과 적절한 의료 지원을 할 수 있는, 자격을 갖춘 전문의료인에 의해 투여되어야 한다. **모니터링** 환자는 이 약을 주입하기 전/후에 주입관련반응에 대해 면밀히 모니터링 되어야 한다. **투여방법** 주입 전/후 약물을 투여해야하며, 만일 주입관련반응이 나타나는 경우 적절한 의료처치를 행해야 한다. **1. 전 처치** 주입관련반응의 위험을 줄이기 위하여 아래 세 종류의 약을 매번 이 약을 주입하기 1-3시간 전에 모든 환자에게 투여한다. 1) 코르티코스테로이드 (장시간 또는 중간시간 작용형) 단독요법 시 - 첫 번째 및 두 번째 투여 전, 메틸프레드니솔론 100 mg 또는 이와 동등한 용량을 정맥 투여한다. 세 번째 투여부터 용량을 감량할 수 있다. (경구 또는 정맥주사 메틸프레드니솔론 60 mg)

병용요법 시

덱사메타손 20mg(또는 이와 동등한)을 이 약을 투여하기 전 매번 투여한다. 덱사메타손이 기저요법으로의 코르티코스테로이드인 경우, 이 약의 투여일에는 덱사메타손 치료용량이 전 처치 약물을 대신한다. 이 약 첫 번째 투여 시에는 투여 전 덱사메타손을 정맥 주사하고, 이후부터는 이 약 투여 전 경구 투여를 고려할 수 있다. 환자가 전 처치 약물로 덱사메타손을 투여받은 경우, 추가적인 기저요법으로의 코르티코스테로이드(예, 프레드니솔론)는 이 약 투여일에 투여해서는 안 된다.

2) 해열제 (경구 아세트아미노펜 650 - 1,000 mg)

3) 항히스타민제 (경구 또는 정맥투여 디펜히드라민 25 - 50 mg 또는 이와 동등한 약물)

2. 이 약의 투여

1) 새로 진단된 다발골수종

조혈모세포이식이 적합하지 않은 환자에 대한 보르테조밉, 멜팔란, 프레드니솔론과 병용요법 시 투여일정 (6주 사이클)

만 18세 이상의 성인에 대한 이 약의 권장용량은 16 mg/kg 이며, 아래 표 1의 투여 스케쥴에 따라 정맥 주입한다. (주입속도는 표 6에 제시되었다.)

[표 1] 이 약을 보르테조밉, 멜팔란, 프레드니솔론과 6주 사이클 병용요법으로 투여할 경우의 투여일정(VMP: Velcade+Melphalan+Prednisolone)

주	투여일정
1 주에서 6 주까지	1 주 간격 투여 (총 6 회)
7 주에서 54 주까지 [a]	3 주 간격 투여 (총 16 회)
55 주부터 질병 진행 전까지 [b]	4 주 간격 투여

a 3주 간격 투여 일정의 첫 번째 투여는 7주차에 한다.

b 4주 간격 투여 일정의 첫 번째 투여는 55주차에 한다.

병용약물의 권장 용법용량은 다음과 같다.

보르테조밉은 제1주기(6주)에서는 피하주사로 체표면적 당 1.3mg/m2 용량으로 1, 2, 4, 5주차에 주 2회 투여하고(제1주기: 8회 투여), 이후 8번의 주기(1 치료주기 당 각 6주)에서는 1, 2, 4, 5 주차에 주 1회 투여한다(제2~9주기: 각 주기 당 4회 투여). 멜팔란은 9mg/m2 용량으로, 프레드니솔론은 60mg/m2 용량으로 9주기(1 치료주기 당 각 6주) 동안 각각 1~4일차에 경구 투여한다(제1~9주기).

조혈모세포이식이 적합한 환자에 대한 보르테조밉, 탈리도마이드, 덱사메타손과 병용요법 시 투여일정 (4주 사이클)

만 18세 이상의 성인에 대한 이 약의 권장용량은 16 mg/kg 이며, 아래 표 2의 투여 스케쥴에 따라 정맥 주입한다. (주입속도는 표 6에 제시되었다.)

[표 2] 이 약을 보르테조밉, 탈리도마이드, 덱사메타손과 4주 사이클 병용요법으로 투여할 경우의 투여일정(VTd: Velcade+Thalidomide+Dexamethasone)

치료 단계	주	투여일정
유도요법	1 주에서 8 주까지	1 주 간격 투여 (총 8 회)
	9 주에서 16 주까지 [a]	2 주 간격 투여 (총 4 회)
고용량 항암화학요법과 조혈모세포이식을 위한 중단		
공고요법	1 주에서 8 주까지 [b]	2 주 간격 투여 (총 4 회)

a 2주 간격 투여 일정의 첫 번째 투여는 9주차에 한다.

b 2주 간격 투여 일정의 첫 번째 투여는 ASCT 이후 치료를 재 시작하는 1주차에 한다.
병용약물의 권장 용법용량은 다음과 같다.
보르테조밉은 체표면적 당 1.3mg/m2 용량으로 2주 동안 주 2회(1, 4, 8, 11일) 투여하는 28일(4주)을 한 주기로 하여 유도요법(제1~4주기)과, 제 4주기 이후 조혈모세포이식에 이어 두 주기의 공고요법(제5~6주기)을 반복한다. 탈리도마이드는 보르테조밉을 투여하는 6주기 동안 100mg 1일 1회 경구 투여한다. 덱사메타손은 경구 또는 정맥투여로서 제1~2주기의 1,2,8,9,15,16,22,23 일에 40mg을 투여하고, 제 3~4주기의 1,2 일에는 40mg, 그 이후 투약일(8, 9, 15, 16일)에는 20mg을 투여한다. 제 5~6주기에는 1, 2, 8, 9, 15, 16일에 덱사메타손 20mg을 투여한다. 이 약 다라투무맙의 투여일에는 덱사메타손 용량은 전 처치약물로서 정맥으로 투여한다. 보르테조밉, 탈리도마이드와 덱사메타손의 용량 조절은 해당 약물의 허가사항을 참조한다.

조혈모세포이식이 적합하지 않은 환자에 대한 레날리도마이드/덱사메타손과의 병용요법 (4주 사이클)

만 18세 이상의 성인에 대한 이 약의 권장용량은 16 mg/kg 이며, 아래 표 3의 투여 스케쥴에 따라 정맥 주입한다. (주입속도는 표 6에 제시되었다.)

[표 3] 이 약을 단독요법 및 레날리도마이드/덱사메타손과 4주 사이클 병용요법으로 투여할 경우의 투여일정

주	투여일정
1 주에서 8 주까지	1 주 간격 투여 (총 8 회)
9 주에서 24 주까지 [a]	2 주 간격 투여 (총 8 회)
25 주부터 질병 진행 전까지 [b]	4 주 간격 투여

a 2주 간격 투여 일정의 첫 번째 투여는 9주차에 한다.
b 4주 간격 투여 일정의 첫 번째 투여는 25주차에 한다.
병용약물의 권장 용법용량은 다음과 같다.
레날리도마이드는 28일(4주)을 1 치료주기로 하여 반복투여하며, 1일~21일까지 25mg 1일 1회 경구 투여하고, 덱사메타손은 40mg/주(75세 초과 혹은 BMI 18.5 미만의 경우 20mg/주로 감량)로 경구투여 또는 정맥투여한다. 이 약 다라투무맙의 투여일에는 덱사메타손 용량이 전처치 약물을 대신한다. 레날리도마이드와 덱사메타손의 용량조절은 해당 약물의 허가사항을 참조한다.

2) 재발/불응성 다발골수종

단독요법 및 레날리도마이드/덱사메타손과의 병용요법 (4주 사이클)

만 18세 이상의 성인에 대한 이 약의 권장용량은 16 mg/kg 이며, 아래 표 4의 투여 스케쥴에 따라 정맥 주입한다. (주입속도는 표 6에 제시되었다.)

[표 4] 이 약을 단독요법 및 레날리도마이드/덱사메타손과 4주 사이클 병용요법으로 투여할 경우의 투여 일정

주	투여일정
1 주에서 8 주까지	1 주 간격 투여 (총 8 회)
9 주에서 24 주까지 [a]	2 주 간격 투여 (총 8 회)
25 주부터 질병 진행 전까지 [b]	4 주 간격 투여

a 2주 간격 투여 일정의 첫 번째 투여는 9주차에 한다.

b 4주 간격 투여 일정의 첫 번째 투여는 25주차에 한다.

병용약물의 권장 용법용량은 다음과 같다.

레날리도마이드는 28일(4주)을 1 치료주기로 하여 반복투여하며, 1일~21일까지 25mg 1일 1회 경구 투여하고, 덱사메타손은 40mg/주(75세 초과 혹은 BMI 18.5 미만의 경우 20mg/주로 감량)로 경구투여 또는 정맥투여한다. 이 약 다라투무맙의 투여일에는 덱사메타손 용량이 전 처치 약물로서 투여되고, 나머지 용량은 이 약의 주입일 다음날에 투여한다. 덱사메타손 용량 감량에 해당되는 환자의 경우, 전체 20mg 용량을 이 약의 전 처치 약물로서 투여한다. 레날리도마이드와 덱사메타손의 용량조절은 해당 약물의 허가사항을 참조한다.

보르테조밉/덱사메타손과의 병용요법 (3주 사이클)

만 18세 이상의 성인에 대한 이 약의 권장용량은 16 mg/kg 이며, 아래 표 5의 투여 스케쥴에 따라 정맥 주입한다. (주입속도는 표 6에 제시되었다.)

[표 5] 이 약을 보르테조밉/덱사메타손과 3주 사이클 병용요법으로 투여할 경우의 투여일정

주	투여일정
1 주에서 9 주까지	1 주 간격 투여 (총 9 회)
10 주에서 24 주까지 [a]	3 주 간격 투여 (총 5 회)
25 주부터 질병 진행 전까지 [b]	4 주 간격 투여

a 3주 간격 투여 일정의 첫 번째 투여는 10주차에 한다.

b 4주 간격 투여 일정의 첫 번째 투여는 25주차에 한다.

병용약물의 권장 용법용량은 다음과 같다.

보르테조밉은 체표면적 당 1.3mg/m2 용량으로 2주 동안 주 2회(1, 4, 8, 11일) 투여하는 21일(3주)을 한 주기로 하여 총 8번의 주기를 반복한다. 덱사메타손은 보르테조밉을 투여하는 8주기 동안 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12일에 20mg씩 경구 투여하거나(보르테조밉 1 치료주기(3주) 중 2주 간 80mg/주), 75세 초과, BMI 18.5 미만, 당뇨가 잘 조절되지 않거나 이전에 스테로이드 요법에 내약성이 낮았던 경우 20mg/주로 감량하여 투여한다. 보르테조밉과 덱사메타손의 용량 조절은 해당 약물의 허가사항을 참조한다.

이 약은 0.9% 염화나트륨액으로 희석한 후 정맥 주입한다.

약을 희석한 후에 아래의 표 6의 초기 주입 속도로 정맥 주입하여야 한다.

주입속도의 단계적 증가는 주입관련반응이 없는 경우에만 고려할 수 있다.

투여를 용이하게 하기 위해, 아래 표 6에 제시된 바와 같이 제 1주 투여 시 처음 처방된 16mg/kg 용량을 이틀 연속, 즉, 제1일 및 제 2일에 걸쳐 각 8mg/kg 씩 나누어 투여할 수 있다.

표 6. 이 약(16mg/kg)의 투여 시 주입 속도

	희석용량	초기 속도 (1 시간)	속도 증가 [a]	최대 속도
첫 번째 투여 (제 1 주)				
옵션 1 (단회 투여)				
제 1 주 제 1 일 (16mg/kg)	1000 mL	50 mL/hour	매시간 50 mL/hour	200 mL/hour
옵션 2 (분할 투여)				
제 1 주 제 1 일 (8mg/kg)	500 mL	50 mL/hour	매시간 50 mL/hour	200 mL/hour
제 1 주 제 2 일 (8mg/kg)	500 mL	50 mL/hour	매시간 50 mL/hour	200 mL/hour

두 번째 투여 (제 2 주, 16mg/kg)[b]	500 mL	50 mL/hour	매시간 50 mL/hour	200 mL/hour
이후 투여(제 3 주부터 계속, 16mg/kg)[c]	500 mL	100 mL/hour	매시간 50 mL/hour	200 mL/hour

[a] 주입속도의 단계적 증가는 주입관련반응이 없는 경우에만 고려한다.
[b] 16mg/kg 용량을 500mL 로 희석하는 것은 제 1 주 투여 시 주입관련반응이 없었을 때만 가능하다. 그렇지 않을 경우, 1000mL 로 희석한다.
[c] 이전의 모든 투여에서 주입관련반응이 없었을 때만, '이후 투여(제 3 주부터 계속)' 에 명시된 초기 속도(100mL/hour)로 투여한다. 그렇지 않을 경우, 계속하여 표에 명시된 '두 번째 투여(제 2 주)' 의 주입 속도 지시를 따라야 한다.

투여일이 지났을 경우

계획된 투약일에 투여를 못했을 경우, 가능한 빨리 투여를 시작한다. 이에 따라 투여일정을 조정하고, 치료 간격을 유지할 수 있도록 한다.

용량 조절

이 약의 용량 감소는 권장하지 않는다. 혈액학적 독성이 나타나는 경우 혈구 수 회복을 위해 투여 지연이 필요할 수 있다. 병용약물에 대한 투여 정보는 해당 약물의 허가사항을 참조한다.

3. 주입 후 약물

지연된 주입관련반응의 위험을 줄이기 위하여 주입 후 약물을 다음과 같이 투여한다.

단독요법 시

매번 이 약을 투여한 이후 2일 동안(주입 후 다음 날 부터 시작) 경구 코르티코스테로이드(메틸프레드니솔론 20 mg 또는 이와 동등한 용량의 중간 시간 또는 장시간 작용형 코르티코스테로이드)를 투여한다.

병용요법 시

이 약 투여 다음 날 저용량 경구 메틸프레드니솔론(20mg 이하의 용량) 또는 이와 동등한 약물 투여를 고려한다. 그러나 기저 요법(background regimen)으로 코르티코스테로이드(예, 덱사메타손, 프레드니솔론)를 이 약 투여 다음 날 투여할 경우, 추가적인 주입 후 약물은 필요하지 않을 수 있다.

만성 폐쇄성 폐질환의 병력이 있는 환자의 경우 단시간 및 장시간 작용형 기관지확장제 및 흡입용 코르티코스테로이드를 포함한 주입 후 약물의 사용을 고려한다. 초기 4번째 주입까지 환자가 주요 주입관련반응을 겪지 않는다면 의사의 판단에 따라 이 흡입용 주입 후 약물의 투여를 중단할 수 있다.

4. 주입관련반응의 관리

1-2등급(경증-중등증) 주입관련반응: 주입을 일시적으로 중단하고 적절히 증상을 치료한다. 증상이 완화되면, 이전 속도의 절반 이내 속도로 주입을 재개할 수 있다. 추가 증상이 나타나지 않으면, 치료 용량에 적절한 단위 및 주기로 최대 200mL/hr까지 주입 속도를 다시 증가시킬 수 있다. (표 6 참조)

3등급(중증) 주입관련반응: 주입을 일시적으로 중단하고, 증상을 치료하기 위한 적절한 조치를 해야 한다. 증상이 완화되면 이전 속도의 절반 이내 속도로 주입을 재개하는 것을 고려한다. 만약 환자가 추가 증상을 호소하지 않으면 적절한 용량과 간격으로 주입 속도를 증량할 수 있다. (표 6 참조) 3등급에 해당하는 증상이 재발할 경우 위의 과정을 반복한다. 만약 환자가 3등급 이상의 주입관련증상이 3번 발생하면 이 약을 영구적

으로 중단한다.
4등급(생명을 위협하는) 주입관련반응: 주입을 멈추고 치료를 영구적으로 중단해야 한다

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
이 약 또는 이 약의 구성성분에 중증의 과민반응 이력이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 이전에 이 약에 대한 주입관련반응 이력이 있는 환자
2) 기저요법으로 인해 유도된 호중구감소증이 있는 환자
3) 기저요법으로 인해 유도된 혈소판감소증이 있는 환자

3. 약물이상반응
1) 임상시험에서 보고된 약물이상반응
아래에 기술한 안전성 정보는 이 약(16mg/kg)에 노출된 2066명의 다발골수종 환자 자료를 바탕으로 하며, 여기에는 이 약을 단독요법으로 투여 받은 156명의 환자와 기저요법과 병용하여 이 약을 투여 받은 1910명의 환자가 포함되었다.
가장 빈번한(20% 이상) 약물이상반응은 주입관련반응, 피로, 구역, 설사, 변비, 발열, 호흡곤란, 기침, 호중구감소증, 혈소판감소증, 빈혈, 말초부종, 무력증, 말초감각신경병증, 상기도감염이었다. 중대한 약물이상반응은 폐렴, 기관지염, 상기도감염, 폐부종, 독감, 발열, 탈수, 설사, 심방세동이었다. 아래 표 1은 이 약을 투여 받은 환자에서 나타난 약물이상반응을 나타낸다.

표 1. 이 약 16mg/kg를 투여 받은 다발골수종 환자에게서 나타난 약물이상반응

기관계 분류	약물이상반응
감염 및 기생충 감염	폐렴+, 기관지염+, 상기도감염+, 요로감염, 독감
혈액 및 림프계 이상	호중구감소증+, 혈소판감소증+, 빈혈+, 림프구감소증+, 백혈구감소증+
대사 및 영양 이상	식욕감소, 고혈당증, 저칼슘혈증, 탈수
신경계 이상	말초감각신경병증, 감각이상, 두통
심장계 이상	심방세동
혈관계 이상	고혈압+
호흡기, 흉부 및 종격 이상	기침+, 호흡곤란+, 폐부종+
위장관계 이상	설사, 구역, 구토, 변비
근골격계 및 결합조직 이상	근육연축
전신 이상 및 투여 부위 상태	피로, 발열, 말초부종+, 무력증, 요통, 오한
손상, 중독 및 투여의 합병증	주입관련반응#

* 용어 묶음을 나타냄.
# 주입관련반응은 시험자가 주입과 관련되었다고 판단한 용어들을 포함한다. 주입관련반응 항을 참고한다.

(1) 새롭게 진단된 다발골수종 환자에서 보르테조밉(V), 멜팔란(M) 및 프레드니솔론(P)과 병용 투여한 임상시험에서의 약물이상반응
아래 표 2에 기술된 부작용은 3상 활성-대조 임상시험(MMY3007) 시험에서,

D-VMP군에서의 중간치료기간인 14.7개월(0~25.8개월)동안 그리고 VMP군에서는 중간치료기간인 12개월(0.1~14.9개월) 동안 나타낸 것이다. 가장 빈번한(20% 이상) 이상반응은 주입관련반응, 상기도감염 및 말초부종이었다. VMP군 대비 D-VMP군에서 적어도 2% 이상 발생한 중대한 약물이상반응은 폐렴(D-VMP 11% vs VMP 4%), 상기도감염(D-VMP 5% vs VMP 1%) 및 폐부종(D-VMP 2% vs VMP 0%)이었다.

표 2. MMY3007 시험에서 보고된 약물이상반응

기관계 분류	D-VMP (N=346)			VMP (N=354)		
약물이상반응	모든 등급(%)	3등급(%)	4등급(%)	모든 등급(%)	3등급(%)	4등급(%)
주입관련반응[a]	28	4	1	0	0	0
전신 이상 및 투여 부위 상태						
말초부종[b]	21	1	< 1	14	1	0
감염 및 기생충 감염						
상기도감염[b]	48	5	0	28	3	0
폐렴[b]	16	12	< 1	6	5	< 1
호흡기, 흉부 및 종격 이상						
기침[b]	16	< 1	0	8	< 1	0
호흡곤란[b]	13	2	1	5	1	0
폐부종[b]	2	1	< 1	< 1	< 1	0
혈관계 이상						
고혈압[b]	10	4	< 1	3	2	0

D-VMP=다라투무맙-보르테조밉-멜팔란-프레드니솔론, VMP=보르테조밉-멜팔란-프레드니솔론

[a] 주입관련반응은 시험자가 주입과 관련되었다고 판단한 용어들을 포함한다. 주입관련반응 항을 참고한다.

[b] 용어 묶음을 나타냄.

* 참고: D-VMP군에서 10% 이상의 환자에게서 발생하고, 적어도 5% 이상의 빈도로 발생한 약물이상반응이 기술됨. 또한, VMP군에 비해 D-VMP군에서 적어도 2% 이상 발생한 중대한 약물이상반응이 나열됨.

(2) 새롭게 진단된 다발골수종 환자에서 보르테조밉(V), 탈리도마이드(T) 및 덱사메타손(d)과 병용투여한 임상시험에서의 약물이상반응

아래 표 4에 기술된 부작용은 3상 활성-대조 임상시험(MMY3006)에서 이식 후 최대 100일까지 이 약에 대한 노출을 나타낸다. 유도요법/이식(ASCT)/공고요법의 평균 기간은 DVTd 군에서는 8.9개월(7.0~12.0개월)이었고, VTd 군에서는 8.7개월(6.4~11.5개월)이었다. 가장 빈번한(20% 이상) 이상반응은 주입관련반응, 구역, 발열, 상기도감염 및 기관지염이었다. VTd군 대비 DVTd군에서 적어도 2% 이상 발생한 중대한 약물이상반응은 기관지염(DVTd 2% vs VTd <1%) 및 폐렴((DVTd 6% vs VTd 4%)이었다.

표 4. MMY3006 시험에서 보고된 약물이상반응

기관계 분류	DVTd (N=536)			VTd (N=538)		
약물이상반응	모든 등급(%)	3 등급(%)	4 등급(%)	모든 등급(%)	3 등급(%)	4 등급(%)
주입관련반응[a]	35	3	<1	0	0	0
위장관계 이상						
구역	30	4	0	24	2	<1
구토	16	2	0	10	2	0
전신 이상 및 투여 부위 상태						
발열	26	2	<1	21	2	0
감염 및 기생충 감염						
상기도감염[b]	27	1	0	17	1	0
기관지염[c]	20	1	0	13	1	0
호흡기, 흉부 및 종격 이상						

기침 [d]	17	0	0	9	0	0
혈관계 이상						
고혈압	10	4	0	5	2	0

DVTd=다라투무맙-보르테조밉-탈리도마이드-덱사메타손, VTd=보르테조밉-탈리도마이드-덱사메타손

a 주입관련반응은 시험자가 주입과 관련되었다고 판단한 용어들을 포함한다. 주입관련반응 항을 참고한다.

b 후두염, 바이러스성 후두염, 메타뉴모바이러스 감염, 비인두염, 구인두 칸디다증, 인두염, 호흡기 세포융합 바이러스 감염, 호흡기 감염, 바이러스성 호흡기감염, 비염, 리노바이러스 감염, 부비동염, 편도선염, 기관염, 상기도 감염, 바이러스성 인두염, 바이러스성 비염, 바이러스성 상기도감염

c 모세기관지염, 기관지염, 만성기관지염, 호흡기 세포융합 바이러스성 기관지염, 기관기관지염

d 기침, 객담을 수반하는 기침

* 참고: DVTd군에서 10% 이상의 환자에게서 발생하고, 적어도 5% 이상의 빈도로 발생한 약물이상반응이 기술됨.

치료기간 동안 베이스라인 대비 악화된 임상검사치는 아래 표 5과 같다.

표 5. MMY3006 시험에서의 투여 후 발생한 혈액 임상검사치 이상

_	DVTd (N=536)			VTd (N=538)		
_	모든 등급(%)	3 등급(%)	4 등급(%)	모든 등급(%)	3 등급(%)	4 등급(%)
빈혈	36	4	0	35	5	0
혈소판감소증	81	9	5	58	8	3
백혈구감소증	82	14	10	57	6	9
호중구감소증	63	19	14	41	10	9
림프구감소증	95	44	15	91	37	10

DVTd=다라투무맙-보르테조밉-탈리도마이드-덱사메타손, VTd=보르테조밉-탈리도마이드-덱사메타손

(3) 새롭게 진단된 다발골수종 환자에서 레날리도마이드(R) 및 덱사메타손(d)과 병용투여한 임상시험에서의 약물이상반응

아래 표 6에 기술된 부작용은 3상 활성-대조 임상시험(MMY3008)에서, DRd군에서의 중간치료기간인 25.3개월(0.1~40.44개월)동안 그리고 Rd군에서는 중간치료기간인 21.3개월(0.03~40.64개월) 동안 나타낸 것이다. 가장 빈번한(20% 이상) 이상반응은 주입관련반응, 설사, 변비, 구역, 말초부종, 피로, 요통, 무력증, 발열, 상기도감염, 기관지염, 폐렴, 식욕감소, 근육연축, 말초감각신경병증, 호흡곤란 및 기침이었다. Rd군 대비 DRd군에서 적어도 2% 이상 발생한 중대한 약물이상반응은 탈수(DRd 2% vs Rd <1%), 기관지염(DRd 4% vs Rd 2%) 및 폐렴 pneumonia (DRd 15% vs Rd 8%)이었다.

표 6. MMY3008 시험에서 보고된 약물이상반응

기관계 분류	DRd (N=364)			Rd (N=365)		
약물이상반응	모든 등급(%)	3 등급(%)	4 등급(%)	모든 등급(%)	3 등급(%)	4 등급(%)
주입관련반응 [a]	41	2	<1	0	0	0
위장관계 이상						
설사	57	7	0	46	4	0
변비	41	1	<1	36	<1	0
구역	32	1	0	23	1	0

구토	17	1	0	12	<1	0
전신 이상 및 투여 부위 상태						
말초부종[b]	41	2	0	33	1	0
피로	40	8	0	28	4	0
요통	34	3	<1	26	3	<1
무력증	32	4	0	25	3	<1
발열	23	2	0	18	2	0
오한	13	0	0	2	0	0
감염 및 기생충 감염						
상기도감염[c]	52	2	<1	36	2	<1
기관지염[d]	29	3	0	21	1	0
폐렴[e]	26	14	1	14	7	1
요로감염	18	2	0	10	2	0
대사 및 영양 이상						
식욕감소	22	1	0	15	<1	<1
고혈당증	14	6	1	8	3	1
저칼슘혈증	14	1	<1	9	1	1
근골격계 및 결합조직 이상						
근육연축	29	1	0	22	1	0
신경계 이상						
말초감각신경병증	24	1	0	15	0	0
두통	19	1	0	11	0	0
감각이상	16	0	0	8	0	0
호흡기, 흉부 및 종격 이상						
호흡곤란[f]	32	3	<1	20	1	0
기침[g]	30	<1	0	18	0	0
혈관계 이상						
고혈압[h]	13	6	<1	7	4	0

DRd=다라투무맙-레날리도마이드-덱사메타손, Rd=보르테조밉-레날리도마이드-덱사메타손

a 주입관련반응은 시험자가 주입과 관련되었다고 판단한 용어들을 포함한다. 주입관련반응 항을 참고한다.

b 일반적인 부종, 중력성 부종, 부종, 말초부종, 말초 부음

c 급성 부비동염, 박테리아성 비염, 후두염, 메타뉴모바이러스 감염, 비인두염, 구인두칸디다증, 인후염, 호흡기 세포융합 바이러스 감염, 호흡기 감염, 바이러스성 호흡기 감염, 비염, 리노바이러스 감염, 부비동염, 편도선염, 기관염, 상기도 감염, 바이러스성 인후염, 바이러스성 비염, 바이러스성 상기도감염

d 모세기관지염, 기관지염, 바이러스성 기관지염, 호흡기 세포융합 바이러스성 기관지염, 기관기관지염

e 비정형성 폐렴, 기관지폐 아스페르길루스증, 폐감염, 폐포자충 감염, 폐포자충 폐렴, 폐렴, 흡인성 폐렴, 폐렴구균성 폐렴, 바이러스성 폐렴, 폐진균증

f 호흡곤란, 운동성 호흡곤란

g 기침, 객담을 수반하는 기침

h 혈압 증가, 고혈압

* 참고: DRd군에서 10% 이상의 환자에게서 발생하고, 적어도 5% 이상의 빈도로 발생한 약물이상반응이 기술됨.

치료기간 동안 베이스라인 대비 악화된 임상검사치는 아래 표 7과 같다.

표 7. MMY3008 시험에서의 투여 후 발생한 혈액 임상검사치 이상

	DRd (N=364)			Rd (N=365)		
	모든 등급 (%)	3 등급(%)	4 등급(%)	모든 등급 (%)	3 등급(%)	4 등급(%)
빈혈	47	13	0	57	24	0

혈소판감소증	67	6	3	58	7	4
백혈구감소증	90	30	5	82	20	4
호중구감소증	91	39	17	77	28	11
림프구감소증	84	41	11	75	36	6

DRd=다라투무맙-레날리도마이드-덱사메타손, Rd=보르테조밉-레날리도마이드-덱사메타손

(4) 재발/불응성 다발골수종 환자에서 레날리도마이드(R) 및 덱사메타손(d)과 병용투여한 임상시험에서의 약물이상반응

아래 표 8에 기술된 부작용은 3상 활성-대조 임상시험(MMY3003) 시험에서, DRd군에서의 중간치료기간인 13.1개월(0~20.7개월)동안 그리고 Rd군에서는 중간치료기간인 12.3개월(0.2~20.1개월) 동안 나타낸 것이다. 가장 빈번한(20% 이상) 이상반응은 주입관련반응, 설사, 구역, 피로, 발열, 상기도감염, 근육연축, 기침 및 호흡곤란이었다. 중대한 약물이상반응은 폐렴, 상기도 감염, 독감 및 발열이었다. 약물이상반응으로 인해 DRd 군에서는 7% (n=19), Rd군에서는 8%(n=22)의 환자가 중단되었다.

표 8. MMY3003 시험에서 보고된 약물이상반응

기관계 분류	DRd (N=283)			Rd (N=281)		
약물이상반응	모든 등급(%)	3등급(%)	4등급(%)	모든 등급(%)	3등급(%)	4등급(%)
주입관련반응[a]	48	5	0	0	0	0
위장관계 이상						
설사	43	5	0	25	3	0
구역	24	1	0	14	0	0
구토	17	1	0	5	1	0
전신 이상 및 투여 부위 상태						
피로	35	6	< 1	28	2	0
발열	20	2	0	11	1	0
감염 및 기생충 감염						
독감	7	3	0	5	1	0
폐렴[b]	19	10	2	15	7	2
상기도감염[b]	65	6	< 1	51	4	0
근골격계 및 결합조직 이상						
근육연축	26	1	0	19	2	0
신경계 이상						
두통	13	0	0	7	0	0
호흡기, 흉부 및 종격 이상						
기침[b]	30	0	0	15	0	0
호흡곤란	21	3	< 1	12	1	0

DRd=다라투무맙-레날리도마이드-덱사메타손, Rd=레날리도마이드-덱사메타손

[a] 주입관련반응은 시험자가 주입과 관련되었다고 판단한 용어들을 포함한다. 주입관련반응 항을 참고한다.

[b] 용어 묶음을 나타냄.

* 참고: DRd군에서 10% 이상의 환자에게서 발생하고, 적어도 5% 이상의 빈도로 발생한 약물이상반응이 기술됨. 또한, Rd군에 비해 DRd군에서 적어도 2% 이상 발생한 중대한 약물이상반응이 나열됨.

치료기간 동안 베이스라인 대비 악화된 임상검사치는 아래 표 9와 같다.

표 9. MMY3003 시험에서의 투여 후 발생한 혈액 임상검사치 이상

	DRd (N=283)			Rd (N=281)		
	모든 등급(%)	3등급(%)	4등급(%)	모든 등급(%)	3등급(%)	4등급(%)
빈혈	52	13	0	57	19	0
혈소판감소증	73	7	6	67	10	5
호중구감소증	92	36	17	87	32	8
림프구감소증	95	42	10	87	32	6

DRd=다라투무맙-레날리도마이드-덱사메타손, Rd=레날리도마이드-덱사메타손

(5) 재발/불응성 다발골수종 환자에서 보르테조밉(V) 및 덱사메타손(d)과 병용투여한 임상시험에서의 약물이상반응

아래 표 10에 기술된 부작용은 3상 활성-대조 임상시험(MMY3004) 시험에서, DVd군에서의 중간치료기간인 6.5개월(0~14.8개월)동안 그리고 Vd군에서는 중간치료기간인 5.2개월(0.2~8.0개월) 동안 나타낸 것이다. 가장 빈번한(20% 이상) 이상반응은 주입관련반응, 설사, 말초부종, 상기도감염, 말초감각신경병증, 기침 및 호흡곤란이었다. 중대한 약물이상반응은 설사, 강기도감염 및 심방세동이었다. 약물이상반응으로 인해 DVd 군에서는 7% (n=18), Vd군에서는 9%(n=22)의 환자가 중단되었다.

표 10. MMY3004 시험에서 보고된 약물이상반응

기관계 분류	DVd (N=243)			Vd (N=237)		
약물이상반응	모든 등급(%)	3등급(%)	4등급(%)	모든 등급(%)	3등급(%)	4등급(%)
주입관련반응[a]	45	9	0	0	0	0
심장계 이상						
심방세동	5	1	1	2	1	0
위장관계 이상						
설사	32	3	< 1	22	1	0
구토	11	0	0	4	0	0
전신 이상 및 투여 부위 상태						
말초부종[b]	22	1	0	13	0	0
피로	16	1	0	11	1	0
감염 및 기생충 감염						
상기도감염[b]	44	6	0	30	3	< 1
신경계 이상						
말초감각신경병증	47	5	0	38	6	< 1
호흡기, 흉부 및 종격 이상						
기침[b]	27	0	0	14	0	0
호흡곤란[b]	21	4	0	11	1	0

DVd =다라투무맙-보르테조밉-덱사메타손, Vd=보르테조밉-덱사메타손

[a] 주입관련반응은 시험자가 주입과 관련되었다고 판단한 용어들을 포함한다. 주입관련반응 항을 참고한다.

[b] 용어 묶음을 나타냄.

* 참고: DVd군에서 10% 이상의 환자에게서 발생하고, 적어도 5% 이상의 빈도로 발생한 약물이상반응이 기술됨. 또한, Vd군에 비해 DVd군에서 적어도 2% 이상 발생한 중대한 약물이상반응이 나열됨.

치료기간 동안 베이스라인 대비 악화된 임상검사치는 아래 표 7과 같다.

표 11. MMY3004 시험에서의 투여 후 발생한 혈액 임상검사치 이상

	DVd (N=243)			Vd (N=237)		
	모든 등급(%)	3등급(%)	4등급(%)	모든 등급(%)	3등급(%)	4등급(%)
빈혈	48	13	0	56	14	0
혈소판감소증	90	28	19	85	22	13
호중구감소증	58	12	3	40	5	<1
림프구감소증	89	41	7	81	24	3

DVd =다라투무맙-보르테조밉-덱사메타손, Vd=보르테조밉-덱사메타손

2) 특정 이상사례

(1) 주입관련반응

임상시험(단독 또는 병용요법으로 이 약을 투여 받은 환자(n=2066))에서 치료기간 중에 환자의 37%가 첫 번째(제 1주, 16mg/kg) 주입에서 주입관련반응을 경험했다. 이 약 제 2주 주입 시 주입관련반응의 빈도는 2%였고, 그 이후 주입 시 누적하여 6%이었다. 제 2주 혹은 그 이후 주입 시 3/4등급의 주입관련반응은 1% 미만에서 나타났다.

주입관련반응 발생까지 시간은 중앙값 1.5시간(범위: 0-72.8시간)이었으며 주입관련반응의 36%는 투여 조정을 요했다. 16mg/kg 용량 주입 시간은 대략적으로 첫 투여 시 중앙값 7시간, 두 번째 투여 시 중앙값 4.2시간, 그 이후 투여에서는 중앙값 3.4시간이었다.

중증의 주입관련반응으로 기관지연축, 호흡곤란, 후두부종, 폐부종, 저산소증, 고혈압을 포함하였다. 그 외 주입관련반응으로는 코막힘, 기침, 오한, 인후 자극, 구역, 구토를 포함하였다.

중앙값 3.75개월(범위: 2.4-6.9)에서 조혈모세포이식(ASCT) (MMY3006 연구)으로 인해 이 약의 투여가 중단된 경우, 이 약을 재 시작했을 때 이식 후 첫 주입 시 주입관련반응의 발생률은 11%이었다. 투여 재개 시 주입 속도/희석 용량은 이식으로 인해 중단하기 전 마지막 이 약의 주입 때 사용된 것이었다. 이식 후 이 약의 재개 시 발생하는 주입관련반응은 증상 및 중증도(3/4등급: <1%)의 측면에서 2주 차 또는 그 이후의 주입 시 이전의 연구에서 보고된 바와 동일하였다.

MMY1001 임상시험에서, 병용요법으로 이 약을 투여 받은 환자(n=97)들이 첫 번째(제 1주) 이 약 16mg/kg 용량을 이틀에 나누어, 즉 제 1일 및 제 2일에 각 8mg/kg 씩 투여 받았다. 모든 등급의 주입관련반응 발생률은 42%였고, 이 중 제 1주 제 1일에 주입관련반응을 경험한 환자는 36%, 제 1주 제 2일에는 4%, 그 이후 주입 시 8%이었다. 주입관련반응 발생까지 시간은 중앙값 1.8시간(범위: 0.1-5.4시간)이었다. 주입관련반응으로 인한 치료의 일시 중단 발생률은 30%였다. 주입 시간 중앙값은 제 1주 제 1일 4.2시간, 제 1주 제 2일 4.2시간, 그 이후 투여에서는 3.4 시간이었다.

(2) 감염

이 약 병용요법 연구에서 3 또는 4등급의 감염이 아래와 같이 보고되었다.

- 재발/불응성 환자에 대한 연구: DVd: 21%, Vd: 19%, DRd: 27%, Rd: 23%, DPd: 28%
- 새롭게 진단된 환자에 대한 연구: D-VMP: 23%, VMP: 15%, DRd: 32%, Rd:23%, DVTd: 22%, VTd: 20%

각 연구에서 폐렴은 가장 흔하게 보고된 중증(3 또는 4등급) 감염이었다. 활성대조군

연구에서 감염으로 인한 치료 중단(1-4%)과 치명적인 감염은 전반적으로 낮은 빈도로, 이 약 병용요법 및 활성대조군 간 전반적으로 유사하게 나타났다. 치명적인 감염은 주로 폐렴 및 패혈증에 기인하였다.

(3) 대상포진 바이러스 재활성화

이 약 임상시험 일부에서 대상포진 바이러스 재활성화 예방요법이 권장되었다. 단독요법 연구에서는 임상시험 환자 중 3%에서, 병용요법 연구에서는 이 약 투여 환자 중 2-5%에서 대상포진 감염이 보고 되었다.

3) 면역원성

이 약 단독요법 투여 환자 중 199명 또는 병용요법 투여 환자 중 1051명에서 항-다라투무맙 항체 반응을 치료 중 여러 시점에서 치료 완료 후 8주차까지 평가하였다. 이 약 치료 시작 이후, 항-다라투무맙 항체 양성반응을 나타낸 환자는 단독요법에서는 없었고, 병용요법에서는 1051명 중 2명이었다. 병용요법 중 1명의 환자는 다라투무맙에 대한 일시적 중화 항체를 나타내었다.

면역원성 자료는 사용한 시험법의 민감도와 특이성에 크게 좌우된다. 또한, 이 시험법에서 관찰된 양성 결과의 발생률은 시료 처리, 시료 수집 시점, 약물 간섭, 병용약물, 기저 질환 등을 포함하는 여러 요인의 영향을 받을 수 있다. 따라서, 이 약의 항체 발생률을 다른 품목의 항체발생률과 비교하는 것은 오해의 소지가 있을 수 있다.

4) 시판 후 자료

이 약의 시판 후 경험에서 확인된 약물이상반응을 표 4에 나타내었다.

표 12. 시판 후 보고 된 약물이상반응

기관계 분류	**약물이상반응**
면역계 이상	아나필락시스 반응
감염 및 기생충 감염	B형 간염 바이러스(HBV) 재활성화

4. 일반적 주의

1) 주입관련반응

이 약은 아나필락시스 반응을 포함하는 중대한 주입관련반응을 야기할 수 있다. 환자를 주입 중, 그리고 주입 후에 걸쳐 모니터링한다.

임상시험에서, 이 약을 투여 받은 약 절반의 환자에서 주입관련반응이 보고되었다. 주입관련반응의 대부분은 첫 번째 주입시 일어났고, 1-2등급이었다. 4%의 환자는 2회 이상의 투여에서 주입관련반응이 나타났다. 기관지연축, 저산소증, 호흡곤란, 고혈압, 후두부종, 폐부종을 포함한 중증의 주입관련반응이 발생하였다. 증상 및 징후로는 오한, 구역, 구토 뿐 아니라 코막힘, 기침, 인후 자극과 같은 호흡기 증상을 포함할 수 있다. 덜 흔하게 나타난 증상으로는 쌕쌕거림, 알레르기성 비염, 발열, 가슴 불편함, 가려움증, 저혈압 등이 있었다.

이 약의 투여 전에 주입관련반응의 위험을 감소시키기 위하여 환자에게 항히스타민제, 해열제, 코르티코스테로이드를 투여한다. 중증도에 상관없이 주입관련반응이 나

타나면 이 약물의 주입을 중단하고, 필요시, 주입관련반응에 대한 의료 처치/보조치료를 행한다. 1, 2, 3등급 반응을 보였던 환자는, 주입 재개시 주입속도를 감소시킨다. 아나필락시스 반응 또는 생명을 위협하는(4등급) 주입관련반응이 발생하면, 치료를 영구적으로 중단하고 적절한 응급 치료를 시행한다. (용법용량 참조)

2) 호중구감소증/혈소판감소증

이 약은 기저 요법으로 인해 유도된 호중구감소증과 혈소판감소증을 악화시킬 수 있다. (2. 약물이상반응 참조)

기저 요법의 허가사항에 따라 주기적으로 전혈구 수를 모니터링 한다. 호중구 감소가 있는 환자에서 감염의 징후에 대해 모니터링한다. 혈구 수 회복을 위해 투여 지연이 필요할 수 있다. 이 약의 용량 감소는 권장하지 않는다. 수혈 또는 성장인자와 함께 보조 치료를 고려한다.

3) 대상포진 바이러스 재활성화

의사는 이 약으로 치료중인 환자에게 대상포진 바이러스 재활성화를 방지하기 위해 항바이러스 예방요법의 사용을 고려해야 한다.

4) B형 간염 바이러스(HBV) 재활성화

일부 치명적인 사례를 포함한 B형 간염 바이러스(HBV) 재활성화가 이 약으로 치료받은 환자에서 보고 되었다. 이 약으로 치료를 시작하기 전, 모든 환자에게 HBV 스크리닝을 시행해야 한다.

혈청 검사 결과 HBV 양성인 환자는 이 약 투여 중 그리고 이 약 투여 종료 후 최소 6개월 동안 HBV 재활성화의 임상적, 실험실적 징후를 모니터링한다. 최신 임상 지침에 따라 환자를 관리한다. 임상적으로 필요한 경우 간 질환 전문의의 자문을 고려한다.

이 약을 투여하는 동안 HBV 재활성화가 나타난 경우, 이 약 및 병용요법(스테로이드, 항암화학요법) 치료를 중단하고, 적절한 치료를 진행한다. HBV 재활성화가 적절히 조절되고 있는 환자에서 이 약의 재개는 HBV 전문의와 상의하여야 한다.

5) 간접 항글로불린검사에서의 간섭(간접쿰스검사)

- 이 약은 적혈구에서 낮은 농도로 발견되는 CD38에 결합하여 간접쿰스검사에서 양성을 나타낼 수 있다. 이 약으로 인한 간접쿰스검사의 양성은 마지막 약물 투여 후 6개월 동안 지속될 수 있다.

  이 약은 적혈구와 결합하여 환자의 혈액에 있는 소수항원(minor antigen)에 대한 항체 검출을 방해할 수 있다.

  환자의 ABO 와 Rh 혈액형의 결과에는 영향을 미치지 않는다.

  표현형 검사는 환자가 이 약을 투여하기 전에 시행되어져야 한다. 적혈구 유전형 검사는 이 약의 영향을 받지 않는다. 수혈을 계획하게 되면 혈액은행에 이러한 간접 항글로불린 검사의 방해요소에 대해 알려야 한다. 만약 긴급 수혈이 요구되는 경우, 혈액은행의 관행에 따라, 교차시험을 실시하지 않은 ABO/Rh 적합 RBC 단위를 투여할 수 있다.

- 이 약은 적혈구의 CD38에 결합하여 항체검사 및 교차시험을 포함한 적합성 시험을 간섭한다. 이 약의 개입을 완화하기 위하여 디티오트레이톨(DTT) 시약처리를 할 수 있다. Kell 혈액 검사는 DTT처리에 민감하게 반응하므로 Kell 음성 혈액이 공급되어야 한다. 다른 대안으로 적혈구 유전형을 분석할 수 있다.

5. 임부, 수유부에 대한 투여

○ 임부 : 임신 기간 중에 이 약의 사용으로 인한 위험성에 대한 사람 또는 동물실험 데이터는 없다. 임신 초기에 IgG1 단클론 항체가 태반을 통과하는 것으로 알려져 있다. 그러므로 이 약은 임부에 대한 치료의 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험을 상회한다고 판단되는 경우를 제외하고 임신 중에 투여해서는 안 된다. 만약 환자가 이 약을 투여하는 동안 임신하게 되면 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험에 대해 알려야 한다.
태아에 대한 노출을 막기 위해 임신할 가능성이 있는 여성은 약물 투여 기간과 마지막 투여 후 3개월 동안에는 효과적인 피임을 해야 한다.

○ 수유부 : 이 약이 모유 중으로 분비되는지의 여부는 알려져 있지 않다. 사람 면역글로불린 G는 모유 중으로 분비되며 신생아에 대한 위해, 흡수가능성이 알려져 있지 않기 때문에 유아에 대한 수유의 유익성과 환자에 대한 치료의 유익성을 고려하여 수유를 중단할지 치료를 중단할지 결정해야 한다.

6. 소아 등에 대한 투여

만 18세 미만의 소아환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

7. 고령자에 대한 투여

만 65세 이상의 환자군에서 용량 조절은 필요하지 않다.

8. 신장애 환자

이 환자군에서 용량 조절은 필요하지 않다.

9. 간장애 환자

이 환자군에서 용량 조절은 필요하지 않다.

10. 과량 투여시의 처치

1) 증상 및 징후

이 약의 과량투여에 대한 정보는 없다. 임상시험에서 최대내약용량에 도달하지 않고 최대 24mg/kg까지 정맥 주입한 바 있다.

2) 처치

이 약 과량 투여 시에 대해 알려진 해독제는 없다. 과량투여 시 약물이상반응 징후나 증상에 대해 면밀히 모니터링하고, 즉시 적절한 대증치료를 실시해야 한다.

11. 적용상의 주의

주입용액은 다음과 같이 무균조작하여 조제한다.

- 환자의 무게를 이용하여 필요한 이 약의 용량(mg), 총 부피(mL)를 계산하여 필요한 바이알의 수를 계산한다.
- 용액이 무색에서 노랑색인지 확인한다. 불투명한 입자, 변색, 이물질이 있을 경우 사용하지 않는다.
- 무균 조제 방식으로 필요한 이 약 용액의 부피만큼 주입백에서 0.9% 염화나트륨액을 빼낸다.
- 필요한 양만큼 이 약 용액을 취하고 0.9% 염화나트륨의 주입백에 적정량을 추가하여 적정한 용량으로 희석한다. (용법·용량 참조) 주입백은 폴리염화비닐(PVC), 폴리프로필렌(PP), 폴리에틸렌(PE) 또는 폴리올레핀 조합 (PP+PE) 로 만들어야 한다. 희석은 적절한 무균 환경 하에서 이루어져야 한다. 바이알에 남겨진 사용하지 않은 이 약의 용액은 버린다.
- 주입백을 부드럽게 뒤집어 용액을 섞는다. 흔들거나 얼리지 않는다.
- 주사용 제품은 투여전에 주사용액과 포장용기가 관찰이 가능한 때에 미립자물, 변색 여부에 대해 육안으로 관찰해야 한다. 이 약은 단백질이므로 희석된 용액은 투명 흰색의 아주 작은 단백질입자를 형성할 수 있다. 눈에 보이는 불투명한 입자, 변색, 이물질이 관찰될 경우 사용하지 않는다.
- 이 약은 보존제를 함유하고 있지 않으므로, 희석 용액은 15 - 25 ℃ 상온조건과 일반적인 실내 빛에서 15시간 이내(주입시간 포함)에 투여하는 것이 적절하다.
- 만약 바로 투여하지 않을 경우, 희석용액은 투여전에 냉장보관조건(2 - 8 ℃) 및 차광조건에서 24시간까지 보관할 수 있다. 얼리지 않는다.
- 조제용액은 유량조절주입기와 단백결합력이 낮은 0.2 또는 0.22 μm 의 멸균된 비발열성 인라인 폴리에테르설포레진(PES) 필터가 있는 주입세트를 이용하여 정맥주입한다. 폴리우레탄(PU), 폴리부타디엔(PBD), PVC, PP 또는 PE의 투여세트를 반드시 사용해야 한다.
- 이 약과 다른 약물을 같은 정맥 주사 라인을 이용하여 동시에 병용 주입하지 않는다.
- 사용하지 않은 조제용액은 재사용을 위해 보관하지 않는다. 사용하지 않은 약이나 폐기물은 국내 규정에 따라 폐기해야 한다.

12. 기타

○ 약동학적 정보

- 연령 : 이 약을 단독요법 또는 여러 병용요법으로 치료 받은 환자의 특수 모집단 PK 분석 결과, 연령(범위: 31-93세)은 이 약의 PK에 임상적으로 중요한 영향을 나타내지 않았으며, 이 약의 노출은 비-고령 환자군(65세 미만, n=518)과 고령 환자군(65세 이상-75세 미만, n=761, 75세 이상 n=334)에서 비슷하였다.
- 성별 : 남성과 여성인구의 특수 모집단 PK 분석에서 이 약은 비슷한 노출을 나타냈다.
- 간장애 : 간장애 환자에 대한 공식적인 연구는 수행되지 않았다. 이 약의 단독요

법 및 여러 병용요법으로 치료받은 환자의 특수 모집단 PK 분석에는 정상 간기능 환자 1404명(총 빌리루빈[TB]과 아스파테이트 아미노트랜스퍼레이즈[AST] 수치가 정상 상한 범위 이하)과 경증(TB가 정상 상한범위의 1.0 - 1.5 배 혹은 AST 수치가 정상 상한범위를 초과)의 간장애 환자 189명, 중등증(TB가 정상상한범위의 1.5 배 초과에서 3.0 배, n=7) 혹은 중증(TB가 정상상한범위 3.0배 초과, n=1)의 간장애 환자 8명이 포함되었다. 정상 간기능 환자와 간장애 환자 간 이 약의 노출에 있어 임상적으로 중요한 차이는 관찰되지 않았다.

○ 임상시험 정보

1) 새롭게 진단된 다발골수종

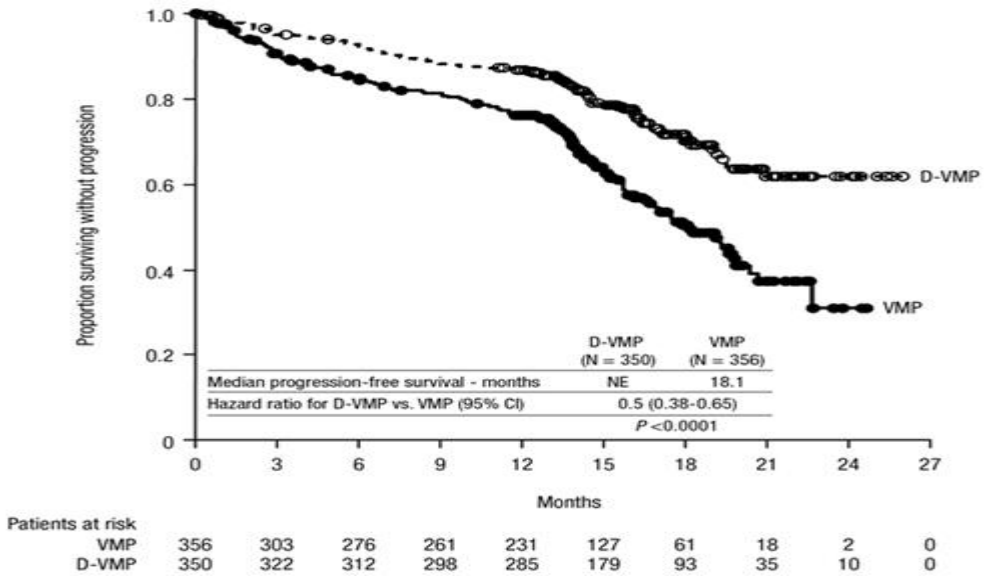
■ 조혈모세포이식이 적합하지 않은 환자에 대한 보르테조밉, 멜팔란 및 프레드니솔론과의 병용요법

공개, 무작위배정, 활성대조, 3상 임상시험 MMY3007에서 새롭게 진단된 다발골수종 환자의 치료에 이 약 16mg/kg를 보르테조밉, 멜팔란 및 프레드니솔론과 병용하는 요법(D-VMP)을 보르테조밉, 멜팔란 및 프레드니솔론 병용요법(VMP)과 비교하였다. 병용약물의 용법용량에 대해서는 용법용량 항에 기술하였다. 이 약은 질병이 진행하거나 허용 불가능한 독성이 발생할 때까지 투여하였다.

D-VMP 군에 350명, VMP 군에 356명으로 총 706명의 환자가 무작위배정 되었다. 베이스라인 인구 통계 및 질병의 특성은 두 치료군 사이에 유사했다. 평균 연령은 71세(범위: 40~93세)이었으며, 환자의 30%가 75세 이상이었다. 유효성은 국제다발골수종연구그룹(IMWG) 기준에 따라 무진행생존기간(PFS)에 의해 평가되었다.

MMY3007 연구는 VMP 군과 비교하여 D-VMP 군에서 무진행생존기간(PFS)의 개선을 입증하였다. PFS 중앙값은 D-VMP 군에서는 도달하지 못했고, VMP 군에서는 18.1개월(위험도[HR]=0.5; 95% CI: 0.38, 0.65; p<0.0001)이었으며, 이는 D-VMP 로 치료받은 환자에서 질병의 진행 또는 사망의 위험이 50% 감소됨을 나타낸다.

그림 1. MMY3007 연구에서의 카플란마이어 무진행생존(PFS) 곡선



추가적인 유효성평가 결과는 아래 표 13과 같다.

표 13. MMY3007 연구의 추가적인 유효성평가 결과

	D-VMP (N=350)	VMP (N=356)
전체반응(OR) (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	318 (90.9%)	263 (73.9%)
p-값	<0.0001	
엄격한 완전 관해(sCR)	63 (18.0%)	25 (7.0%)
완전 관해(CR)	86 (24.6%)	62 (17.4%)
매우 좋은 부분 관해(VGPR)	100 (28.6%)	90 (25.3%)
부분 관해(PR)	69 (19.7%)	86 (24.2%)
MRD 음성 비율(95% CI) (%)	22.3 (18.0, 27.0)	6.2 (3.9, 9.2)
95% CI 오즈비	4.36 (2.64, 7.21)	
p-값 [e]	<0.0001	

D-VMP = 다라투무맙-보르테조밉-멜팔란-프레드니솔론; VMP = 보르테조밉-멜팔란-프레드니솔론;

MRD = 미세잔류질환; CI = 신뢰구간

■ 조혈모세포이식(ASCT)이 적합한 환자에 대한 보르테조밉, 탈리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법

공개, 무작위배정, 활성대조, 3상 임상시험 MMY3006에서 조혈모세포이식이 적합한 새롭게 진단된 다발골수종 환자의 치료에 이 약 16mg/kg의 유도요법 및 공고요법 시, 보르테조밉, 탈리도마이드 및 덱사메타손과 병용하는 요법(DVTd)을 보르테조밉, 탈리도마이드 및 덱사메타손 병용요법(VTd)과 비교하였다. 공고요법은 조혈모세포이식 후 최소 30일 이후 환자가 충분하게 회복되고, 생착이 완료된 후에 시작하였다. 병용약물의 용법용량에 대해서는 용법용량 항에 기술하였다.

DVTd군에 543명, VTd 군에 542명으로 총 1085명의 환자가 무작위배정 되었다. 베이스라인 인구 통계 및 질병의 특성은 두 치료군 사이에 유사했다. 평균 연령은 58세 (범위: 22~65세)이었다.

유효성은 이식 후 100일 차에 엄격한 완전 관해(sCR)에 의해 평가되었다.

표 14. MMY3006연구의 유효성평가 결과

	DVTd (n=543)	VTd (n=542)	P value
이식 후 100 일 차 반응 평가			
엄격한 완전 관해(sCR)	157 (28.9%)	110 (20.3%)	0.0010
완전 관해(CR) 또는 그 이상(sCR+CR)	211 (38.9%)	141 (26.0%)	<0.0001
매우 좋은 부분 관해(VGPR) 또는 그 이상 (sCR+CR+VGPR)	453 (83.4%)	423 (78.0%)	
MRD 음성 n(%)	346 (63.7%)	236 (43.5%)	<0.0001
95% CI (%)	(59.5%, 67.8%)	(39.3%, 47.8%)	
95% CI 오즈비	2.27 (1.78, 2.90)		

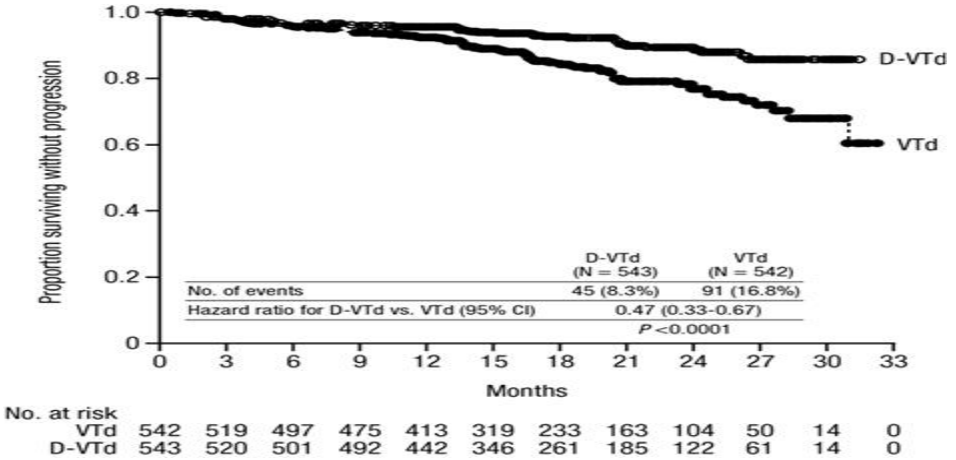
D-VTd = 다라투무맙-보르테조밉-탈리도마이드-덱사메타손; VTd = 보르테조밉-탈리도마이드-덱사메타손;

MRD = 미세잔류질환; CI = 신뢰구간; HR = 위험도(Harzard Ratio)

MMY3006 연구는 VTd 군과 비교하여 DVTd 군에서 무진행생존기간(PFS)의 개선을 입증하였다. 추적기간 중앙값은 18.8개월 이었고, PFS 중앙값은 두 군에서 모두 도달하지 못했다. DVTd로 치료받은 환자에서 질병의 진행 또는 사망이 VTd 단독에 비해

53% 감소하였다. (HR=0.47; 95% CI: 0.33, 0.67; p<0.0001)

그림 2. MMY3006 연구에서의 카플란마이어 무진행생존(PFS) 곡선



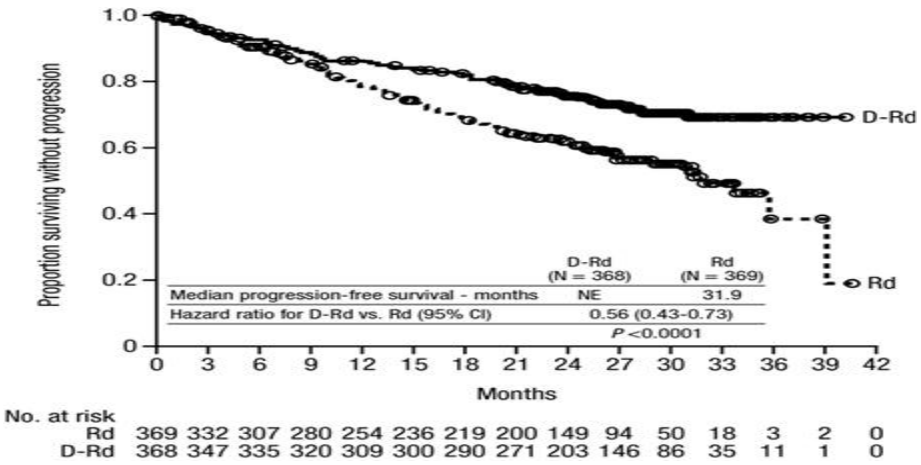
■ 조혈모세포이식이 적합하지 않은 환자에 대한 레날리도마이드와 덱사메타손과의 병용요법

공개, 무작위배정, 활성대조, 3상 임상시험 MMY3008에서 새롭게 진단된 다발골수종 환자의 치료에 이 약 16mg/kg를 레날리도마이드 및 저용량의 덱사메타손과 병용하는 요법(DRd)을 레날리도마이드 및 저용량의 덱사메타손 병용요법(Rd)과 비교하였다. 병용약물의 용법용량에 대해서는 용법용량 항에 기술하였다. 이 약은 질병이 진행하거나 허용 불가능한 독성이 발생할 때까지 투여하였다.

DRd 군에 368명, Rd 군에 369명으로 총 737명의 환자가 무작위배정 되었다. 베이스라인 인구 통계 및 질병의 특성은 두 치료군 사이에 유사했다. 평균 연령은 73세(범위: 45~90세)이었으며, 환자의 44%가 75세 이상이었다. 유효성은 국제다발골수종연구그룹(IMWG) 기준에 따라 무진행생존기간(PFS)에 의해 평가되었다.

MMY3008 연구는 Rd 군과 비교하여 DRd 군에서 무진행생존기간(PFS)의 개선을 입증하였다. PFS 중앙값은 DRd 군에서는 도달하지 못했고, Rd 군에서는 31.9개월(위험도 [HR]= 0.56; 95% CI: 0.43, 0.73; p<0.0001)이었으며, 이는 DRd로 치료받은 환자에서 질병의 진행 또는 사망의 위험이 44% 감소됨을 나타낸다.

그림 3. MMY3008 연구에서의 카플란마이어 무진행생존(PFS) 곡선



추가적인 유효성평가 결과는 아래 표 15와 같다.

표 15. MMY3008 연구의 추가적인 유효성평가 결과

	DRd (n=368)	Rd (n=369)

전체반응(OR) (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	342 (92.9%)	300 (81.3%)
p-값	<0.0001	
엄격한 완전 관해(sCR)	112 (30.4%)	112 (30.4%)
완전 관해(CR)	63 (17.1%)	63 (17.1%)
매우 좋은 부분 관해(VGPR)	117 (31.8%)	117 (31.8%)
부분 관해(PR)	50 (13.6%)	50 (13.6%)
완전 관해(CR) 또는 그 이상(sCR+CR)	175 (47.6%)	92 (24.9%)
p-값	<0.0001	
매우 좋은 부분 관해(VGPR) 또는 그 이상 (sCR+CR+VGPR)	292 (79.3%)	196 (53.1%)
p-값	<0.0001	
MRD 음성 비율(95% CI) (%)	89 (24.2%)	27 (7.3%)
95% CI	(19.9%, 28.9%)	(4.9%, 10.5%)
95% CI 오즈비	4.04 (2.55, 6.39)	
p-값	<0.0001	

DRd = 다라투무맙-레날리도마이드-덱사메타손; Rd = 레날리도마이드-덱사메타손
MRD = 미세잔류질환; CI = 신뢰구간

2) 재발/불응성 다발골수종

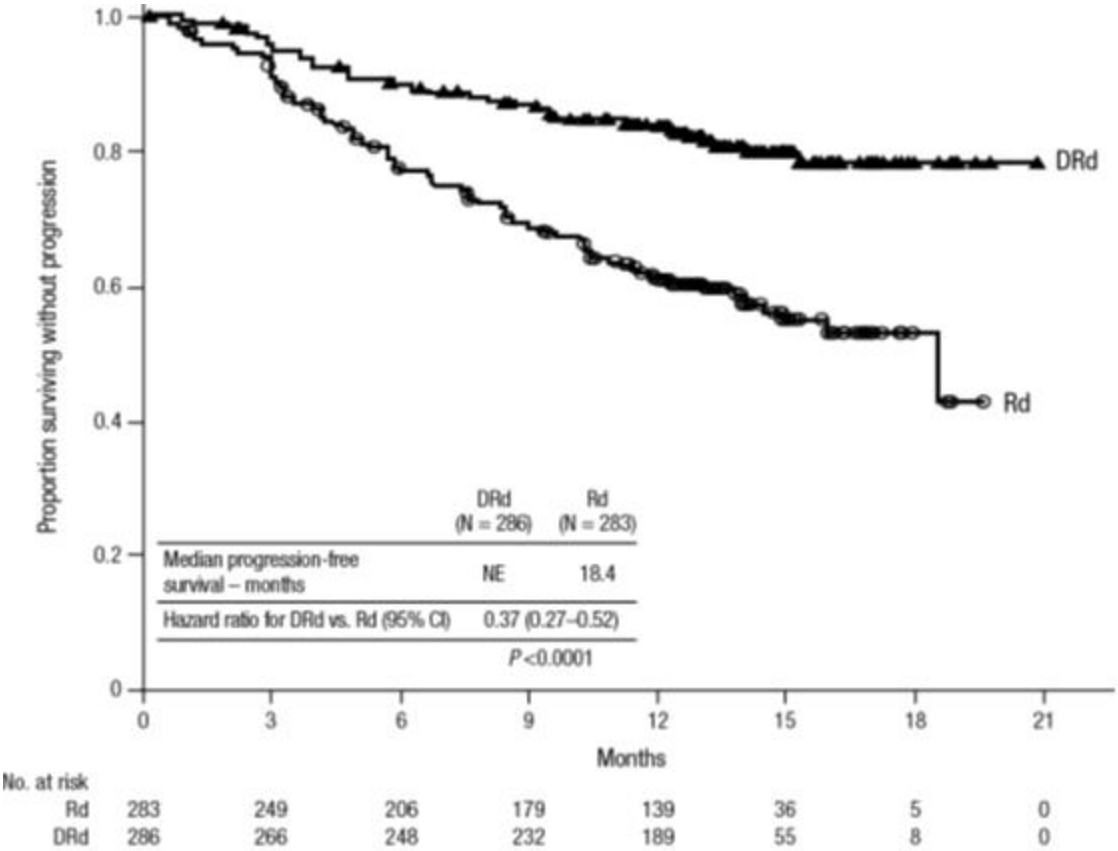
■ 레날리도마이드와 덱사메타손과의 병용요법

공개, 무작위배정, 활성대조, 3상 임상시험 MMY3003에서 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발골수종 환자의 치료에 이 약 16mg/kg를 레날리도마이드 및 저용량 덱사메타손과 병용하는 요법(DRd)을 레날리도마이드 및 저용량 덱사메타손 병용요법(Rd)과 비교하였다. 병용약물의 용법용량에 대해서는 용법용량 항에 기술하였다. 이 약 투여일에는 덱사메타손 20mg를 이 약 전 처치 약물로 투여하였고, 나머지 용량은 이 약 투여 후에 투여하였다. 덱사메타손을 감량하여 투여하는 환자에서는 20mg 전체 용량을 이 약 전 처치 약물로 투여하였다. 레날리도마이드와 덱사메타손 용량 조절은 해당 약물의 허가사항을 참고하였다. 이 약은 질병이 진행하거나 허용 불가능한 독성이 발생할 때까지 투여하였다.

DRd 군에 286명, Rd 군에 283명으로 총 569명의 환자가 무작위배정 되었다. 베이스라인 인구 통계 및 질병의 특성은 두 군 사이에 유사했다. 평균 연령은 65세(범위: 34~89세)이었으며, 환자의 11%가 75세 이상이었고, 59%가 남성, 백인 69%, 아시아인 18% 그리고 흑인이 3%이었다. 환자는 평균적으로 이전에 한 가지 이상의 치료를 받았었다. 환자의 63%가 이전에 조혈모세포이식(ASCT)를 받았다. 대다수의 환자(86%)는 이전에 프로테아좀억제제(PI)를 받았고, 환자의 55%는 이전에 면역조절제제(IMiD)를 받았으며, 환자의 18%는 이전에 레날리도마이드를 투여 받았고, 환자의 44%는 이전에 프로테아좀억제제와 면역조절제제 둘 다 투여 받은 환자가 포함되었다. 베이스라인에서 환자의 27%는 마지막 치료에 대해 불응성이었다. 환자의 18%는 프로테아좀억제제에만 불응성이었고, 21%는 보르테조밉에 불응성이었다. 유효성은 국제다발골수종연구그룹(IMWG) 기준에 따라 무진행생존기간(PFS)에 의해 평가되었다.

MMY3003 연구는 Rd 군과 비교하여 DRd 군에서 무진행생존기간(PFS)의 개선을 입증하였다. PFS 중앙값은 DRd 군에서는 도달하지 못했고, Rd 군에서는 18.4개월(위험도[HR]=0.37; 95% CI: 0.27, 0.52; p<0.0001)이었으며, 이는 DRd 로 치료받은 환자에서 질병의 진행 또는 사망의 위험이 63% 감소됨을 나타낸다.

그림 4. MMY3003 연구에서의 카플란마이어 무진행생존(PFS) 곡선



추가적인 유효성평가 결과는 아래 표 16과 같다.

표 16. MMY3003 연구의 추가적인 유효성평가 결과

	DRd (n=286)	Rd (n=283)
전체반응(OR) (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	261 (91.3%)	211 (74.6%)
p-값	<0.0001	
엄격한 완전 관해(sCR)	51 (17.8%)	20 (7.1%)
완전 관해(CR)	70 (24.5%)	33 (11.7%)
매우 좋은 부분 관해(VGPR)	92 (32.2%)	69 (24.4%)
부분 관해(PR)	48 (16.8%)	89 (31.4%)
MRD 음성 비율(95% CI) (%)	29.0 (23.8, 34.7)	7.8 (4.9, 11.5)
95% CI 오즈비	4.85 (2.93, 8.03)	
p-값 [e]	<0.000001	

DRd = 다라투무맙-레날리도마이드-덱사메타손; Rd = 레날리도마이드-덱사메타손; MRD = 미세잔류질환; CI = 신뢰구간

전체 추적기간 중앙값 13.5개월에서 전체생존기간(OS)의 위험도는 0.64(95% CI: 0.40, 1.01; p=0.0534)이었다. 18개월 전체생존률은 Rd 군에서 76% (95% CI: 79.9, 90.5)이었던 것에 비해, DRd 군에서 86% (95% CI: 79.9, 90.5)이었다.

■ 보르테조밉과 덱사메타손과의 병용요법

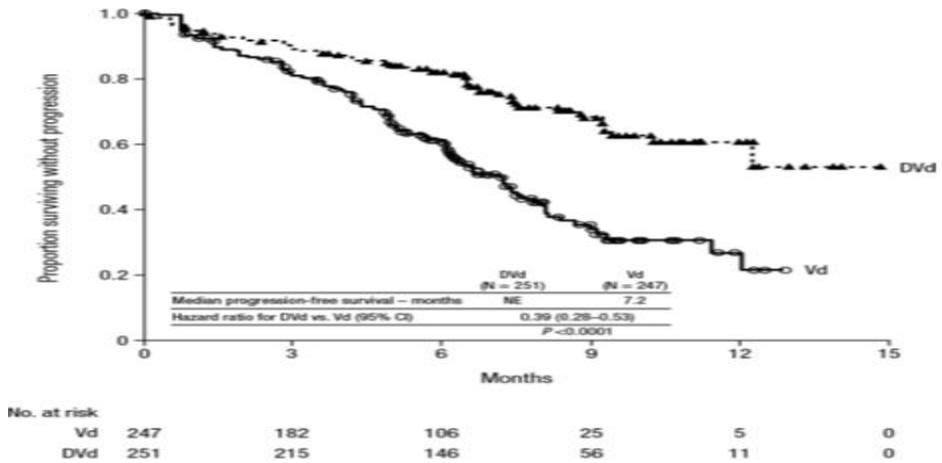
공개-라벨, 무작위배정, 활성대조, 3상 임상시험 MMY3004에서 이전에 한 가지 이상

의 치료를 받은 다발골수종 환자의 치료에 이 약 16mg/kg를 보르테조밉 및 덱사메타손과 병용하는 요법(DVd)을 보르테조밉 및 덱사메타손 병용요법(Vd)과 비교하였다. 병용약물의 용법용량에 대해서는 용법용량 항에 기술하였다. 이 약 투여일에는 20mg 덱사메타손 용량을 전 처치 약물로 투여하였다. 덱사메타손을 감량하여 투여하는 환자에서는 20mg 전체 용량을 이 약 전 처치 약물로 투여하였다. 보르테조밉과 덱사메타손은 각 치료군에서 모두 8회 3주 사이클로 투여하였고, 이 약은 질병이 진행하거나 허용 불가능한 독성이 발생할 때까지 투여하였다. 하지만 DVd 군에서는 이 약 전 처치 약물로서 덱사메타손 20mg을 계속 투여하였다. 보르테조밉과 덱사메타손의 용량 조절은 해당 약물의 허가사항을 참조하였다.

DVd 군에 251명, Vd 군에 247명으로 총 498명의 환자가 무작위배정 되었다. 베이스라인 인구 통계 및 질병의 특성은 두 군 사이에 유사했다. 평균 연령은 64세(범위: 30~88세)이었으며, 환자의 12%가 75세 이상이었고, 57%가 남성, 백인 87%, 아시아인 5% 그리고 흑인이 4%이었다. 환자는 평균적으로 이전에 두 가지 이상의 치료를 받았었다. 환자의 61%가 이전에 조혈모세포이식(ASCT)를 받았다. 환자의 69%는 이전에 프로테아좀억제제(PI)를 받았고(66%는 보르테조밉을 투여받았다.), 환자의 76%는 이전에 면역조절제제(IMiD)를 받았다(42%가 레날리도마이드를 투여받았다.). 베이스라인에서 환자의 32%는 마지막 치료에 대해 불응성이었고, 어느 특정한 이전 치료요법에 불응성인 환자의 비율은 치료군 간에 유사하였다. 환자의 33%는 면역조절제제에만 불응성이었고, 28%가 레날리도마이드에 불응성이었다. 유효성은 국제다발골수종연구그룹(IMWG) 기준에 따라 무진행생존기간(PFS)에 의해 평가되었다.

MMY3004 연구는 Vd 군과 비교하여 DVd 군에서 무진행생존기간(PFS)의 개선을 입증하였다. PFS 중앙값은 DVd 군에서는 도달하지 못했고, Vd 군에서는 7.2개월(위험도 [95% CI]: 0.39 [0.28, 0.53]; p-value<0.0001)이었으며, 이는 DVd 로 치료받은 환자에서 질병의 진행 또는 사망의 위험이 61% 감소됨을 나타낸다.

그림 5. MMY3004 연구에서의 카플란마이어 무진행생존(PFS) 곡선



추가적인 유효성평가 결과는 아래 표 17과 같다.

표 17. MMY3004 연구의 추가적인 유효성평가 결과

	DVd (n=251)	Vd (n=247)
전체반응(OR) (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	199 (79.3%)	148 (59.9%)
p-값	<0.0001	
엄격한 완전 관해(sCR)	11 (4.6)	5 (2.1)

완전 관해(CR)	35 (14.6)	16 (6.8)
매우 좋은 부분 관해(VGPR)	96 (40.0)	47 (20.1)
부분 관해(PR)	57 (23.8)	80 (34.2)
MRD 음성 비율(95% CI) (%)	13.5 (9.6, 18.4)	2.8 (1.1, 5.8)
95% CI 오즈비	5.37 (2.33, 12.37)	
p-값[e]	0.000006	

DVd = 다라투무맙-보르테조밉-덱사메타손; Vd = 보르테조밉-덱사메타손;
MRD = 미세잔류질환; CI = 신뢰구간

전체생존기간(OS) 중앙값은 두 치료군에서 모두 도달하지 못했다. 전체 추적기간 중앙값 7.4개월(95% CI: 0.0, 14.9)에서 전체생존기간(OS)의 위험도는 0.77 (95% CI: 0.47, 1.26; p=0.2975)이었다.

■ 단독요법

프로테아좀 억제제와 면역조절제제를 포함하여 이전 치료를 받은 재발 또는 불응성 다발골수종 환자에서 이 약 단독요법의 임상적 유효성과 안전성은 2 건의 공개-라벨 임상시험에서 입증되었다.

MMY2002 시험에서, 106명의 환자가 이 약 16mg/kg를 질병이 진행하거나 허용 불가능한 독성이 발생할 때까지 투여 받았다. 평균 연령은 63.5세(범위: 31~84세)이었으며, 환자의 49%가 남성, 79%가 백인이었다. 환자는 평균적으로 이전에 다섯 가지 이상의 치료를 받았었다. 환자의 80%가 이전에 조혈모세포이식(ASCT)를 받았다. 이전 치료요법에는 보르테조밉(99%), 레날리도마이드(99%), 포말리도마이드(63%), 그리고 카르필조밉(50%)이 포함되었다. 베이스라인에서 환자의 97%는 마지막 치료에 대해 불응성이었고, 95%는 프로테아좀억제제와 면역조절제제 모두에 불응성, 77%는 알킬화제에 불응성, 63%는 포말리도마이드에 불응성, 그리고 48%는 카르필조밉에 불응성이었다.

유효성은 독립검토위원회(Independent Review Committee, IRC)의 평가에 따른 유효성평가 결과는 아래 표 18과 같다.

표 18. IRC의 MMY2002 연구에 대한 유효성평가 결과

	이 약 16 mg/kg, N=106
전체반응률 (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) n(%) 95% CI (%)	31 (29.2) (20.8, 38.9)
엄격한 완전 관해(sCR) n(%)	3 (2.8)
완전 관해(CR) n	0
매우 좋은 부분 관해(VGPR) n(%)	10 (9.4)
부분 관해(PR) n(%)	18 (17.0)

MMY2002 연구에서 전체반응률(ORR)은 이전의 항-골수종 치료와 관계없이 유사했다. 전체 추적기간 중앙값 9개월(95% CI: 0.0, 14.9)에서 전체생존기간(OS)의 중앙값은 도달하지 못했다. 12개월 전체생존률은 65%(95% CI: 51.2, 75.5)이었다.

GEN501 시험에서, 42명의 환자가 이 약 16mg/kg를 질병이 진행하거나 허용 불가능한 독성이 발생할 때까지 투여 받았다. 평균 연령은 64세(범위: 44~76세)이었으며, 환자의 64%가 남성, 76%가 백인이었다. 환자는 평균적으로 이전에 네 가지 이상의 치료를 받았었다. 환자의 74%가 이전에 조혈모세포이식(ASCT)를 받았다. 이전 치료요법에는 보르테조밉(100%), 레날리도마이드(95%), 포말리도마이드(36%), 그리고 카르필조밉(19%)이 포함되었다. 베이스라인에서 환자의 76%는 마지막 치료에 대해 불

응성이었고, 64%는 프로테아좀억제제와 면역조절제제 모두에 불응성, 60%는 알킬화제에 불응성, 36%는 포말리도마이드에 불응성, 그리고 17%는 카르필조밉에 불응성이었다.

이 약 16mg/kg으로의 치료는 5%의 완전관해(CR)과 5%의 매우 좋은 부분 관해(VGPR)을 포함하여 36%의 전체반응률을 보였다. 반응까지의 평균시간은 1개월(범위: 0.5~3.2개월)이었다. 반응지속기간의 중앙값은 도달하지 못했다. (95% CI: 5.6 개월, 추정 불가능). 전체 추적기간 중앙값 10개월)에서 전체생존기간(OS)의 중앙값은 도달하지 못했다. 12개월 전체생존률은 77%(95% CI: 58.0, 88.2)이었다

○ 생식능력

남성과 여성의 생식능력에 대한 이 약의 잠재적인 영향에 대한 자료는 없다.

○ 생식독성

생식과 발달에 대한 이 약의 잠재적 영향을 평가하기 위해 수행된 동물실험은 없다.

○ 수태능력

수컷이나 암컷의 수태능력에 대한 이 약의 잠재적인 영향을 평가하기 위해 수행된 동물실험은 없다.

○ 저장방법 및 사용기간

제조일로부터 24개월, 밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8 ℃) 보관

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

○ (위해성관리계획) v7.1

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2

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	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2019.10.15.	2019.10.15.				
보완요청일자	2019.12.02.	2019.11.29.				
보완접수일자	2019.12.20.	2019.12.22.				
최종처리일자	2020.01.21.	2020.01.10.				

<붙임 2> 안전성·유효성 심사결과

【제출자료 목록】

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

[별표1] Ⅱ. 자료제출의약품 2) 당해품목 허가변경 1. 새로운 효능효과

제출자료 / 구분	자료번호																				
	1	2		3				4						5				6		7	8	비고
		가	나	가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
				1)	2)	1)	2)															
제출범위	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○	-
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	-

면제여부 : 5. 가. 동일한 작용기전으로 별도의 효력자료 불필요함(허가 시 제출자료로 갈음)

5. 다. 동일 투여 경로로 별도의 ADME자료 불필요함 (허가 시 제출자료로 갈음)

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내・외에서의 사용 및 허가현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 조혈모세포이식에 적합하고, 이전 치료 경험이 없는 다발골수종 환자에서 DVTd 요법(유도요법 및 공고요법)을 추가하기 위해 임상시험자료(MMY3006)를 제출하였으며, 대조군(VTd) 대비 치료적 유익성을 입증하여 적응증을 추가하고자함
- 새로 진단된 ASCT 부적격 다발골수종 환자에서 적응증을 추가하기 위해 임상시험자료(MMY3008)를 제출하였으며, 대조군 Rd요법 대비 치료적 유익성을 입증하여 적응증을 추가하고자 함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 다잘렉스주(다라투무맙)
- 항 CD38 단클론 항체
- 작용기전: 다발성 골수종 환자들의 형질세포는 높은 수치의 CD38을 발현함. 다라투무맙은 CD38과 결합하고 보체의존 세포독성, mAb 의존 세포성 세포독성, 대식세포에 의한 항체의존 세포성 포식작용처럼 강력한 세포독성 면역 작동기능을 활성화하여 종양세포의 면역매개 사멸을 유도함

1.2. 기원 및 개발경위

- 새롭게 진단된 조혈모세포 이식에 적합 및 적합하지 않은 다발골수종 환자 치료 요법 추가

기허가사항(2019.08.21. 허가사항 기준)	변경허가 신청사항
〈추가〉 조혈모세포이식이 적합하지 않고, 이전 치료 경험이 없는 다발골수종 환자에 대한 보르테조밉, 멜팔란 및 프레드니솔론과 병용요법	새롭게 진단된 조혈모세포이식이 적합하지 않은 다발골수종 환자에 대한 보르테조밉, 멜팔란 및 프레드니솔론과 병용요법
〈추가〉	새롭게 진단된 조혈모세포이식이 적합한 다발골수종 환자에 대한 보르테조밉, 탈리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법
〈추가〉 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발골수종 환자에서 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법	새롭게 진단된 조혈모세포이식이 적합하지 않은 다발골수종 환자 또는 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발골수종 환자에서 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법
이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발골수종 환자에서 보르테조밉 및 덱사메타손과의 병용요법	이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발골수종 환자에서 보르테조밉 및 덱사메타손과의 병용요법
프로테아좀억제제와 면역조절제제를 포함하여 적어도 세 가지 치료를 받은 경우로서, 재발 또는 불응성 다발골수종의 치료	프로테아좀억제제와 면역조절제제를 포함하여 적어도 세 가지 치료를 받은 경우로서, 재발 또는 불응성 다발골수종의 치료

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 이식에 적합한 환자들에서 새롭게 진단된 다발골수종
  - ASCT 적격 환자의 새로 진단된 다발골수종
  - 새로 진단된 ASCT 적격 환자는 일반적으로 ASCT와 함께 유도요법과 HDT를 받고 이어서 공고요법을 받는다. 유도요법은 ASCT 전에 혈장 세포 질병 부담을 줄이기 위해 주어진다. 반면 공고요법은 기간이 대개 짧고 ASCT 후 반응 심도를 증가시키기 위해 주어진다.
  - EU에서 VTd 및 Vd는 새로 진단된 ASCT 적격 다발골수종 환자의 치료를 위해 지시된 중앙 기구에서 허가한 치료법이다(Table 2). 삼중 VTd 병용요법은 유도요법용으로 EU 지침에서 권고되는데 이식 전에 일반적으로 4 ~ 6개 경로로 주어진다(Gay 2018; Moreau 2017).
  - 유럽골수종네트워크(EMN)는 공고요법을 위해 VTd를 2주기 동안 투여할 것을 권장한다(Gay 2018). Vd 요법은 덜 흔하게 사용되는데 복수의 시험에 따르면 Vd를 포함한 이중 병용요법에 비해 삼중 VTd 병용요법

의 유효성이 더 높은 것으로 나타났다(Moreau 2015 ; Kumar 2018).

Table 2: Centrally Authorized Medicines Approved in the European Union for the Treatment of Newly Diagnosed Patients with Multiple Myeloma Who Are Eligible for Transplant

Product	Authorized Therapeutic Indication	Authorized Combination
Velcade (bortezomib)	Indicated for use in combination with dexamethasone, or with dexamethasone and thalidomide, for the induction treatment of adult patients with previously untreated multiple myeloma who are eligible for high-dose chemotherapy with haematopoietic stem cell transplantation.	Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTd)
		Bortezomib and dexamethasone (Vd)

- 새로 진단된 다발골수종 환자의 치료를 위한 유럽종양내과학회(ESMO) 및 미국 국립통합암네트워크(NCCN)의 지침에는 보르테조밉, 레날리도마이드 및 덱사메타손의 병용요법(VRd)과 보르테조밉, 시클로포스파미드 및 덱사메타손(VCd)의 병용요법도 포함된다(Moreau 2017 ; Kumar 2018). 최근의 한 시험은 ASCT 적격 다발골수종 환자의 치료를 위해 VCD 보다 VTD 사용을 뒷받침한다(Moreau 2016). 그러나 VRd 요법과 VCd 요법은 새로 진단된 ASCT 부적격 다발골수종 환자에서는 사용이 허가되지 않았으므로 이 두 병용요법에 대해서는 본 문서에서 더 이상 고찰하지 않는다.
- 한국의 경우 Vd 요법과 VT d 요법(V: 벨케이드, D: 덱사메타손, T: 탈리도마이드)이 허가되었으며 현재 일반적으로 ASCT 적격 환자에게 최초 유도요법으로 사용되고 있다.

<NCCN 가이드라인>

PRIMARY THERAPY FOR TRANSPLANT CANDIDATES
Preferred Regimens • Bortezomib/lenalidomide[e]/dexamethasone (category 1) • Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone[f]
Other Recommended Regimens • Bortezomib/doxorubicin/dexamethasone (category 1) • Carfilzomib[g,h]/lenalidomide[e]/dexamethasone • Ixazomib/lenalidomide[e]/dexamethasone (category 2B)
Useful In Certain Circumstances • Bortezomib/dexamethasone (category 1)[i] • Bortezomib/thalidomide/dexamethasone (category 1) • Cyclophosphamide/lenalidomide[e]/dexamethasone • Lenalidomide[e]/dexamethasone (category 1)[i] • Dexamethasone/thalidomide/cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide/bortezomib (VTD-PACE)

- ASCT부적격 환자의 새로 진단된 다발성 골수종
  - 최근의 유럽종양내과학회(ESMO) 임상 현장 지침에서, 무작위배정 3상 시험 데이터를 기반으로 ASCT 부적격 다발골수종 환자를 위한 1차 상황에서 권장되는 표준 치료에는 Rd와 VMP가 포함된다. D-VMP 병용요법은 2018년 8월 31일에 허가되었으므로 이 상황을 위한 또 다른 치료 옵션이다. MPT 요법은 2차 치료 옵션으로 권장된다(Moreau 2017). 다발골수종 노인 환자를 위한 환자 중심 의료 행위에 대한 2018년 유럽골수종 네트워크(EMN) 합의서에서, VMP 요법과 Rd 요법은 ASCT 부적격 환자를 위해 허가된 1차 치료 중 여전히 선호되는 옵션이었다. MPT 요법이 이 상황에 허가되기는 했으나 PFS와 OS 측면에서 보면 Rd보다 열등한 것으로 나타났다(Moreau 2017; Benboubker 2014). 또한 MPR-R 요법도 이 상황에 허가되었으나 정기적으로 사용되지 않으며 표준 치료로 간주되지는 않는다.
  - ESMO 및 EMN 지침은 ASCT 부적격 환자의 1차 치료를 위한 표준 치료로서 VRd도 권장하는데(Moreau 2017; Larocca 2018), VRd은 치료전력이 없는 이식 부적격 다발골수종 성인 환자의 치료에 대하여 CHMP로

부터 긍정적인 의견을 받은 요법이다. 따라서 본 문서는 VRd 요법을 DRd와 비교한다.

PRIMARY THERAPY FOR NON-TRANSPLANT CANDIDATES
Preferred Regimens • Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Lenalidomide/low-dose dexamethasone (category 1)[i,j] • Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone[f] • Daratumumab[k]/bortezomib/melphalan/prednisone (category 1)
Other Recommended Regimens • Carfilzomib[h]/lenalidomide/dexamethasone • Carfilzomib[h]/cyclophosphamide/dexamethasone • Ixazomib/lenalidomide/dexamethasone
Useful In Certain Circumstances • Bortezomib/dexamethasone[i] • Cyclophosphamide/lenalidomide/dexamethasone
MAINTENANCE THERAPY
Preferred Regimens • Lenalidomide[l] (category 1)
Other Recommended Regimens • Bortezomib

<국내 허가된 의약품>

성분(일반명)	대상질환
탈리도마이드	1. 중등도- 중증 나성결절홍반(ENL)의 피부 병변의 급성 치료. 탈리도마이드는 증등도-중증 신경염이 있는 ENL치료의 단일요법제로는 사용하지 않는다. 탈리도마이드는 또한 ENL 재발시 피부병변의 예방 및 억제를 위한 유지요법제로 사용한다. 2. 새로 진단된 다발성골수종환자 치료에 있어서 덱사메타손과 병용요법
레날리도마이드	1. 다발골수종 - 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 환자의 치료에 덱사메타손과 병용요법 - 새롭게 진단된 이식이 불가능한 환자의 치료에 덱사메타손과 병용요법, 또는 멜팔란 및 프레드니솔론과 병용요법 - 새롭게 진단된 자가 조혈모세포 이식을 받은 환자의 유지요법
보르테조밉 (벨케이드주)	1. 다발골수종 1) 조혈모세포이식이 적합하지 않고, 이전 치료경험이 없는 다발골수종 환자에 대한 멜파란 및 프레드니솔론과 병용요법 2) 조혈모세포이식이 적합하고, 이전 치료경험이 없는 다발골수종 환자에 대한 덱사메타손 또는 덱사메타손 및 탈리도마이드 병용의 유도요법 3) 한 가지 이상의 치료를 받은 다발골수종 환자
벤다무스틴 염산염 (주사제)	1. 플루다라빈이 포함된 항암화학요법이 부적합하며 Binet stage B 또는 C에 해당하는 만성 림프구성 백혈병 2. 자가조혈모세포 이식에 적합하지 않고 진단 시 신경병증으로 인해 탈리도마이드 또는 보르테조밉의 투여가 부적합한 65세 이상의 Durie-Salmon stage Ⅲ 또는 진행성 stage Ⅱ에 해당되는 다발성 골수종 환자에게 프레드니손과 병용요법
포말리도마이드 (Pomalidomide) (경구제)	이전에 레날리도마이드와 보르테조밉을 포함한 최소 2가지 치료를 받고, 재발 및 불응한 다발성 골수종 환자의 치료에 덱사메타손과 병용요법
카르필조밉(주사제)	이전에 한가지 이상의 치료를 받은 다발성골수종 환자의 치료에 레날리도마이드 및 덱사메타손과 병용요법
엘로투주맙(주사제)	이전에 한가지 이상의 치료를 받은 다발성골수종 환자의 치료에 레날리도마이드 및 덱사메타손과 병용요법 또는 보르테조밉 및 덱사메타손과 병용요법
익사조밉(경구제)	이전에 한가지 이상의 치료를 받은 다발성골수종 환자의 치료에 레날리도마이드 및 덱사메타손과 병용요법
다라투무맙(주사제)	프로테아좀억제제와 면역조절제제를 포함하여 적어도 세 가지 치료를 받은 경우로서, 재발 또는 불응성 다발골수종의 치료

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

• 면역매개 이상사례(사용상의 주의사항 참고)

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

• 희귀의약품 지정(2019.10.01.)

219	다라투무맙(주사제)	1. 프로테아좀억제제와 면역조절제제를 포함하여 적어도 세 가지 치료를 받은 경우로서, 재발 또는 불응성 다발골수종의 치료 2. 이전에 한가지 이상의 치료를 받은 다발골수종 환자에서 보르테조밉 및 덱사메타손과의 병용요법 3. 이전에 한가지 이상의 치료를 받은 다발골수종 환자에서 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법 4. 조혈모세포이식이 적합하지 않고 이전 치료 경험이 없는 다발골수종 환자에 대한 보르테조밉, 멜팔란 및 프레드니솔론과의 병용요법 5. 조혈모세포이식이 적합하지 않고, 이전 치료 경험이 없는 다발골수종 환자에 대한 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법 6. 조혈모세포이식이 적합하고, 이전 치료 경험이 없는 다발골수종 환자에 대한 보르테조밉, 탈리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법

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

• 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

• 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

• 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

• 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

• 자료제출 증명서 제출

6.1. 임상시험자료집 개요

• 임상시험성적자료 : 총 2건 / 3상 2건(MMY3006, MMY3008)

6.2. 임상약리시험

6.2.1 집단 약동학시험

1) MMY3006

Study MMY3006에서 다라투무맙 혈청 농도는 면역원성이 평가된 시점(1차 주기 제1일에 투여 전 및 파트 1의 치료 종료 시)에만 수집되었다. 따라서 PK/면역원성 검체수집 계획은 유지관리 단계(파트 2) 시작 이전에 파트 1의 종료 시에 다라투무맙 치료 후 PK 검체 1개만 산출했다. 따라서 Study MMY3006에서 PPK 분석은 수행되지 않았는데 유도/ASCT/공고 단계에서 PK 검체가 매우 드물게 수집되었기 때문이다. PK 시뮬레이션은 유지관리 단계의 시작 직전에 예측된 Ctrough가 다라투무맙의 관찰된 농도와 유사하다는 것을 확인했는데(Figure 2) 이는 MMY3006 모집단에서 다라투무맙의 유사한 PK를 나타낸다

이중 재발성 및/또는 불응성 MM 환자에 대한 다라투무맙 단일요법에 허가된 투여 계획은 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 16 mg/kg을 8주 동안 매주, 16주 동안 2주마다 1회 및 그 이후 4주마다 1회 IV 투여이다. 이 투여 계획은 표적 매개 청소율의 포화 상태와 일치하는 허용 안전성 프로파일, 최대 임상 활성 및 PK 프로파일에 기초했다. 임상 안전성 데이터는 다라투무맙이 내약성이 우수하고 부작용은 임상적으로 관리 가능하며 4 mg/kg과 24 mg/kg 사이에 관찰된 용량 의존성 독성 패턴이 없음을 나타냈다. 임상 유효성 비율(전체 반응률)은 16 mg/kg 용량 수준이 8 mg/kg 용량 수준에 비해 일관성 있고 유의하게 높고 깊었다. 모집단 PK 분석은 90% 이상의 표적 포화가 이후의 4주마다 16 mg/kg 투여 계획 후 시험대상자의 대부분(99% 이상)에서 정상상태 최저 농도에서 여전히 유지되고 있음을 보여주었다.

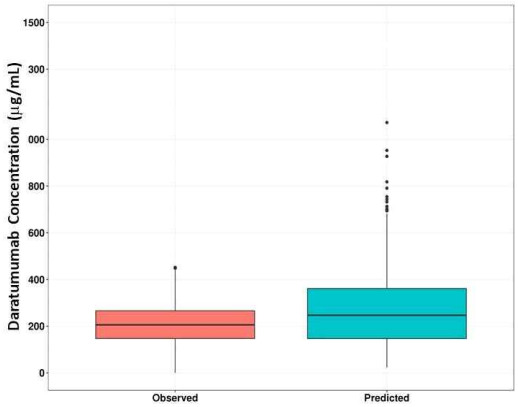


Table 3: Summary of Daratumumab Concentration (µg/mL); Pharmacokinetic-evaluable Analysis Set (Study 54767414MMY3006)

	Preinfusion
Analysis set: pharmacokinetic-evaluable	302
Cycle 1, Day 1	
N	286
Mean (SD)	BQL (NE)
Coefficient of variation	NE
Geometric mean	BQL
Median	BQL
Range	(BQL; 79.1)
End of Treatment, Part 1	
N	240
Mean (SD)	219 (93.3)
Coefficient of variation	42.5%
Geometric mean	190
Median	216
Range	(0.406; 451)

Abbreviations: BQL=below the quantification limit; NE=not estimable; SD=standard deviation.
Note: Table includes subjects who received at least 1 administration of daratumumab and have at least 1 pharmacokinetic sample concentration value after the first infusion.
Note: Geometric mean was calculated by using half of lowest quantifiable concentration in a sample (0.2 µg/ml) in place of BQL values (ie, 0.5*0.2 for the BQL samples).
[TPKCONC01_3006.RTF] [JNJ-54767414\MMY3006\DBR_PART1_CSR\RE_PART1_CSR\PROD\TPKCONC01_3006.SAS] 21JAN2019, 03:56

관찰된 농도-시간 데이터는 이전의 단일요법과 병용요법 시험에 대하여 PPK 모델링과 일치하여 병행 선형 및 비선형(미카엘리스-멘텐) 소거 경로를 사용한 2-구획 PPK 모형으로 잘 설명되었다.

일반적으로 단일요법 및 병용요법 시험에서 다라투무맙의 최대 Ctrough는 다른 투여 계획과 비슷했다. 이전의 단일요법 및 병용요법 데이터로부터 다라투무맙 청소율의 선형 성분과 관련된 평균 모형 유도 t1/2는 15~23일이다. 겉보기 정상상태는 약 5개월에 4주 간격의 투여 기간으로 도달한 것으로 보였다. 추정된 공변량 효과는 단일요법 시험(GEN501 및 MMY2002) 및 병용요법 시험(MMY3003, MMY3004 및 MMY3007)에서 비슷했다. 조사한 내인성 및 외인성 요인(즉, 연령, 성별, 인종, 지역, 신장애, 간장애, 베이스라인 알부민, ECOG 점수 및 골수종 유형) 중 다라투무맙에 대한 노출에 임상적으로 중요한 영향을 미친 것은 없었다. 그러므로 이러한 요인에 근거하여 다라투무맙 투여 계획의 용량 조정은 권장되지 않는다.

면역원성

Study MMY3006의 파트 1에서 항 다라투무맙 항체 상태의 요약은 Table 5에 나타나 있다. DVTd 치료를 받고 1차 다라투무맙 투여 후 1개 이상의 검체를 획득한 시험대상자 301명 중 항 다라투무맙 항체에 양성을 나타낸 사람은 0명(0%)이었다. 면역원성이 평가 가능한 시험대상자(n=299)의 대부분은 PK 농도(모든 시점에서)가 함량분석의 약물 내성 한계(630) 미만이었다. PK 평가 가능 모집단 시험대상자 302명 중 1명은 항 다라투무맙 항체에 대해서 평가할 수 없었는데 이 시험대상자는 베이스라인 검체만 갖고 있고 PK 자료적용일이 발생했을 때 1차 다라투무맙 투여 후 검체를 획득하지 못했기 때문이다.

총 911명의 시험대상자는 모든 시험, 즉 단일요법 시험 Study GEN501(n=88) 및 MMY2002(n=111) 및 병용요법 시험 Study GEN503(n=37), MMY1001(n=64), MMY3003(n=95), MMY3004(n=102), MMY3006(n=301) 및 MMY3007(n=113)에 걸쳐 면역 반응-평가 가능 모집단(다라투무맙을 적어도 1회 투여 받았고 첫 번째 다라투무맙 투여 후 적어도 1개의 검체를 획득한 시험대상자)에 포함되었다.

단일요법 시험 Study GEN501 및 MMY2002에서 면역원성에 대해 평가 가능한 시험대상자 199명 중 항

다라투무맙 항체에 양성인 사람은 0명(0%)이었다(Mod2.7.2/SCP2015/Sec4.1.1). RRMM SCP에서 보고된 4건의 병용요법 시험 Study GEN503, MMY1001, MMY3003 및 MMY3004에서 298명의 평가 가능한 시험대상자 중 항 다라투무맙에 양성인 사람은 2명(0.7%)이었다(Mod2.7.2/SCP2016/Sec4.1.1). FLMM 제출서류에서 보고된 병용요법 시험 Study MMY3007에서 평가 가능한 시험대상자 113명 중 항 다라투무맙 항체에 양성인 사람은 0명(0%)이었다(Mod2.7.2/SCP2017/Sec4.1.1). 이 결과는 다라투무맙의 면역원성 위험이 낮다는 것을 일관성 있게 나타낸다.

항체가 발생하지 않아 중화항체 존재는 평가되지 않음.

2) MMY3008

Study MMY3008은 ASCT이 적합하지 않고 MM을 새로 진단받은 시험대상자에서 Rd에 비해 DRd의 유효성을 비교하기 위한 무작위배정 공개 활성-대조 3상 시험이다. DRd군에서, 다라투무맙 16 mg/kg을 8주 동안 주 1회(1차 및 2차 주기, 4주 주기), 16주 동안 2주마다 1회(3~6차 주기) 및 그 이후 4주마다 1회(7차 주기 이상) 받았다. 총 356명의 시험대상자가 PK 평가 가능 모집단(다라투무맙을 적어도 1회 투여 받았고 첫 번째 주입 후 적어도 1개의 혈청 다라투무맙 농도 값을 갖는 시험대상자로 정의)에 포함되었다.

다라투무맙 주입전 및 주입후 혈청 농도의 요약은 Table 3에 제시되어 있으며 평균 SD 다라투무맙 최고(주입 종료) 및 최저(주입전) 농도는 Figure 2에 제시되어 있다. 1차 투여 종료 시(1차 주기 제1일 주입전)의 최대 농도는 278±71.6 μg/mL이었다. 처음 15회 투여(2주마다 1회 투여의 처음 2주기 및 3주기 동안 8회 주간 투여 후)까지 축적된 다라투무맙의 Cmax는 6차 주기 제1일까지 2.6배 증가하여 727±199 μg/mL이었다. 14회 투여 후 6차 주기 제1일 주입전 Ctrough 평균±SD는 397±188 μg/mL이었다. 4주마다 1회 투여하여 6주기 후(12차 주기 제1일), 다라투무맙 평균±SD Ctrough 및 Cmax 농도는 각각 209±107 μg/mL 및 553±132 μg/mL이었다. 다라투무맙 노출에 대한 시험대상자간 변동성은 중간 정도로 나타났고 치료 종료까지 범위는 24%~57%였다.

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
1. [MMY3006] ASCT 적격 다발골수종 시험대상자 치료에서 DVTd를 VTd와 비교한 대규모, 무작위배정, 공개, 활성-대조, 평행군, 다기관, 3상 시험				
3상	ASCT에 부적합한 이전에 치료를 받지 않은 다발골수종 총1080명	대조군	PFS, OS ORR	**<유효성>** **(일차평가변수)** PFS - 시험군 NR (NR, NR) vs 대조군 18.14(16.53,13.38) - HR=0.50; 95% CI: 0.38, 0.65; p<0.0001 **(이차평가변수)**: ORR, VGPR 이상의 반응률, CR 이상의 반응률, 및 MRD 음성 발생률 **<안전성>** 내약성이 좋으며, 다라투무맙으로 인한 신경병증 등 이상반응이 증가하지 않음,
2. [MMY3008] 새로 진단된 ASCT 부적격 다발골수종 성인 환자의 치료를 위해 다라투무맙과 Rd의 병용요법의 유효성은 대규모 3상 다기관 무작위배정 대조군 시험				
3상	새로 진단된	시험군	PFS, 질병	<유효성>

	ASCT 부적격 다발골수종	Daratumumab: 매주(8주간) 이후Q2W(16주간) 이후 Q4W thereafter Lenalidomide: 25mg(PO) Days 1-21 per cycle Dexamethasone: 매주 대조군 Lenalidomide: 25mg(PO) Days 1-21 per cycle Dexamethasone: 매주	의 진행 발생 시 간(TTP), ORR,	(일차평가변수) 중앙값 추적조사 기간은 DRd에 대해 13.6개월이었고 Rd에 대해 13.5개월이었다. 1차 유효성 분석에서, Rd 치료군의 시험대상자에 비해 DRd 치료군의 시험대상자에서 유의한 향상이 확인 <안전성> DRd에 대한 치료후 발생한 이상반응 (TEAE) 프로파일은 Rd 단독요법에서 확인된 결과와 비슷하였다. 다라투무맙과 Rd의 병용요법은 내약성이 우수하였고 Rd 요법의 알려진 독성과 다라투무맙 단일제 투여시 확인된 알려진 이상반응과 일치되는 임상적으로 관리 가능한 부작용이 발생

6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[MMY3006] ASCT 적격 다발골수종 시험대상자 치료에서 DVTd를 VTd와 비교한 대규모, 무작위배정, 공개, 활성-대조, 평행군, 다기관, 3상 시험

임상시험 시작: 2015.9.22 / date cut off 2018.6.19

*** 선정 제외기준**

선정기준

① Monoclonal plasma cells in the bone marrow ≥10% or presence of a biopsy proven plasmacytoma and any one or more of the following myeloma defining events:
- Hypercalcemia: serum calcium >0.25 mmol/L (>1 mg/dL) higher than ULN or >2.75 mmol/L (>11 mg/dL)
- Renal insufficiency: creatinine clearance <40 mL/min or serum creatinine >177 μmol/L (>2 mg/dL)
- Anemia: hemoglobin >2 g/dL below the lower limit of normal or hemoglobin <10 g/dL
- Bone lesions: one or more osteolytic lesions on skeletal radiography, computed tomography (CT), or positron emission tomography (PET)-CT
- Clonal bone marrow plasma cell percentage ≥60%
- Involved/uninvolved serum free light chain ratio ≥100
- >1 focal lesion on MRI studies

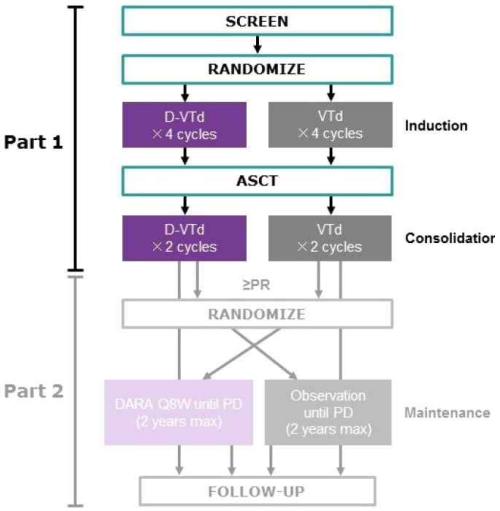
평가목적

■ 유효성

- 1 차 유효성 평가 항목(Primary endpoint)
  - Part 1 was to determine if the addition of daratumumab to VTd increased the proportion of subjects achieving stringent complete response (sCR) 100 days postautologous stem cell transplantation (ASCT) compared with VTd alone.
- 2 차 유효성 평가 항목(Secondary endpoints)

- PFS, ORR, VGPR(Very good partial response or better rate) 이상의 반응률, CR 이상의 반응률, 및 MRD 음성 발생률, PFS2, TTP, Time to Response, DOR, Time to next treatment

임상시험 디자인

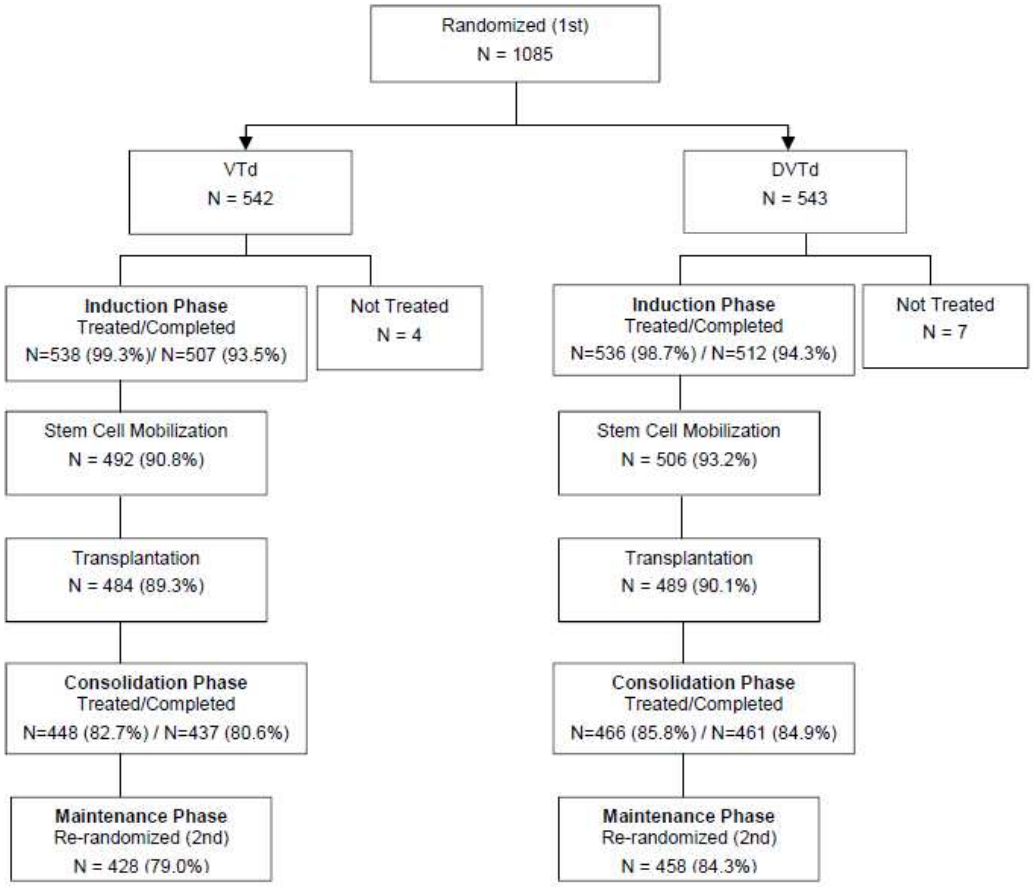


Treatment Phase	Weeks	Schedule
Induction	Weeks 1 to 8	weekly (total of 8 doses)
	Weeks 9 to 16a	every 2 weeks (total of 4 doses)
Stop for high dose chemotherapy and ASCT		
Consolidation	Weeks 1 to 8b	every 2 weeks (total of 4 doses)

Arm A: VTd induction therapy(4 cycles), followed by ASCT, followed by 2 cycles of VTd consolidation

Arm B: VTd plus daratumumab induction therapy(4 cycles), followed by ASCT, followed by 2 cycles of VTd plus daratumumab consolidation

	Induction/ASCT/Consolidation		
	VTd n (%)	DVTd n (%)	Total n (%)
Analysis set: intent-to-treat	542	543	1085
Subjects randomized but not treated	4 (0.7%)	7 (1.3%)	11 (1.0%)
Subjects induction/ASCT/consolidation treated	538 (99.3%)	536 (98.7%)	1074 (99.0%)
Completed	437 (80.6%)	461 (84.9%)	898 (82.8%)
Discontinued	101 (18.6%)	75 (13.8%)	176 (16.2%)
Death	7 (1.3%)	0	7 (0.6%)
Disease progression	21 (3.9%)	19 (3.5%)	40 (3.7%)
Investigator's judgment	12 (2.2%)	4 (0.7%)	16 (1.5%)
Lost to follow-up	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Participant decision (want to discontinue the treatment and agrees to undergo follow-up assessments)	8 (1.5%)	0	8 (0.7%)
Participant withdrawal of consent	1 (0.2%)	3 (0.6%)	4 (0.4%)
Prohibited medication	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
Treatment delay for toxicity for more than 6 weeks	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)
Treatment stopped by sponsor	2 (0.4%)	3 (0.6%)	5 (0.5%)
Unacceptable adverse event(s) / serious adverse events(s)	55 (10.1%)	49 (9.0%)	104 (9.6%)
Subjects 2nd randomized	428 (79.0%)	458 (84.3%)	886 (81.7%)
Subjects who discontinued study	43 (7.9%)	23 (4.2%)	66 (6.1%)
Consent withdrawn	5 (0.9%)	5 (0.9%)	10 (0.9%)
Death	32 (5.9%)	14 (2.6%)	46 (4.2%)
Lost to follow-up	5 (0.9%)	3 (0.6%)	8 (0.7%)
Sponsor's decision	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)



임상시험결과

(일차평가변수)

D-VTd로 치료하였을 때 , VTd 단일요법에 비해 유효 전산 알고리즘에 의해 ASCT 후 100일에 sCR의 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 개선을 보였다(28.9% vs. 20.3%; 오즈비=1.60, 95% CI: 1.21, 2.12; p=0.0010)

	Induction/ASCT/Consolidation					
	VTd		DVTd			
	n (%)	95% CI for %	n (%)	95% CI for %	Odds Ratio (95% CI)a	P-valueb
Analysis set: intent-to-treat	542		543			
Response category						
Stringent complete response (sCR)	110 (20.3%)	(17.0%, 23.9%)	157 (28.9%)	(25.1%, 32.9%)		
Complete response (CR)	31 (5.7%)	(3.9%, 8.0%)	54 (9.9%)	(7.6%, 12.8%)		
Very good partial response (VGPR)	282 (52.0%)	(47.7%, 56.3%)	242 (44.6%)	(40.3%, 48.9%)		
Partial response (PR)	64 (11.8%)	(9.2%, 14.8%)	50 (9.2%)	(6.9%, 12.0%)		
Stable disease (SD)	15 (2.8%)	(1.6%, 4.5%)	10 (1.8%)	(0.9%, 3.4%)		
Progressive disease (PD)	25 (4.6%)	(3.0%, 6.7%)	20 (3.7%)	(2.3%, 5.6%)		
Not evaluable (NE)	15 (2.8%)	(1.6%, 4.5%)	10 (1.8%)	(0.9%, 3.4%)		
Stringent complete response (sCR)	110 (20.3%)	(17.0%, 23.9%)	157 (28.9%)	(25.1%, 32.9%)	1.60 (1.21, 2.12)	0.0010
CR or better (sCR + CR)	141 (26.0%)	(22.4%, 29.9%)	211 (38.9%)	(34.7%, 43.1%)	1.82 (1.40, 2.36)	<0.0001
VGPR or better (sCR + CR + VGPR)	423 (78.0%)	(74.3%, 81.5%)	453 (83.4%)	(80.0%, 86.5%)	1.41 (1.04, 1.92)	0.0239
Overall response (sCR+CR+VGPR+PR)	487 (89.9%)	(87.0%, 92.3%)	503 (92.6%)	(90.1%, 94.7%)	1.41 (0.92, 2.16)	0.1085

하위군 분석 결과

- 세포유전 고위험 하위군(오즈비=0.83, 95% CI: 0.42, 1.66) 및 ISS III기 하위군(오즈비=1.07, 95% CI: 0.54, 2.12)을 제외하고 사전 정의된 임상적으로 관련된 하위군에 걸쳐 일관

(이차평가변수)

1) ASCT 후 100일째 최소 잔류 질병

- MRD 음성 비율에 의해 측정된 대로 반응 심도는 분석에 걸쳐 VTd군보다 DVTd군에서 일관성 있게 더 높았다. DVTd는 반응과 관계없이 VTd 에 비해 모든 시험대상자에서 다중 매개변수 유세포

분석에 의해 측정된 바와 같이 ASCT 후 100일째에 MRD 음성(10-5) 비율을 통계적으로 유의하게 개선시켰다(63.7% 대 43.5%; 오즈비=2.27, 95% CI: 1.78, 2.90; p<0.0001). MRD 음성 비율은 세포유전학적 고위험 및 ISS III기를 포함하여 모든 하위군에 걸쳐 일관되었다. 이와 유사하게 MRD 음성 상태 및 ASCT 후 100일째에 완전관해 또는 그 이상을 모두 달성한 시험대상자의 비율은 VTd에 비해 DVTd에서 더 높았다(19.9% 대 33.7%, 오즈비=2.06, 95% CI: 1.56, 2.72; p<0.0001)

	Induction/ASCT/Consolidation	
	VTd	DVTd
Analysis set: intent-to-treat	542	543
MRD negative rate (10^{-5})	236 (43.5%)	346 (63.7%)
95% CI[a] of MRD negative rate	(39.3%, 47.8%)	(59.5%, 67.8%)
Odds ratio with 95% CI[b]		2.27 (1.78, 2.90)
P-value[c]		<0.0001
CR or better + MRD negative rate (10^{-5})	108 (19.9%)	183 (33.7%)
95% CI[a] of CR or better + MRD negative rate	(16.6%, 23.5%)	(29.7%, 37.9%)
Odds ratio with 95% CI[b]		2.06 (1.56, 2.72)
P-value[c]		<0.0001

2) ASCT 후 100일째에 완전관해 또는 그 이상 비율

- CR 또는 그 이상 비율에 의해 측정된 대로 VTd군보다 DVTd군에서 일관성 있게 더 높았다. DVTd 치료는 검증된 컴퓨터 알고리즘에 의해 ASCT 후 100일에 유의하게 높은 CR 또는 그 이상의 비율을 나타냈다(38.9% 대 26.0%; 오즈비=1.82, 95% CI: 1.40, 2.36; p<0.0001)

3) ASCT 후 100일째에 매우 우수한 부분관해(DGPR) 또는 그 이상 비율

- 검증된 컴퓨터 알고리즘으로 측정한 ASCT 후 100일째에 매우 우수한 부분관해(DGPR) 또는 그 이상의 비율은 DVTd군이 VTd에 비해 높았다(83.4% 대 78.0%; 오즈비=1.41, 95% CI: 1.04, 1.92; p=0.0239). ASCT 후 100일째에 전체 반응률(ORR: sCR + CR + VGPR + PR)은 DVTd군 92.6%, VTd군 89.9%였다(오즈비=1.41, 95% CI: 0.92, 2.16; p=0.1085)

4) 유도요법 후 반응률

유도요법 후 반응률은 다라투무맙을 추가할 때 반응 심도가 개선된다는 추가 증거를 제공했다. 유도요법 후 반응률은 CR 또는 그 이상 비율과(14.4% 대 8.9%; 오즈비=1.73, 95% CI: 1.18, 2.53; p=0.0048) VGPR 또는 그 이상 비율에서(64.8% vs. 56.1%; 오즈비=1.44, 95% CI: 1.13, 1.84; p=0.0033) DVTd군이 VTd 단일요법보다 높았다. 유도요법 후 sCR 비율은 DVTd군 7.4%, VTd군 6.5%였다(오즈비=1.16, 95% CI: 0.72, 1.86; p=0.5344). ORR(sCR + CR + VGPR + PR)은 DVTd군에서 92.6%, VTd군에서 89.9%였다(오즈비=1.41, 95% CI: 0.92, 2.17; p=0.1057)

Table 17 Summary of Post-Induction Response Based on Computerized Algorithm; Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414MMY3006)

	Induction/ASCT/Consolidation					
	VTd		DVTd			
	n (%)	95% CI for %	n (%)	95% CI for %	Odds Ratio (95% CI)[a]	P-value[b]
Analysis set: intent-to-treat	542		543			
Response category						
Stringent complete response (sCR)	35 (6.5%)	(4.5%, 8.9%)	40 (7.4%)	(5.3%, 9.9%)		
Complete response (CR)	13 (2.4%)	(1.3%, 4.1%)	38 (7.0%)	(5.0%, 9.5%)		
Very good partial response (VGPR)	256 (47.2%)	(43.0%, 51.5%)	274 (50.5%)	(46.2%, 54.7%)		
Partial response (PR)	183 (33.8%)	(29.8%, 37.9%)	151 (27.8%)	(24.1%, 31.8%)		
Stable disease (SD)	31 (5.7%)	(3.9%, 8.0%)	20 (3.7%)	(2.3%, 5.6%)		
Progressive disease (PD)	12 (2.2%)	(1.1%, 3.8%)	11 (2.0%)	(1.0%, 3.6%)		
Not evaluable (NE)	12 (2.2%)	(1.1%, 3.8%)	9 (1.7%)	(0.8%, 3.1%)		
Stringent complete response (sCR)	35 (6.5%)	(4.5%, 8.9%)	40 (7.4%)	(5.3%, 9.9%)	1.16 (0.72, 1.86)	0.5344
CR or better (sCR + CR)	48 (8.9%)	(6.6%, 11.6%)	78 (14.4%)	(11.5%, 17.6%)	1.73 (1.18, 2.53)	0.0048
VGPR or better (sCR + CR + VGPR)	304 (56.1%)	(51.8%, 60.3%)	352 (64.8%)	(60.6%, 68.8%)	1.44 (1.13, 1.84)	0.0033
Overall response (sCR+CR+VGPR+PR)	487 (89.9%)	(87.0%, 92.3%)	503 (92.6%)	(90.1%, 94.7%)	1.41 (0.92, 2.17)	0.1057

*이식후 미센잔존률

	Induction/ASCT/Consolidation	
	VTd	DVTd
Analysis set: intent-to-treat	542	543
MRD negative rate (10^{-5})	125 (23.1%)	188 (34.6%)
95% CI[a] of MRD negative rate	(19.6%, 26.8%)	(30.6%, 38.8%)
Odds ratio with 95% CI[b]		1.76 (1.35, 2.29)
P-value[c]		<0.0001

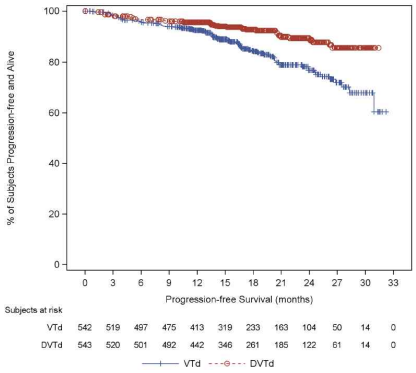
5) 시간의 경과에 따른 최상의 반응

임상자료 적용일 현재 모든 데이터를 포함하고 2차 무작위 배정과 관계없이 최상의 반응에 대한 추가 평가는 두 치료군 모두에서 시간의 경과에 따라 반응이 심화됨을 나타냈다. 검증된 컴퓨터 알고리즘에 의한 sCR의 최상의 반응은 DVTd군에서 43.3%, VTd군에서 33.3%였다(오즈비=1.56, 95% CI: 1.21, 1.99; p=0.0005). 검증된 컴퓨터 알고리즘에 의한 CR 또는 그 이상의 최상의 반응은 DVTd군 시험대상자의 53.8% 및 VTd군 시험대상자의 38.6%에서 관찰되었고(오즈비=1.87, 95% CI: 1.47, 2.39; p<0.0001) VGPR 또는 그 이상은 DVTd군에서 85.5%, VTd군에서 82.8%였다(오즈비=1.22, 95% CI: 0.88, 1.69; p=0.2337).

5) 1차 무작위배정으로부터 무진행생존기간

PFS의 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 개선이 나타나 장기적인 결과의 우월성을 확증했다. 18.8개월의 추적조사기간 중앙값으로 IPW 방법을 사용하여 2차 무작위배정 조정 후 DVTd는 VTd에 비해 질병 진행 또는 사망의 위험을 53% 감소시켰다 (HR=0.47, 95% CI: 0.33, 0.67; p<0.0001). PFS 중앙값은 어느 치료군 어디에서도 도달하지 못했다.

	Induction/ASCT/Consolidation	
	VTd	DVTd
Analysis set: intent-to-treat[a]	542	543
Progression-free survival (days)		
Number of events (%)[a]	91 (16.8%)	45 (8.3%)
Number of censored (%)[a]	451 (83.2%)	498 (91.7%)
25% quantile (95% CI)[b]	768.00 (633.00, 941.00)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)[b]	NE (941.00, NE)	NE (NE, NE)
75% quantile (95% CI)[b]	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
P-value[c]		<0.0001
Hazard ratio (95% CI)[d]		0.47 (0.33, 0.67)
6-month PFS rate % (95% CI)[b]	95.8 (93.7, 97.2)	96.6 (94.6, 97.8)
12-month PFS rate % (95% CI)[b]	92.4 (89.8, 94.4)	95.6 (93.5, 97.1)
18-month PFS rate % (95% CI)[b]	84.6 (80.7, 87.7)	92.7 (89.8, 94.7)
24-month PFS rate % (95% CI)[b]	76.9 (71.5, 81.3)	89.4 (85.6, 92.3)



2차 무작위 배정에 대한 조정 없이, 일관성 있는 결과가 비편향 추정으로 증명되었다(HR=0.47; 95% CI: 0.33, 0.67; p<0.0001) (Figure 4). 두 치료군 모두에서 현재까지 비교적 짧은 유지요법 기간 동안 유지요법을 받기 위해 무작위 배정된 시험대상자의 비율이 높다는 점을 고려할 때 두 분석 모두에서 비슷한 결과가 예상되었다.

6) 전체생존기간

OS에 대한 결과는 VTd 단일요법에 비해 DVTd를 받은 시험대상자에서 임상적 유익성 및 우월한 장기 결과를 추가로 뒷받침했다. 추적조사 기간의 중앙값이 18.8개월인 1차 무작위 배정으로부터 OS 데이터는 새로 진단된 골수종 모집단에서 예상되는 바와 같이 아직 성숙되지 않았다. 임상자료 적용일까지 46건의 사망이 관찰되었다(DVTd 군에서 14건 및 VTd 군에서 32건). 제한적인 추적조사에도 불구하고 VTd에 비해 DVTd에서 생존률이 향상되는 초기 경향이 있었다(HR=0.43, 95% CI: 0.23, 0.80; p=0.0065).

(안전성 평가 결과)

전체 안전성 정보

DVTd군에서 VTd군에 비해 5% 이상의 빈도로 발생한 TEAE는 각각 구역, 호중구 감소증, 혈소판 감소증(상기 열거한 빈도), 림프구 감소증(DVTd: 18.5%; VTd: 12.5%) 및 기침(DVTd: 17.2%; VTd: 10.4%)을 포함했다. DVTd군에 비해 VTd군에서 더 높은 비율(5% 이상)로 발생한 흔한 TEAE(20% 이상)는 없었다.

TEAE에 대한 민감도 분석 결과(파트 1 동안 발생한 사건과 2차 무작위배정 후와 파트 1의 마지막 투여 후 30일 이내에 발생한 사건을 포함)는 1차 TEAE 분석과 일치했다.

- 파트 1 동안 보고된 3등급 또는 4등급 TEAE의 발생률은 DVTd 치료군에서 80.6%였고 VTd 치료군의 경우 75.8%였다. 이는 주로 DVTd 치료군의 호중구 감소증, 림프구 감소증 및 혈소판 감소증의 높은 발생률에 기인할 수 있다. 치료군 간에 5% 이상의 차이로 발생한 3등급 또는 4등급 TEAE는 호중구 감소증(DVTd: 27.6%; VTd: 14.7%) 및 림프구 감소증(DVTd: 17.0%; VTd: 9.7%)을 포함했다.
- 두 치료군 모두에서 사망을 초래한 TEAE의 패턴은 없었고 파트 1의 사망자 수는 두 치료군 모두에서 낮았다. DVTd군의 14명(2.6%)과 VTd군의 32명(5.9%)은 임상자료 적용일까지 시험이 진행되는 동

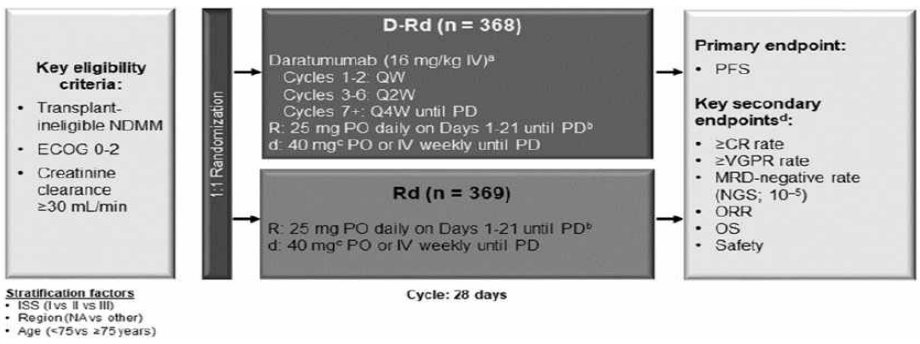
안 사망했다. 유도/ASCT/공고요법의 마지막 투여 후 30일 이내에 사망한 시험대상자 수는 두 치료군 모두에서 낮았다. DVTd: 1명[0.2%]; VTd: 7명[1.3%]).

파트 1의 유도/ASCT/공고요법 동안 사망을 초래한 TEAE(5등급 독성)는 DVTd군에서 1건(0.2%)(심장 정지, 시험 치료와 무관) 및 VTd군에서 9건(1.7%)이었다. VTd군에서 사망을 초래한 TEAE가 나타난 시험대상자 9명 중 7명은 마지막 투여 후 30일 이내에 사망했다. 일반 용어 "사망"(3명)을 제외하고 각각의 치명적 AE는 각각 1명만 보고했다.

- 중대한 TEAE의 전체 발생률은 두 치료군 모두에서 비슷했다(DVTd: 46.8%; VTd: 47.4%). 각 치료군에서 3% 이상의 발생률을 보인 중대한 TEAE는 호중구 감소증(DVTd: 3.9%; VTd: 1.5%), 폐렴(DVTd: 3.5%; VTd: 1.7%), 발열(DVTd: 2.8%; VTd: 4.3%) 및 폐색전증(DVTd: 1.5%; VTd: 3.7%)이었다. 호중구 감소증은 VTd 군에 비해 DVTd 군에서 2% 이상 높은 빈도로 발생한 유일한 중대한 TEAE였다. 폐색전증은 DVTd 군에 비해 VTd 군에서 2% 이상 높은 빈도로 발생한 유일한 중대한 TEAE였다.
- 다라투무맙을 VTd 군에 추가했을 때 VTd 성분의 치료 중단을 초래한 AE의 빈도, 유형 또는 중증도는 증가하지 않았다. 치료 중단을 초래한 TEAE의 빈도는 두 치료군에서 비슷했다(DVTd: 7.5%; VTd: 8.4%). DVTd 군에서 46명(8.6%)이 다라투무맙의 투여 중단을 초래한 TEAE를 보고했다. 그 중 33명(6.2%)은 3등급 또는 4등급 TEAE였다. 다라투무맙 투여 중단을 초래한 가장 흔한(2% 이상) TEAE는 말초감각신경병증(11명[2.1%])이었는데 이 중단은 다른 시험 약물과의 관계로 인한 시험 중단을 동반했다. 다라투무맙 투여중단을 초래한 다른 모든 TEAE는 1~3명에서 발생했다.
- DVTd 치료군의 경우 모든 등급의 주입 관련 반응(IRR)의 발생률은 35.4%였는데 26.9%는 1차 주입에서, 1.9%는 2차 주입에서 경험했다. 누적적으로 IRR은 모든 후속 주입에서 시험대상자의 11.7%에서 발생했다. 후속 IRR의 대부분(10.7%)은 ASCT 후 1차 주입에서 발생했고 ASCT 후 IRR의 1% 미만은 3등급 또는 4등급이었다. 유도요법 동안 다라투무맙의 마지막 주입부터 공고요법 동안 다라투무맙의 1차 주입까지 간격의 중앙값은 3.75개월이었다. IRR의 기본 용어 및 중증도는 다라투무맙 단일요법과 병용요법후 이전에 보고된 것과 일치했다. 전체적으로 IRR은 낮은 빈도의 3등급 또는 4등급 사건으로 관리 가능했고 투여 중단률은 낮았으며 치명적 사건은 없었다.
- 호중구 감소증(모든 등급: DVTd: 34.9% 대 VTd 24.5%; 3등급 또는 4등급: DVTd 33.0% 대 VTd 21.9%) 및 혈소판 감소증(모든 등급: DVTd 20.3% 대 VTd 13.6%; 3등급 또는 4등급: DVTd 11.0% 대 VTd 7.4%) 사건은 DVTd 군에서 더 높은 빈도로 보고되었다. 이러한 혈구 감소증 사건은 일반적으로 관리가 가능했다.
- 감염 빈도는 DVTd 군이 더 높았으나(모든 등급: DVTd 65.5% 대 VTd 56.9%) 3등급 또는 4등급 감염 비율은 두 치료군 간에 비슷했다(3등급 또는 4등급: DVTd 22.0% 대 VTd 19.5%). B형 간염 바이러스 재활성화는 어느 치료군에서도 보고되지 않았다.
- 2차 원발성 악성종양의 빈도는 두 치료군간에 비슷했다(DVTd: 1.9%; VTd: 2.2%).
- 종양 용해 증후군은 DVTd 군에서는 보고되지 않았고 VTd군에서는 1명에서 보고되었다(3등급).
- 항 다라투무맙 항체 검사에서 양성 반응이 나타난 시험대상자는 없었는데 이는 다라투무맙과의 이 병용요법의 면역원성 위험이 낮음을 나타낸다.

[MMY3008] 새로 진단된 ASCT 부적격 다발골수종 환자에서 다라투무맙과 Rd 병용요법의 유효성

임상시험 디자인



평가목적

■ 유효성

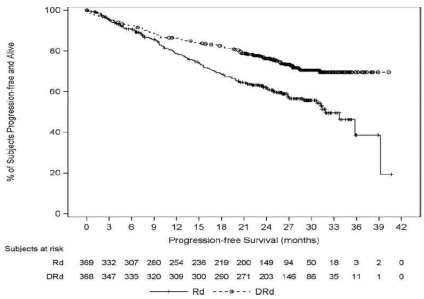
- 1 차 유효성 평가 항목(Primary endpoint)
  - The primary objective of this study was to compare the efficacy of daratumumab in combination with lenalidomide and dexamethasone (DRd) to that of lenalidomide and dexamethasone (Rd), in terms of progression-free survival (PFS) in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma
- 2 차 유효성 평가 항목(Secondary endpoints)
  - TTP, ORR, OS
  - VGPR
  - DoR, Time to subsquent antimyeloma treatment, MRD 음성률

임상시험결과

(일차평가변수)

임상시험 컷오프 날짜에, 중앙값 추적조사 기간은 DRd에 대해 13.6개월이었고 Rd에 대해 13.5개월이었다. 1차 유효성 분석에서, Rd 치료군의 시험대상자에 비해 DRd 치료군의 시험대상자에서 유의한 향상이 확인되었다 (HR=0.37; 95% CI: 0.27, 0.52; p<0.0001; Table 5). 이는 Rd에 비해 DRd로 치료받은 시험대상자에 대해 질병의 진행 또는 사망 위험의 63% 감소를 나타낸다. 중앙값 PFS는 DRd 치료군에 대해 도달되지 않았고 Rd 치료군에 대해 18.4개월이었다. p-값은 관찰된 진행 또는 사망 사례 수에 근거하여 2차 중간분석에서 PFS에 대한 오브라이언-플레밍 중단 경계(O'Brien-Fleming stopping boundary) 0.00612를 교차하였다. 18개월후 PFS율은 DRd 치료군에 대해 78%였고 Rd 치료군에 대해 52%였다.

	Rd	DRd
Analysis set: intent-to-treat	369	368
Progression-free survival (PFS)		
Number of events (%)	143 (38.8%)	97 (26.4%)
Number of censored (%)	226 (61.2%)	271 (73.6%)
Kaplan-Meier estimate (months)		
25% quantile (95% CI)	14.46 (11.56, 16.82)	25.56 (20.53, 31.08)
Median (95% CI)	31.87 (28.94, NE)	NE (NE, NE)
75% quantile (95% CI)	39.23 (35.81, NE)	NE (NE, NE)
P-value[a]		<0.0001
Hazard ratio (95% CI)[b]		0.56 (0.43, 0.73)
12-month PFS rate % (95% CI)	78.6 (73.8, 82.6)	86.2 (82.2, 89.4)
24-month PFS rate % (95% CI)	62.0 (56.5, 67.1)	76.2 (71.4, 80.4)
36-month PFS rate % (95% CI)	38.5 (23.0, 53.9)	69.5 (63.5, 74.6)



(이차평가변수)

1) 반응률

- DRd 치료군의 ORR은 Rd 치료군에서 유의하게 더 높았다(92.9% 대 81.3%; 오즈비=3.05; 95%CI: 1.89, 4.94; p<0.0001)
- VGPR 또는 그 이상 비율(엄격한 완전관해[sCR]+CR+VGPR)은 Rd 치료군에서 53.1%인데 비해 DRd 치료군에서 79.3%였다(오즈비=3.40; 95% CI: 2.45, 4.72; p<0.0001)
- CR 또는 그 이상 비율은 Rd 치료군에 비해 DRd 치료군(47.6%)에서 유의하게 더 높았다(오즈비=2.72, 95% CI: 1.99, 3.71; p<0.0001).

	Rd	DRd
Overall response (sCR+CR+VGPR+PR)		
n(%)	300 (81.3%)	342 (92.9%)
(95% CI)	(76.9%, 85.1%)	(89.8%, 95.3%)
Odds Ratio (95% CI)		3.05 (1.89, 4.94)
P-value[a]		<0.0001
VGPR or better (sCR+CR+VGPR)		
n(%)	196 (53.1%)	292 (79.3%)
(95% CI)	(47.9%, 58.3%)	(74.8%, 83.4%)
Odds Ratio (95% CI)		3.40 (2.45, 4.72)
P-value[a]		<0.0001
CR or better(sCR+CR)		
n(%)	92 (24.9%)	175 (47.6%)
(95% CI)	(20.6%, 29.7%)	(42.4%, 52.8%)
Odds Ratio (95% CI)		2.72 (1.99, 3.71)
P-value[a]		<0.0001
sCR		
n(%)	46 (12.5%)	112 (30.4%)
(95% CI)	(9.3%, 16.3%)	(25.8%, 35.4%)
Odds Ratio (95% CI)		3.09 (2.11, 4.54)
P-value[a]		<0.0001
MRD negativity rate (10^{-5})		
n(%)	27 (7.3%)	89 (24.2%)
95% CI of MRD negativity rate	(4.9%, 10.5%)	(19.9%, 28.9%)
Odds ratio with 95% CI		4.04 (2.55, 6.39)
P-value[b]		<0.0001

2) 최소잔류질병

Table 13: Summary of MRD Negativity Rate at 10^{-5} in Bone Marrow; Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414MMY3008)

	Rd	DRd
Analysis set: intent-to-treat	369	368
MRD negativity rate (10^{-5})	27 (7.3%)	89 (24.2%)
95% CI[a] of MRD negativity rate	(4.9%, 10.5%)	(19.9%, 28.9%)
Odds ratio with 95% CI[b]		4.04 (2.55, 6.39)
P-value[c]		<0.0001

Key: Rd = lenalidomide-dexamethasone; DRd = daratumumab-lenalidomide-dexamethasone; CI = confidence interval.
[a] Exact 95% confidence interval.
[b] Mantel-Haenszel estimate of the odds ratio for un-stratified tables is used. An odds ratio > 1 indicates an advantage for DRd.
[c] P-value from Fisher's exact test.
Note: MRD negativity status is based on post-randomization assessment.

3) OS

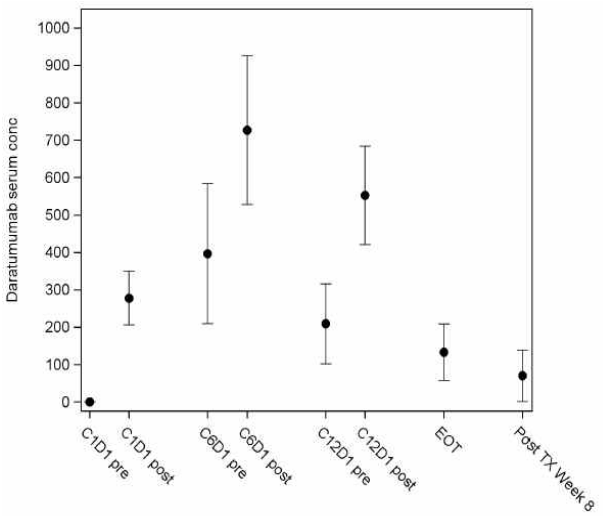
• 추적조사 기간의 중앙값이 28개월인 1차 무작위 배정으로부터 OS 데이터는 새로 진단된 골수종 모집단에서 예상되는 바와 같이 아직 성숙되지 않았다

총 138건의 사망 사건이 관찰되었다(DRd 치료군에서 62건[16.8%] 및 Rd 치료군에서 76건[20.6%]). OS 중앙값은 어느 치료군 어디에서도 도달하지 못했다(HR: 0.78, 95% CI: 0.56, 1.10; p=0.1528).

	Rd	DRd
Analysis set: intent-to-treat	369	368
Overall survival		
Number of events (%)	76 (20.6%)	62 (16.8%)
Number of censored (%)	293 (79.4%)	306 (83.2%)
Kaplan-Meier estimate (months)		
25% quantile (95% CI)	32.99 (27.30, NE)	NE (34.07, NE)
Median (95% CI)	NE (39.23, NE)	NE (NE, NE)
75% quantile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
P-value[a]		0.1528
Hazard ratio (95% CI)[b]		0.78 (0.56, 1.10)
12-month survival rate % (95% CI)	91.6 (88.2, 94.1)	92.6 (89.4, 94.9)
24-month survival rate % (95% CI)	83.5 (79.2, 87.0)	83.9 (79.7, 87.4)
36-month survival rate % (95% CI)	69.5 (59.4, 77.6)	78.7 (71.5, 84.3)

(약동학적 평가 결과)

	Pre-infusion	Post-infusion
Analysis set: pharmacokinetic-evaluable[a, b]		356
Cycle 1, Day 1		
N	345	308
Mean (SD)	BQL (-)	278 (71.6)
Coefficient of variation	-	25.8%
Geometric mean	BQL	267
Median	BQL	271
Range	(BQL; 2.75)	(11.2; 511)
Cycle 6, Day 1		
N	297	284
Mean (SD)	397 (188)	727 (199)
Coefficient of variation	47.3%	27.4%
Geometric mean	347	699
Median	375	718
Range	(28.7; 1162)	(223; 1487)
Cycle 12, Day 1		
N	260	250
Mean (SD)	209 (107)	553 (132)
Coefficient of variation	51.1%	23.8%
Geometric mean	180	536
Median	194	543
Range	(15.4; 545)	(109; 951)
End-of-treatment[a]		
N		22
Mean (SD)		133 (75.7)
Coefficient of variation		56.9%
Geometric mean		97.5
Median		153
Range		(5.05; 253)
Post-treatment week 8[a]		
N		29
Mean (SD)		70.0 (68.3)
Coefficient of variation		97.5%
Geometric mean		19.2
Median		53.0
Range		(BQL; 226)



(안전성 평가 결과)

DRd에 대한 치료후 발생한 이상반응 (TEAE) 프로파일은 Rd 단독요법에서 확인된 결과와 비슷하였다. 다라투무맙과 Rd의 병용요법은 내약성이 우수하였고 Rd 요법의 알려진 독성과 다라투무맙 단일제 투여시 확인된 알려진 이상반응과 일치되는 임상적으로 관리 가능한 부작용이 발생되었다. 주요 안전성 결론은 다음과 같다:

- Rd 치료군에 비해 DRd 치료군에서 높은 발생률(5% 이상)로 보고된 가장 흔한 약물 투여 후 발생한 이상 사례(TEAE, 20% 이상)에는 설사, 호중구 감소증, 변비, 피로, 말초부종, 무력증, 구역, 근육 경련, 기관지염, 호흡곤란, 체중 감소, 기침, 말초감각신경병증, 발열, 상기도 감염, 요통, 폐렴 및 식욕 감소였다.
- Rd 치료군에 비해 DRd 치료군에서 높은 발생률(5%)로 보고된 흔한 3등급 또는 4등급 TEAE(10% 이상)는 호중구 감소증, 폐렴 및 백혈구 감소증이었다. 3등급 또는 4등급 빈혈은 DRd 치료군에 비해 Rd 치료군에서 높은 비율로 발생했다.
- TEAE로 인한 시험 치료 중단은 Rd 치료군에 비해 DRd 치료군에서 낮은 발생률로 보고되었다.
- 사망을 초래한 약물 투여 후 발생한 이상 사례는 드물었고 두 치료군간에 균형을 이루었다.
- 중대한 TEAE는 DRd 치료군과 Rd 치료군에서 비슷한 발생률로 보고되었다. 폐렴은 가장 흔한 중대한 TEAE였다.

Pulmonary embolism	14 (3.8%)	11 (3.0%)
Renal and urinary disorders	23 (6.3%)	22 (6.0%)
Acute kidney injury	14 (3.8%)	11 (3.0%)
Vascular disorders	18 (4.9%)	19 (5.2%)
Deep vein thrombosis	8 (2.2%)	5 (1.4%)
Blood and lymphatic system disorders	23 (6.3%)	18 (4.9%)
Febrile neutropenia	9 (2.5%)	9 (2.5%)
Anaemia	12 (3.3%)	6 (1.6%)

- 다라투무맙을 투여 받은 시험대상자 364명 중 40.9%가 주입 관련 반응(IRR)을 경험했다. 대부분의 약물 투여 후 발생한 IRR은 1등급 또는 2등급이었고 첫 번째 주입 동안 발생했다. 1명은 IRR로 인해 다라투무맙 투여를 중단했다. IRR의 기본 용어, 중증도 및 발병은 다라투무맙 단일요법과 병용요법 후 이전에 보고된 것과 일치했다.
- 감염(모든 등급) 발생률은 Rd 치료군(73.4%)에 비해 DRd 치료군(86.3%)에서 더 높았다. 그 차이는 주로 기관지염, 상기도 감염, 폐렴 및 요로 감염 발생률이 증가한 것에 기인했다. – 3등급 또는 4등급

감염 TEAE의 발생률은 Rd 치료군에 비해 DRd 치료군에서 더 높았는데 이는 주로 Rd 치료군에 비해 DRd 치료군에서 3등급 또는 4등급 폐렴 TEAE의 발생률이 높은 것에 기인했다. 그 밖의 모든 3등급 또는 4등급 감염 TEAE의 경우 치료군간 차이는 2% 미만이었다.

- 중대한 감염 TEAE 발생률은 Rd 치료군에 비해 DRd 치료군에서 더 높았는데 이는 주로 Rd 치료군에 비해 DRd 치료군에서 중대한 폐렴 TEAE의 발생률이 높은 것에 기인했다. 그 밖의 모든 중대한 감염 TEAE의 경우 치료군간 차이는 2% 미만이었다.
- 감염으로 인한 시험 치료 중단은 DRd 치료군 시험대상자의 0.5%와 Rd 치료군 시험대상자의 1.4%에서 보고되었다. (모든 등급의) 폐렴은 각 치료군에서 1명(0.3%)이 시험 치료 중단을 초래하는 이유였다.
- 감염으로 인한 사망은 드물었고 발생률은 두 치료군 간에 균형을 이루었다. DRd 치료군에서 2명(0.5%)과 Rd 치료군에서 3명(0.8%)이 폐렴으로 인해 사망했다.
- B형 간염의 재활성화를 경험한 시험대상자는 없었다.

- 침습적 악성종양의 발생률은 드물었고 DRd 치료군과 Rd 치료군 간에 균형을 이루었다. 특정한 종양 유형의 추세는 확인되지 않았다.
- 종양 용해 증후군 또는 혈관내 용혈 발생은 보고되지 않았다.
- DRd 치료군에서 항 다라투무맙 항체 검사에 양성 반응을 보인 시험대상자는 없었는데 이는 다라투무맙에 대한 면역원성 위험이 낮음을 나타낸다.
- Rd에 비해 DRd 치료군의 안전성 프로파일은 일반적으로 75세 이상 시험대상자를 포함한 모든 사전 규정된 하위군에 걸쳐 일관되었다.
- 새로 확인된 약물이상반응(ADR)에는 고혈당증, 요로 감염, 마비, 백혈구 감소증, 무력증, 저칼슘혈증, 탈수, 식욕 감소, 변비, 요통 및 오한이 포함되었다. 새로 확인된 ADR은 다라투무맙의 전반적인 유익성-위해성 프로파일에 영향을 미치지 않았으며 임상적으로 관리 가능하다.

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 조혈모세포이식에 적합하고, 이전 치료 경험이 없는 다발골수종 환자에서 VTd 요법
  - 국내 조혈모세포이식에 적합한 1차요법으로 허가된 VTd(보르테조닙, 탈리도마이드. 덱사메타손)요법과 임상시험(MMY3006)을 통해 직적 비교한 결과, 조혈모세포이식 후 100일까지 엄격한 관해율에서 통계적 임상적 유의한 개선을 보임(28.9% vs. 20.3%; 오즈비=1.60, 95% CI: 1.21, 2.12; p=0.0010)
  - 국내 조혈모세포이식에 적합한 1차 요법으로 허가된 VTd(보르테조닙, 탈리도마이드. 덱사메타손)요법과 임상시험(MMY3006)을 통해 이식적 유도요법 및 이식후 공고요법(2사이클)을 직접 비교한 결과, 조혈모세포이식 후 100일까지 엄격한 관해율에서 통계적 임상적 유의한 개선을 보임(28.9% vs. 20.3%; 오즈비=1.60, 95% CI: 1.21, 2.12; p=0.0010), 또한 공고요법 이후 음성미세잔존률에서 DVTd 63.7% VTd요법 43.5%로 VTd대비 임상적으로 유익함을 보였음.
  - 이식후 유도에서 VGPR(이식 가능한 환자군)의 비율이 DVTd 64.8% VTd요법 56.1%로 오즈비=1.44, p=0.0033으로 통계적 유의함을 보였으며 MRD 음성률에서도 DVTd 34.6% VTd요법 23.1%로 유도요법시 국내 허가받은 요법 VTd에 다라투무맙을 병용의 임상적 유익성을 확인하였음
  - 국내 허가받은 VTd은 유도요법만 허가되어있으며, 제출한 임상시험결과는 VTd의 공고요법까지 수행 후 임상평가를 하였으므로 허가 시 DVTd의 공고요법에 대한 사항은 별도 검토가 필요하다고 판단됨. 현재 이식 후 레날리도마이드를 통한 이식 후 유지요법을 사용할 수 있으므로 이에 안정성 유효성의 개선여부를 확인할 필요가 있음
- 새로 진단된 ASCT 부적격 다발골수종 환자의 기존요법과의 비교
  - 국내 허가된 ASCT 부적격 다발골수종 환자에서 1차요법으로 허가된 Rd(레날리도마이드, 덱사메타손)요법과 임상시험 (MMY3008)을 통해 직접 비교한 결과, 무진행생존기간이 시험군(DRd)에서는 중앙값에 도달하지 않았고,

대조군(Rd)는 31.87개월로 위험비 0.56 (95%CI 0.43-0.73)으로 통계적으로 우월함을 입증함에 따라 치료적 유익성을 보임

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 조혈모세포이식에 적합하고, 이전 치료 경험이 없는 다발골수종 환자에서 VTd 요법
  - 기존요법 VTd에 다라투무맙을 병용한 결과, 대조군(VTd) 이상사례 및 3등급 이상의 이상사례의 발생비율이 유사하였으며, 중대한 약물이상반응도 두 군에서 유사하였음.
  - 다라투무맙의 투여로 인한 주입관련 반응 및 호중구감소증 등의 이상사례 기존의 발생한 이상사례 프로파일과 유사함을 보였음
  - 탈리도마이드에 의한 신경병증의 발생비율이 높았음
- 새로 진단된 ASCT 부적격 다발골수종 환자의 기존요법과의 비교
  - 기존 요법 Rd에 다라투무맙을 병용한 결과, 대조군(Rd)와 이상사례 및 3등급 이상의 이상사례의 발생비율이 유사하였으며 사망, 중대한약물이상반응의 발생비율도 유사하였음
  - 다라투무맙의 의한 이상사례의 발생 프로파일 역시 기존 발생한 이상사례 프로파일과 유사하였음

6.4. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 기존의 표준요법(국내허가 된)에 다라투무맙을 병용하는 적응증을 신청하여. 기존 요법 대비 무진행생존의 연장을 보여 임상적 통계적으로 우월함을 입증하였음
- 다라투무맙의 발생으로 인하여 이상사례 및 중대한 이상사례 발생 비율이 크게 증가하지 않아 안전성 내약성을 확인하였음
- 신청한 다양한 병용요법(Rd, VTd)에도 불구하고 다라투무맙의 약동학적으로 미치는 영향은 거의 없음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽 허가 2016.05.27. (FL DRd 2019.11.19. / FL DVTd 2020.01.20.)
- 미국 허가 2015.11.16. (FL DRd 2019.06.27. / FL DVTd 2019.09.26.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 유사 품목((주)한국얀센, 벨케이드주(보르테조밉삼합체))와 비교표 제출