의약품 품목변경허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2025.09.22.</td><td>접수번호</td><td>20250170895</td></tr>
<tr><td colspan="2">변경신청사항</td><td colspan="3">효능·효과 추가(다발골수종 병용(옵션 추가)) 등</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)한국얀센</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">다잘렉스피하주사(다라투무맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">다라투무맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">1 바이알(15 밀리리터) 중 다라투무맙 1800 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="3">기
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2020.06.29.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">다발골수종</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">(중략)
2. 이 약의 투여
다발골수종에서의 권장용량
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 1800mg으로, 아래 표 1의 투여 스케쥴에 따라 약 3-5분에 걸쳐 피하 투여한다.

(이하생략)</td></tr>
<tr><td rowspan="5">변경
허가
사항</td><td>변경허가일자</td><td colspan="3">2026.04.24.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국(FDA) : 2015.11.16. 최초 / 2024.07.30.❶ 진행중❷ 2021.07.09.❸
유럽(EMA) : 2016.05.20. 최초 / 2025.04.04.❶❷ 2021.06.21.❸</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품허가과</td><td>허가담당자</td><td>박지혜 주무관, 도희정 연구관, 박현정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 전설희 주무관, 권오석</td></tr>
</table>

	바이오의약품품질관리과		연구관, 김호정 과장 (RMP) 서지숙 주무관, 성윤선 사무관, 안광수 과장
GMP* 평가부서	-	GMP 담당자	-

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 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 적합한 다발골수종 환자에 대한 보르테조밉, 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법

- 새롭게 진단된 조혈모세포이식이 적합하지 않은 다발골수종 환자에 대한 보르테조밉, 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

- 프로테아좀억제제와 레날리도마이드를 포함하여 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발골수종 환자에서 포말리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법

- 프로테아좀억제제와 면역조절제제를 포함하여 적어도 세 가지 치료를 받은 경우로서 재발 또는 불응성 다발골수종의 치료

- 새롭게 진단된 경쇄(AL) 아밀로이드증 환자에서 보르테조밉, 시클로포스파미드 및 덱사메타손과의 병용요법 (사용상의 주의사항 4. 일반적 주의 6)항 참조)

○ 용법·용량

이 약은 자격을 갖춘 전문 의료인에 의해 투여되어야 한다.
투약 오류를 방지하기 위해, 투여 전 투여하려는 제형이 정맥주사용이 아닌 피하주사용 약물이 맞는 지 확실히 하기 위해 제품 라벨을 확인한다. 이 약은 정맥 주사용이 아니며, 피하주사로만 투여하여야 한다.
이 약을 바이알로부터 채취할 때 적절한 기술을 사용하여 채취한다. 고무마개의 코어링(Coring) 현상의 발생을 줄이기 위하여, 직경이 크거나 끝이 무딘 트랜스퍼 니들을 사용하거나 고무마개를 여러 번 찌르는 행위는 피한다.
현재 다라투무맙 정맥주사 제형을 투여받는 환자의 경우, 다음 예정된 투여일부터 다라투무맙 정맥주사 제형을 피하주사 제형으로 대체하여 사용할 수 있다.
주입 전/후 처치 약물을 투여해야 한다.

1. 전 처치

주입관련반응의 위험을 줄이기 위하여 아래 세 종류의 약을 매번 이 약을 피하주사로 주입하기 1-3시간 전에 모든 환자에게 경구 또는 정맥 투여한다.
1) 코르티코스테로이드 (장시간 또는 중간시간 작용형)
단독요법 시
- 첫 번째 및 두 번째 투여 전, 메틸프레드니솔론 100 mg 또는 이와 동등한 용량을 투여한다. 세 번째 투여부터 메틸프레드니솔론 60 mg으로 용량을 감량할 수 있다.

병용요법 시
- 덱사메타손 20mg(또는 이와 동등한)을 이 약을 투여하기 전 매번 투여한다. 덱사메타손이 기저요법으로의 코르티코스테로이드인 경우, 이 약의 투여일에는 덱사메타손 치료 용량이 전 처치 약물을 대신한다. 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 (디펜히드라민 25 - 50 mg 또는 이와 동등한 약물)

2. 이 약의 투여

다발골수종에서의 권장용량
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 1800mg으로, 아래 표 1의 투여 일정에 따라 약 3-5분에 걸쳐 피하 투여한다.

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

주	투여일정
1주에서 6주까지	1주 간격 투여 (총 6회)
7주에서 54주까지[a]	3주 간격 투여 (총 16회)
55주부터 질병 진행 전까지[b]	4주 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/m^2용량으로 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/m^2용량으로, 프레드니솔론은 60mg/m^2용량으로 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 1800mg으로, 아래 표 2의 투여 일정에 따라 약 3-5분에 걸쳐 피하 투여한다.

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

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

[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/m^2용량으로 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 정

맥투여로서 제1~2주기의 1,2,8,9,15,16,22,23일에 40mg을 투여하고, 제 3~4주기의 1,2일에는 40mg, 그 이후 투약일(8, 9, 15, 16일)에는 20mg을 투여한다. 제 5~6주기에는 1, 2, 8, 9, 15, 16일에 덱사메타손 20mg을 투여한다. 보르테조밉, 탈리도마이드와 덱사메타손의 용량 조절은 해당 약물의 허가사항을 참조한다.

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

만 18세 이상의 성인에 대한 이 약의 권장용량은 1800mg으로, 아래 표 3의 투여일정에 따라 약 3-5분에 걸쳐 피하 투여한다.

[표3] 이 약을 보르테조밉, 레날리도마이드, 덱사메타손(VRd: Velcade+Lenalidomide+Dexamethasone)과 4주 사이클 병용요법으로 투여할 경우의 투여일정

치료 단계	주	투여일정
유도요법	1주에서 8주까지	1주 간격 투여 (총 8회)
	9주에서 16주까지[a]	2주 간격 투여 (총 4회)
고용량 항암화학요법과 조혈모세포이식을 위한 중단		
공고요법	17주에서 24주까지[b]	2주 간격 투여 (총 4회)
유지요법	25주부터 질병 진행 전까지[c]	4주 간격 투여

[a]2주 간격 투여 일정의 첫 번째 투여는 9주차에 한다.

[b]17주는 ASCT로부터 회복 이후 치료의 재시작에 해당한다.

[c]MRD 음성을 달성하고 12개월간 지속되고, 최소 24개월 이상 유지요법을 받은 환자에서는 다라투무맙 투여를 중지한다.

병용약물의 권장 용법용량은 '12. 전문가를 위한 정보 - 3) 임상시험 정보' 및 해당 약물의 허가사항을 참조한다.

조혈모세포이식이 적합하지 않은 환자에 대한 보르테조밉, 레날리도마이드, 덱사메타손과 병용요법 시 투여일정 (3주 사이클)

만 18세 이상의 성인에 대한 이 약의 권장용량은 1800mg으로, 아래 표 4의 투여일정에 따라 약 3-5분에 걸쳐 피하 투여한다.

[표 4] 이 약을 보르테조밉, 레날리도마이드, 덱사메타손(VRd: Velcade+Lenalidomide+Dexamethasone)과 3주 사이클 병용요법으로 투여할 경우의 투여일정

주	투여일정
1주에서 6주까지	1주 간격 투여 (총 6회)
7주에서 24주까지[a]	3주 간격 투여 (총 6회)
25주에서 질병 진행 전까지[b]	4주 간격 투여

[a]3주 간격 투여 일정의 첫 번째 투여는 7주차에 한다.

[b]4주 간격 투여 일정의 첫 번째 투여는 25주차에 한다.

병용약물의 권장 용법용량은 '12. 전문가를 위한 정보 - 3) 임상시험 정보' 및 해

당 약물의 허가사항을 참조한다.

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

만 18세 이상의 성인에 대한 이 약의 권장용량은 1800mg으로, 아래 표 5의 투여 일정에 따라 약 3-5분에 걸쳐 피하 투여한다.

[표 5] 이 약을 단독요법 및 레날리도마이드/덱사메타손과 4주 사이클 병용요법으로 투여할 경우의 투여일정

주	투여일정
1주에서 8주까지	1주 간격 투여 (총 8회)
9주에서 24주까지[a]	2주 간격 투여 (총 8회)
25주부터 질병 진행 전까지[b]	4주 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. 레날리도마이드와 덱사메타손의 용량조절은 해당 약물의 허가사항을 참조한다.

2) 재발/불응성 다발골수종

단독요법 및 레날리도마이드/덱사메타손과 또는 포말리도마이드/덱사메타손의 병용요법 (4주 사이클)

만 18세 이상의 성인에 대한 이 약의 권장용량은 1800mg으로, 아래 표 6의 투여 일정에 따라 약 3-5분에 걸쳐 피하 투여한다.

[표 6] 이 약을 단독요법 및 레날리도마이드/덱사메타손 또는 포말리도마이드/덱사메타손과 4주 사이클 병용요법으로 투여할 경우의 투여일정

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

[a]2주 간격 투여 일정의 첫 번째 투여는 9주차에 한다.

[b]4주 간격 투여 일정의 첫 번째 투여는 25주차에 한다.

레날리도마이드/덱사메타손의 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 주사일 다음

날에 투여한다. 덱사메타손 용량 감량에 해당되는 환자의 경우, 전체 20mg 용량을 이 약의 전 처치 약물로서 투여한다. 레날리도마이드와 덱사메타손의 용량 조절은 해당 약물의 허가사항을 참조한다.

포말리도마이드/덱사메타손의 병용약물의 권장 용법용량은 '12. 전문가를 위한 정보 - 3) 임상시험 정보' 및 해당 약물의 허가사항을 참조한다.

보르테조밉/덱사메타손과의 병용요법 (3주 사이클)

만 18세 이상의 성인에 대한 이 약의 권장용량은 1800mg으로, 아래 표 7의 투여 일정에 따라 약 3-5분에 걸쳐 피하 투여한다.

[표 7] 이 약을 보르테조밉/덱사메타손과 3주 사이클 병용요법으로 투여할 경우의 투여일정

주	투여일정
1주에서 9주까지	1주 간격 투여 (총 9회)
10주에서 24주까지[a]	3주 간격 투여 (총 5회)
25주부터 질병 진행 전까지[b]	4주 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/m^2용량으로 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.

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.

경쇄(AL) 아밀로이드증에서의 권장용량

새롭게 진단된 경쇄(AL) 아밀로이드증 환자에 대한 보르테조밉, 시클로포스파미드 및 덱사메타손과 병용요법 시 투여일정 (4주 사이클)

만 18세 이상의 성인에 대한 이 약의 권장용량은 1800mg으로, 아래 표 8의 투여 일정에 따라 약 3-5분에 걸쳐 피하 투여한다.

[표 8] 이 약을 새롭게 진단된 경쇄(AL) 아밀로이드증 환자에게 보르테조밉, 시클로포스파미드 및 덱사메타손(VCd: Velcade+Cyclophosphamide+dexamethasone)과 4주 사이클 병용요법으로 투여할 경우의 투여일정[a]

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

[a]임상시험에서, 이 약은 질병 진행 전까지 또는 시험약 첫 투여로부터 최대 24주기(~2년) 시점까지 투여되었다.

[b]2주 간격 투여 일정의 첫 번째 투여는 9주차에 한다.

[c]4주 간격 투여 일정의 첫 번째 투여는 25주차에 한다.

병용약물의 권장 용법용량은 아래 및 해당 약물의 허가사항을 참조한다.

보르테조밉(피하주사로 체표면적 당 1.3mg/m^2용량), 시클로포스파미드(경구 또는 정맥주사로 체표면적 당 300mg/m^2용량, 최대 용량 500mg), 및 덱사메타손(경구 또는 정맥주사로 40mg 투여하며 다음 환자의 경우 20mg로 감량: 연령 >70세 또는 BMI <18.5 또는 혈량 과다증, 잘 조절되지 않는 당뇨병 또는 이전 스테로이드 치료에서 과민증을 보인 환자)은 28일(4주)을 반복되는 1 치료주기로 하여 1, 8, 15 및 22일차에 매주 투여한다. 이 약을 투여하는 날에 덱사메타손 용량의 20mg은 전 처치 약물로써 투여하고 나머지는 이 약 투여 다음 날 투여한다. 임상시험에서 보르테조밉, 시클로포스파미드 및 덱사메타손은 두 치료군에서 모두 28일(4주)을 한 주기로 하여 총 6번의 주기동안 투여되었으며, 이 약은 질병 진행 전, 후속 치료 시작 또는 시험약 첫 투여로부터 최대 24주기(~2년) 시점까지 투여되었다. 보르테조밉, 시클로포스파미드 및 덱사메타손의 용량조절은 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.

만약 환자가 첫 3회 주입 후 주요 주입관련반응을 겪지 않는다면, 주입 후 코르티코스테로이드 (기저요법으로서 코르티코스테로이드 제외)는 중단할 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.

○ 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
(1) 다라투무맙 피하주사
이 약의 안전성 정보는 이 약(피하주사 제형 1800mg)에 노출된 1187명의 다발골수종 환자 자료를 바탕으로 하며, 여기에는 다음이 포함되었다:
- 3상 활성-대조 임상시험(MMY3012)에서 이 약을 단독요법으로 투여 받은 환자 260명
- 3상 활성-대조 임상시험(MMY3013)에서 이 약을 포말리도마이드, 덱사메타손과 병용(D-Pd)하여 투여 받은 환자 149명
- 3상 활성-대조 임상시험(MMY3014)에서 이 약을 보르테조밉, 레날리도마이드, 덱사메타손과 병용(D-VRd)하여 투여 받은 새롭게 진단된 이식이 적합한 다발골수종 환자 351명
- 3상 활성-대조 임상시험(MMY3019)에서 이 약을 보르테조밉, 레날리도마이드, 덱사메타손과 병용(D-VRd)하여 투여 받은 새롭게 진단된 이식이 초기 요법으로 계획되지 않았거나 적합하지 않은 다발골수종 환자 197명
- 공개 임상시험에서 이 약을 단독요법으로 투여 받은 31명(MMY1004, MMY1008), 그리고 이 약을 보르테조밉, 멜팔란, 프레드니솔론과 병용(D-VMP, 67명), 레날리도마이드, 덱사메타손과 병용(D-Rd, 65명), 또는 보르테조밉, 레날리도마이드, 덱

사메타손과 병용(D-VRd, 67명)하여 투여받은 환자 199명(MMY2040)
이 약(피하주사 제형 1800mg)의 안전성 정보는 3상 활성-대조 임상시험 (AMY3001)에서 이 약을 보르테조밉, 시클로포스파미드 및 덱사메타손과 병용(D-VCd, 193명)하여 투여 받은, 새롭게 진단된 경쇄(AL) 아밀로이드증 환자 자료를 바탕으로 한다.
단독요법- 재발 또는 불응성 다발골수종
무작위 배정 3상 연구인 MMY3012 임상시험에서 재발 또는 불응성 다발골수종 환자를 대상으로 다라투무맙 피하주사 제형(1800mg)과 정맥주사 제형(16mg/kg)의 치료를 비교하였다. 다라투무맙 피하주사 제형의 평균 치료기간은 5.5개월 (범위: 0.03 ~ 19.35개월) 이었고, 정맥주사 제형의 경우에는 6.0개월(범위: 0.03 ~ 16.69개월)이었다. 다라투무맙 피하주사 제형에서 가장 빈번한(20% 이상) 모든 등급의 약물이상반응은 상기도감염이었다. 폐렴은 5 % 이상의 환자에서 발생한 유일한 중대한 약물이상반응이었다. (정맥주사 제형에서 6%, 피하주사 제형에서 6%)
아래 표 1은 MMY3012 임상시험에서 다라투무맙을 피하주사 또는 정맥주사로 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생한 약물이상반응이다.
표 1. MMY3012 임상시험에서 보고된 약물이상반응(10% 이상)

기관계 분류	다라투무맙 피하주사 (N=260)			다라투무맙 정맥주사 (N=258)		
약물이상반응	모든 등급(%)	3등급(%)	4등급(%)	모든 등급(%)	3등급(%)	4등급(%)
주입관련반응[a]	13	2	0	34	5	0
위장관계 이상						
설사	15	1	0	12	<1	0
구역	9	0	0	12	<1	0
전신 이상 및 투여 부위 상태						
발열	14	<1	0	14	1	0
피로	12	1	0	11	1	0
오한	6	<1	0	12	1	0
감염 및 기생충 감염						
상기도감염[b]	30	1	0	25	2	0
근골격계 및 결합조직 이상						
관절통	11	<1	0	7	0	0
요통	11	2	0	14	3	0
신경계 이상						
두통	5	0	0	10	<1	0
호흡기, 흉부 및 종격 이상						
기침[c]	10	1	0	16	0	0
호흡곤란[d]	6	1	0	11	1	0
혈관계 이상						
고혈압[e]	6	4	0	10	7	0

[a]주입관련반응은 연구자가 주입과 관련되었다고 판단한 용어들을 포함한다.
[b]급성 부비동염, 비인두염, 인두염, 연쇄상구균 인두염, 호흡기 세포융합 바이러스 감염, 호흡기감염, 비염, 리노바이러스 감염, 부비동염, 상기도감염

[c]기침, 객담을 수반하는 기침
[d]호흡곤란, 노작성 호흡곤란
[e]혈압 증가, 고혈압

치료기간 동안 베이스라인 대비 악화된 임상검사치는 아래 표 2와 같다.
표 2. MMY3012 임상시험에서 투여 후 발생한 혈액 임상검사치 이상

	다라투무맙 피하주사 (N=260)			다라투무맙 정맥주사 (N=258)		
	모든 등급(%)	3등급(%)	4등급(%)	모든 등급(%)	3등급(%)	4등급(%)
빈혈	43	15	0	41	17	0
혈소판감소증	45	12	4	47	8	7
백혈구감소증	66	18	1	59	11	2
호중구감소증	56	17	3	47	8	3
림프구감소증	60	28	8	56	27	9

다발골수종에서의 병용요법
새롭게 진단된 이식이 적합한 다발골수종 환자에서 벙용요법: D-VRd
MMY3014 임상시험은 새롭게 진단된 이식이 적합한 다발골수종 환자에서 다라투무맙 피하주사 제형과 보르테조밉, 레날리도마이드 및 덱사메타손의 병용(D-VRd) 투여와 보르테조밉, 레날리도마이드, 레날리도마이드 및 덱사메타손의 병용(VRd) 투여를 비교하는 무작위배정, 공개, 활성-대조 3상 임상시험이다. 치료기간의 중앙값은 D-VRd에서 45.7개월(0.49~54.3개월), VRd에서 42.2개월(0.07~53.9개월)이었다.
20% 이상의 환자에서 발생한 가장 빈번한 모든 등급의 약물이상반응은 설사, 말초 감각 신경 병증, COVID-19, 변비, 발열, 상기도 감염, 불면, 무력증, 기침, 피로, 발진, 등허리 통증, 말초 부종, 구역이었다. VRd 군 대비 D-VRd 군에서 2% 이상 더 빈번하게 발생한 중대한 약물이상반응은 폐렴(D-VRd: 20% vs VRd: 10%), COVID-19(D-VRd: 8% vs. VRd: 4%), 심방세동(D-VRd: 3% vs VRd: 1%)이었다.
아래 표 3은 MMY3014 임상시험의 약물이상반응을 요약한 표이다.
표3: MMY3014 임상시험에서 환자의 10% 이상에서 보고되었으며 D-VRd 군에서 5% 이상 더 빈번하게 발생한 약물이상반응

기관계 분류	D-VRd (N=351)				VRd (N=347)			
약물이상반응	모든 등급 (%)	3등급 (%)	4등급 (%)	5등급 (%)	모든 등급 (%)	3등급 (%)	4등급 (%)	5등급 (%)
각종 위장관 장애								
설사	61	11	0	0	54	8	0	0
감염 및 기생충 감염								
상기도 감염[a]	52	2	0	0	40	4	0	0

COVID-19[b]	38	5	<1	1	25	2	0	<1
폐렴[c]	27	15	1	0	17	8	1	1
기관지염[d]	20	1	0	0	12	<1	0	0
각종 정신 장애								
불면	27	2	0	0	18	2	0	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애								
기침[e]	26	<1	0	0	17	0	0	0

D-VRd=다라투무맙 피하주사-보르테조밉-레날리도마이드-덱사메타손; VRd=보르테조밉-레날리도마이드-덱사메타손

[a]상기도 감염은 급성 부비동염, 세균성 비염, 후두염, 바이러스 후두염, 메타뉴모바이러스 감염, 비인두염, 구강 인두 칸디다증, 인두염, 호흡기 모닐리아증, 호흡기 세포 융합 바이러스 감염, 기도 감염, 바이러스 기도 감염, 비염, 리노바이러스 감염, 부비동염, 편도염, 기관염, 상기도 감염, 세균성 상기도 감염, 바이러스 인두염, 바이러스 비염, 바이러스 상기도 감염을 포함함.

[b]COVID-19는 COVID-19, COVID-19 폐렴, 급성 COVID-19-후 증후군을 포함함.

[c]폐렴은 기관지 폐 아스페르길루스증, 하기도 감염, 사람 폐포자충 폐렴, 폐렴, 세균성 폐렴, 거대 세포 바이러스 폐렴, 헤모필루스 폐렴, 인플루엔자 폐렴, 클레브시엘라 폐렴, 레지오넬라 폐렴, 파라인플루엔자 폐렴, 폐렴 구균 폐렴, 호흡기 세포 융합 바이러스 폐렴, 연쇄상 구균 폐렴, 바이러스 폐렴을 포함함.

[d]기관지염은 모세기관지염, 기관지염, 세균성 기관지염, 바이러스 기관지염, 호흡기 세포 융합 바이러스 기관지염을 포함함.

[e]기침은 기침, 습성 기침을 포함함.

치료기간 동안 베이스라인 대비 악화된 임상검사치는 아래 표 4와 같다.

표 4: MMY3014 임상시험에서 투여 후 발생한 혈액 임상검사치 이상

	D-VRd (N=351)			VRd (N=347)		
	모든 등급 (%)	3등급 (%)	4등급 (%)	모든 등급 (%)	3등급 (%)	4등급 (%)
백혈구 감소증	97	42	16	94	27	11
중성구 감소증	97	47	28	94	44	21
림프구 감소증	94	54	22	83	41	9
혈소판 감소증	93	22	16	90	19	11
빈혈	47	9	0	48	8	0

D-VRd=다라투무맙 피하주사-보르테조밉-레날리도마이드-덱사메타손; VRd=보르테조밉-레날리도마이드-덱사메타손

새롭게 진단된 이식이 초기 요법으로 계획되지 않았거나 적합하지 않은 다발골수종 환자에서 병용요법: D-VRd

MMY3019 임상시험은 새롭게 진단된 이식이 초기 요법으로 계획되지 않았거나 이식이 적합하지 않은 다발골수종 환자에서 다라투무맙 피하주사 제형과 보르테조밉, 레날리도마이드 및 덱사메타손의 병용(D-VRd) 투여와 보르테조밉, 레날리도마이드 및 덱사메타손의 병용(VRd) 투여를 비교하는 무작위배정, 공개, 활성-대조 3상 임상시험이다. 치료기간의 중앙값은 D-VRd에서 56.3개월(0.1~64.6개월), VRd에서 34.3개월(0.5~63.8개월)이었다.

20% 이상 환자에서 발생한 가장 빈번한 모든 등급의 약물이상반응은 설사, 말초 감각 신경 병증, 말초 부종, 상기도 감염, 변비, COVID-19, 불면, 피로, 저칼륨 혈증, 백내장, 등허리 통증, 기침, 무력증, 발진, 구역, 폐렴, 발열, 관절통, 식욕 감소, 어지러움, 요로 감염이었다. VRd 군 대비 D-VRd 군에서 2% 이상 더 빈번하게 발생한 중대한 약물이상반응은 COVID-19(D-VRd: 15% vs. VRd: 10%), 패혈증(D-VRd: 7% vs. VRd: 4%), 설사(D-VRd: 5% vs. VRd: 3%), 요로 감염(D-VRd: 4% vs. VRd: 2%), 피로(D-VRd: 3% vs. VRd: 1%), 고혈당증(D-VRd: 2% vs. VRd: 0%)이었다.

아래 표 5는 MMY3019 임상시험의 약물이상반응을 요약한 표이다.

표5: MMY3019 임상시험에서 환자의 10% 이상에서 보고되었으며 D-VRd 군에서 5% 이상 더 빈번하게 발생한 약물이상반응

기관계 분류	D-VRd (N=197)				VRd (N=195)			
약물이상반응	모든 등급 (%)	3등급 (%)	4등급 (%)	5등급 (%)	모든 등급 (%)	3등급 (%)	4등급 (%)	5등급 (%)
감염 및 기생충 감염								
상기도 감염[a]	73	3	0	0	62	3	0	0
COVID-19[b]	41	8	2	6	26	4	1	3
요로 감염	21	4	0	0	15	3	0	0
기관지염[c]	16	1	0	0	10	1	0	0
전신 장애 및 투여 부위 병태								
피로[d]	53	13	0	0	46	10	0	0
말초 부종[e]	50	3	0	0	45	2	0	0
발열	23	1	0	0	15	1	0	0
주사 부위 반응[f]	12	0	0	0	0	0	0	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애								
기침[g]	31	1	0	0	21	1	0	0
대사 및 영양 장애								
저칼륨 혈증	29	11	1	0	13	5	1	0
저칼슘 혈증	14	2	2	0	9	2	2	0
각종 위장관 장애								
복통[h]	23	1	0	1	16	2	0	0
각종 혈관 장애								
고혈압	18	8	0	0	7	2	0	0

각종 신경계 장애								
두통	15	0	0	0	8	1	0	0

D-VRd=다라투무맙 피하주사-보르테조밉-레날리도마이드-덱사메타손; VRd=보르테조밉-레날리도마이드-덱사메타손

[a]상기도 감염은 급성 부비동염, 인플루엔자, 인플루엔자 유사 질병, 후두염, 비인두염, 파라인플루엔자 바이러스 감염, 인두염, 연쇄상 구균 인두염, 호흡기 세포 융합 바이러스 감염, 기도 감염, 바이러스 기도 감염, 비염, 리노바이러스 감염, 부비도염, 편도염, 기관염, 상기도 감염, 바이러스 상기도 감염을 포함함.

[b]COVID-19는 무증상 COVID-19, COVID-19, COVID-19 폐렴을 포함함.

[c]기관지염은 모세기관지염, 기관지염, 기관 기관지염을 포함함.

[d]피로는 무력증, 피로를 포함함.

[e]말초 부종은 전신 부종, 국소 부종, 부종, 말초 부종, 말초 종창을 포함함.

[f]주사 부위 반응은 연구자가 다라투무맙 주사와 관련되었다고 판단한 용어들을 포함함.

[g]기침은 기침, 습성 기침을 포함함.

[h]복통은 복부 불편감, 복통, 하복부 통증, 상복부 통증, 복부 압통을 포함함.

치료기간 동안 베이스라인 대비 악화된 임상검사치는 아래 표 6과 같다.

표6: MMY3019 임상시험에서 투여 후 발생한 혈액 임상검사치 이상

	D-VRd (N=197)			VRd (N=195)		
	모든 등급 (%)	3등급 (%)	4등급 (%)	모든 등급 (%)	3등급 (%)	4등급 (%)
백혈구 감소증	93	33	7	77	11	5
중성구 감소증	89	32	17	74	28	7
림프구 감소증	87	40	15	71	34	4
혈소판 감소증	81	21	10	72	13	10
빈혈	53	14	0	51	16	0

D-VRd=다라투무맙 피하주사-보르테조밉-레날리도마이드-덱사메타손; VRd=보르테조밉-레날리도마이드-덱사메타손

병용요법: D-VMP, D-Rd, D-VRd

MMY2040 임상시험은 다라투무맙 피하주사 제형을 이식이 적합하지 않은 새롭게 진단된 다발골수종 환자에서 보르테조밉, 멜팔란, 프레드니솔론과 병용(D-VMP), 재발 또는 불응성 다발골수종 환자에서 레날리도마이드 및 덱사메타손과 병용(D-Rd), 그리고 이식이 적합한 새롭게 진단된 다발골수종 환자에서 보르테조밉, 레날리도마이드, 덱사메타손과 병용(D-VRd)한 공개 임상시험이다. 평균 치료기간은 D-VMP에서 10.6개월(0.36~13.17개월), D-Rd에서 11.1개월(0.49~13.57개월), D-VRd에서 2.6개월

(0.46~3.91개월)이었다.

다라투무맙 피하주사 제형에서 가장 빈번한(20% 이상) 모든 등급의 약물이상반응은 변비, 설사, 구역, 구토, 발열, 피로, 무기력증, 상기도감염, 폐렴, 요통, 근육연축, 말초감각신경병증, 불면증, 기침, 그리고 호흡곤란이었다. 5 % 이상의 환자에서 보고된 중대한 약물이상반응은 폐렴(D-VMP 9%; D-Rd 12%; D-VRd 1%)과 발열 (D-VMP 6%; D-Rd 5%; D-VRd 6%), 독감(D-VMP 1%; D-Rd 6%; D-VRd 0%), 그리고 설사 (D-VMP 1%; D-Rd 6%; D-VRd 0%)이었다.

아래 표 7은 MMY2040 임상시험에서 다라투무맙을 피하주사로 투여 받은 환자의 10% 이상에서 발생한 약물이상반응이다.

표 7. MMY2040 임상시험에서 보고된 약물이상반응(10% 이상)

기관계 분류	D-VMP (N=67)		D-Rd (N=65)		D-VRd (N=67)	
약물이상반응	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)
위장관계 이상						
변비	37	0	26	2	39	0
구역	36	0	12	0	18	1
설사	33	3	45	5	24	1
구토	21	0	11	0	12	1
전신 이상 및 투여 부위 상태						
발열	34	0	23	2	36	1
무기력증	24	3	29	3	15	0
피로	13	0	25	2	28	4
말초부종[a]	13	1	18	3	19	0
투여부위 홍반	7	0	0	0	13	0
오한	4	0	5	0	12	0
감염 및 기생충 감염						
상기도감염[b]	39	0	43	3	13	0
기관지염[c]	16	0	14	2	3	0
폐렴[d]	13	7	20	14	6	3
요로 감염	9	1	11	0	1	1
대사 및 영양 이상						
식욕감소	15	1	6	0	3	0
저칼슘 혈증	7	1	11	0	7	0
고혈당증	1	1	12	9	1	1
근골격계 및 결합조직 이상						
요통	21	3	14	0	10	0
근골격성 흉부 통증	12	0	6	0	3	0
근육연축	3	0	31	2	6	0
신경계 이상						
말초감각신경병	34	1	17	2	42	3

증						
어지러움	10	0	9	0	9	0
두통	9	0	6	0	10	0
정신계 이상						
불면증	22	3	17	5	18	0
호흡기, 흉부 및 종격 이상						
기침[e]	24	0	14	0	7	0
호흡곤란[f]	4	0	22	3	16	1
피부 및 피하조직 이상						
발진	13	0	9	0	13	0
가려움증	12	0	3	0	6	1
혈관계 이상						
고혈압	13	6	2	2	1	1

D-VMP=다라투무맙 피하주사-보르테조밉-멜팔란-프레드니솔론, D-Rd=다라투무맙 피하주사-레날리도마이드-덱사메타손, D-VRd= 다라투무맙 피하주사-보르테조밉-레날리도마이드-덱사메타손

[a]부종, 말초부종, 말초팽윤

[b]비인두염, 인두염, 호흡기 세포융합 바이러스 감염, 호흡기감염, 바이러스성 호흡기감염, 비염, 리노바이러스 감염, 부비동염, 편도선염, 상기도감염, 박테리아성 상기도감염, 바이러스성 인두염

[c]기관지염, 바이러스성 기관지염

[d]폐감염, 폐포자충 폐렴, 폐렴, 박테리아성 폐렴

[e]기침, 객담을 수반하는 기침

[f]호흡곤란, 노작성 호흡곤란

치료기간 동안 베이스라인 대비 악화된 임상검사치는 아래 표 8과 같다.

표 8. MMY2040 임상시험에서 투여 후 발생한 혈액 임상검사치 이상

	D-VMP (N=67)			D-Rd (N=65)			D-VRd (N=67)		
	모든 등급(%)	3 등급(%)	4 등급(%)	모든 등급(%)	3 등급(%)	4 등급(%)	모든 등급(%)	3 등급(%)	4 등급(%)
빈혈	48	19	0	45	8	0	37	4	0
혈소판감소증	93	28	13	86	8	2	75	10	4
백혈구감소증	96	37	15	94	25	9	84	22	3
호중구감소증	88	33	16	89	37	15	67	27	4
림프구감소증	93	58	25	82	46	12	90	40	12

D-VMP=다라투무맙 피하주사-보르테조밉-멜팔란-프레드니솔론, D-Rd=다라투무맙 피하주사-레날리도마이드-덱사메타손, D-VRd= 다라투무맙 피하주사-보르테조밉-레날리도마이드-덱사메타손

병용요법: D-Pd

MMY3013 임상시험은 이전에 레날리도마이드와 프로테아좀억제제(PI)를 포함하여 적어도 한 가지 이상의 치료를 받은 재발 또는 불응성 다발골수종 환자에서 다라투무맙 피하주사 제형과 포말리도마이드 및 저용량의 덱사메타손의 병용(D-Pd) 투여와 포말리도마이드 및 저용량의 덱사메타손의 병용(Pd) 투여를 비교하는 무작위배정, 공개, 활성-대조 3상 임상시험이다. 치료기간의 중앙값은 D-Pd에서 11.5개월(0.13~36.17개월), Pd에서 6.6개월(0.03~27.33개월)이었다.

20% 이상의 환자에서 발생한 가장 빈번한 모든 등급의 약물이상반응은 피로, 상기도 감염, 무력증, 설사 및 폐렴이었다. Pd 군 대비 D-Pd 군에서 2% 이상 더 빈번하게 발생한 중대한 약물이상반응은 폐렴(D-Pd 26% vs Pd 17%), 중성구 감소증(D-Pd 5% vs. Pd 3%), 혈소판 감소증(D-Pd:3% vs Pd: 1%), 실신(D-Pd: 2% vs Pd: 0%)이었다.

아래 표 9는 MMY3013 임상시험의 약물이상반응을 요약한 표이다.

표 9: MMY3013 임상시험에서 환자의 10% 이상에서 보고되었으며 D-Pd 군에서 5% 이상 더 빈번하게 발생한 약물이상반응

기관계 분류	D-Pd (N=149)			Pd (N=150)		
약물이상반응	모든 등급 (%)	3등급 (%)	4등급 (%)	모든 등급 (%)	3등급 (%)	4등급 (%)
전신 장애 및 투여 부위 병태						
무력증	22	5	1	16	1	0
발열	19	0	0	14	0	0
말초 부종[a]	15	0	0	9	0	0
감염 및 기생충 감염						
폐렴[b]	38	17	5	27	13	2
상기도 감염[c]	36	1	0	22	2	0
각종 위장관 장애						
설사	22	5	0	14	1	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애						
기침[d]	13	0	0	8	0	0

D-Pd=다라투무맙 피하주사-포말리도마이드-덱사메타손; Pd=포말리도마이드-덱사메타손

[a]말초 부종은 부종, 말초 부종, 말초 종창을 포함함.

[b]폐렴은 비정형 폐렴, 하기도 감염, 폐렴, 흡인성 폐렴, 세균성 폐렴, 호흡기 세포 융

합 바이러스 폐렴을 포함함.
[c]상기도 감염은 비인두염, 인두염, 호흡기 세포 융합 바이러스 감염, 기도 감염, 바이러스 기도 감염, 비염, 부비동염, 편도염, 상기도 감염, 바이러스 상기도 감염을 포함함.
[d]기침은 기침, 습성 기침을 포함함.

치료기간 동안 베이스라인 대비 악화된 임상검사치는 아래 표 10과 같다.
표 10: MMY3013 임상시험에서 투여 후 발생한 혈액 임상검사치 이상

	D-Pd (N=149)			Pd (N=150)		
	모든 등급 (%)	3등급 (%)	4등급 (%)	모든 등급 (%)	3등급 (%)	4등급 (%)
빈혈	51	15	0	57	15	0
림프구 감소증	92	44	15	78	29	3
중성구 감소증	96	36	48	83	43	20
혈소판 감소증	75	9	10	59	14	5
백혈구 감소증	95	42	22	81	35	4

D-Pd=다라투무맙 피하주사-포말리도마이드-덱사메타손; Pd=포말리도마이드-덱사메타손

경쇄(AL) 아밀로이드증에서의 병용요법
새롭게 진단된 경쇄(AL) 아밀로이드증 환자에서 보르테조밉, 시클로포스파미드 및 덱사메타손 병용(VCd) 투여 대비 다라투무맙 피하주사 제형(1800mg)과 보르테조밉, 시클로포스파미드 및 덱사메타손의 병용(D-VCd) 투여의 안전성은 공개, 무작위배정, 3상 임상시험 (AMY3001)에서 평가되었다. 치료기간의 중앙값은 D-VCd에서 9.6개월(0.03~21.16개월), VCd에서 5.3개월(0.03~7.33개월)이었다. 가장 빈번한(20% 이상) 모든 등급의 약물이상반응은 상기도감염, 설사, 변비, 말초감각신경병증, 호흡곤란 및 기침이었다. VCd 군 대비 D-VCd 군에서 2% 이상 더 빈번하게 발생한 중대한 약물이상반응은 폐렴(D-VCd 9% vs VCd 6%)과 패혈증(D-VCd 5% vs VCd 1%)이었다.
아래 표 11은 AMY3001 임상시험에서 환자의 10% 이상에서 발생한 약물이상반응이다.
표 11. AMY3001 임상시험에서 환자의 10% 이상에서 보고되었으며 VCd 군 대비 D-VCd 군에서 5% 이상 더 빈번하게 발생한 약물이상반응

기관계 분류	D-VCd (N=193)			VCd (N=188)		
약물이상반응	모든 등급 (%)	3등급 (%)	4등급 (%)	모든 등급 (%)	3등급 (%)	4등급 (%)
감염 및 기생충 감염						
상기도 감염[a]	40	1	0	21	1	0

폐렴[b]	15	8	2	9	5	1
위장관계 이상						
설사	36	6	0	30	3	1
변비	34	2	0	29	0	0
신경계 이상						
말초감각신경병증	31	3	0	20	2	0
호흡기, 흉부 및 종격 이상						
호흡곤란[c]	26	3	1	20	4	0
기침[d]	20	1	0	11	0	0
근골격계 및 결합조직 이상						
요통	12	2	0	6	0	0
관절통	10	0	0	5	0	0
근육연축	10	1	0	5	0	0
전신 이상 및 투여 부위 상태						
주사부위 반응[e]	11	0	0	0	0	0

D-VCd=다라투무맙-보르테조밉-시클로포스파미드-덱사메타손, VCd= 보르테조밉-시클로포스파미드-덱사메타손

[a]상기도 감염은 후두염, 비인두염, 인두염, 호흡기 세포 융합 바이러스 감염, 기도 감염, 바이러스 기도 감염, 비염, 리노바이러스 감염, 부비동염, 편도염, 기관염, 상기도 감염, 세균성 상기도 감염 및 바이러스 상기도 감염을 포함함.

[b]폐렴은 하기도 감염, 폐렴, 흡인성 폐렴과 폐렴 구균 폐렴을 포함함.

[c]호흡곤란은 호흡곤란과 노작성 호흡곤란을 포함함.

[d]기침은 기침과 습성 기침을 포함함.

[e]주사 부위 반응은 연구자가 다라투무맙 주사와 관련되었다고 판단한 용어들을 포함함.

치료기간 동안 베이스라인 대비 악화된 임상검사치는 아래 표 12와 같다.

표 12. AMY3001 임상시험에서 투여 후 발생한 혈액 임상검사치 이상

	D-VCd (N=193)			VCd (N=188)		
	모든 등급 (%)	3등급(%)	4등급(%)	모든 등급 (%)	3등급(%)	4등급(%)
빈혈	65	6	0	70	6	0
혈소판감소증	45	2	1	40	3	1
백혈구감소증	58	5	3	45	4	0
호중구감소증	29	3	3	18	4	0
림프구감소증	79	35	18	70	39	6

D-VCd= 다라투무맙-보르테조밉-시클로포스파미드-덱사메타손, VCd= 보르테조밉-시

클로포스파미드-덱사메타손

그 외 임상시험에서 보고된 약물이상반응
그 외 임상시험에서 근골격 통증이 보고되었다.
(2) 다라투무맙 정맥주사
다라투무맙 정맥주사 투여군에서 2% 이상 발생한 중대한 약물이상반응은 폐렴, 기관지염, 상기도감염, 패혈증, 폐부종, 독감, 발열, 탈수, 설사, 심방세동이었다.
2) 특정 이상사례
(1) 주입관련반응
임상시험에서 단독 또는 병용요법으로 이 약을 투여 받은 환자(n=1380)의 약 7%가 주입관련반응을 경험하였다. 발생한 주입관련반응의 빈도는 첫 번째 주입 시 6.4%, 두 번째 주입 시 0.3%, 그 이후 주입 시 1.2%로, 주입관련반응의 대부분은 첫 번째 주입 시 발생하였다. 3등급 및 4등급의 주입관련반응은 각각 0.7% 및 0.1%의 환자에서 보고되었다.
이 약의 투여 후 주입관련반응 발생까지의 시간 중앙값은 2.9시간(범위: 0.08-83시간)이었다. 주입관련반응의 대부분은 치료 당일에 발생하였다. 지연된 주입관련반응은 환자의 1%에서 발생하였다.
(2) 주사부위 반응
임상시험(n=1380)에서 치료기간 중에 환자의 7.8%에서 주사부위 반응이 나타났다. 3~4등급의 주사부위 반응을 보인 환자는 없었다. 가장 흔한(>1%) 주사부위 반응은 홍반, 발진이었다.
(3) 감염
단독요법으로 다라투무맙 피하주사 제형 또는 정맥주사 제형을 투여 받은 다발골수종 환자 군에서 감염의 전체 발생률이 유사하였다. (피하주사 52.9%,정맥주사 50.0%) 3 또는 4등급의 감염이 이 약 피하주사 제형과 정맥주사 제형에서 유사한 빈도로 발생하였다. (피하주사 11.7%,정맥주사 14.3%) 대부분의 감염은 관리 가능했고 치료 중단으로 이어진 건은 적었다.(피하주사 1.0% vs 정맥주사 3.5%) 각 연구에서 폐렴은 가장 흔하게 보고된 3 또는 4등급의 감염이었다. 활성대조군 임상시험에서 감염으로 인한 치료 중단은 1-4%의 환자에서 발생하였다. 치명적인 감염은 주로 폐렴과 패혈증에서 기인하였다.
병용요법으로 다라투무맙 정맥주사 제형을 투여 받은 다발골수종 환자에서 다음의 감염이 보고되었다.
• 3 또는 4등급 감염
- 재발/불응성 환자에 대한 연구: D-Vd: 21%, Vd: 19%, D-Rd: 28%, Rd: 23%, D-Pd: 28%, D-Kd[a]: 36%, Kd[a]: 27%, D-Kd[b]: 21%

[a]카르필조밉 20/56mg/m2 용량으로 주 2회 투여
[b]카르필조밉 20/70mg/m2 용량으로 주 1회 투여
- 새롭게 진단된 환자에 대한 연구: D-VMP: 23%, VMP: 15%, D-Rd: 32%, Rd:23%, D-VTd: 22%, VTd: 20%
• 5등급 (치명적인) 감염
- 재발/불응성 환자에 대한 연구: D-Vd: 1%, Vd: 2%; D-Rd: 2%, Rd: 1%; D-Pd: 2%; D-Kd[a]: 5%, Kd[a]: 3%; D-Kd[b]: 0%
[a]카르필조밉 20/56mg/m2 용량으로 주 2회 투여
[b]카르필조밉 20/70mg/m2 용량으로 주 1회 투여
- 새롭게 진단된 환자에 대한 연구: D-VMP: 1%, VMP: 1%; D-Rd: 2%, Rd: 2%; D-VTd: 0%, VTd: 0%.
병용요법으로 다라투무맙 피하주사 제형을 투여 받은 다발골수종 환자에서 다음이 보고되었다.
• 3 또는 4등급 감염: D-Pd: 28%, Pd: 23%; D-VRd (이식 적합): 35%, VRd (이식 적합): 27%; D VRd (이식 부적합): 40%, VRd (이식 부적합): 32%
• 5등급 (치명적인) 감염: D-Pd: 5%, Pd: 3%; D-VRd (이식 적합): 2%, VRd (이식 적합): 3%; D VRd (이식 부적합): 8%, VRd (이식 부적합): 6%
병용요법으로 다라투무맙 피하주사 제형을 투여 받은 경쇄(AL) 아밀로이드증 환자에서 다음이 보고되었다.
- 3등급 또는 4등급 감염: D-VCd: 17%, VCd: 10%
- 5등급(치명적인) 감염: D-VCd: 1%, VCd: 1%
(4) 심혈관 장애 및 경쇄(AL) 아밀로이드증과 관련된 심근병증
AMY3001 임상시험에 참여한 대부분의 환자가 베이스라인에서 경쇄(AL) 아밀로이드증과 관련된 심근병증이 있었다(D-VCd 72%, VCd 71%). 3등급 또는 4등급 심혈관 장애가 D-VCd 환자군의 11%, VCd 환자군의 10%에서 발생한 반면, 중대한 심혈관 장애는 D-VCd 및 VCd 환자군의 각각 16%, 13%에서 발생했다. 2% 이상의 환자에서 발생한 중대한 심혈관 장애는 심부전 (D-VCd 6.2%, VCd 4.3%), 심정지 (D-VCd 3.6%, VCd 1.6%) 및 심방세동 (D-VCd 2.1%, VCd 1.1%)이었다. 중대한 또는 치명적인 심혈관 장애를 경험한 모든 D-VCd 환자들은 베이스라인에서 경쇄(AL) 아밀로이드증과 관련된 심근병증이 있었다. 두 치료 군 간의 심혈관 장애 빈도를 비교할 때, D-VCd 군에서의 치료 기간 중앙값이 VCd 군에 비해 더 길다는 점(각각 9.6개월, 5.3개월)을 고려해야 한다. 노출-보정 발생률(100 발생 위험이 있는 환자-월 당 사건이 발생한 환자수)은 전체 3등급 또는 4등급 심혈관 장애(1.2 vs. 2.3), 심부전(0.5 vs. 0.6), 심정지(0.1 vs. 0.0) 및 심방세동(0.2 vs. 0.1)으로, D-VCd 군과 VCd 군에서 유사했다. 중앙값 11.4개월의 추적 조사기간동안 AMY3001 임상시험에서의 전체 사망

(D-VCd 14%, VCd 15%)은 두 치료군 모두에서 주로 경쇄(AL) 아밀로이드증과 관련된 심근병증에 의한 것이었다.

3) 그 외 이상사례

아래 표 13은 임상시험에서 다라투무맙을 투여 받은 환자에서 보고된 그 외 이상사례이다.

표 13. 임상시험에서 다라투무맙을 투여 받은 환자에서 보고된 그 외 이상사례

기관계 분류	약물이상반응
감염 및 기생충 감염	거대세포바이러스 감염, B형 간염 바이러스(HBV) 재활성화
위장관계 이상	췌장염
면역계 이상	저감마 글로불린 혈증

4) 면역원성

단독요법 및 병용요법 임상시험에서 다라투무맙 피하주사 제형을 투여 받은 다발골수종 및 경쇄(AL) 아밀로이드증 환자의 1% 미만에서 이 약 치료 시작 이후 항-다라투무맙 항체가 발생하였고, 7명의 환자가 중화항체 검사에서 양성이었다.

다발골수종 및 경쇄(AL) 아밀로이드증 환자에서 이 약 치료 시작 이후 항-rHuPH20 항체의 발생률은 단독요법 및 병용요법 임상시험에서 8.9%(115/1298명)였으며, 1명의 환자가 중화항체 검사에서 양성이었다. 항-rHuPH20 항체는 다라투무맙의 노출에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

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.

5) 시판 후 자료

시판 후 경험에서 확인된 약물이상반응을 표 14에 나타냈다.

표 14. 시판 후 보고된 약물이상반응

기관계 분류	약물이상반응
면역계 이상	아나필락시스 반응

4. 일반적 주의

1) 주입관련반응

이 약은 아나필락시스 반응을 포함하는 중증의 및/또는 중대한 주입관련반응을 야기할 수 있다. 증상 및 징후로는 발열, 가슴통증, 가려움증, 오한, 구토, 구역, 저혈압, 둔화된 시야뿐 아니라 코막힘, 기침, 인후 자극, 알레르기 비염, 쌕쌕거림과 같은 호흡기 증상을 포함할 수 있다. 기관지연축, 저산소증, 호흡곤란, 고혈압, 빈맥 및 안구 이상 반응(맥락막 삼출, 급성 근시, 급성 우각 폐쇄성 녹내장을 포함)을 포함한

중증의 주입관련반응이 나타났다.
이 약의 투여 전에 환자에게 항히스타민제, 해열제, 코르티코스테로이드를 투여한다. 특히 첫 번째, 두 번째 투여하는 동안 및 그 이후에 주입관련반응에 대해 환자를 모니터링 하고 상담해야 한다. 아나필락시스 반응 또는 생명을 위협하는(4등급) 주입관련반응이 발생하면, 치료를 영구적으로 중단하고 적절한 응급 치료를 시행한다.
지연된 주입관련반응의 위험을 줄이기 위하여, 모든 환자에게 매번 이 약을 투여한 이후 경구용 코르티코스테로이드를 투여한다. 만성 폐쇄성 폐질환의 병력이 있는 환자에게는 호흡기 합병증을 조절하기 위하여 이 약의 주입 후 추가적인 약물투여가 필요할 수 있으며, 만성 폐쇄성 폐질환 환자에게는 단시간 및 장시간 작용형 기관지 확장제 및 흡입용 코르티코스테로이드의 처방을 고려한다. 안구 증상이 발생하면, 이 약 주입을 중단하고 이 약 투여를 다시 시작하기 전에 즉시 안과 검진을 받아야 한다.(용법용량 참조)
2) 호중구감소증/혈소판감소증
이 약은 기저 요법으로 인해 유도된 호중구감소증과 혈소판감소증을 악화시킬 수 있다. (3. 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 약 피하주사 제형을 투여받은 저체중 환자에서 중성구 감소증이 높은 발생률로 관찰되었으나, 중대한 감염의 높은 발생률과는 연관이 없었다. 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 보고되었다. 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 임상지침에 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.
6) 경쇄(AL) 아밀로이드증 환자에서의 심장독성
통제 임상시험에 포함되지 않은 NYHA Class IIIB 또는 Class IV, 또는 Mayo Stage IIIB의 심장 질환을 가진 경쇄(AL) 아밀로이드증 환자의 치료는 이 약의 적응증의 범위가 아니므로해당 환자에서의 사용은 권장되지 않는다.
이 약과 보르테조밉, 시클로포스파미드 및 덱사메타손을 병용 투여한 경쇄(AL) 아밀로이드증 환자에서 중대하거나 치명적인 심장 이상반응이 발생하였다 (3. 약물이상반응 참조). 중대한 심혈관 장애는 이 약을 투여한 환자의 16%에서, 치명적인 심혈관 장애는 이 약을 투여한 환자의 10%에서 발생하였다. NYHA Class IIIA 또는 Mayo Stage IIIA의 질환을 가진 환자에서는 더 큰 위험이 있을 가능성이 있다. NYHA Class IIIB 및 IV 환자에서는 연구되지 않았다.
경쇄(AL) 아밀로이드증의 심장 침범이 있는 환자는 심장 이상반응에 대하여 더 자주 모니터링하고, 필요한 경우 적절한 보조 치료를 한다.

5. 임부, 수유부에 대한 투여
○ 임부 : 임신 기간 중에 이 약의 사용으로 인한 위험성에 대한 사람 또는 동물실험데이터는 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 마

지막 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.
중대한 약물이상반응의 발현율은 젊은 환자에 비해 고령 환자에서 더 높았다. 재발 및 불응성 다발골수종 환자 중(n=1976), 65세 이상 고령자에서 더 자주 발생한 가장 흔한 중대한 약물이상반응은 폐렴과 패혈증이었다. 조혈모세포이식이 적합하지 않은 새로 진단된 다발골수종 환자 중(n=777), 75세 이상 고령자에서 더 자주 발생한 가장 흔한 중대한 약물이상반응은 폐렴이었다.조혈모세포이식이 적합한 새롭게 진단된 다발골수종 환자 중(n=351), 65세 이상 고령자에서 더 자주 발생한 가장 흔한 중대한 약물이상반응은 폐렴이었다. 조혈모세포이식이 초기 요법으로 계획되지 않았거나 적합하지 않은 새롭게 진단된 다발골수종 환자 중(n=197), 65세 이상 고령자에서 더 자주 발생한 가장 흔한 중대한 약물이상반응은 폐렴이었다. 새롭게 진단된 경쇄(AL) 아밀로이드증 환자 중(n=193), 65세 이상 고령자에서 더 자주 발생한 가장 흔한 중대한 약물이상반응은 폐렴이었다.

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
임상시험에서 이 약의 과량투여에 대한 정보는 없다.
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

이 약은 일회용이고, 즉시 사용이 가능하다.

조제 준비

• 바이알을 냉장 보관(2° C - 8° C)에서 빼내서, 실온(15° C - 30° C)과 평형을 맞춘다. 주사침으로 찌르지 않은 바이알은 실온(15° C - 30° C) 및 일반적인 실내 불빛 하에서 최대 24시간 동안 보관할 수 있다. 직사광선을 피하고, 흔들지 않는다.

• 이 약은 투여 전 미립자물, 변색 여부에 대해 육안으로 검사해야 한다. 불투명한 입자, 변색 또는 기타 이물질이 있을 경우 사용하지 않는다.

• 통제되고 검증된 무균 조건 하에서 주사기로 투여하기 위한 준비를 한다. 고무마개의 코어링(coring) 위험을 최소화하기 위하여 일반적인 사면의 18G - 22G의 트랜스퍼 니들을 사용하여 바이알로부터 주사기로 약액을 15mL 채취한다. 고무마개의 링 내에서 90° 의 각도로 니들을 바이알에 삽입하며, 고무마개의 파편화되는 것을 방지하기 위하여 니들을 찌르는 횟수를 최소화한다. 주사기의 내용물을 검사하여 미립자, 변색 또는 기타 이물질이 없음을 확인한다.

• 이 약은 폴리프로필렌 또는 폴리에틸렌 주사기와, 폴리프로필렌, 폴리에틸렌 또는 폴리염화비닐(PVC) 피하주입 세트 및 스테인리스 재질의 트랜스퍼 니들과 주사침에 적합하다.

• 주사침이 막히는 것을 방지하기 위해, 주사 직전에 주사기에 피하주사침 또는 피하주입 세트를 부착한다.

조제된 주사기

조제된 주사기를 즉시 사용하지 않을 경우, 24시간까지 냉장 보관할 수 있으며, 이후 15℃ -25℃ 의 일반적인 실내 불빛 하에서 12시간까지 보관할 수 있다. 조제된 주사기를 사용하지 않은 상태로, 24시간 이상 냉장 보관하거나 12시간 이상 15℃ -25℃ 에서 보관한 경우 폐기한다. 냉장고에 보관한 경우, 투여 전 약액이 주변 온도에 도달하도록 한다.

투여

• 배꼽의 좌우에서 약 3인치(7.5cm) 위치의 복부 피하조직에 이 약 15mL를 약 3~5분에 걸쳐 주사한다. 신체의 다른 부위의 투여에는 관련 자료가 없으므로 주사하지 않는다.

• 연속적인 투여를 위해 주사 부위를 순환해야 한다.

• 피부가 붉거나, 타박상이 있거나, 연한 피부, 단단한 피부 또는 흉터가 있는 부위에 이 약을 투여해서는 안된다.

• 환자가 통증을 느낀다면 투여를 일시 중지하거나 투여 속도를 감소시킨다. 투여 속도를 낮추는 것으로서 통증이 완화되지 않는 경우, 나머지 용량을 투여하기 위한

두 번째 주사 부위는 복부의 반대쪽이 선택될 수 있다.
• 이 약으로 치료하는 동안, 이 약을 투여한 동일한 부위에 다른 약물을 피하주사로 투여하면 안된다.
• 사용하지 않은 폐기물은 국내 규정에 따라 폐기해야 한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

다라투무맙은 IgG1κ 사람 단클론 항체(mAb)로, 다발골수종및 경쇄(AL) 아밀로이드증에서의 클론 형질세포를 포함한 다양한 악성 혈액종양 세포 뿐 아니라 다른 세포 유형 및 조직 표면에발현하는 CD38 단백에 결합한다. CD38 단백은 수용체 매개 결합, 신호 전달그리고 효소 활동의 조절 등 다양한 기능을 수행한다.

다라투무맙은 in vivo에서 CD38을 발현하는 암세포의 성장을 강력하게 억제하는 것으로 나타났다. In vitro 시험에 따르면, 다라투무맙은 다양한 effector 기능을 활성화하여 면역 매개 암세포 사멸을 나타낼 수 있다. 이러한 시험 결과는 다라투무맙이 CD38을 발현하는 암종에서 보체-의존적 세포독성(complement-dependent cytotoxicity, CDC), 항체-의존적 세포매개 세포독성(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC), 항체-의존적 세포성 식균작용(antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP)를 유도할 수 있음을 시사한다.

2) 약동학적 정보

흡수

다발골수종 환자에 대한 권장 용량 1800mg에서, 다라투무맙 피하주사 제형의 절대 생체이용률은 69%, 최고 농도는 70-72시간(Tmax)에 나타났다.경쇄(AL) 아밀로이드증 환자에 대한 권장 용량 1800mg에서, 절대 생체이용률은 측정되지 않았고, 흡수율 상수는 0.77일$^{-1}$(8.31%CV), 최고 농도는 3일 째에 나타났다.

분포

다발골수종 환자에서, 다라투무맙 단독요법 시 모델링된 추정 평균 분포 용적은 중앙 구획(central compartment)(V1)에서 5.25L(36.9% 변동계수[CV])이고 주변 구획(peripheral compartment)(V2)에서 3.78L이며, 다라투무맙과 포말리도마이드 및 덱사메타손과 병용요법 시 모델링된 추정 평균 분포 용적은 V1이 4.36L(28.0% CV), V2가 2.80L이다. 경쇄(AL) 아밀로이드증 환자에 대해 피하주사 제형 투여 후 겉보기 분포 용적의 모델 추정값은 10.8L (3.1 변동계수[CV])이다. 이러한 결과들은 다라투무맙이 주로 혈관계에 분포하고 제한적인 혈관 외 조직 분포를 나타냄을 시사한다.

소실

다라투무맙은 평행의 선형 및 비선형 포화 표적 매개 청소에 의해 제거된다. 다발골수종 환자에서, 집단 약동학 모델로 추정한 이 약의 평균 청소율은 다라투무맙 단독

요법에서 4.96 mL/h(58.7% CV), 다라투무맙과 포말리도마이드 및 덱사메타손과 병용요법에서 4.32 mL/h (43.5% CV)이다. 경쇄(AL) 아밀로이드증 환자에 대해 피하주사 제형 투여 후 겉보기 청소율은 210 mL/일(4.1% CV)이다.
다발골수종 환자에서 선형 제거와 관련한 모델링 기반의 추정 평균 소실 반감기는 다라투무맙 단독 투여 시 20.4일(22.4% CV)이고 다라투무맙과 포말리도마이드 및 덱사메타손과 병용투여 시 19.7일 (15.3% CV)이다. 경쇄(AL) 아밀로이드증 환자에서 선형 제거와 관련한 모델링 기반의 추정 평균 소실 반감기는 27.5일(74.0% CV)이다. 단독요법및 병용요법에서, 권장 용법·용량을 따를 때 정상-상태는 약 5개월째에 도달하였다.
특정 집단
• 연령 : 이 약을 단독요법 또는 여러 병용요법으로 치료받은 환자의 집단 약동학 분석 결과, 연령(범위: 33-92세)은 이 약의 PK에 임상적으로 중요한 영향을 나타내지 않았다. 연령에 따른 환자의 용량 조절은 필요하지 않다.
• 성별 : 다발골수종 환자에서는 성별이 PK 파라미터에 통계적으로 유의한 영향을 미쳤으나, 경쇄(AL) 아밀로이드증 환자에서는 그렇지 않았다. 여성은 남성보다 약간 더 높은 노출을 보였지만, 그 노출의 차이는 임상적으로 의미 있는 것으로 간주되지 않는다. 성별에 따른 환자의 용량 조절은 필요하지 않다.
• 신장애 : 신장애 환자에 대한 공식적인 연구는 수행되지 않았다. 이 약을 다발골수종에서 단독요법 또는 다발골수종 또는 경쇄(AL) 아밀로이드증에서 여러 병용요법으로 치료받은 환자의 기저 신기능 자료를 기반으로 집단 약동학 분석을 수행하였으며, 정상 신기능 환자와 신장애 환자 간 이 약의 노출에 있어 임상적으로 중요한 차이는 관찰되지 않았다.
• 간장애 : 간장애 환자에 대한 공식적인 연구는 수행되지 않았다. 이 약을 다발골수종에서 단독요법 또는 다발골수종 또는 경쇄(AL) 아밀로이드증에서 여러 병용요법으로 치료받은 환자에 대하여 집단 약동학 분석을 수행하였으며, 정상 간기능 환자와 경증 간장애 환자 간 이 약의 노출에 있어 임상적으로 중요한 차이는 관찰되지 않았다. 중등증 및 중증 간장애 환자에 대해서는 환자수가 적어 의미 있는 결론을 내릴 수 없었다.
3) 임상시험 정보
단독요법
공개, 무작위배정, 3상 비-열등 임상시험 MMY3012에서 프로테아좀억제제와 면역조절제제를 포함하여 이전에 적어도 세 가지 치료를 받았거나, 프로테아좀억제제와 면역조절제제에 이중 불응한, 재발 또는 불응성 다발골수종 환자를 대상으로 다라투무맙 피하주사 제형(1800mg)과 정맥주사 제형(16mg/kg)의 약동학, 유효성 및 안전성을 평가하였다. 이 약은 질병이 진행하거나 허용 불가능한 독성이 발생할 때까지 투여

하였다. 다라투무맙 피하주사 제형이 정맥주사 제형 대비 비-열등함을 입증하기 위해, IMWG 기준에 따른 전체반응률(ORR)과 3주기 1일째 투여 전 최대 C_{trough}를 공동 일차 평가변수로 설정하였다.

총 522명의 환자(피하주사 제형 군 263명, 정맥주사 제형 군 259명)가 무작위배정되었다. 베이스라인 인구 통계 및 질병 특성은 두 군 간 유사하였다. 환자 연령 중간값은 67세(범위: 33-92세)였고, 환자의 55%가 남성, 78%가 백인이었다. 환자 체중 중간값은 73kg(범위: 29-138kg)였다. 환자들은 이전에 중간값 4 가지 치료를 받았다. 총 51%의 환자가 이전에 조혈모세포이식(ASCT)을 받았고, 모든 환자가 이전에 프로테아좀억제제와 면역조절제제를 투여 받았으며 대부분은 이전 전신 치료에 불응성이었고, 그 중 프로테아좀억제제와 면역조절제제 모두에 불응성인 경우는 49%였다.

MMY3012 연구의 주요 유효성평가 결과는 표 15와 같다.

표 15. MMY3012 연구의 주요 유효성평가 결과

	다라투무맙 피하주사 (N=263)	다라투무맙 정맥주사 (N=259)
전체반응(OR) (sCR+CR+VGPR+PR), n(%) [95% CI]	108(41.1%) [35.1%, 47.3%]	96(37.1%) [31.2%, 43.3%]
상대 위험도 [95% CI]	1.11 [0.89, 1.37]	
완전 관해(CR) 또는 그 이상 (sCR+CR)	5 (1.9%)	7 (2.7%)
매우 좋은 부분 관해(VGPR)	45 (17.1%)	37 (14.3%)
부분 관해(PR)	58 (22.1%)	52 (20.1%)

중앙값 29.3개월의 추적 조사 후, 전체 생존기간(OS) 중앙값은 다라투무맙 피하주사 군에서 28.2개월(95% CI: 22.8, NE)이었고 다라투무맙 정맥주사 군에서 25.6개월(95% CI: 22.1, NE)이었다.

다발골수종 환자에서의 단독요법 임상시험(MMY3012)에서 동일한 투여 일정에 대해 다라투무맙 정맥주사 제형 대비 피하주사 제형의 다라투무맙 노출의 공동 일차 평가변수인 최대 C_{trough}값은 비-열등하였다. 3주기 1일째 투여 전 측정한 최대 C_{trough} (평균±표준편차)는 다라투무맙 피하주사 제형에서 593 ± 306 μg/mL, 정맥주사 제형에서 522 ± 226 μg/mL였고, 기하평균비는 107.93% (90% CI: 95.74-121.67)이었다.

다발골수종에서의 병용요법

새롭게 진단된 조혈모세포이식(ASCT)이 적합한 다발골수종 환자에 대한 보르테조밉, 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법

MMY3014 임상시험은 새롭게 진단된 조혈모세포이식이 적합한 다발골수종 환자에서 유도 및 공고요법으로 다라투무맙 피하주사 제형(1800mg)과 보르테조밉, 레날리도마이드 및 덱사메타손의 병용(D-VRd) 투여 후 유지요법으로 레날리도마이드와 병용

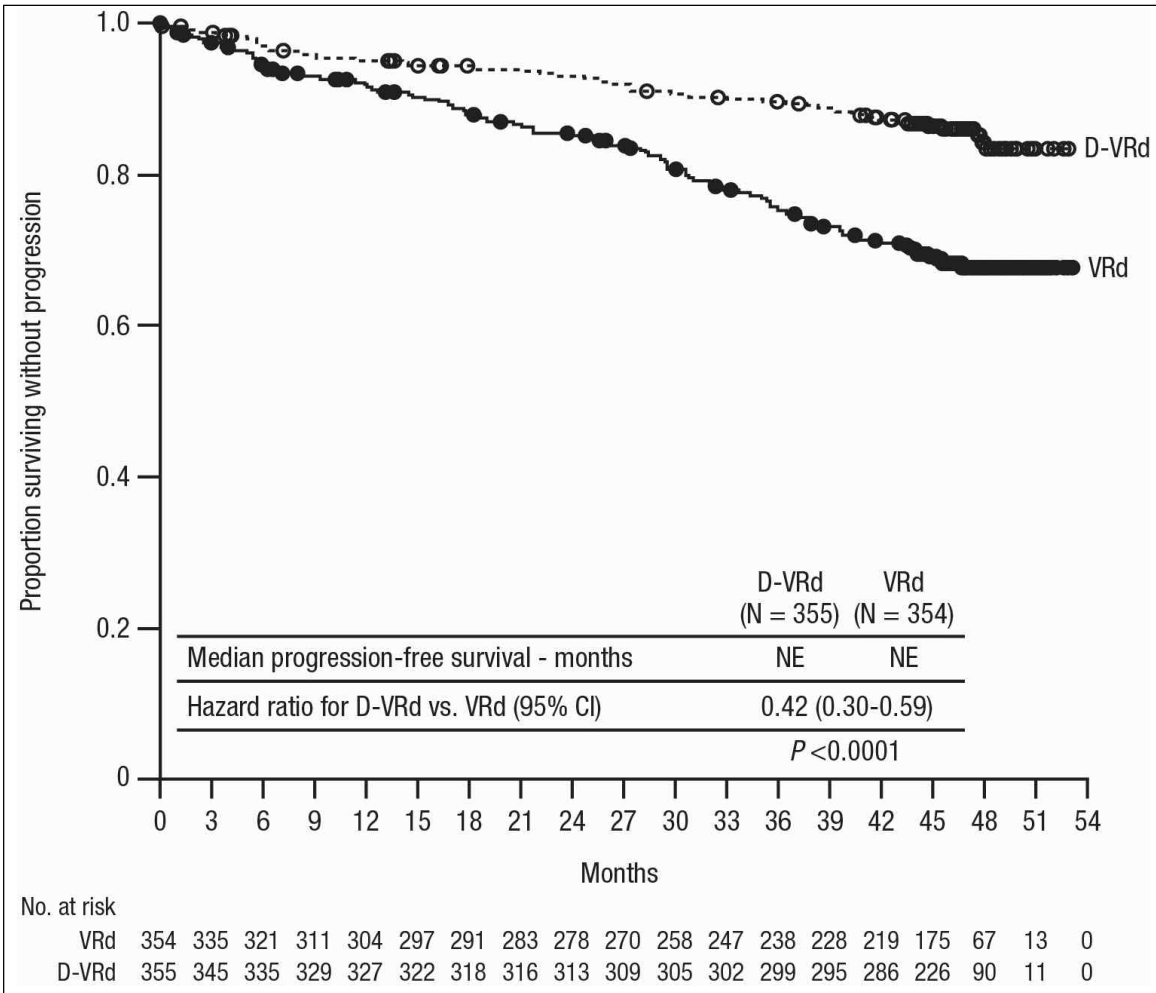
투여하는 요법과 유도 및 공고요법으로 보르테조밉, 레날리도마이드 및 덱사메타손의 병용(VRd) 투여 후 유지요법으로 레날리도마이드를 투여하는 요법을 비교하는 공개, 무작위배정, 활성-대조 3상 임상시험이다.

환자는 다라투무맙 피하주사 제형(1800mg)을 제 1~2주기동안에는 매주 1회(제 1, 8, 15, 22일) 피하주사로 투여받고, 이후 제 3~6주기동안에는 2주에 1회(제 1, 15일) 투여받았다. 유지 요법(제 7주기 이상)을 위하여, 환자는 다라투무맙 피하주사 제형(1800mg)을 질병 진행 또는 허용 불가능한 독성이 발생할 때까지 4주에 1회 투여받았다. 12개월동안 지속되는 MRD(미세잔류질환) 음성을 달성하고 최소 24개월동안 유지 요법을 받은 환자는 다라투무맙 피하주사 제형(1800mg) 투여를 중단했다. 보르테조밉은 체표면적 당 1.3 mg/m^2의 용량으로 주 2회(1, 4, 8, 11일) 피하주사로 투여하는 28일(4주)를 1 치료주기로 하여 제1~6주기를 반복하였다. 레날리도마이드는 제1~6주기 동안1~21일에 매일 25mg씩 경구로 투여하였다. 유지요법(제7주기 이상)을 위하여, 환자는 레날리도마이드 10mg을 질병 진행 또는 허용 불가능한 독성이 발생할 때까지 매 주기의1~28일에 (계속하여) 매일 투여받았다. 덱사메타손(경구 또는 정맥)은 제1~6주기의 1~4일 및 9~12일에 40mg으로 투여하였다. 다라투무맙 피하주사 제형(1800mg)의 주사일에는 덱사메타손 용량을 주사 전 처치로 경구 또는 정맥으로 투여하였다. 보르테조밉, 레날리도마이드 및 덱사메타손의 용량 조절은 해당 약물의 허가사항을 참조한다.

총 709명의 환자가 무작위배정되었다 (D-VRd 군: 355명, VRd 군: 354명). 베이스라인 인구 통계 및 질병 특성은 두 군간 유사하였다. 환자 연령 중앙값은 60세(범위: 31-70세)였다. 과반 이상의 환자가 남성이었고 (59%), 64%는 ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 수행능력 점수가 0, 31%는 ECOG 수행능력 점수가 1, 5%는 ECOG 수행능력 점수가 2 이었다. 국제 병기분류 체계 ISS에 따른 병기는 1기 51%, 2기 34%, 3기 15%이었다. 표준의 세포유전학적 위험을 가진 환자는 75%, 고위험 (del17p, t[4;14]), t[14;16])은 22%이었으며 3%는 불확실한 세포유전학적 위험을 가지고 있었다. 유지요법 기간 동안 207명(59%)의 환자가 최소 24개월의 유지요법을 받고 최소 12개월동안 유지된 MRD 음성을 달성한 후에 다라투무맙 피하주사 제형(1800mg)을 중단하였다.

중앙값 47.5개월의 추적조사 기간동안 MMY3014 임상시험의 PFS의 일차 분석 결과, VRd 군과 비교하여 D-VRd 군에서 PFS의 개선이 입증되었다. D-VRd 병용요법의 투여는 VRd 투여와 비교하여 진행 또는 사망 위험이 58% 감소하였다 (HR=0.42; 95% CI: 0.30, 0.59; p<0.0001). PFS 중앙값은 두 군 모두에서 도달하지 못했다. 48-개월 PFS 비율은 D-VRd 군에서 84% (95% CI: 80, 88), VRd 군에서 68% (95% CI: 62, 73) 이었다.

그림 1: MMY3014 임상시험에서의 카플란마이어 PFS 곡선



추가적인 유효성 평가 결과는 아래 표 16과 같다.

표16: MMY3014 임상시험의 유효성 평가 결과[a]

	D-VRd (n=355)	VRd (n=354)	Odds ratio (95% CI)[d]
전체 반응(OR) (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)[a]	343 (96.6%)	332 (93.8%)	1.89 (0.92, 3.87)
엄격한 완전 관해(sCR)	246 (69.3%)	158 (44.6%)	2.83 (2.08, 3.86)
완전 관해(CR)	66 (18.6%)	90 (25.4%)	
매우 좋은 부분 관해(VGPR)	26 (7.3%)	68 (19.2%)	
부분 관해(PR)	5 (1.4%)	16 (4.5%)	
완전 관해(CR) 또는 그 이상 (sCR+CR)	312 (87.9%)	248 (70.1%)	3.13 (2.11, 4.65)
95% CI(%)	(84.0%, 91.1%)	(65.0%, 74.8%)	
P-value[b]			<0.0001
매우 좋은 부분 관해(VGPR) 또는 그 이상(sCR+CR+VGPR)	338 (95.2%)	316 (89.3%)	2.40 (1.33, 4.35)
MRD 음성 비율[a,c]	267 (75.2%)	168 (47.5%)	3.40 (2.47, 4.69)
95% CI (%)	(70.4%, 79.6%)	(42.2%, 52.8%)	

P-value[b]			<0.0001
지속 MRD음성 비율[e]	230 (64.8%)	105 (29.7%)	4.42 (3.22, 6.08)
95% CI (%)	(59.6%, 69.8%)	(24.9%, 34.7%)	
P-value[b]			<0.0001

D-VRd=다라투무맙-보르테조밉-레날리도마이드-덱사메타손; VRd=보르테조밉-레날리도마이드-덱사메타손; MRD=미세잔류질환; CI=신뢰구간

[a]Intent-to-treat 인구 기반

[b]Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared 검정에서 도출된 p-value

[c]MRD 음성 (threshold 10^{-5}이하)과 CR 이상을 모두 달성한 환자

[d]층화 표에 대한 공통 odds ratio의Mantel-Haenszel 추정치가 사용됨

[e]지속 MRD 음성은 MRD가 음성이면서 최소 1년 간격으로 확인되고, 중간에 MRD 양성 상태가 없는 경우로 정의됨

공고요법 이후 차세대 염기서열분석(NGS)에 따른 MRD 음성 비율은 D-VRd 군에서 57.5%(95%CI: 52.1%, 62.7%), VRd 군에서 32.5% (95% CI: 27.6%, 37.6%)이었다 (odds ratio [D-VRd versus VRd]: 2.79; 95% CI: 2.06, 3.78; nominal p<0.0001).

새롭게 진단된 조혈모세포이식이 적합한 다발골수종 환자에서 보르테조밉, 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법에 대한 임상시험(MMY3014)에서 다라투무맙의 노출은 단독요법에서의 노출과 유사했으며, 다라투무맙 피하주사 제형 1800mg의 권장 투여 (8주동안은 매주 1회, 16주동안은 2주에 1회, 그 이후로는 월 1회) 후, 제3주기 1일째 투여 전 측정한 최대 C_{trough}(평균±표준편차)는 526±209 μg/mL이었다.

새롭게 진단된 조혈모세포이식(ASCT)이 초기 요법으로 계획되지 않았거나 적합하지 않은 다발골수종 환자에 대한 보르테조밉, 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법

MMY3019 임상시험은 새롭게 진단된 조혈모세포이식이 초기 요법으로 계획되지 않았거나 적합하지 않은 다발골수종 환자에서 다라투무맙 피하주사 제형(1800mg)과 보르테조밉, 레날리도마이드 및 덱사메티손의 병용(D-VRd) 투여와 보르테조밉, 레날리도마이드 및 덱사메타손의 병용(VRd) 투여를 비교하는 공개, 무작위배정, 활성-대조 3상 임상시험이다.

환자는 다라투무맙 피하주사 제형(1800mg)을 제1~2주기동안에는 매주 1회(제 1, 8, 15일) 피하주사로 투여받고, 이후 제3~8주기동안에는 3주에 1회, 제9주기부터 문서화된(documented) 질병 진행 또는 허용 불가능한 독성이 발생할 때까지 4주에 1회 투여받았다. 보르테조밉은 체표면적 당 1.3mg/m^2의 용량으로 주 2회(1, 4, 8, 11일) 피하주사로 투여하는 21일(3주)를 1 치료주기로 하여, 제1-8주기를 반복하였다. 레날리도마이드는 제1~8주기동안 1~14일에, 제9주기 및 그 이후에는 1~21일에 매일

25mg씩 경구로 투여하였다. 덱사메타손은 제1~8주기 동안에는 21일(3주) 주기의 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12일에 20mg씩 경구로 투여되었으며 (연령>75세 또는 BMI<18.5인 환자의 경우 1, 4, 8, 11일에 20mg씩 투여), 제9주기 및 이후에는 28일(4주) 주기의 1, 8, 15, 22일에 40mg씩 투여되었다 (연령>75세 또는 BMI<18.5인 환자의 경우 매주 20mg씩 투여). 다라투무맙 피하주사 제형(1800mg)의 주사일에는 덱사메타손 용량을 주사 전 처치로 경구 또는 정맥으로 투여하였다. 보르테조밉, 레날리도마이드 및 덱사메타손의 용량 조절은 해당 약물의 허가사항을 참조한다.

총 395명의 환자가 무작위배정되었다 (D-VRd 군: 197명, VRd 군: 198명). 베이스라인 인구 통계 및 질병 특성은 두 군간 유사하였다. 환자 연령 중앙값은 70세(범위: 31-80세)였다. 환자의 50%는 남성이었으며, 39%는 ECOG 수행능력 점수가 0, 51%는 ECOB 수행능력 점수가 1, 9%는 ECOG 수행능력 점수가 2점이었다. 환자의 18%는 70세 미만이고 이식이 적합하지 않았으며, 27%는 70세 미만이며 이식이 지연(deferred)되었다. 국제 병기분류 체계 ISS에 따른 병기는 1기 34%, 2기 38%, 3기 28%이었다. 표준의 세포유전학적 위험을 가진 환자는 75%, 고위험 (del17p, t[4;14]), t[14;16])은 13%이었으며, 11%는 불확실한 세포유전학적 위험을 가지고 있었다.

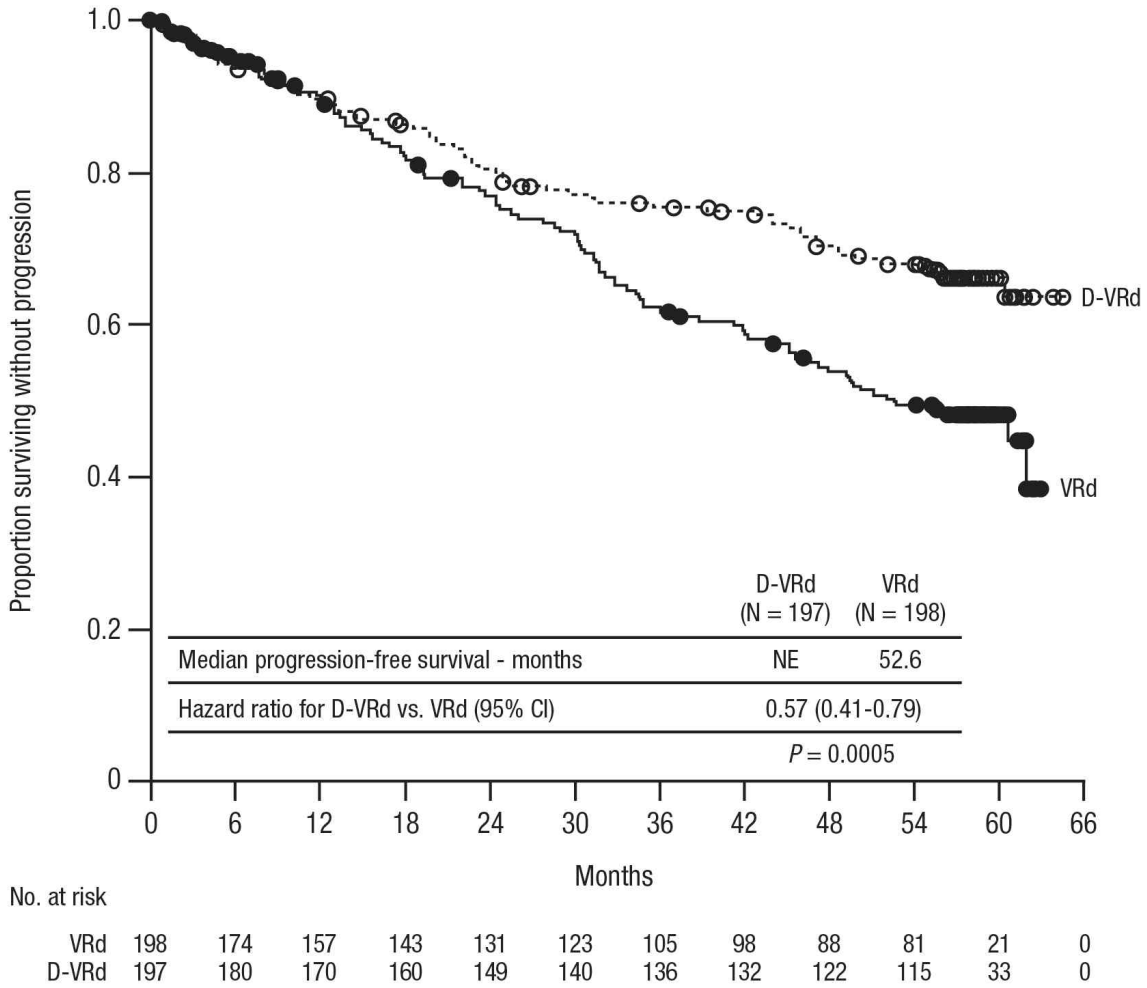
중앙값 22.3개월의 추적조사 기간동안 MMY3019 임상시험의 MRD 일차 분석 결과, VRd 군과 비교하여 D-VRd 군에서 CR 이상을 달성한 환자의 전체 MRD 음성 비율(NGS, threshold 10^{-5}이하)이 개선된 것이 입증되었다. 전체 MRD 음성 비율은 D-VRd 군에서 53.3%(95% CI: 46.1, 60.4), VRd 군에서 35.4%(95% CI: 28.7, 42.4)이었다 (odds ratio [D-VRd versus VRd] 2.07, 95% CI: 1.38, 3.10; p=0.0004). 중앙값 58.7개월의 추적조사에서 전체 MRD 음성 비율의 치료효과는 최종 PFS 분석 시점까지 계속해서 개선되었다. 전체 MRD 음성 비율은 D-VRd 군에서 60.9%(95% CI: 53.7, 67.8), VRd 군에서 39.4%(95% CI: 32.5, 46.6)이었다 (odds ratio [D-VRd versus VRd] 2.37; 95% CI: 1.58, 3.55).

일차 MRD 분석 시점에서, VRd 군과 비교하여 D-VRd 군에서 전체 CR 이상의 비율이 개선되었다. 전체 CR 이상의 비율은 D-VRd 군에서 76.6%(95% CI: 70.1, 82.4), VRd 군에서 59.1%(95% CI: 51.9, 66.0)이었다 (odds ratio [D-VRd versus VRd] 2.31; 95% CI: 1.48, 3.60, p=0.0002). CR 이상의 비율의 치료 효과는 최종 PFS 분석 시점까지 계속해서 개선되었다 (D-VRd 군에서 81.2%, VRd 군에서 61.6%; odds ratio [D-VRd versus VRd] 2.73; 95% CI: 1.71, 4.34).

중앙값 39개월의 추적조사 기간동안 MMY3019 임상시험의 PFS 중간 분석 결과, VRd 군과 비교하여 D-VRd 군에서 PFS의 개선이 입증되었다. D-VRd 병용요법의 투여는 VRd 투여와 비교하여 진행 또는 사망의 위험을 39% 감소시켰다 (HR=0.61; 95% CI: 0.42, 0.90; p=0.0104). PFS 중앙값은 두 군 모두에서 도달하지 못했다. 최종 PFS 분석 시점 (중앙값 58.7개월의 추적조사 기간)의 성숙한 PFS 데이터에서, PFS에

대한 치료 효과는 개선되었으며 (위험비 0.57; 95% CI: 0.41, 0.79), D-VRd를 투여한 환자에서 질병 진행 또는 사망의 위험이 43% 감소함을 나타내었다. PFS 중앙값은 D-VRd 군에서는 도달하지 못하였고, VRd 군에서는 52.6개월이었다. 54-개월 PFS 비율은 D-VRd 군에서 68%(95% CI: 61, 74), VRd 군에서 50%(95% CI: 42, 57)이었다.

그림2: MMY3019 임상시험에서의 카플란마이어 PFS 곡선



중간 PFS 분석 시점에서, VRd 군과 비교하여 D-VRd 군에서 CR 이상을 달성한 환자에 대한 지속 MRD 음성 비율 (NGS, threshold 10^{-5}이하)의 개선이 관찰되었다. D-VRd 군에서 지속 MRD 음성 비율은 42.6%(95% CI: 35.6, 49.9), VRd 군에서 25.3%(95% CI: 19.4, 31.9)이었다 (odds ratio [D-VRd versus VRd] 2.18; 95% CI: 1.42, 3.34; p=0.0003). 최종 PFS 분석 시점에서, VRd 군과 비교하여 D-VRd 군에서 지속 MRD 음성 비율이 계속하여 개선되었다. 지속 MRD 음성 비율은 D-VRd 군에서 48.7%(95% CI: 41.6, 55.9), VRd 군에서 26.3%(95% CI: 20.3, 33.0)이었다 (odds ratio [D-VRd versus VRd] 2.63; 95% CI: 1.73, 4.00).

추가적인 유효성 평가 결과는 아래 표 17과 같다.

표 17: MMY3019 임상시험의 최종 PFS 분석에 따른 유효성 평가 결과[a]

	D-VRd (n=197)	VRd (n=198)
PFS		
중앙값 (95% CI)[b]	NE (NE, NE)	52.63 (43.76, NE)
Hazard ratio (95% CI)[c]	0.57 (0.41, 0.79)	
전체 MRD 음성 비율[d]	120 (60.9%)	78 (39.4%)
Odds ratio (95% CI)[e]	2.37 (1.58, 3.55)_	
지속 MRD 음성 비율[f]	96 (48.7%)	52 (26.3%)
Odds ratio (95% CI)[e]	2.63 (1.73, 4.00)	
전체 CR 또는 그 이상(sCR+CR)	160 (81.2%)	122 (61.6)
Odds ratio (95% CI)[e]	2.73 (1.71, 4.34)_	
전체 반응(OR) (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)[a]	191 (97.0%)	184 (92.9%)
엄격한 완전 관해(sCR)	128 (65.0%)	88 (44.4%)
완전 관해(CR)	32 (16.2%)	34 (17.2%)
매우 좋은 부분 관해(VGPR)	23 (11.7%)	50 (25.3%)
부분 관해(PR)	8 (4.1%)	12 (6.1%)
매우 좋은 부분 관해(VGPR) 또는 그 이상(sCR+CR+VGPR)	183 (92.9%)	172 (86.9%)

D-VRd=다라투무맙-보르테조밉-레날리도마이드-덱사메타손; VRd=다라투무맙-보르테조밉-레날리도마이드-덱사메타손; MRD=미세잔류질환; CI=신뢰구간

[a]intent-to-treat 인구 기반

[b]Kaplan-Meier 추정치(개월)

[c]위험비(hazard ratio) 및 95% CI는 투여군을 유일한 설명 변수로 사용한 Cox proportional hazards 모델을 기반으로 하며, 무작위배정 시 ISS 병기(I, II, III) 및 연령/이식 적합성(<70세 이식 부적합, <70세 이식 거부, ≥70세인 경우)을 기준으로 층화함. 위험비 <1은 D-VRd 치료가 유리함을 의미함

[d]MRD 음성 (threshold 10^{-5}이하)과 CR이상을 모두 달성한 환자

[e]층화 표에 대한 공통 비의 Mantel-Haenszel 추정치가 사용됨.층화 기준은 무작위배정 시의 ISS 병기 (I, II, III), 연령/이식 적합성(<70세 이식 부적합, <70세 이식 거부, ≥70세인 경우)임. Odds 비 > 1은 D-VRd 치료가 유리함을 의미함

[f]지속 MRD 음성은 MRD가 음성이면서 최소 1년 간격으로 확인되고, 중간에 MRD 양성이 없는 경우로 정의됨

새롭게 진단된 조혈모세포이식이 초기 요법으로 계획되지 않았거나 적합하지 않은 다발골수종 환자에서 보르테조밉, 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법에 대한 임상시험(MMY3019)에서 다라투무맙의 노출은 단독요법 및 다른 병용요법들에서의 노출과 유사하였으며, 다라투무맙 피하주사 제형 1800mg의 권장 투여 (6주동안 매주 1회, 18주 동안 3주에 1회, 그 이후로는 월 1회) 후, 3주기 1일째 투여 전 측정

한 최대 C_{trough}(평균±표준편차)는 407±183 μg/mL이었다.

다발골수종에서의 병용요법

공개 임상시험 MMY2040에서 다라투무맙 피하주사 제형의 유효성과 안전성을 평가하였다.

• D-VMP 군: 새롭게 진단된 조혈모세포이식이 적합하지 않은 다발골수종 환자에게 보르테조밉, 멜팔란 및 프레드니솔론과 이 약을 병용투여 하였다. 병용약물의 용법용량에 대해서는 용법용량 항에 기술하였다. 이 약은 질병이 진행하거나 허용 불가능한 독성이 발생할 때까지 투여하였다. 환자 연령 중간값은 75세였고 약 51%가 75세 이상이었다. 46%가 남성, 69%가 백인이었다.

• D-Rd 군: 재발 또는 불응성 다발골수종 환자에게 레날리도마이드 및 덱사메타손과 이 약을 병용투여 하였다. 병용약물의 용법용량에 대해서는 용법용량 항에 기술하였다. 이 약은 질병이 진행하거나 허용 불가능한 독성이 발생할 때까지 투여하였다. 환자 연령 중간값은 69세였고 69%가 남성이었다. 환자들은 이전에 중간값 한 가지 치료를 받았고, 52%의 환자가 이전에 조혈모세포이식(ASCT)을 받았다. 대부분(95%)의 환자는 이전에 프로테아좀억제제를 투여 받았고, 59%는 면역조절제제를 투여 받았으며, 22%는 이전에 레날리도마이드를 투여 받았다. 54%는 이전에 프로테아좀억제제와 면역조절제제 둘 다 투여 받았다.

• D-VRd 군: 새롭게 진단된 조혈모세포이식이 적합한 다발골수종 환자에게 보르테조밉, 레날리도마이드 및 덱사메타손과 이 약을 병용투여 하였다.

MMY2040 연구의 주요 유효성평가 결과는 표 18과 같다.

표 18. MMY2040 연구의 주요 유효성평가 결과

	D-VMP (N=67)	D-Rd (N=65)
전체반응(OR) (sCR+CR+VGPR+PR), n(%) [95% CI]	59 (88.1%) [79.5%, 93.9%]	59 (90.8%) [82.6%, 95.9%]
엄격한 완전 관해(sCR)	5 (7.5%)	4 (6.2%)
완전 관해(CR)	7 (10.4%)	8 (12.3%)
매우 좋은 부분 관해(VGPR)	31 (46.3%)	30 (46.2%)
부분 관해(PR)	16 (23.9%)	17 (26.2%)

다발골수종 환자에 대한 포말리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법

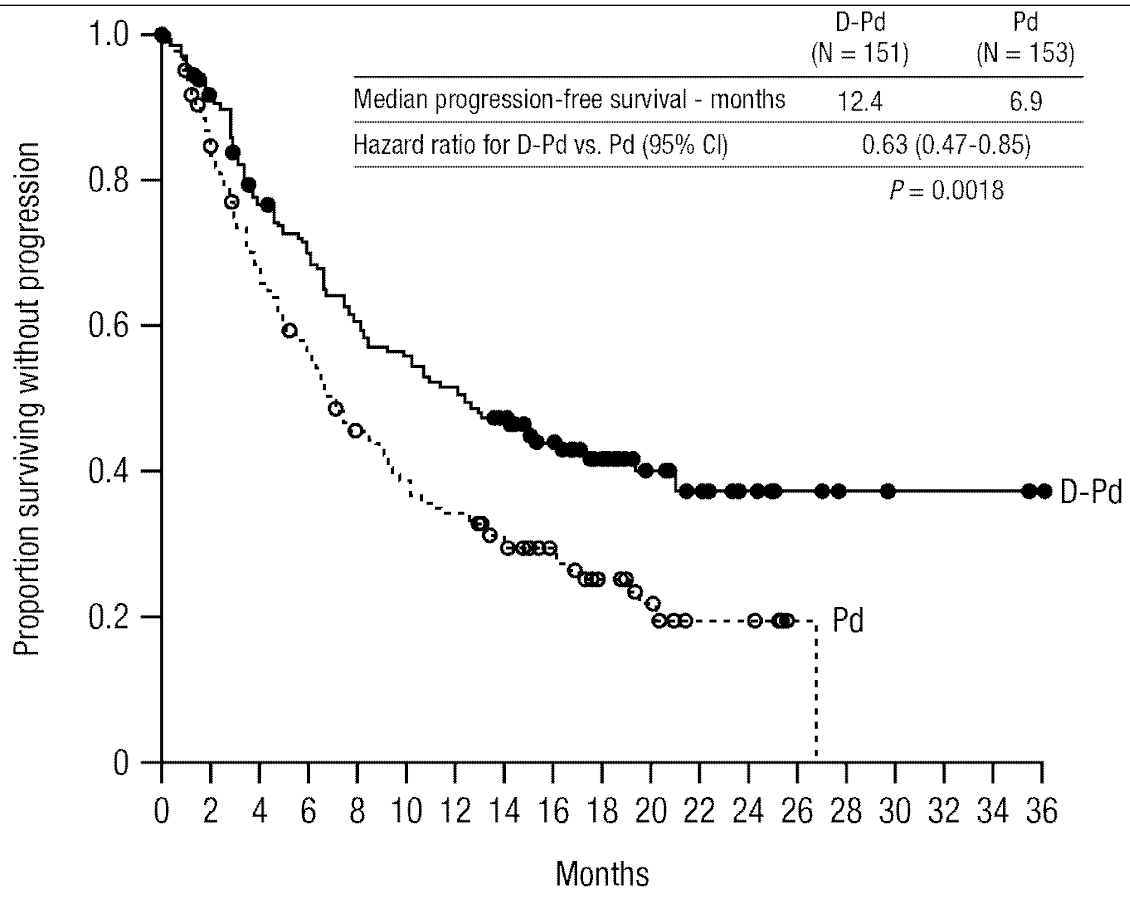
MMY3013 임상시험은 레날리도마이드와 프로테아좀억제제(PI)를 포함하여 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발골수종 환자에서 다라투무맙 피하주사 제형(1800mg)과 포말리도마이드 및 저용량의 덱사메타손의 병용(D-Pd) 투여와 포말리도마이드와 저용량의 덱사메타손의 병용(Pd) 투여를 비교하는 공개, 무작위배정, 활성-대조 3상

임상시험이다. 포말리도마이드는 28일(4주)를 1 치료주기로 하여 반복투여하며, 1일~21일까지 4mg 매일 경구 투여하고, 저용량의 덱사메타손은 40mg/주(75세 초과 환자의 경우 20mg/주로 감량)로 경구 또는 정맥으로 투여하였다. 이 약 다라투무맙의 투여일에는 덱사메타손 20mg 용량을 전 처치 약물로서 투여되고, 나머지 용량은 이 약의 주사일 다음 날에 투여하였다. 덱사메타손 용량 감량에 해당하는 환자의 경우, 전체 20mg 용량을 이 약의 전 처치 약물로서 투여하였다. 포말리도마이드 및 덱사메타손의 용량 조절은 해당 약물의 허가사항을 참조한다. 두 군 모두에서 치료는 질병 진행 또는 허용 불가능한 독성이 발생할 때까지 계속되었다.

총 304명의 환자가 무작위배정되었다 (D-Pd 군: 151명, Pd군: 153명). 베이스라인 인구 통계 및 질병 특성은 두 군간 유사하였다. 환자 연령 중앙값은 67세(범위: 35-90세)였고, 18%는 75세 이상이었다. 환자의 53%은 남성이었고, 89%는 백인이었다. 환자들이 이전에 받은 치료 차수의 중앙값은 2였고, 11%의 환자는 이전에 1차 치료를 받았다. 모든 환자는 프로테아좀억제제(PI)와 레날리도마이드에 대한 이전 치료를 받았으며, 56%의 환자는 이전에 조혈모세포이식을 받았다. 대다수의 환자는 레날리도마이드에 불응성이었고(80%), PI에 불응성인 환자는 48%, 면역조절제제 및 PI 모두에 불응성인 환자는 42%이었다. 유효성은 IMWG 기준에 따른 PFS로 평가하였다.

중앙값 16.9개월의 추적조사 기간동안 MMY3013 임상시험의 PFS 일차 분석 결과, Pd 군과 비교하여 D-Pd 군에서 통계적으로 유의한 개선이 입증되었다. PFS 중앙값은 D-Pd에 군에서 12.4개월, Pd 군에서 6.9개월이었으며 (HR [95% CI]: 0.63 [0.47, 0.85]; p-value=0.0018), Pd를 투여받은 환자와 비교하여 D-Pd를 투여받은 환자에서 질병 진행 및 사망의 위험이 37% 감소하였다. OS 중앙값은 두 군 모두에서 도달하지 못했다.

그림3: MMY3013 임상시험에서의 카플란마이어 PFS 곡선



No. at risk

Pd	153	121	93	79	61	52	46	36	27	17	12	5	5	1	0	0	0	0	0
D-Pd	151	135	111	100	87	80	74	66	48	30	20	12	8	5	3	2	2	2	1

추가적인 유효성 평가 결과는 아래 표 19와 같다.

표 19: MMY3013 임상시험의 유효성 평가 결과[a]

	D-Pd (n=151)	Pd (n=153)
전체 반응(OR) (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)[a]	104 (68.9%)	71 (46.4%)
P-value[b]	<0.0001	
엄격한 완전 관해(sCR)	14 (9.3%)	2 (1.3%)
완전 관해(CR)	23 (15.2%)	4 (2.6%)
매우 좋은 부분 관해(VGPR)	40 (26.5%)	24 (15.7%)
부분 관해(PR)	27 (17.9%)	41 (26.8%)
MRD 음성 비율[c]n(%)	13 (8.7%)	3 (2.0%)
95% CI (%)	(4.7%, 14.3%)	(0.4%, 5.6%)
P-value[d]	0.0102	

D-Pd=다라투무맙-포말리도마이드-덱사메타손; Pd=포말리도마이드-덱사메타손; MRD=미세잔류질환; CI=신뢰구간

[a]intent-to-treat 인구 기반

[b]층화 기준이 조정된 Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared 검정에서 도출된

p-value
[c]MRD 음성 비율은 intent-to-treat 인구 및 threshold 10^{-5}을 기반으로 함
[d]Fisher’s exact 검정에서 도출된 p-value

다발골수종 환자에서 포말리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법에 대한 임상시험(MMY3013)에서 다라투무맙의 노출은 단독요법에서의 노출과 유사하였으며, 다라투무맙 피하주사 제형 1800mg의 권장 투여 (8주간 매주 1회, 16주간 2주에 1회, 그 이후로는 월 1회) 후, 3주기 1일째 투여 전 측정한 최대 C_{trough}(평균±표준편차)는 537±277 μg/mL이었다.

경쇄(AL) 아밀로이드증에서의 보르테조밉, 시클로포스파미드 및 덱사메타손 병용요법
공개, 무작위배정, 3상 활성-대조 임상시험 AMY3001에서 새롭게 진단된 경쇄(AL) 아밀로이드증 환자를 대상으로 다라투무맙 피하주사 제형(1800mg)과 보르테조밉, 시클로포스파미드 및 덱사메타손과의 병용요법(D-VCd)을 보르테조밉, 시클로포스파미드 및 덱사메타손 요법(VCd)과 비교하였다. 무작위 배정은 경쇄(AL) 아밀로이드증 심장 병기 분류 시스템, 일반적으로 경쇄(AL) 아밀로이드증 환자에게 자가 조혈모세포이식(ASCT)을 제공하는 국가, 및 신기능에 따라 계층화되었다.
병용약물의 용법용량에 대해서는 용법용량 항에 기술하였다.
총 388명의 환자(D-VCd 군 195명, VCd 군 193명)가 무작위배정 되었다. 베이스라인 인구 통계 및 질병 특성은 두 군 간 유사하였다. 환자의 대부분(79%)은 람다 유리경쇄 질환이었다. 환자 연령 중앙값은 64세(범위: 34-87세)였고, 환자의 47%가 65세 이상; 58%가 남성; 76%가 백인, 17%가 아시안 및 3%가 아프리카계 미국인; 23%가 경쇄(AL) 아밀로이드증 임상 심장 병기 I, 40%가 병기 II, 35%가 병기 IIIA 및 2%가 IIIB였다. 침범된 기관 수 중앙값은 2개(범위: 1-6개)였고, 66%의 환자에서 침범된 기관이 2개 이상이었다. 중요 기관 침범은 심장에 71%, 신장에 59% 및 간장에 8%였다. 주요 유효성 평가 변수는 국제 공통 기준에 기반하여 독립 검토 위원회 평가에 따라 결정된 완전 혈액학적 반응(HemCR)율이었다. AMY3001 연구에서 D-VCd 군은 VCd 군 대비 HemCR 개선을 입증했다.
AMY3001 연구의 유효성평가 결과는 표 20과 같다.
표 20. AMY3001 연구의 유효성평가 결과[a]

	D-VCd (N=195)	VCd (N=193)	P value
완전 혈액학적 반응(HemCR), n(%)	104 (53.3%)	35 (18.1%)	<0.0001[b]

매우 좋은 부분 관해(VGPR), n(%)	49 (25.1%)	60 (31.1%)	
부분 관해(PR), n(%)	26 (13.3%)	53 (27.5%)	
혈액학적 매우 좋은 부분 관해 또는 그 이상 (HemCR + VGPR), n (%)	153 (78.5%)	95 (49.2%)	<0.0001[b]
주요 기관 악화 무진행생존율 (MOD-PFS), Hazard ratio (95% CI)[c]	0.58 (0.36, 0.93)		0.0211[d]
6개월 시점에서 심장 반응 비율, n/N (%)[e]	49/118 (42%)	26/117 (22%)	
6개월 시점에서 신장 반응 비율, n/N (%)[f]	63/117 (54%)	31/113 (27%)	

[a]intent-to-treat 인구 기반 중앙값 11.4개월의 추적조사 기간 후 계획된 분석의 모든 결과

[b]Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared 시험으로부터의 p-value

[c]혈액학적 진행, 주요 기관(심장 또는 신장) 악화 또는 사망으로 정의되는 MOD-PFS

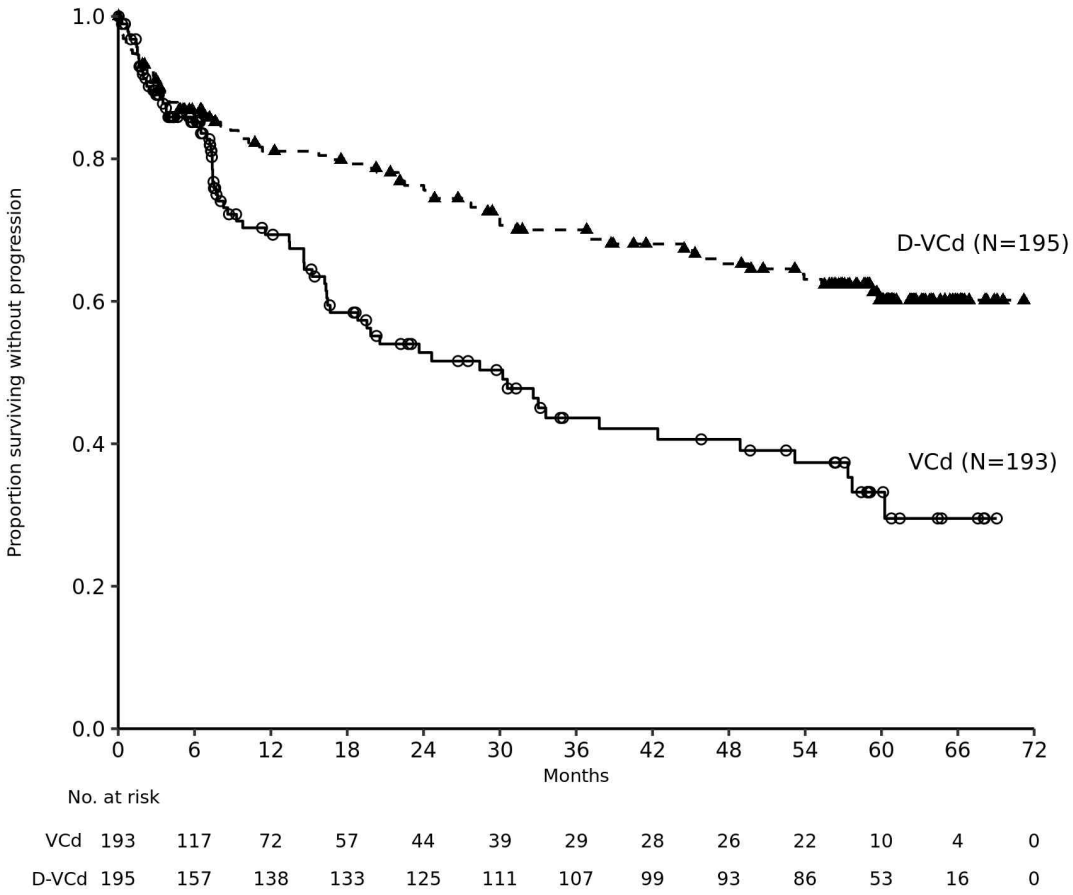
[d]inverse probability censoring weighted log-rank 시험으로부터의 nominal p-value

중앙값 11.4개월의 추적조사 기간에서 반응이 있는 환자에서 HemCR까지 걸리는 시간의 중앙값은 D-VCd 군에서 60일 (범위: 8-299일), VCd 군에서 85일 (범위: 14-340일)이었다. VGPR 이상이 될 때까지 걸리는 시간의 중앙값은 D-VCd 군에서 17일 (범위: 5-336일) VCd 군에서 25일 (범위: 8-171일)이었다. 양 군에서 HemCR의 지속기간 중앙값은 도달하지 않았다.

중앙값 61.4개월의 추적조사 후, 전체 HemCR 비율은 D-VCd 군에서 59.5%(95% CI: 52.2, 66.4), VCd 군에서 19.2% (95% CI: 13.9, 25.4)이었다 (odds ratio [D-VCd versus VCd] 6.03; 95% CI: 3.80, 9.58).

중앙값 61.4개월의 추적조사 후 주요 기관 악화 무진행생존률(MOD-PFS) 분석 결과, VCd 군과 비교하여 D-VCd 군의 환자에서 MOD-PFS가 개선된 것이 확인되었다. MOD-PFS의 위험비(HR)는 0.44(95% CI: 0.31, 0.63), p-value는 <0.0001으로, 혈액학적 진행, 주요 장기 악화 또는 사망의 위험이 56% 감소하였다. MOD-PFS의 중앙값은 D-VCd 군에서는 도달하지 못했으며, VCd 군에서는 30.2개월이었다. Kaplan-Meier 추정 60-개월 MOD-PFS 비율은 D-VCd 군이60%(95% CI: 52, 67), VCd군이 33%(95% CI: 23, 44)이었다.

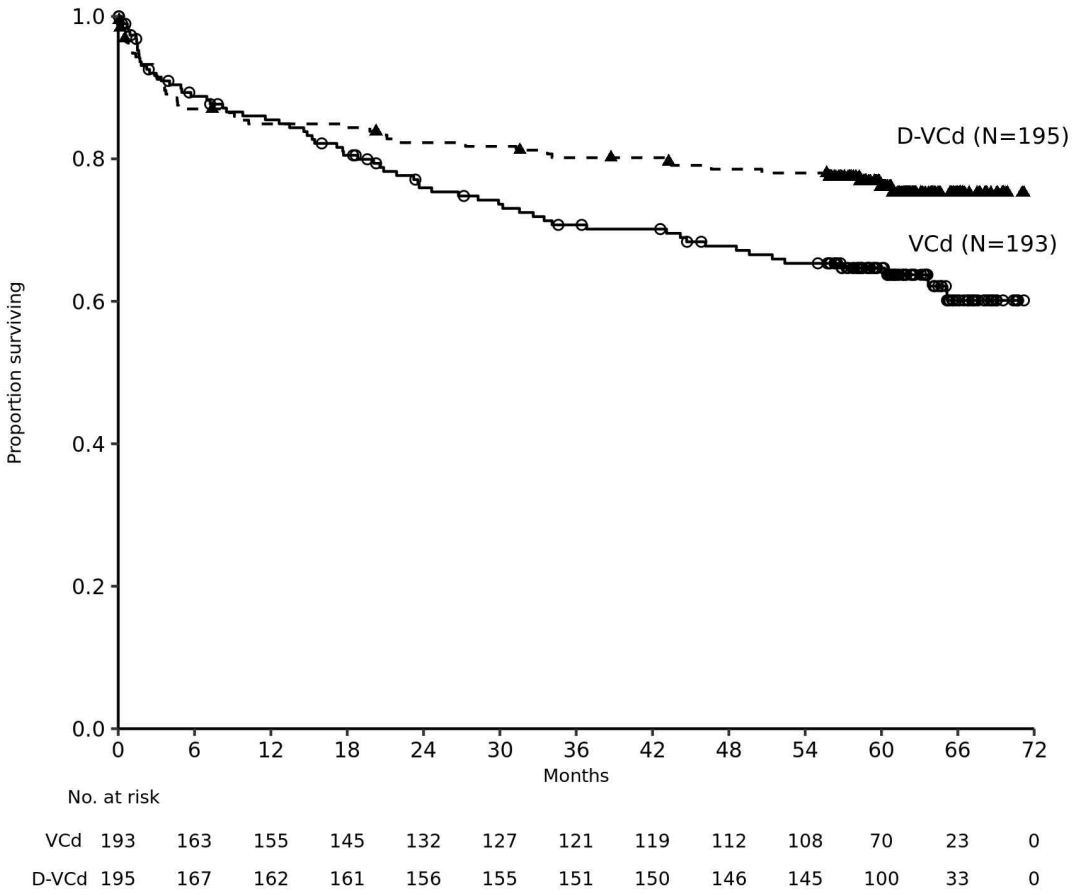
그림4: AMY3001 임상시험에서의 카플란마이어 MOD-PFS 곡선



중앙값 11.4개월의 추적조사 기간에서 주요 장기 악화 무사건생존률(MOD-EFS)의 중앙값은 D-VCd를 받은 환자에서는 도달하지 못했으며, VCd를 받은 환자에서는 8.8개월이었다. MOD-EFS의 위험비는 0.39(95% CI: 0.27, 0.56)이었으며, nominal p-value는 <0.0001이었다. 중앙값 61.4개월의 추적조사 후 MOD-EFS의 위험비는 0.40(95% CI: 0.31, 0.53)이었다.

중앙값 61.4개월의 추적조사 후, 전체 112건의 사망이 관찰되었다 (D-VCd 군에서 N=46[23.6%] vs. VCd 군에서 N=66[34.2%]). OS의 중앙값은 두 군 모두에서 도달하지 못했다; 그러나 OS의 위험비는 0.62(95% CI: 0.42, 0.90)이고 p-value는 0.0121으로, D-VCd 군 환자에서 사망의 위험이 38% 감소하였다. 60-개월 OS 비율은 D-VCd 군에서 76%(95% CI: 69, 82), VCd 군에서 65%(95% CI: 57, 71)이었다.

그림 5: AMY3001 임상시험에서의 카플란마이어 OS 곡선



경쇄(AL) 아밀로이드증 환자에서의 병용요법 임상시험(AMY3001)에서 3주기 1일째 투여 전 측정한 최대 C_{trough}(평균±표준편차)는 다라투무맙 피하주사 제형 투여에서 597 ± 232μg/mL로 다발골수종 환자에서와 유사하였다(8주 동안 매주 투여, 16주 동안 2주에 한번 투여, 그 이후에 매달 투여).

4) 독성시험 정보

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.

1.3 허가조건 (변경 항목만 작성)

○ **(위해성 관리계획)** 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2 <붙임 2 참조>

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	2025.09.01.	2025.09.01.	2025.09.01.
보완요청일자	2025.09.12.	2025.09.08.	-
보완접수일자	2026.02.03.	2026.02.04.	-
최종처리일자	2026.04.24.	2026.02.11.	2025.09.09.

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) [별표1] > 제2부 > Ⅲ. 당해품목 허가변경 > 1. 새로운 효능・효과, 2. 새로운 용법・용량

구분 \ 제출자료	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)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)															
제출자료 1.	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○	
제출자료 2.	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	△	×	○	×	○	○	
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	
면제사유	기허가된 적응증과 유사한 효능・효과 및 용법・용량으로 기허가 시 제출 자료로 갈음 가능																																				

○ 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 해당 의약품의 특성에 관한 자료

<3014, DVRd/TE>

[심사자 종합의견]

- 용량 설정의 타당성
  - 1800 mg은 임상 3상 임상시험 및 4주 1cycle 기존 적응증에서 사용한 용량임
  - 체중은 공변량이나 임상적으로 유의미한 영향을 미치는 인자는 아니므로(노출-PFS 간 유의한 상관관계 없음) 이에 기반한 용량 조정이 요구되지 않음
- 환자군의 배정은 인구통계, 질병 특성 등에서 비교적 균등하게 배정되었으나 65 kg 미만 환자가 대조군에 많이 배정되었음, 체중과 유효성 간 상관관계가 없으므로 추가 설명을 요구하지 않음
- 유효성의 타당성
  - 대조군은 VRd로 NCCN 가이드라인 등 국내외 지침에서 표준요법으로 권고하고 있음, 대조군에 다라 투무맙을 추가한 우월성 설계의 임상시험임
  - 1차 평가변수는 PFS로 중앙값에 도달하지 못했으나 위험비는 HR 0.42(0.30, 0.59)로 사전에 지정한 통계적 유의성을 입증하였음, 하위군 분석에서 65세 이상 하위군을 제외하고 모든 하위군에서 대조군에 비해 좋은 경향을 보였음
  - 65세 이상 하위군에서 HR 0.97이었으나 추가 분석 시 세포유전학적 고위험 범주의 불균형이 있었고 질병 평가 누락으로 인한 중도절단이 미치는 영향을 고려하였을 때, HR이 시험군에 유리한 경향을 보였음
  - 2차 평가변수인 전체 CR 비율, 전체 MRD 음성 비율은 시험군에 통계적, 임상적으로 유리한 결과를 보였으며 미성숙한 상태인 OS도 시험군에 유리한 경향을 나타냈음

- 기타 2차 평가변수인 다양한 기준에서 반응율, PFS2도 시험군에 유리한 경향을 보였음
• 안전성의 타당성
- 시험군의 노출정도가 약 3개월 길었으나 사망 발생은 시험군, 대조군 모두에서 낮고 유사했음, 사망 원인은 코로나, 코로나로 인한 폐렴, 패혈증으로 코로나 대유행 시기에 임상시험이 진행된 영향이 있을 것으로 생각됨
- 3, 4등급 이상사례는 시험군에서 많이 발생하였으나 혈액학적 독성으로 알려진 이상사례 범주에 속함, 감염은 시험군에서 더 많이 발생하였으나 기회 감염 발생율은 유사했음

[약어 및 정의]

• Multiple myeloma 다발성 골수종

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

• International Nonproprietary Name: 다라투무맙
• 제안 적응증 : 다발골수종
새롭게 진단된 조혈모세포이식이 적합한 다발골수종 환자에 대한 보르테조밉, 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법 [Perseus (DVRd/TE)]

• 작용기전 : 종양 세포에서 발현되는 막관통 당단백질인 CD38 에 높은 친화력으로 결합하여 다양한 작용 기전을 통해 종양 세포 사멸을 유도하는 인간 mAb로 이러한 작용 기전에는 보체 의존성 세포독성, 항체 의존성 세포 매개 세포독성, 항체 의존성 세포성 식세포작용, 종양 결합 mAb 의 Fc γ 수용체 매개 가교 결합에 의한 세포 사멸 유도에 의한 직접 세포독성 등 여러 면역 매개 활동이 포함된다.

1.2. 기원 및 개발경위

• 다라투무맙
- 1 상 및 2 상 시험에서 다라투무맙을 투여받은 대상자의 샘플에 대한 중개 생체표지자 시험을 통해 이전에 알려지지 않았던 다라투무맙의 면역조절 효과가 밝혀졌다(Krejcik 2016). 다라투무맙 치료에 반응하는 환자에서는 높은 수준의 그랜자임 B 를 발현하는 활성화된 CD8+ T 세포가 증가하는 것으로 나타났다(Adams 2019). 이와 함께, 다라투무맙의 세포독성 및 면역조절 작용 기전은 시너지 효과를 발휘하여 깊은 항골수종 반응을 일으킨다는 가설을 세웠다.
- 2015 년 최초 승인 이후 전 세계에서 45 만 2 천 명 이상의 환자가 다라투무맙 요법에서 이익을 얻었다. 다라투무맙은 비슷한 유효성과 안전성을 입증한 IV 및 SC 제제로 제공된다(Mateos 2020).

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

• NDMM 환자는 일반적으로 연령과 집중 치료의 적합성에 따라 정의되는 두 가지 하위 집단으로 분류된다. 다발성 골수종은 주로 노인 질환이지만, 환자의 약 37%는 65 세 미만이다 (Palumbo 2011; Kyle 2003). 이러한 젊은 환자 대다수 및 65 세 이상 중 건강 상태가 좋은 환자에게는 ASCT 를 포함한 집중적인 치료 접근법이 US(NCCN; Kumar 2023) 및 유럽 가이드라인(ESMO; Dimopoulos 2021; Gay

2018)에 따라 표준 치료로 간주된다. ASCT 에 적합한 NDMM 환자는 일반적으로 유도 요법과 ASCT 로 치료한 다음 공고 치료 및/또는 유지 치료를 받는다. ASCT 에 대한 적합성은 주로 연령과 동반 질환에 따라 정립된다.

- 유도요법 : VRd 는 이식 후보자인 NDMM 환자의 일차 치료를 위해 NCCN 및 ESMO 치료 가이드라인에서 선호하는 요법 중 하나이다(Kumar 2023; Dimopoulos 2021). 이 권고는 이 환자 집단에서 VRd 단독 치료와 비교하여 ASCT 및 VRd 의 이익을 입증한 IFM2009 및 DETERMINATION 시험을 포함한 무작위배정 시험을 기반으로 한다(Attal 2017; Richardson 2022). 무작위배정 3 상 IFM2009 시험에 따르면, VRd 로 21 일간 유도 요법 3 주기, ASCT, 공고 요법 2 주기, 레날리도마이드 유지 치료 1 년을 시행한 결과 VRd 8 주기, 레날리도마이드 유지 치료 1 년을 시행한 경우에 비해 PFS 중앙값이 더 우월했다(47.3 개월 vs 35.0 개월). 유사한 시험 설계로 진행되었지만 PD 까지 레날리도마이드 유지 치료를 투여한 후속 DETERMINATION 시험에서도 PFS 중앙값이 연장되어(67.5 개월 vs 46.2 개월) ASCT 의 이점을 확인했다. VTd 및 VCd 와 같은 다른 3 제 요법은 ESMO 치료 가이드라인에 1 차 치료로 포함되어 있다. 현재 치료는 이러한 3 제를 근간으로 활용하여 다라투무맙과 같은 추가 치료제를 추가하는 4 제 요법으로 나아가고 있다.
- 공고요법 : 이식 후에는 유도 요법으로 얻은 반응을 심화하기 위해 환자에게 일반적으로 공고 요법이라고 하는 짧은 기간의 강도 높은 치료를 추가로 제공한다. 이식 후 시행되는 공고 요법의 기간은 일반적으로 짧으며 ASCT 후 반응의 깊이를 증가시키는 것을 목표로 한다. 시험에 따르면 공고 요법은 이전 치료 단계 중에 달성한 반응의 깊이를 향상시킬 수 있다 (Lee 2016). VTd 공고 요법(2 주기)으로 반응률과 PFS 가 개선되었다(Cavo 2012; Leleu 2013). VTd 를 사용한 공고 요법은 최대 60%의 환자에서 분자적 관해를 달성했다(Ladetto 2010; Terragna 2010). 최근 3 상 시험(EMN02/HOVON95 MM TRIAL)은 ASCT 후 2 주기 3 제 공고 요법으로 PFS 개선을 보여주었다(Sonneveld 2016; Sonneveld 2018). 일반적으로, 요법에 사용된 것과 동일한 3 제 또는 4 제 요법을 이식 후 2 주기의 공고 요법 치료로 제공한다. 또한, Janssen, IFM, HOVON 의 공동 연구로 진행된 3 상 시험인 시험 54767414MMY3006 (CASSIOPEIA)은 이식에 적합한 NDMM 환자의 1 차 치료에서 다라투무맙과 VTd 병용 요법에 대한 품목허가 승인의 근거를 형성했다(Moreau 2019). 시험 54767414MMY3006 의 첫 번째 부분에서 환자는 다라투무맙과 VTd 를 병용한 유도 및 공고 요법 치료 대비 VTd 단독 치료를 받도록 무작위 배정되었다. 시험 54767414MMY3006 의 자료에 따르면 D-VTd 는 VTd 단독 요법과 비교했을 때 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 강건한 임상 유익성을 제공했다. 이 시험에서 D-VTd 로 달성한 반응 깊이의 개선은 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 PFS 개선으로 더욱 뒷받침되었으며, D-VTd 를 투여받은 대상자에서 더 깊은 반응과 우월한 장기 결과를 확인해 주었다.
- 유지요법 : 유지 치료는 대체로 장기간 투여되며 독성을 최소화하고 삶의 질에 영향을 주지 않으면서 PFS 를 개선하는 것을 목표로 한다. 레날리도마이드는 2017 년 US 와 유럽에서 유지 치료를 위한 단독 요법으로 승인되었으며 현재 표준 치료로 사용되고 있다. 레날리도마이드는 현재 NCCN 및 ESMO 가이드라인에서 권장하는 유일하게 선호하는 유지 치료이다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 주입 관련 반응, 감염

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정

연번	지정사항
219	1. 적어도 세 가지 치료를 받은 다발골수종 환자의 치료 2. 이전 치료 경험이 없거나 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발골수종 환자에서 다른 약제와의 병용요법 3. 새롭게 진단된 경쇄(AL) 아밀로이드증 환자에서 시클로포스파미드, 보르테조밉 및 덱사메타손과의 병용요법(피하주사제에 한함)

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

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출(유럽)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상 2상 2건, 3상 1건 제출
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 MMY3014임

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

6.4.1. 개별 임상시험

1) MMY3014

(1) 약동학 결과 요약

D-VRd 병용의 약동학 결과는 이전 단일요법 및 병용 시험의 다라투무맙 1800 mg SC 투여 이후의 관찰 결과와 일치했다. 첫 다라투무맙 SC 투여 이후 115 (73.6) μg/mL 의 평균 (SD) Cmax 가 제 1 주기의 제

4 일에 이루어졌고 유도 기간 동안 매주 다라투무맙 SC 투여 이후 652(244) μg/mL 의 평균 (SD) 최대 Cmax 가 제 3 주기의 제 4 일에 이루어졌다. 제 3 주기 제 4 일의 평균 최대 Cmax 는 제 1 주기 제 4 일 Cmax 의 5.67 배였고, 이는 유도 기간 동안 매주 다라투무맙 SC 투여 이후 혈청 다라투무맙 농도의 광범위한 전신 축적을 가리킨다.

(2) 면역원성

다라투무맙 SC 면역 반응 평가 가능 분석군에서 339 명의 대상자 중 2 명 (0.6%)이 치료 후 발생한 항-다라투무맙 항체를 보였고 피크 역가는 각각 1:48 및 1:192 였는데, 이는 VRd 와 병용한 다라투무맙에 대한 면역 반응의 낮은 위험성을 가리킨다. 치료 후 발생한 항- 다라투무맙 항체에 대한 검사 결과 양성인 2 명의 대상자 중 1 명은 NAb 에 대해서도 양성이었다. 항-다라투무맙 항체에 대해 양성인 2 명의 대상자 중 1 명에서, 다라투무맙의 약동학에 대한 분명한 영향은 없었다. 다라투무맙의 혈청 농도는 항-다라투무맙 항체에 대한 음성인 대상자와 비교하여 다라투무맙에 대해 치료 후 발생한 항체에 양성인 다른 대상자에서 더 낮았다. 그러나, 이러한 결과는 다라투무맙에 대한 항체 검사 결과 양성인 대상자가 소수입을 감안하며 주의 하에 해석되어야 한다. 항-다라투무맙 항체 양성 샘플 가운데 sARR 과 관련된 경우는 없었다.

rHuPH20 면역 반응 평가 가능 분석군에서 338 명의 대상자 중 37 명 (10.9%)이 첫 다라투무맙 SC 투여 후 치료 후 발생한 항-rHuPH20 항체를 보였다. 피크 역가는 대체로 낮았고 rHuPH20 에 대한 NAb 를 보인 대상자는 없었다. 다라투무맙 노출은 치료 후 발생한 항-rHuPH20 항체를 동반 및 동반하지 않는 대상자 사이에 유사했다. 이러한 결과는 이전 다라투무맙 SC 시험에서 치료 후 발생한 항-rHuPH20 항체에 대해 보고된 발생률과 일치했다.

2) GRIFFIN

무작위배정 D-VRd 치료 그룹의 대상자 그리고 안전성 도입 그룹의 대상자에 대한 약동학 결과는 유사했고 이전 단일요법 및 병용 요법에서 동일한 투여 요법 및 일정으로 다라투무맙을 IV 로 투여한 이후의 관찰결과와 일치했다. 다라투무맙의 Cmax 는 제 1 주기에서 4 까지 매주 다라투무맙 투여 이후 증가했다. 제 4 주기 제 1 일의 주입 후, 평균 (SD) Cmax 는 무작위배정 D-VRd 치료 그룹 대상자에서 890 (236) μg/mL 이었고, 이는 제 1 주기 제 1 일 주입 후 수치와 비교하여 3.27-배 증가했다. 주기 5 에서 다라투무맙의 덜 빈번한 투여 이후 (매 3 주), 제 6 주기 제 1 일 주입 전 Ctrough 그리고 제 6 주기 제 1 일 주입 후 Cmax 는 무작위배정 D-VRd 치료 그룹에서 제 4 주기 제 1 일 매주의 투여-후 수치와 비교하여 각각 129 (77.4) μg/mL 및 461 (125) μg/mL 까지 감소되었다. 다라투무맙의 긴 반감기로 인해, 농도는 다라투무맙의 마지막 투여 이후 4 주 및 8 주에도 정량 가능했다. 무작위배정 D-VRd 치료 그룹에서 다라투무맙 노출에 대한 시험대상자 간 변동성은 주입 후 농도의 경우 제 1 주기에서 제 6 주기까지 26.6%에서 31.8% CV 에 이르는 범위였고, 다라투무맙의 마지막 투여 이후 4 주 및 8 주에 각각 50.5% 및 60.7% CV 였다.

3) PLEIADES

첫 투여 후 D-VRd Cmax 에 대한 평균 (SD) 수치는 제 1 주기 제 4 일에 100 (48.5) μg/mL 이었다. 다라투무맙의 약동학 프로파일은 각각의 치료에 대한 이전 자료 (Cmax 제외하고, 예상된 바와 같이 IV 투여와 비교하여 다라투무맙 SC 투여에서 더 낮았다), 그리고 다른 시험의 다라투무맙 SC 1800 mg 투여와 일치했다. 매주 투여의 종료 시점에 635 (253) μg/mL 의 최고 평균 (SD) Ctrough 가 관찰되었다 (9 회의 매주 투여 이후 제 4 주기 제 1 일에). EOT 에서, 평균 (SD) 혈청 다라투무맙 농도는 414 (215) μg/mL 이었다. 긴 반감기로 인해, 마지막 투여 후 8 주에도 다라투무맙 농도는 여전히 검출 가능했다. 혈청 다

라투무맙 농도에 대한 시험대상자 간 변동성 (%CV)은 전 약동학 샘플수집 시점 전반에 걸쳐 36.9%에서 72.5%에 이르는 범위였다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 해당사항 없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 해당사항 없음

6.4.4. 집단 약동학시험

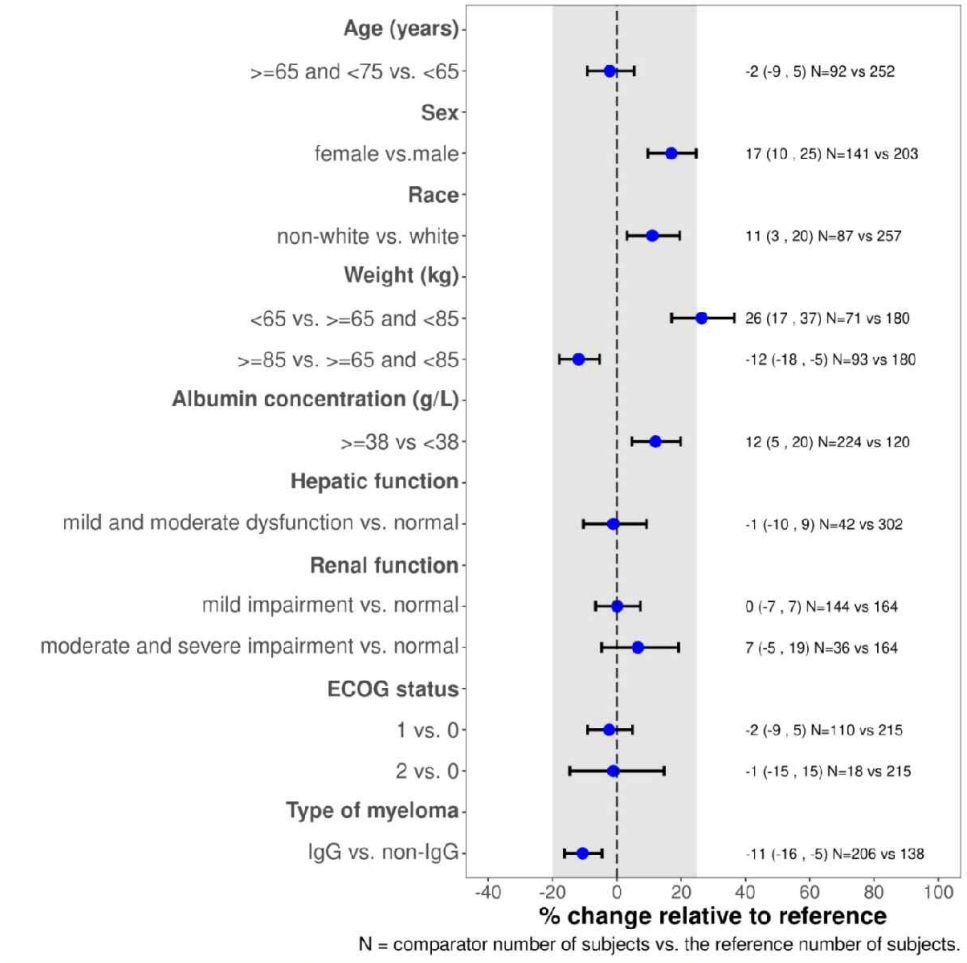
PPK 분석은 시험 MMY3014 (N=344; 약동학 자료 마감일: 2023 년 8 월 1 일), GRIFFIN (N=115; 약동학 자료 마감일: 2022 년 5 월 31 일), 및 PLEIADES (N=67; 약동학 자료 마감일: 2020 년 12 월 7 일)에서 총 526 명의 약동학 평가 가능 대상자로부터 입수된 총 3889 건의 다라투무맙 약동학 샘플 (3028 개의 SC 샘플 및 861 개의 IV 샘플)을 바탕으로 했다. 약동학 평가 가능 대상자는 적어도 1 회 다라투무맙 투여를 받고 투여 후 LLOQ 를 초과하는 1 건 이상의 측정 가능한 혈청 다라투무맙 농도 수치가 있는 대상자로 정의되었다.

1) 내인성 인자의 영향

조사 대상 인자 (즉, 연령, 성별, 인종, 체중, 알부민 농도, 신장 및 간 기능, ECOG 상태, 골수종 유형 [IgG 대 비-IgG], 및 ADA 상태) 가운데 다라투무맙의 약동학에 임상적으로 유의미한 영향을 미친 인자는 없었다. 따라서, D-VRd 병용에 대해 이들 인자에 기반한 용량 조정은 권장되지 않는다.

면역원성은 항체 자료가 입수된 대상자에서, 512 명의 대상자 중 4 명 (0.78%)에서만 다라투무맙에 대해 치료 후 발생한 항체가 발생했고 398 명의 대상자 중 55 명 (13.8%)에서 rHuPH20 에 대한 항체가 발생했기 때문에 PPK 모델 개발에서 공변량으로 평가되지 않았다. 치료 후 발생한 항-다라투무맙 항체를 보인 대상자 1 명만이 약간 더 낮은 다라투무맙 농도를 보였지만, 이들의 노출은 여전히 ADA 음성인 대상자의 경우와 유사했다.

Figure 7: Forest Plot of Subgroup Analyses on Percent Change and 95% CI Relative to Reference Value for Ctrough,C3D1 per the Recommended Dose Schedule for D-VRd Combination Therapy



체중은 다라투무맙의 중심 컴파트먼트 내 CL 및 분포 용적에 대해 확인된 통계학적으로 유의한 공변량으로, 이는 이전 PPK 모델과 일치했다.

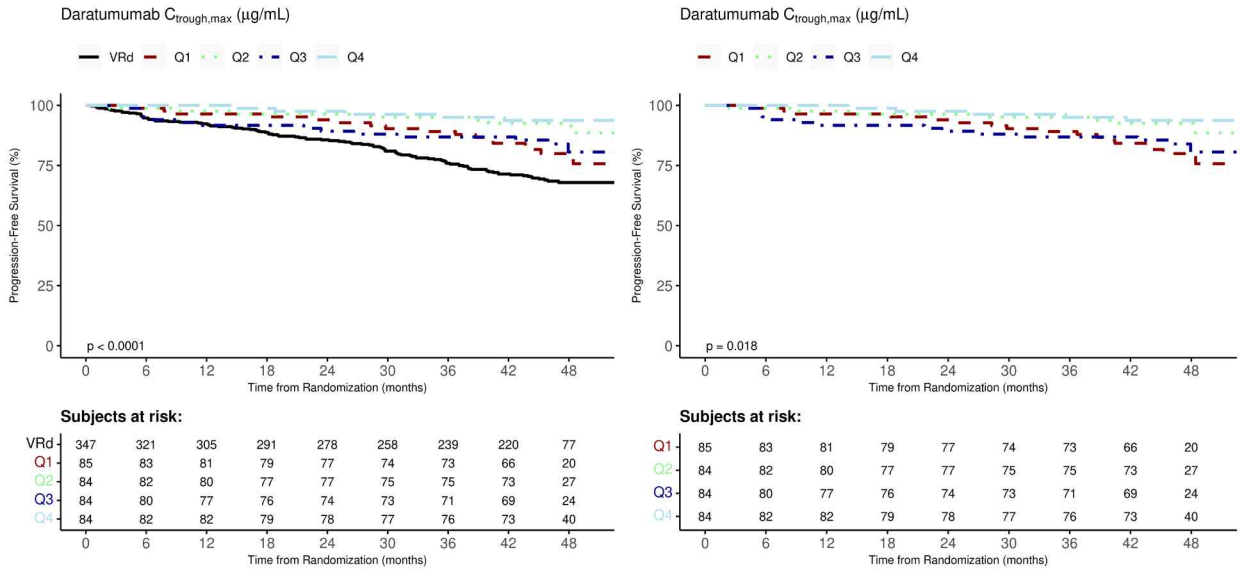
2) 노출-반응 평가

(1) 노출-유효성

ASCT 에 적합한 NDMM 대상자에서 시험 MMY3014 의 유효성 자료는 VRd 에 대한 다라투무맙의 추가가 PFS 에서 VRd 단독 사용과 비교하여 질병 진행이나 사망 위험에서 58%의 감소를 보이며 D-VRd 군에 호의적으로 사전에 명시된 0.0126 의 중단 한계를 넘겨 통계학적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 개선을 야기했음을 보여주었다 (HR=0.42; 95% CI: 0.30, 0.59; 양측 $p < 0.0001$). 노출 사분위수로 분류했을 때 (Figure 9) 또는 단변량 콕스 회귀 모델에서 연속 변수로 사용되었을 때 (p-값 < 0.01) (Table 22) 다라투무맙에 대해 통계학적으로 유의한 노출-PFS 관련성이 발견되었다.

체중 및 ISS 는 D-VRd 에서 노출 사분위수 간 불균형을 나타냈다; 그러나, 이들 공변량은 통계학적으로 유의하지 않았고 콕스 회귀 모델에 포함되었을 때 노출-효과 관계에 영향을 미치지 않았다. 시험 MMY3014 에서 단일 용량 수준으로 인한 상대적으로 좁은 노출 범위 (Table 23)는 E-R 관련성의 해석을 제한한다.

Figure 9: Kaplan-Meier Curves of Progression-free Survival by Daratumumab Exposure Subgroups in Combination With VRd in Study MMY3014



(2) 노출-안전성

노출-유효성 분석과 마찬가지로, sARR 을 제외한 모든 선택적 TEAE 에 대한 노출-안전성 분석은 다라투무맙 약동학 (즉, Cpeak,max)을 평가할 수 있는 684 명의 대상자를 포함했다 (D- VRd: 337, VRd: 347). sARR 의 경우, sARR 의 관련성이 D-VRd 를 받은 344 명의 대상자에서 입수된 Cpeak,first 를 통해 평가되었기 때문에 691 명의 대상자 (D-VRd: 344, VRd: 347) 자료가 포함되었다.

시험 MMY3014 에서 연구된 약물 농도 범위 내에서 sARR, 혈소판 감소증, 빈혈, 호중구 감소증, 림프구 감소증, 및 감염/기생충 감염 (모든 등급 및 Grade ≥ 3)에 대해 노출 (Cpeak,first 또는 Cpeak,max) 증가에 따른 TEAE 비율의 명백한 증가는 없었다

3) 투여용량 결정 근거

임상 약리학 결과는 VRd 와 병용한 다라투무맙 SC 에 대해 1800 mg 용량을 뒷받침한다. NDMM 환자 치료에 대해 제안된 다라투무맙 투여 요법 (제 1~ 2 주기 동안 1800 mg QW [제 1 일에], 제 3~5 주기 동안 Q2W [제 1 일에], 7 주기 이후 동안은 Q4W [제 1 일에]), 그리고 문서화된 질병 진행 또는 수용할 수 없는 독성까지)은 승인된 다른 다라투무맙 IV 및 다라투무맙 SC 투여 요법과 유사하다.

- VRd 와 병용 투여된 다라투무맙 1800 mg SC 의 약동학 프로파일은 이전 다라투무맙 SC 자료와 대

체로 일치했다. 제 3 주기 제 1 일 투여 전에 관찰된 평균 최대 Ctrough (SD)는 VRd 치료 대상자와 다라투무맙 SC 단일요법 치료 대상자 사이에 유사했다.

- 다라투무맙 1800 mg SC 의 고정 용량 투여는 D-VRd 치료군의 전체 체중 하위그룹에 대해 적절한 전신 노출을 달성했다 (즉, 대상자 대다수의 전신 노출은 이전에 99% 표적 포화에 필요한 것으로 확립된 236 μg/mL 의 역치를 초과했다).

- PPK 분석은 다라투무맙 SC 와 VRd 의 병용이 이전 SC 단일요법과 비교하여 대체로 유사한 약동학적 특성을 제공한다고 제시한다. 추정된 선형 CL (0.00429 L/h [0.103 L/day])은 비특이적인 내인성 IgG 에 대해 보고된 CL 보다 다소 낮았고 V1 (6.71 L)은 혈장 부피에 대체로 근접했다; 두 파라미터 모두 mAb 에 대해 예상된 바와 같이, 체중과 관련되어 있었다. 선형 CL, 분포 용적, 및 흡수 속도 파라미터 추정치는 앞서 보고된 경우와 유사했다 (차이 < 30%).

- 조사 대상 인자 (즉, 연령, 성별, 인종, 체중, 알부민 농도, 신장 및 간 기능, ECOG 상태, 골수종 유형 [IgG 대 비-IgG], 및 ADA 상태) 가운데 다라투무맙의 약동학에 임상적으로 유의미한 영향을 미친 경우는 없었다. 따라서, D-VRd 병용에 대해 이들 인자에 기반한 용량 조정은 권장되지 않는다.

- 유효성에 대한 E-R 분석에서, 다라투무맙 노출 전반에 걸친 PFS 의 카플란-메이어 도표는 전반적으로 뚜렷한 상관관계가 나타나지 않았으며, 이는 1800 mg SC 에서 다라투무맙 노출의 개인 간 차이가 NDMM 환자의 PFS 에 임상적으로 유의미한 차이를 유발할 것으로 예상되지 않음을 시사한다. 체중과 ISS 는 PFS 에 대한 노출-효과 관계에 영향을 미치지 않았다.

- 약동학-안전성 관련성은 sARR, 혈소판 감소증, 빈혈, 호중구 감소증, 림프구 감소증, 또는 감염에 대해 다라투무맙 노출 증가에 따른 TEAE 비율의 명백한 증가가 없음을 나타냈는데, 이는 다라투무맙 단일요법 및 병용 요법, 그리고 VRd 요법의 알려진 안전성 프로파일과 일치하는, 연구 대상 농도 범위 전반에 걸쳐 수용 가능한 안전성 프로파일을 가리킨다.

요약해 보면, 유효성 및 안전성에 대한 PPK 및 E-R 분석을 포함하는 D-VRd 병용 시험 (시험 MMY3014, GRIFFIN, 및 PLEIADES [D-VRd 코호트])의 임상 약리학 자료 분석은 제안된 다라투무맙 SC 투여 요법이 전체 체중 하위그룹에 대해 적합한 노출을 달성하여 긍정적 유익성/위해성 프로파일을 제공함을 보여준다. 체중 하위그룹에 기반한 용량 조정은 권장되지 않는다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계 임상시험 (번호/ 저널명)	임상시험 제목 및 디자인	투여용량 투여기간	평가항목
3상 [MMY3014]	새로 진단된 MM 이 있고 ASCT 에 적합한 시험 대상자에서 D-VRd 와 VRd 를 비교하는 제 3 상, 무작위배정, 라벨 공개,	Treatment Arm A (VRd): • Bortezomib SC injection (1.3 mg/m^2) – D1, D4, D8, D11 during C1 to C6; induction: 4, 28-day cycles (C1 to C4); consolidation: 2, 28-day cycles (C5 to C6). • Lenalidomide PO (25 mg) - D1 to D21 during C1 to C6; induction: 4, 28-day cycles; consolidation: 2, 28-day cycles. Maintenance: 10 mg daily PO on D1 to D28 (continuously) of each 28-day cycle until PD or unacceptable toxicity. • Dexamethasone PO (40 mg) on D1 to D4 and	1차 : PFS 2차 : CR, MRD(-) 비율, OS 등

<table>
<tr><td></td><td>다기관 시험</td><td>D9 to D12 of each 28-day cycle during induction/consolidation (C1 to C6)
<u>Treatment Arm B (D-VRd):</u>
• VRd, as described above.
• Daratumumab SC (1800 mg) –once every week for C1 to C2, then every 2 weeks for C3 to C6. For maintenance C7+, once every 4 weeks until PD or unacceptable toxicity. Participants with CR or better and sustained MRD-negativity for 12 months will stop daratumumab after a minimum of 24 months of maintenance therapy and restart if loss of CR without PD or loss of MRD-negativity.</td><td></td></tr>
<tr><td>2상
[GRIFFIN]</td><td>D-VRd 와 VRd 를 비교한 다기관, 무작위배정, 라벨 공개, 활성 대조, 제 2 상 시험</td><td><u>Treatment Arm A (VRd):</u>
• Bortezomib SC injection (1.3 mg/m^2) – twice weekly on D1, D4, D8, D11 of 21-day cycles during C1 to C6 of induction/ consolidation; or at start of consolidation (C5D1) at same dose tolerated at end of induction.
• Lenalidomide PO (25 mg) – daily from D1 to D14 of 21-day cycles during C1 to C6 of induction/consolidation. During maintenance (C7 to C9), lenalidomide PO (10 mg), which could be increased to 15 mg at the beginning of C10 until end of study unless there was a tolerability concern.
• Dexamethasone PO (20 mg) – D1, D2, D8, D9, D15, D16 during induction/consolidation (C1 to C6). During maintenance (C7 to C32), every 4 weeks.
<u>Treatment Arm B (D-VRd):</u>
• VRd, as described above.
• Daratumumab IV (16 mg/kg); C1 to C4 (D1, D8, D15) during induction, C5 and C6 (D1) every 3 weeks. For maintenance: C7+ for 24 months or (after Protocol Amendment 4), daratumumab SC (1800 mg) every 8 weeks or every 4 weeks (following implementation of Protocol Amendment 2 per participant choice).</td><td>1차 : 공고요법 치료 후 시점에서 sCR
2차 : 반응율, PFS, OS 등</td></tr>
<tr><td>2상
[PLEIADES]</td><td>표준 다발골수종 치료요법과 병용 투여한 다라투무맙 SC 의 유효성 및 안전성을 조사하기 위한 다기관, 라벨 공개, 제 2 상 시험</td><td>Table 2: Treatment Schedule and Dosing (D-VRd Cohort)
<table><tr><th>Drug, Route of Administration</th><th>Dose, Cycles 1-3 (21-day cycles)</th><th>Dose, Cycle 4 (21-day cycles)</th></tr><tr><td>Daratumumab, SC</td><td>1800 mg on Days 1, 8, 15</td><td>1800 mg on Day 1</td></tr><tr><td>Bortezomib, SC</td><td>1.3 mg/m^2 on Days 1, 4, 8, 11</td><td>1.3 mg/m^2 on Days 1, 4, 8, 11</td></tr><tr><td>Lenalidomide, PO</td><td>25 mg on Days 1-14</td><td>25 mg on Days 1-14</td></tr><tr><td>Dexamethasone, IV or PO</td><td>20 mg on Days 1, 2, 8, 9, 15, 16</td><td>20 mg on Days 1, 2, 8, 9, 15, 16</td></tr></table></td><td>안전성</td></tr>
</table>

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) 임상시험설계

(1) 일반사항

MMY3014 시험은 새로 진단된 MM 이 있고 ASCT 에 적합한 시험대상자에서 D-VRd 와 VRd 를 비교하는 제 3 상, 무작위배정, 라벨 공개, 다기관 시험이다. 총 709 명의 시험대상자가 1:1 비율로 무작위배정되었으며, ISS 1, 2, 3 기 질병(β 2 저분자글로불린 및 알부민)과 세포유전학(del17p, t[4;14] 또는 t[14;16]의 존재로 정의되는 표준 위험 또는 고위험)에 따라 층화되었다.

이 시험은 3 개의 단계로 구성된다:

- 스크리닝 단계: 무작위배정 전 최대 28 일부터 시작된다.

- 유도/ASCT/공고/유지요법 단계(치료 단계): C1D1 부터 모든 시험 치료를 중단할 때까지의 기간이며, 28 일 주기의 4 주기 유도요법, ASCT, 2 주기 공고요법, 이후 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지의 유지요법으로 구성된다. COVID- 19 팬데믹으로 인해 현지 여건상 ASCT 실행이 불가능한 경우, 임상시험계획서에 따라 제 4 주기가 완료된 후 줄기세포를 채취해야 한다. 그런 다음 제 5 주기와 제 6 주기는 팬데믹 기간 동안 치료 중단을 피하기 위한 연장 유도요법으로 사용되고 제 6 주기 완료 직후 ASCT 를 수행하며 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 유지요법을 수행했다.

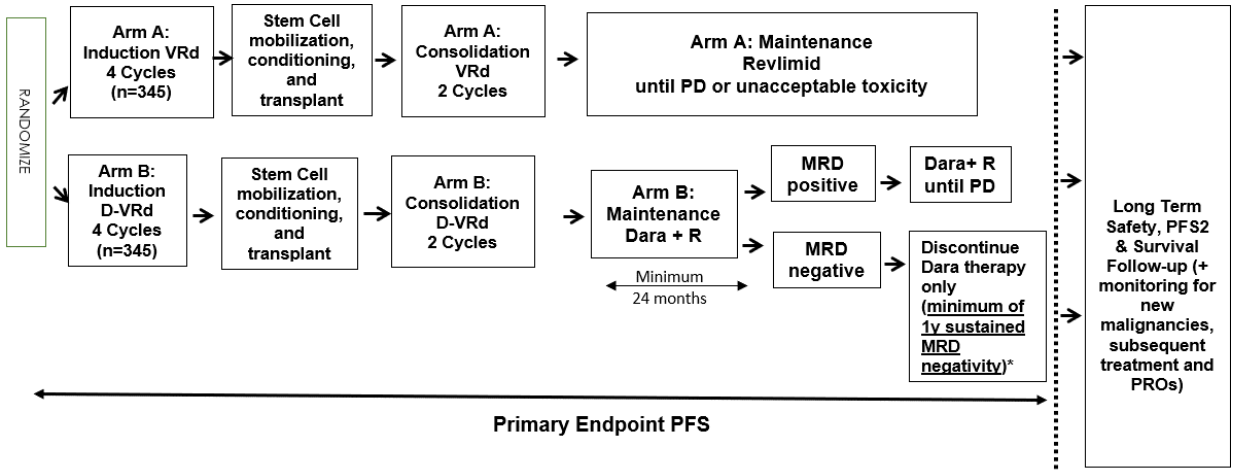
- 추적관찰 단계: 시험대상자가 모든 시험 치료 중단을 초래한 문서화된 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성을 경험하거나 C7D1 까지 PR 이상의 반응을 달성하지 못한 경우 시작된다. 추적관찰 단계에서는 질병 진행, 후속 요법, 후속 요법의 일차 치료 중 질병 진행, 새로운 악성종양, PRO 평가 및 생존 상태를 수집했다.

적합한 시험대상자는 다음 2 개 치료군 중 하나에 무작위배정되었다:

- D-VRd(B 군): 시험대상자는 유도 및 공고요법으로 D-VRd 를 투여받은 후 질병 진행 또는 허용 가능한 독성이 나타날 때까지 다라투무맙 및 레날리도마이드의 유지요법을 투여받는다.
- CR 이상의 반응을 보인 시험대상자는 최소 24 개월의 유지요법을 투여하고 최소 12 개월 동안 지속적 MRD 음성(임계값 10-5)을 보인 후 다라투무맙 치료를 중단하게 된다. 이러한 시험대상자는 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 레날리도마이드 유지요법을 지속한다. 다라투무맙 요법을 중단한 후 지속적 MRD 음성을 보인 시험대상자는 10^{-4} 이상에서 MRD 재발이 있는 경우나 혈청 또는 소변 M-단백 재발현 또는 골수에서 ≥5% 형질세포 발생으로 입증된 바와 같이 IMWG 정의에 따른 질병 진행 없이 CR 소실이 확인된 경우, 다라투무맙 요법을 재개하게 된다. 다라투무맙을 재개한 후, 시험대상자는 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 다라투무맙 및 레날리도마이드 요법을 지속한다.

- VRd(A 군): 시험대상자는 위에서 D-VRd(B 군)에 대해 설명한 대로 유도 및 공고요법으로 VRd 를 투여받은 후 질병 진행 또는 허용 가능한 독성이 나타날 때까지 레날리도마이드 유지요법을 투여받는다.

Figure 1: Study Design – Study 54767414MMY3014



*Restart daratumumab therapy upon confirmed loss of CR or recurrence of MRD at 10^{-4} or higher

(2) 통계적 방법

일차 우월성 가설(PFS)과 3 가지 주요 이차 우월성 가설(전체 CR 이상 비율, 전체 MRD 음성 비율, OS)에 대해 계층적 검정 절차를 사용했으며, 각각 0.05 유의 수준(전체)에서 검정했다. 5%의 계열별 제 1 형 오류율을 보장하기 위해 일차 평가변수인 PFS 가 통계적으로 유의한 경우에만 주요 이차 평가변수에 대한 순차적 검정을 수행했다.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 선정기준

Key eligibility criteria for participation in the study included participants 18 to 70 years of age with monoclonal plasma cells in the bone marrow ≥10% or presence of a biopsy proven plasmacytoma and documented multiple myeloma satisfying at least 1 of the CRAB criteria or biomarkers of malignancy criteria:

① CRAB criteria:

Hypercalcemia: serum calcium >0.25 mmol/L (>1 mg/dL) higher than upper limit of normal (ULN) or >2.75 mmol/L (>11 mg/dL)

Renal insufficiency: creatinine clearance <40mL/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, CT, or PET CT

① Biomarkers of Malignancy:

Clonal bone marrow plasma cell percentage ≥60%

Involved: uninvolved serum FLC ratio ≥100

>1 focal lesion on MRI studies

Measurable disease as defined by any of the following:

① Serum monoclonal paraprotein (M-protein) level ≥1.0 g/dL or urine M-protein level ≥200 mg/24 hours; or

⑦ Light chain multiple myeloma without measurable disease in the serum or the urine: Serum immunoglobulin FLC ≥10 mg/dL and abnormal serum immunoglobulin kappa lambda FLC ratio
Newly diagnosed participants for whom ASCT is part of the intended treatment plan.

(2) 인구통계

인구통계 특성은 두 치료군 간에 균형적이었다. 연령 중앙값은 60.0 세였고(범위: 31~70 세), 시험대상자의 59.2%가 ≥50~<65 세, 시험대상자의 25.5%가 ≥65 세였다. 대다수의 시험대상자는 백인(92.1%)이었으며, ECOG 수행능력 점수는 0(63.6%) 또는 1(31.3%)이었다. 진단 후 첫 투여까지의 시간 중앙값은 D-VRd 치료군 및 VRd 치료군에서 각각 1.18 년 및 1.12 년이었다.

베이스라인 질병 특성은 대체로 두 치료군 간에 균형적이었다. 대다수의 시험대상자(563 명[79.4%])는 IgG(54.9%) 및 IgA(21.2%)를 포함하여 혈청으로 측정 가능한 질병을 가지고 있었다. 베이스라인 골수 외 형질세포종을 가진 시험대상자 수는 적었으며 치료군 간에 균형적이었다(D-VRd: 15[4.2%]; VRd: 16[4.5%]).

대부분의 시험대상자는 다발골수종 진단 당시 CRAB 기준을 가지고 있었으며 두 치료군에서 균형적이었다(D-VRd: 302; VRd: 287). 다발골수종 진단 시 SLIM-CRAB 기준(즉, 악성종양 생체표지자의 존재)을 충족하는 시험대상자 수는 적었고 치료군 간에 균형적이었다(D-VRd: 52[14.7%]; VRd: 65[18.5%].

총 154 명(21.7%)의 시험대상자가 고위험 세포유전학적 이상(del[17p][9.9%], t[4;14][10.0%] 또는 t[14;16][3.5%])을 가지고 있었다. ISS 병기 분포는 치료군 간에 균형적이었는데, 전체 시험대상자의 51.4%가 1 기, 33.8%가 2 기, 14.8%가 3 기로 보고되었다.

Table 6: Summary of Demographics and Baseline Characteristics; ITT Analysis Set (Study MMY3014)

	VRd	D-VRd	Total
Analysis set: intent-to-treat	354	355	709
Age, years			
N	354	355	709
Mean (SD)	58.1 (8.12)	58.7 (7.81)	58.4 (7.96)
Median	59.0	61.0	60.0
Range	(31; 70)	(32; 70)	(31; 70)
Category, n (%)			
< 50	54 (15.3%)	54 (15.2%)	108 (15.2%)
≥ 50 and < 65	213 (60.2%)	207 (58.3%)	420 (59.2%)
≥ 65	87 (24.6%)	94 (26.5%)	181 (25.5%)
Sex, n (%)			
N	354	355	709
Female	149 (42.1%)	144 (40.6%)	293 (41.3%)
Male	205 (57.9%)	211 (59.4%)	416 (58.7%)
Race, n (%)			
N	354	355	709
American Indian or Alaska Native	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (0.4%)
Asian	6 (1.7%)	4 (1.1%)	10 (1.4%)
Black or African American	4 (1.1%)	5 (1.4%)	9 (1.3%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	2 (0.6%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)
White	323 (91.2%)	330 (93.0%)	653 (92.1%)
Not Reported	18 (5.1%)	12 (3.4%)	30 (4.2%)
Ethnicity, n (%)			
N	354	355	709
Hispanic or Latino	20 (5.6%)	30 (8.5%)	50 (7.1%)
Not Hispanic or Latino	254 (71.8%)	242 (68.2%)	496 (70.0%)

Not Reported	80 (22.6%)	83 (23.4%)	163 (23.0%)
Weight[a], kg			
N	354	354	708
Mean (SD)	75.40 (17.314)	77.02 (14.932)	76.21 (16.176)
Median	73.00	75.40	74.50
Range	(37.0; 167.6)	(44.5; 125.0)	(37.0; 167.6)
Category, n (%)			
≤65	114 (32.2%)	82 (23.2%)	196 (27.7%)
>65 - 85	149 (42.1%)	175 (49.4%)	324 (45.8%)
>85	91 (25.7%)	97 (27.4%)	188 (26.6%)
Height, cm			
N	354	355	709
	VRd	D-VRd	Total
Mean (SD)	170.20 (10.416)	170.00 (9.525)	170.10 (9.973)
Median	170.00	170.00	170.00
Range	(145.0; 198.0)	(142.0; 195.0)	(142.0; 198.0)
BSA[a], m^2			
N	354	354	708
Mean (SD)	1.879 (0.2516)	1.901 (0.2193)	1.890 (0.2361)
Median	1.857	1.888	1.881
Range	(1.26; 2.80)	(1.37; 2.59)	(1.26; 2.80)
Baseline ECOG score[b], n (%)			
N	354	355	709
0	230 (65.0%)	221 (62.3%)	451 (63.6%)
1	108 (30.5%)	114 (32.1%)	222 (31.3%)
2	16 (4.5%)	19 (5.4%)	35 (4.9%)
3	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)

Key: VRd = bortezomib (VELCADE) + lenalidomide + dexamethasone; D-VRd = daratumumab + bortezomib (VELCADE) + lenalidomide + dexamethasone.
Key: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; BSA = Body Surface Area.
[a] One subject did not have baseline weight or BSA. The subject is randomized but not treated.
[b] One subject had ECOG 0 at randomization and worsened to ECOG 3 at baseline.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group with available data as denominator.

Source: Mod5.3.5.1/MMY3014 primary CSR/Tab4.

Table 5: Summary of Baseline Disease Characteristics; Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414MMY3014)

	VRd	D-VRd	Total
Analysis set: Intent-to-treat	354	355	709
Type of myeloma by immunofixation or serum FLC assay, n (%)			
N	354	355	709
IgG	200 (56.5%)	211 (59.4%)	411 (58.0%)
IgA	89 (25.1%)	76 (21.4%)	165 (23.3%)
IgM	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)
IgD	5 (1.4%)	4 (1.1%)	9 (1.3%)
IgE	0	0	0
Light chain	49 (13.8%)	47 (13.2%)	96 (13.5%)
Kappa	32 (9.0%)	26 (7.3%)	58 (8.2%)
Lambda	15 (4.2%)	15 (4.2%)	30 (4.2%)
FLC-Kappa[a]	2 (0.6%)	5 (1.4%)	7 (1.0%)
	VRd	D-VRd	Total
FLC-Lambda[b]	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Biclonal	11 (3.1%)	15 (4.2%)	26 (3.7%)
Type of measurable disease[c], n(%)			
N	354	355	709
Serum	281 (79.4%)	282 (79.4%)	563 (79.4%)
IgG	185 (52.3%)	204 (57.5%)	389 (54.9%)
IgA	85 (24.0%)	65 (18.3%)	150 (21.2%)
Other[d]	11 (3.1%)	13 (3.7%)	24 (3.4%)
Urine only	46 (13.0%)	43 (12.1%)	89 (12.6%)
Serum FLC only	27 (7.6%)	29 (8.2%)	56 (7.9%)
NE[e]	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Multiple myeloma diagnosis			
N	352	354	706
CRAB Criteria only[f]	113 (32.1%)	125 (35.3%)	238 (33.7%)
Biomarkers of malignancy only	65 (18.5%)	52 (14.7%)	117 (16.6%)
CRAB criteria and Biomarkers of malignancy (both)	174 (49.4%)	177 (50.0%)	351 (49.7%)
CRAB Criteria			
N	287	302	589
Hypercalcemia	31 (10.8%)	27 (8.9%)	58 (9.8%)
Renal insufficiency	8 (2.8%)	11 (3.6%)	19 (3.2%)
Anemia	129 (44.9%)	127 (42.1%)	256 (43.5%)
Bone lesions	237 (82.6%)	248 (82.1%)	485 (82.3%)
Biomarkers of Malignancy			
N	239	229	468
Clonal bone marrow plasma cell percentage >60%	122 (51.0%)	106 (46.3%)	228 (48.7%)
Involved: uninvolved serum FLC ratio >100	136 (56.9%)	113 (49.3%)	249 (53.2%)
>1 focal lesion on magnetic resonance imaging (MRI) studies	48 (20.1%)	66 (28.8%)	114 (24.4%)

ISS Staging[g], n(%)			
N	353	355	708
I	178 (50.4%)	186 (52.4%)	364 (51.4%)
II	125 (35.4%)	114 (32.1%)	239 (33.8%)
III	50 (14.2%)	55 (15.5%)	105 (14.8%)
IMWG Revised ISS staging[h], n(%)			
N	352	353	705
I	132 (37.5%)	132 (37.4%)	264 (37.4%)
II	203 (57.7%)	197 (55.8%)	400 (56.7%)
III	17 (4.8%)	24 (6.8%)	41 (5.8%)
Time from MM diagnosis to randomization (months)			
N	354	355	709
Mean (SD)	3.00 (11.414)	2.19 (4.459)	2.59 (8.664)
Median	1.12	1.18	1.15
Range	(0.1; 184.6)	(0.0; 46.5)	(0.0; 184.6)
Number of lytic bone lesions, n (%)			
N	354	355	709
None	114 (32.2%)	102 (28.7%)	216 (30.5%)
1-3	75 (21.2%)	84 (23.7%)	159 (22.4%)
4-10	74 (20.9%)	87 (24.5%)	161 (22.7%)
More than 10	91 (25.7%)	82 (23.1%)	173 (24.4%)
Presence of diffuse myeloma-related osteopenia, n (%)			
N	349	354	703
Yes	76 (21.8%)	91 (25.7%)	167 (23.8%)
No	273 (78.2%)	263 (74.3%)	536 (76.2%)
Number of extramedullary plasmacytomas, n (%)			
N	354	355	709
0	338 (95.5%)	340 (95.8%)	678 (95.6%)
≥1	16 (4.5%)	15 (4.2%)	31 (4.4%)
% Plasma cells, bone marrow biopsy/aspirate, n (%)			
N	354	353	707
<10	14 (4.0%)	14 (4.0%)	28 (4.0%)
10-30	132 (37.3%)	138 (39.1%)	270 (38.2%)
>30	208 (58.8%)	201 (56.9%)	409 (57.9%)
% Plasma cells, bone marrow biopsy, n (%)			
N	159	158	317
<10	4 (2.5%)	8 (5.1%)	12 (3.8%)
10-30	50 (31.4%)	48 (30.4%)	98 (30.9%)
>30	105 (66.0%)	102 (64.6%)	207 (65.3%)
% Plasma cells, bone marrow aspirate, n (%)			
N	322	333	655
<10	28 (8.7%)	32 (9.6%)	60 (9.2%)
10-30	144 (44.7%)	148 (44.4%)	292 (44.6%)
>30	150 (46.6%)	153 (45.9%)	303 (46.3%)
Cytogenetic risk[i], n (%)			
N	354	355	709
Standard Risk	266 (75.1%)	264 (74.4%)	530 (74.8%)
High Risk[j]	78 (22.0%)	76 (21.4%)	154 (21.7%)
del(17p)	34 (9.6%)	36 (10.1%)	70 (9.9%)
t(4;14)	38 (10.7%)	33 (9.3%)	71 (10.0%)
t(14;16)	14 (4.0%)	11 (3.1%)	25 (3.5%)
Indeterminate	10 (2.8%)	15 (4.2%)	25 (3.5%)

Key: VRd = bortezomib (VELCADE) + lenalidomide + dexamethasone; D-VRd = daratumumab + bortezomib (VELCADE) + lenalidomide + dexamethasone; ECG = electrocardiogram; FLC = serum free light chain; ISS = International Staging System; MM = multiple myeloma; NE=not evaluable.
[a] Includes subjects without a positive immunofixation but with evidence of free light chain kappa by FLC testing.
[b] Includes subjects without a positive immunofixation but with evidence of free light chain lambda by FLC testing.
[c] Includes subjects without measurable disease in serum and urine.
[d] Includes subjects with IgD, IgM, IgE and biclonal.
[e] One subject with no evaluable measurable disease.
[f] At least one of the calcium, renal, anemia, bone (CRAB) criteria
[g] ISS staging is derived based on the combination of serum β2-microglobulin and albumin.
[h] Determination is based on three factors: International Staging System (ISS); presence of chromosomal abnormalities of t(4; 14), t(14; 16), or del17p by FISH/Karyotype testing and serum lactate dehydrogenase (LDH) at baseline.
[i] Cytogenetic risk is based on FISH.
[j] Subject may have more than one high-risk abnormality [del17p, t(4;14) or t(14;16)].
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group with available data as denominator.

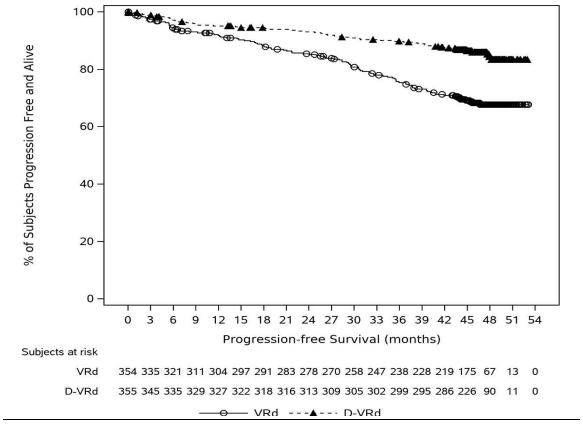
3) 유효성 결과

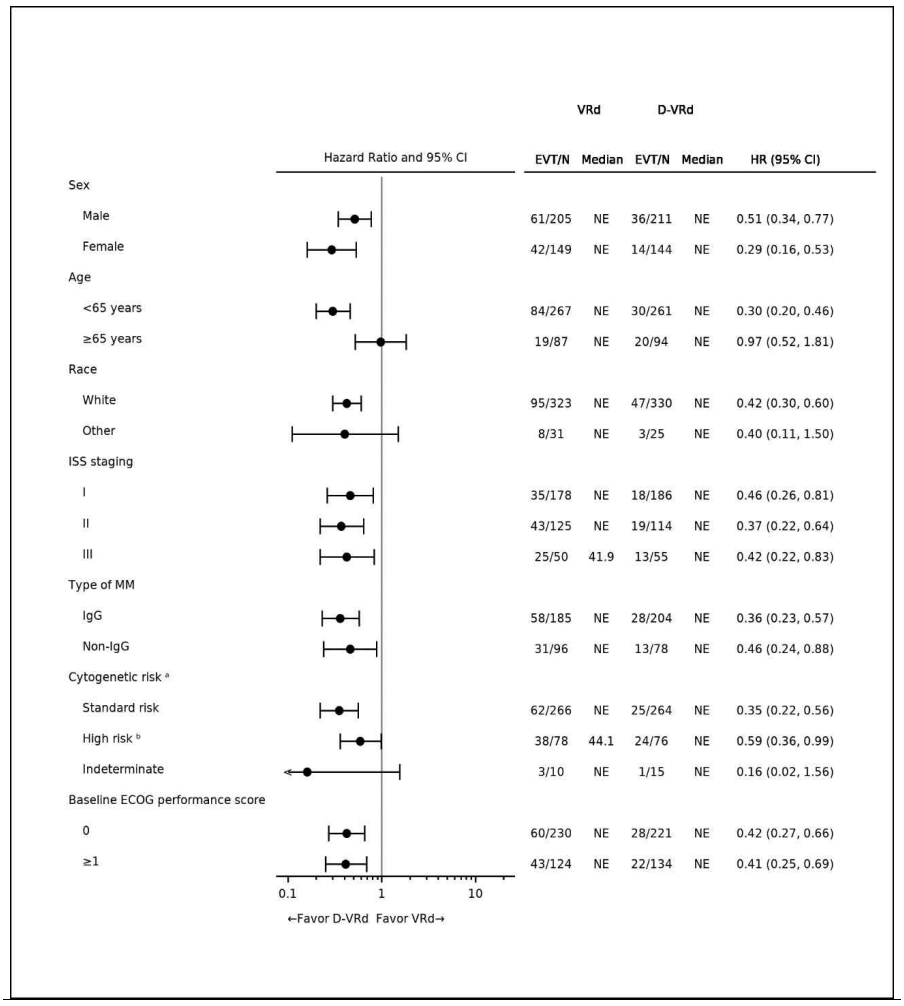
(1) 무진행생존(PFS)

전체 중앙값 47.51 개월 동안 추적관찰 시 총 153 건의 PFS 사건(D-VRd: 50; VRd: 103)이 관찰되었다 . 다라투무맙을 VRd 에 추가한 결과, PFS 는 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 개선을 보였고 질병 진행 또는 사망 위험이 VRd 단독요법 대비 58% 감소했다 (HR=0.42; 95% CI: 0.30, 0.59; 양측 p<0.0001, D-VRd 치료군에 유리하게 사전 지정된 중지 경계인 p=0.0126 을 넘었음.

어느 치료군에서도 PFS 중앙값에 도달하지 못했다(48 개월 PFS 비율: D-VRd: 84.3%; VRd: 67.7%).

Figure 2: Kaplan-Meier Plot for Progression-free Survival Based on Computerized Algorithm; Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414MMY3014)





• 하위군 분석

PFS 유익성은 사전 지정된 하위군(ISS 병기, 세포유전학적 위험, 베이스라인 ECOG 수행능력 점수)에서 대체로 일치했으며, ≥65 세 하위군을 제외하고 D-VRd 치료군 시험대상자에서 VRd 치료군 시험대상자에 비해 더 큰 개선을 보였다 (HR=0.97[95% CI: 0.52, 1.81, Figure 3).

• 유지요법과 PFS 관계분석

유지요법을 투여받은 620 명의 시험대상자에서 총 105 건의 PFS 사건(D-VRd: 31; VRd: 74)이 관찰되었다(Table 3 및 Figure 5 참조). 유지요법 단계 전에 질병 진행, 사망 또는 중단한 시험대상자를 포함한 일차 PFS 결과(HR=0.42; 95% CI: 0.30, 0.59; 양측 p<0.0001)와 비교하여 이러한 분석에서는 실제로 D- R 또는 R 유지요법을 투여받은 시험대상자 중에서 D-VRd 와 VRd 사이 PFS 에 대해 더 유의한 차이가 나타났다(HR=0.35; 95% CI: 0.23, 0.53; 양측 p<0.0001). 따라서 이러한 랜드마크 분석 결과는 PFS 측면에서 R 유지요법 대비 D-R 유지요법의 유익성을 뒷받침한다.

(2) 전체 CR 비율

다라투무맙을 VRd 에 추가한 결과, 전체 CR 이상 비율은 VRd 단독요법 대비 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의하게 개선되었으며, D-VRd 에 유리한 17.8%의 절대 증가를 보였다(D-VRd: 87.9%; VRd: 70.1%; 오즈비=3.13, 95% CI: [2.11, 4.65]; 양측 p<0.0001)

모든 사전 지정된 분석에서는 연령, ISS 병기, 세포유전학적 위험을 기준으로 한 임상 관련 하위군을 포함하고 사전 지정된 하위군 전반에 걸쳐 VRd 에 비해 D-VRd 치료가 더 유리하게 나타났다.

시험자 평가에 따른 전체 CR 이상 비율에서 일관된 결과가 관찰되었다.

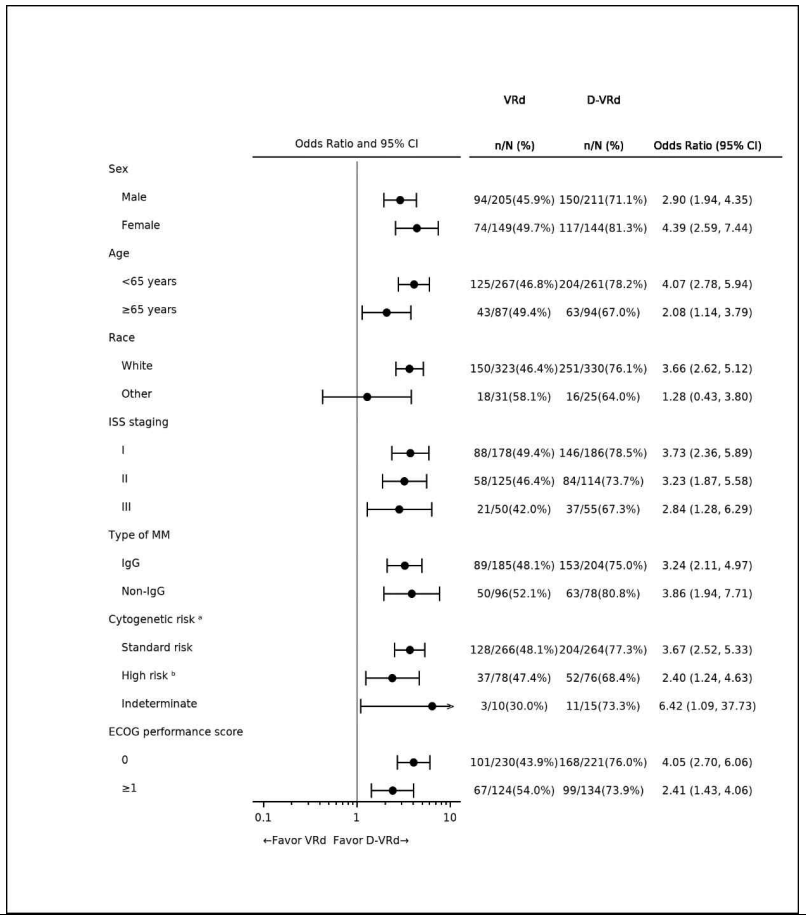
컴퓨터 알고리즘과 시험자 평가 간에 전체 CR 이상의 반응에 대한 일치 수준을 확인하기 위한 분석이 수행되었다. 두 접근법 간에 높은 수준의 일치도가 입증되었다.

(3) 전체 MRD 음성 비율

MRD 음성을 달성한 시험대상자 비율은 D-VRd 치료군에서 VRd 치료군에 비해 더 높았으며(D-VRd: 75.2; VRd: 47.5%; 오즈비=3.4; 95% CI: 2.47, 4.69; 양측 p<0.0001), D-VRd 치료에 유리한 27.7%의 절대 증가를 보였다.

전체 MRD 음성의 하위군 분석은 Figure 7 에 요약되어 있다. 연령, ISS 병기, 세포유전학적 위험, 베이스라인 ECOG 점수를 기준으로 한 임상 관련 하위군을 포함하여 모든 사전 지정된 하위군 분석에서 VRd 에 비해 D-VRd 치료가 더 유리하게 나타났다.

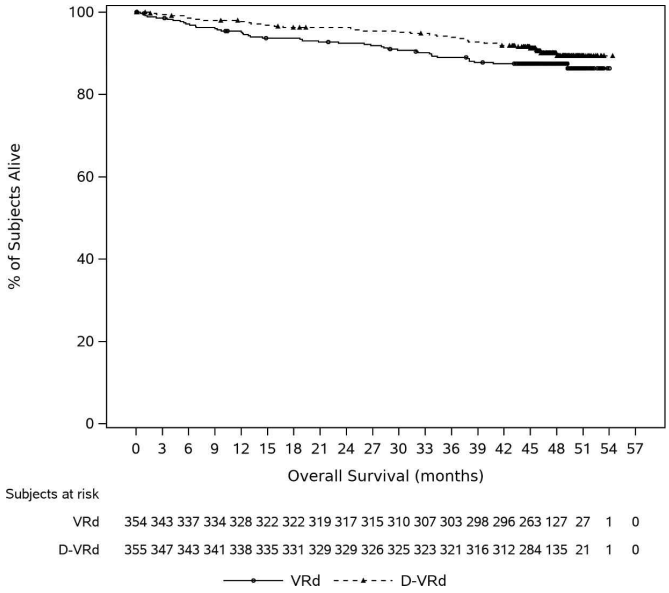
Figure 7: Forest Plot of Subgroup Analysis on Overall MRD Negativity Rate by NGS at or below 10-5 in Participants with CR or Better; Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414MMY3014)



(4) 전체생존

총 78 건의 사망 발생 시(D-VRd: 34; VRd: 44), 어느 치료군에서도 OS 중앙값에 도달하지 못했다. 이 분석에서는 D-VRd 에 대해 유익한 치료 효과 경향을 보였으며 추정 HR 은 0.73 이었다(95% CI: [0.47, 1.14]).

Figure 8: Kaplan-Meier Plot for Overall Survival; Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414MMY3014)



(5) 기타 이차 분석

① 공고요법 후 MRD 음성 비율

공고요법 후 MRD 음성을 달성한 시험대상자 비율은 D-VRd 치료군에서 VRd 치료군에 비해 더 높았으며, D-VRd 치료에 유리한 25%의 절대 증가를 보였다.

마찬가지로, 임상 반응에 관계없이 공고요법 후 MRD 음성을 달성한 시험대상자 비율은 D- VRd 치료군에서 VRd 치료군에 비해 더 높았으며, VRd 대비 D-VRd 치료에 유리한 24.1%의 절대 차이를 보였다.

② 전체 반응률, VGPR 이상, CR 이상 비율, sCR 비율(치료 단계별 및 전체)

전반적으로 치료 단계별 및 전체 모든 반응 범주(예: ORR, VGPR 이상, CR 이상 비율, sCR)에서 VRd 대비 D-VRd 치료군에서 개선이 관찰되었으며, 여기에는 VGPR 이상 비율(D-VRd: 95.2%; VRd: 89.3%; 오즈비=2.40, 95% CI: 1.33, 4.35; 명목 양측 p=0.0029) 및 sCR 비율(D-VRd: 69.3%; VRd: 44.6%; 오즈비=2.83, 95% CI: 2.08, 3.86; 양측 명목 p<0.0001)에서 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의한 차이가 포함되었다.

유도요법 종료 시 ORR 및 VGPR 이상 비율(Table 4), ASCT 종료 시 ORR, VGPR 이상, CR 이상 비율(Table 5), 공고요법 종료 시 VGPR 이상, CR 이상, sCR 비율(Table 6)에 대해 VRd 치료군 대비 D-VRd 치료군에서 개선이 관찰되었다. 유지요법 동안 나타난 반응에는 ORR, VGPR 이상, CR 이상, sCR 비율의 전반적인 개선에서 관찰된 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의한 차이가 반영된다.

③ 다음 차수 요법에서의 무진행 생존

CCO 당시 PFS2 자료는 아직 성숙하지 않았다. 후속 항골수종 요법을 투여받은 시험대상자는 D-VRd 치료군(33 명[9.4%])에서 VRd 치료군(93 명[26.8%])에 비해 더 적었다.

총 42 명(11.8%)의 D-VRd 치료군 시험대상자 및 58 명(16.4%)의 VRd 치료군 시험대상자가 PFS2 사건을 경험했다.

PFS2 분석에 따르면, D-VRd 를 투여받은 시험대상자에서 결과 개선의 경향이 나타났다(HR=0.68; CI 0.46, 1.01; 명목 p=0.0529) (Figure 9).

④ ≥65 세 하위군에서의 주요 유효성 결과

≥65 세 시험대상자 하위군에서 관찰된 HR 0.97 을 조사하기 위해 추가 분석을 수행했다. ≥65 세 시험대상자 하위군은 총 709 명의 시험대상자 중 181 명(D-VRd: 94 명; VRd: 87 명)으로, 일차 분석에서 시험 집단의 약 25%를 차지했다. 표본 크기가 작고(181 명) 사건 수가 적었기 때문에(39 건) 이 하위군에 대한 HR 추정치의 신뢰구간이 넓으므로 결과를 신중하게 해석해야 한다.

≥65 세 하위군에서 세포유전학적 고위험 범주의 불균형이 존재했으며(D-VRd 25.5% vs VRD 19.5%), 이는 이러한 특정 연령 하위군에서 관찰된 위험비에 영향을 미쳤을 수 있다. 세포유전학적 위험과 ISS 병기에 따라 층화된 사후 분석에서는 ≥65 세 하위군의 PFS 에서 HR 이 0.74 로 개선을 나타냈다(95% CI: 0.39, 1.43).

D-VRd 치료군에서는 연속 2 회 이상 누락된 질병 평가에 대해 중도절단된 PFS 사건이 없었던 반면 VRd 치료군에서는 3 건이 있었으므로, 표본 크기가 작고 사건 수가 적다는 점을 감안할 때 결과가 VRd 치료군에 유리하게 편향되었다. 이러한 사건의 중도절단 없이 세포유전학적 위험과 ISS 병기에 따라 층화된 사후 분석 결과 HR 은 0.67 이었다(95% CI: 0.36, 1.26).

단계별 모델 선택 절차를 통해 확인된 베이스라인 공변량(즉, 세포유전학적 위험, ISS 병기, 성별, 베이스라인 ECOG 수행능력 점수)의 불균형을 보정하는 다변량 Cox 모델을 사용하여 추가 사후 분석을 수행했다. 이러한 분석은 또한 ≥65 세 하위군 집단에서 D-VRd 치료 시 PFS 의 HR 개선을 나타냈다(Table 7).

Table 7: Progression-free Survival Analyses for the ≥65 years Subgroup

Progression-free survival (PFS)	**Age ≥65 years**	
	D-VRd (n=94)	**VRd (n=87)**
	Hazard ratio (95% CI)	
Univariate analysis [a] Primary censoring rules Not censored the events after 2 missing consecutive disease evaluation	0.97 (0.52, 1.81) 0.83 (0.45, 1.52)	
Stratified by cytogenetic risk and ISS staging [b] Primary censoring rules Not censored the events after 2 missing consecutive disease evaluations	0.74 (0.39, 1.43) 0.67 (0.36, 1.26)	
Multivariate Analysis (cytogenetic risk, ISS staging, sex and baseline ECOG performance score) [c] Primary censoring rules Not censored the events after 2 missing consecutive disease evaluations	0.80 (0.41, 1.54) 0.72 (0.38, 1.36)	

≥65 세 하위군에서 이차 평가변수인 전체 CR 이상 비율, 10^{-5} 에서의 전체 MRD 음성 비율, 지속적 MRD 음성 비율의 결과는 D-VRd 의 강력한 치료 효과를 입증했다:

- CR 이상을 달성한 시험대상자 비율은 D-VRd 치료군에서 VRd 치료군에 비해 더 높았다 (D-VRd 81.9%; VRd 71.3%; 오즈비 1.83)

- MRD 음성을 달성한 시험대상자 비율은 D-VRd 치료군에서 VRd 치료군에 비해 더 높았다 (D-VRd: 67.0%; VRd: 49.4%; 오즈비 2.08)

또한 다른 다라투무맙 임상시험에서는 Figure 11 에 제시된 바와 같이 이 현상이 많은 여러 시험 집단(새로 진단된 또는 재발성/불응성, 이식 적합 또는 부적합)에서 관찰되지 않았다. 실제로 이식 상황에서 가장 관련성이 높은 두 시험의 경우, GRIFFIN 시험에서는 표본 크기가 작았지만 이 연령 하위군의 HR 이 0.29 였던 반면 ITT 의 HR 은 0.45 였다.

4) 안전성 결과

(1) 노출정도

D-VRd 치료군 시험대상자의 치료 기간 중앙값(45.7 개월)은 VRd 치료군(42.2 개월)에 비해 더 길었다. 투여받은 치료 주기 수 중앙값은 D-VRd 치료군에서 43 및 VRd 치료군에서 38 이었다.

상대적 용량 강도의 중앙값은 다라투무맙 SC 의 경우 100%였다. 레날리도마이드의 상대적 용량 강도 중앙값은 VRd 치료군에서 D-VRd 치료군에 비해 더 높았다.

보르테조밉 및 덱사메타손에 대한 상대적 용량 강도 중앙값은 D-VRd 및 VRd 치료군 간에 유사했다.

CCO 당시, D-VRd 치료군에서 최소 24 개월의 유지요법을 투여받은 207 명(59.0%)의 시험대상자는 임상시험계획서에 따라 CR 이상을 달성하고 최소 12 개월 동안 지속적 MRD 음성을 보인 후 다라투무맙을 중단했다.

(2) 이상사례

D-VRd 의 AE 프로파일은 다라투무맙 및 VRd 의 알려진 안전성 프로파일과 일치했다. TEAE 는 아래 및 Table 8 에 요약된 바와 같이 이러한 NDMM 시험대상자 집단에서 임상적으로 관리 가능했다.

- TEAE 의 전체 발생률은 두 치료군에서 모두 유사했다(D-VRd: 99.4%; VRd: 99.1%).
- 3 또는 4 등급 TEAE 의 전체 발생률은 D-VRd 치료군에서 VRd 치료군에 비해 더 높았다(D-VRd: 91.5%; VRd: 85.6%; Table 12). 최대 독성 등급은 Table 8 에 제시된다.
- 치료 후 발생한 SAE 발생률은 D-VRd 치료군에서 VRd 치료군에 비해 더 높았다(D-VRd: 57.0%; VRd: 49.3%).
- 사망(5 등급)의 결과를 동반한 TEAE 의 발생률은 두 치료군에서 모두 낮고 유사했다(D-VRd: 3.7%; VRd: 4.6%).
- 모든 시험 치료 중단을 초래한 TEAE 의 발생률은 D-VRd 치료군에서 VRd 치료군에 비해 더 낮았다 (D-VRd: 8.8%; VRd: 21.3%).

Table 8: Overview of Treatment-emergent Adverse Events; Safety Analysis Set (Study MMY3014)

	VRd	D-VRd
Analysis set: safety	347	351
Any TEAE	344 (99.1%)	349 (99.4%)

At least one related[a]	332 (95.7%)	347 (98.9%)
Maximum toxicity grade		
Grade 1	4 (1.2%)	2 (0.6%)
Grade 2	42 (12.1%)	24 (6.8%)
Grade 3	199 (57.3%)	193 (55.0%)
Grade 4	83 (23.9%)	117 (33.3%)
Grade 5	16 (4.6%)	13 (3.7%)
Any serious TEAE	171 (49.3%)	200 (57.0%)
At least one related[a]	65 (18.7%)	103 (29.3%)
TEAE leading to discontinuation of study treatment[b]	74 (21.3%)	31 (8.8%)
COVID-19	1 (0.3%)	1 (0.3%)
	VRd	D-VRd
TEAE leading to discontinuation of daratumumab[c]	0	34 (9.7%)
At least one related to daratumumab	0	13 (3.7%)
TEAE leading to discontinuation of bortezomib[c]	41 (11.8%)	43 (12.3%)
At least one related to bortezomib	27 (7.8%)	36 (10.3%)
TEAE leading to discontinuation of lenalidomide[c]	81 (23.3%)	95 (27.1%)
At least one related to lenalidomide	52 (15.0%)	64 (18.2%)
TEAE leading to discontinuation of dexamethasone[c]	22 (6.3%)	17 (4.8%)
At least one related to dexamethasone	9 (2.6%)	10 (2.8%)
TEAE with outcome of death	16 (4.6%)	13 (3.7%)
At least one related[a]	4 (1.2%)	3 (0.9%)
Death due to COVID-19	1 (0.3%)	4 (1.1%)
TEAE of COVID-19	87 (25.1%)	133 (37.9%)
Serious TEAE of COVID-19	10 (2.9%)	23 (6.6%)

Key: VRd = bortezomib (VELCADE) + lenalidomide + dexamethasone; D-VRd = daratumumab + bortezomib (VELCADE) + lenalidomide + dexamethasone.
Key: TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] TEAEs related to at least 1 of the 4 study treatments: daratumumab, bortezomib, lenalidomide and dexamethasone.
[b] Includes those subjects indicated as having discontinued treatment due to an adverse event on the end of treatment CRF page.
[c] Includes those subjects indicated as having discontinued specific study treatment due to an adverse event on the adverse event CRF page.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events. Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominator.

Source: Mod5.3.5.1/MMY3014 primary CSR/Tab21.

(3) 흔하게 발생한 이상사례

TEAE 의 전체 발생률은 두 치료군에서 모두 유사했다(D-VRd: 99.4%; VRd: 99.1%). 가장 흔한 TEAE(어느 치료군이든 ≥10%)는 Table 11 에 제시된다. 어느 치료군이든 ≥10% 빈도로 발생하고 D-VRd 치료군에서 VRd 치료군에 비해 ≥5% 더 높은 빈도로 발생한 TEAE 는 다음과 같았다:

- 호중구감소증(D-VRd: 69.2%; VRd: 58.8%)
- 설사(D-VRd: 61.0%; VRd: 54.2%)
- 혈소판감소증(D-VRd: 48.4%; VRd: 34.3%)
- COVID-19(D-VRd: 35.0%; VRd: 23.9%)
- 상기도 감염(D-VRd: 31.6%; VRd: 25.1%)
- 불면(D-VRd: 27.1%; VRd: 17.6%)

- 기침(D-VRd: 24.2%; VRd: 14.7%)
- 기관지염(D-VRd: 19.4%; VRd: 11.2%)
- 폐렴(D-VRd: 18.2%; VRd: 11.0%)
- 비인두염(D-VRd: 16.5%; VRd: 11.2%)

Table 11: Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (at Least 10% in Either VRd or D-VRd); Safety Analysis Set (Study MMY3014)

	VRd	D-VRd
Analysis set: safety	347	351
Total number of subjects with TEAE	344 (99.1%)	349 (99.4%)
MedDRA System Organ Class / Preferred Term		
Infections and infestations	266 (76.7%)	305 (86.9%)
COVID-19	83 (23.9%)	123 (35.0%)
Upper respiratory tract infection	87 (25.1%)	111 (31.6%)
Bronchitis	39 (11.2%)	68 (19.4%)
Pneumonia	38 (11.0%)	64 (18.2%)
Nasopharyngitis	39 (11.2%)	58 (16.5%)
Blood and lymphatic system disorders	254 (73.2%)	292 (83.2%)
Neutropenia	204 (58.8%)	243 (69.2%)
Thrombocytopenia	119 (34.3%)	170 (48.4%)
Anaemia	72 (20.7%)	78 (22.2%)
Febrile neutropenia	38 (11.0%)	34 (9.7%)
Gastrointestinal disorders	268 (77.2%)	287 (81.8%)
Diarrhoea	188 (54.2%)	214 (61.0%)
Constipation	118 (34.0%)	119 (33.9%)
Nausea	58 (16.7%)	71 (20.2%)
Vomiting	28 (8.1%)	38 (10.8%)
Abdominal pain	37 (10.7%)	31 (8.8%)
General disorders and administration site conditions	255 (73.5%)	265 (75.5%)
Pyrexia	109 (31.4%)	111 (31.6%)
Asthenia	89 (25.6%)	94 (26.8%)
Fatigue	92 (26.5%)	84 (23.9%)
Oedema peripheral	74 (21.3%)	72 (20.5%)
Influenza like illness	33 (9.5%)	39 (11.1%)
Nervous system disorders	253 (72.9%)	262 (74.6%)
Peripheral sensory neuropathy	179 (51.6%)	188 (53.6%)
Paraesthesia	42 (12.1%)	46 (13.1%)
Headache	37 (10.7%)	31 (8.8%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	197 (56.8%)	215 (61.3%)
Back pain	66 (19.0%)	80 (22.8%)
Muscle spasms	56 (16.1%)	67 (19.1%)
Arthralgia	69 (19.9%)	62 (17.7%)
Pain in extremity	38 (11.0%)	40 (11.4%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	179 (51.6%)	189 (53.8%)
Rash	94 (27.1%)	82 (23.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	132 (38.0%)	171 (48.7%)
Cough	51 (14.7%)	85 (24.2%)
Dyspnoea	24 (6.9%)	37 (10.5%)
Metabolism and nutrition disorders	119 (34.3%)	141 (40.2%)
Hypokalaemia	44 (12.7%)	51 (14.5%)
Psychiatric disorders	106 (30.5%)	132 (37.6%)
Insomnia	61 (17.6%)	95 (27.1%)
Investigations	104 (30.0%)	111 (31.6%)

	VRd	D-VRd
Alanine aminotransferase increased	51 (14.7%)	57 (16.2%)
Vascular disorders	87 (25.1%)	100 (28.5%)
Eye disorders	63 (18.2%)	70 (19.9%)

Injury, poisoning and procedural complications	58 (16.7%)	69 (19.7%)
Cardiac disorders	35 (10.1%)	60 (17.1%)
Renal and urinary disorders	41 (11.8%)	57 (16.2%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	33 (9.5%)	47 (13.4%)
Hepatobiliary disorders	34 (9.8%)	39 (11.1%)
Ear and labyrinth disorders	29 (8.4%)	37 (10.5%)

Key: VRd = bortezomib (VELCADE) + lenalidomide + dexamethasone; D-VRd = daratumumab + bortezomib (VELCADE) + lenalidomide + dexamethasone.
Key: TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominator.
Note: Adverse events are coded using MedDRA version 26.0.

Source: Mod5.3.5.1/MMY3014 primary CSR/Tab22.

(4) 3, 4등급 이상사례

3 또는 4 등급 TEAE 의 전체 발생률은 D-VRd 치료군에서 VRd 치료군에 비해 더 높았다(D-VRd: 91.5%; VRd: 85.6%; Table 12).

어느 치료군에서든 발생하고 D-VRd 치료군에서 VRd 치료군에 비해 ≥5% 더 높은 빈도로 발생한 가장 흔한 3 또는 4 등급 TEAE 는 호중구감소증(D-VRd: 62.1%; VRd: 51.0%) 및 혈소판감소증(D-VRd: 29.1%; VRd: 17.3%)이었다. VRd 치료군에서 D-VRd 치료군에 비해 ≥5% 더 높은 빈도로 발생한 3 또는 4 등급 TEAE 는 없었다.

Table 12: Treatment-emergent Grade 3 or 4 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (at Least 5% in Either VRd or D-VRd); Safety Analysis Set (Study MMY3014)

	VRd	D-VRd
Analysis set: safety	347	351
Total number of subjects with Grade 3 or 4 TEAE	297 (85.6%)	321 (91.5%)
MedDRA System Organ Class / Preferred Term		
Blood and lymphatic system disorders	213 (61.4%)	261 (74.4%)
Neutropenia	177 (51.0%)	218 (62.1%)
Thrombocytopenia	60 (17.3%)	102 (29.1%)
Febrile neutropenia	35 (10.1%)	33 (9.4%)
Anaemia	22 (6.3%)	21 (6.0%)
Infections and infestations	95 (27.4%)	124 (35.3%)
Pneumonia	21 (6.1%)	37 (10.5%)
Gastrointestinal disorders	68 (19.6%)	82 (23.4%)
Diarrhoea	27 (7.8%)	37 (10.5%)
Stomatitis	20 (5.8%)	21 (6.0%)
Nervous system disorders	35 (10.1%)	46 (13.1%)
General disorders and administration site conditions	41 (11.8%)	41 (11.7%)
Fatigue	18 (5.2%)	10 (2.8%)
Investigations	32 (9.2%)	30 (8.5%)
Alanine aminotransferase increased	18 (5.2%)	18 (5.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	20 (5.8%)	27 (7.7%)
Metabolism and nutrition disorders	32 (9.2%)	26 (7.4%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	27 (7.8%)	25 (7.1%)
Vascular disorders	19 (5.5%)	24 (6.8%)
Cardiac disorders	9 (2.6%)	23 (6.6%)
Hepatobiliary disorders	11 (3.2%)	21 (6.0%)
Psychiatric disorders	19 (5.5%)	21 (6.0%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	13 (3.7%)	18 (5.1%)

Musculoskeletal and connective tissue disorders	19 (5.5%)	14 (4.0%)

Key: VRd = bortezomib (VELCADE) + lenalidomide + dexamethasone; D-VRd = daratumumab + bortezomib (VELCADE) + lenalidomide + dexamethasone.
Key: TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominator.
Note: Adverse events are coded using MedDRA version 26.0.

Source: Mod5.3.5.1/MMY3014 primary CSR/Tab24.

3 또는 4 등급 TEAE 의 전체 발생률은 유도 및 공고요법 동안 D-VRd 치료군에서 VRd 치료군에 비해 더 높았으며 유지요법 동안 두 치료군에서 유사했다.

(5) 사망

CCO(2023 년 8 월 1 일) 당시 안전성 분석군에 속한 D-VRd 치료군 시험대상자 총 34 명(9.7%) 및 VRd 치료군 시험대상자 43 명(12.4%)이 사망했다(Table 20). VRd 치료군에서 추가 1 명의 시험대상자가 시험 치료를 투여받기 전에 사망했으므로 안전성 분석군에 포함되지 않았지만, OS 분석에 사용된 ITT 분석군에는 포함되었다. 주요 사망 원인은 질병 진행(D- VRd: 4.6%; VRd: 5.5%) 또는 AE(D-VRd: 4.3%; VRd: 5.5%)였다. 후자에는 COVID-19 AE 로 인한 5 건의 사망이 포함되었다(D-VRd: 4[1.1%]; VRd: 1[0.3%]). 또한 VRd 치료군에서 COVID-19 로 인한 2 건의 사망은 기타 원인 하에 분류되었는데, 이 사례는 TEAE 보고 기간 이후에 발생했기 때문이다. Table 20 에 제시된 AE 로 인한 총 34 건의 사망 중 29 건은 TEAE 에 기인했으며(Table 21 에 제시됨), 5 건은 TEAE 보고 기간 이후에 발생하여 TEAE 로 분류되지 않은 중대한 사례에 기인했다.

시험 치료의 마지막 투여 후 30 일 이내에 사망한 시험대상자 비율은 D-VRd 치료군에서 VRd 치료군에 비해 더 낮았다(D-VRd: 2.6%; VRd: 4.0%; Table 20).

조기 사망(첫 치료 후 60 일 이내 발생)은 D-VRd 치료군 시험대상자 1 명(0.3%) 및 VRd 치료군 시험대상자 4 명(1.2%)에서 보고되었다. 5 건의 조기 사망의 주요 원인은 모두 AE 였다(Table 20).

사망(독성 5 등급) 결과를 동반한 TEAE 를 경험한 시험대상자 비율은 두 치료군에서 모두 낮고 유사했다(D-VRd: 3.7%; VRd: 4.6%). ≥2 명의 시험대상자에서 보고된 사망 결과를 동반한 TEAE 는 D-VRd 치료군에서 COVID-19, COVID-19 폐렴, 패혈증(각각 2 명[0.6%]), VRd 치료군에서 패혈증 및 패혈성 쇼크(각각 3 명[0.9%]), 심정지 및 심근경색(각각 2 명[0.6%])이었다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

<GRIFFIN>

1) 디자인 및 시험 모집단

GRIFFIN 은 미국 내 ASCT 에 적합한 18~70 세 사이의 NDMM 대상자를 대상으로 한 2 상, 무작위배정, 공개, 활성약 대조, 다기관 시험이었다. 시험은 세 단계로 구성되었다: 1) 스크리닝 단계, 2) 유도/공고/유지(투여 단계; 4 주기의 유도 요법 후 ASCT, 그 다음엔 2 주기의 공고 요법 후 24 개월 동안 또는 PD 또는 수용할 수 없는 독성 발생 시점까지 유지 치료), 3) 추적 관찰 단계.

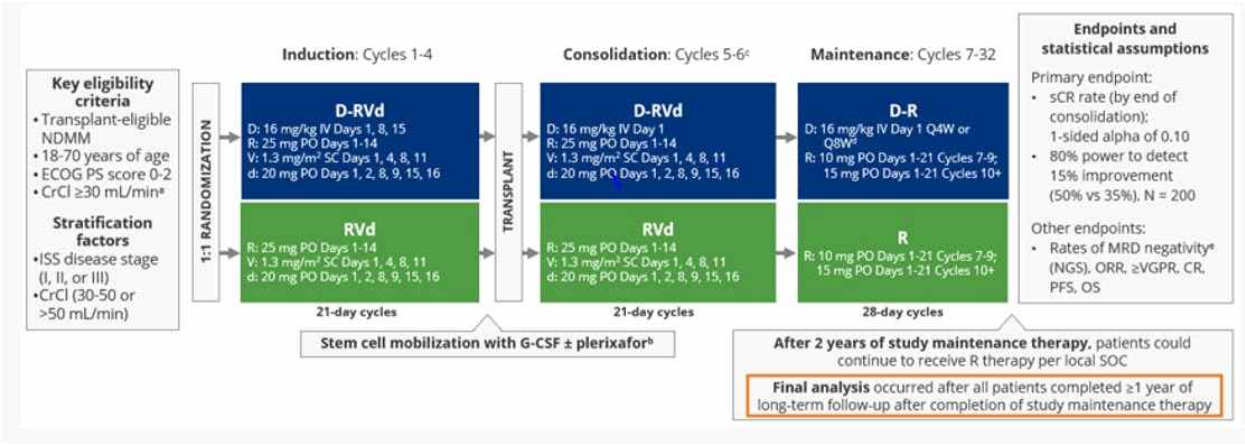
적합한 대상자는 두 투여군 중 하나에 무작위 배정되었다:

◆ D-VRd: 유도 및 공고 요법 후 레날리도마이드 및 다라투무맙 IV 유지 치료를 시행하는 D-VRd, 임상시험 변경계획서 4 이후에는 시험자의 재량에 따라 유지 치료 중 모든 주기의 제 1 일에 다라투무맙 SC 로 전환하는 옵션 포함

◆ VRd: 유도 및 공고 요법 후 레날리도마이드 유지 치료를 시행하는 VRd

일차 평가변수는 2016 년 IMWG 기준을 사용하여 검증된 컴퓨터 알고리즘에 따라 파악한, ASCT 후 공고 치료 종료 시까지 sCR 을 달성한 대상자의 비율이었다. 대상자는 ISS(1 기, 2 기 또는 3 기) 및 베이스라인 CrCl(30~50mL/min 또는 >50mL/min)에 따라 층화되었다.

Figure 12: GRIFFIN Study Design



Key: ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group performance status; CrCl=creatinine clearance; IV=intravenous; PO=oral; SC=subcutaneous; G- CSF=granulocyte colony-stimulating factor; D-R=daratumumab plus lenalidomide; Q4W=every 4 weeks; Q8W=every 8 weeks; NGS=next-generation sequencing; ORR=overall response rate; VGPR=very good partial response; CR=complete response; PFS=progression-free survival; PFS2=PFS on next subsequent line of therapy; OS=overall survival.

aLenalidomide dose adjustments were made for patients with CrCl ≤50 mL/min. bCyclophosphamide-based mobilization was permitted if unsuccessful. cConsolidation was initiated 60 to 100 days post-transplant.

dProtocol amendment 2 allowed for the option to dose DARA Q4W based on pharmacokinetic results from study SMM2001 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02316106).

eTo measure MRD negativity at a minimum threshold of 10-5, bone marrow aspirates were collected at first evidence of suspected CR or sCR (including patients with

≥VGPR and suspected DARA interference), after induction but before stem cell collection, at the post-transplant consolidation disease evaluation, and at 12 months and 24 months (±3 weeks) of maintenance therapy.

인구통계학 및 베이스라인 특성은 투여군 간에 균형을 이루었다. 대부분의 대상자는 남성(57.0%)과 백인(78.2%)이었으며, 대상자의 15.5%는 흑인 또는 아프리카계 미국인이었다. 연령 중앙값은 60 세(범위, 29~70 세)였다.

D-VRd 및 VRd 치료군 모두에서 대다수의 시험대상자는 IgG 다발골수종(D-VRd: 58.0%; VRd: 55.0%) 및 혈청으로만 측정 가능한 질병(D-VRd: 51.0% 시험대상자; VRd: 58.3% 시험대상자)을 가지고 있었다. 시험대상자의 약 절반(D-VRd: 47.1% 시험대상자; VRd: 48.5% 시험대상자)이 ISS 1 기 질병을 가지고 있었다. del(17p), t(4;14), t(14;16) 중 하나로 정의된 고위험 세포유전학적 이상은 두 치료군에서 모두 균형적이었다(D-VRd: 16.3%; VRd: 14.4%).

2) 유효성

(1) sCR

일차 분석 시점에(CCO 2019 년 1 월 25 일) 196 명의 반응-평가 가능 시험대상자(D-VRd: 99 명 및 VRd: 97 명)에서 ASCT 후 공고요법 단계 종료 시까지의 sCR 비율은 D-VRd 치료군(42.4%)에서 VRd 치료군(32.0%)에 비해 더 높았으며(오즈비[D-VRd vs VRd] 1.57, 95% CI: 0.87, 2.82; 양측 p-값=0.1359; 단측 p-값=0.068 과 동등함) 이는 사전 설정된 단측 알파 수준 0.1 에서 통계적으로 유의했다(Table 9).

(2) 무진행생존

컴퓨터 알고리즘에 따라 PFS 중앙값은 어느 한 투여군에서도 도달하지 못했다. HR(D-VRd vs VRd)은 0.45(95% CI: 0.21, 0.95; p=0.0324)였다. 예상되는 48 개월 PFS 발생률은 D-VRd 투여군에서 87.2%, VRd 투여군에서 70.0%였다. 이러한 주요 PFS 결과는 시험자 평가에 따른 결과와 일치했다. 마찬가지로, 민감도 분석은 일반적으로 주요 PFS 분석과 일치했다.

PFS 유익성은 연령, ISS 병기, 세포유전학적 위험, 베이스라인 ECOG 수행능력 점수 등 사전 명시된 하위군에서 대체로 일관되게 나타나, 연령 및 세포유전학적 위험 등 임상적으로 관련된 하위군을 포함해 D-VRd 투여군 대상자에서 VRd 투여군보다 더 큰 개선을 입증했다. 주목할 만한 점은 65 세 이상 하위군에서 HR 은 0.29 이었던 것에 비해 ITT 집단의 HR 은 0.45 였다.

(3) 미세잔존질환

유지 치료 종료 시까지 전체 MRD 음성률(민감도 임계값 10-5)과 CR 이상의 반응은 D-VRd 투여군에서 VRd 투여군에 비해 더 높았다(D-VRd: 61.5%; VRd: 27.2%). 유지 치료 종료 시까지의 오즈비는 4.20(95% CI: 2.34, 7.56; 명목 양측 p<0.0001으로 D-VRd 에 유리했다.

(4) 전체 생존

49.6 개월의 추적 관찰 중앙값 동안 어느 투여군에서도 OS 중앙값에 도달하지 못했으며, 사망 수는 D-VRd 투여군(7 건 [6.7%])과 VRd 투여군(7 건 [6.8%])에서 동일하게 보고되었다. HR 은 0.90(95% CI: 0.31, 2.56; 명목 양측 p=0.8408)이었다.

3) 안전성

TEAE 의 발생률은 다음과 같다:

- 전체 TEAE 는 D-VRd 투여군과 VRd 투여군 간에 동일했다(각각 100%).
- 전체 3 등급 또는 4 등급 TEAE 는 VRd 투여군에 비해 D-VRd 투여군에서 더 높았다(D- VRd: 85.9%; VRd: 79.4%).
- 투여 후 발생한 SAE 는 D-VRd 투여군에서 VRd 투여군에 비해 더 낮았다(D-VRd: 46.5%; VRd: 52.0%).
- TEAE 로 인한 중단은 D-VRd 와 VRd 투여군 간에 유사했다(D-VRd: 29.3%; VRd: 29.4%).

◆ 사망 결과를 초래한 TEAE 는 D-VRd 투여군과 VRd 투여군에서 낮고 동일했다(각각 1 명[1.0%]).

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

<PLEIADES>

PLEIADES 시험은 다음 4 가지 표준 다발골수종 치료 요법과 병용 투여한 다라투무맙 SC 의 유효성 및 안전성을 조사하기 위한 다기관, 라벨 공개, 제 2 상 시험이었다: 이식에 적합한 NDMM 시험대상자에서 VRd; 이식에 부적합한 NDMM 시험대상자에서 VMP; 재발성 또는 불응성 다발골수종 시험대상자에서 Rd 및 Kd. 첫 번째 시험대상자는 2018 년 5 월 2 일에 동의서에 서명했으며, D-VMP, D-Rd 및 D-VRd 코호트에서 일차 분석을 위한 데이터베이스의 일부로 기록된 마지막 시험대상자의 마지막 관찰은 2019 년 3 월 29 일이었다.

D-VRd 코호트에 선정되기 위한 진단 및 주요 기준은 다음과 같았다:

◆ ≥18 세(또는 법정 동의 연령이 시험이 진행되는 관할 지역에서 18 세보다 높은 경우에는 해당 법정 동의 연령).

◆ IMWG 진단 기준에 따라 진단된 다발골수종(Kumar 2016).

◆ IMWG 기준에 따른 NDMM 및 ASCT 적합/계획됨(Kumar 2016).

D-VRd 코호트 시험대상자는 21 일 주기로 최대 4 주기에 걸쳐 D-VRd 치료를 받았다. 치료는 제 1~3 주기 동안 매주 및 제 4 주기 제 1 일에 다라투무맙 SC 1800 mg 투여; 각 주기의 제 1, 4, 8, 11 일에 보르테조밉 SC 1.3 mg/m2 투여; 각 주기의 제 1~14 일에 레날리도마이드 25 mg 투여; 각 주기의 제 1, 2, 8, 9, 15, 16 일에 덱사메타손 PO 또는 IV 20 mg 투여로 구성되었다.

안전성 평가에는 AE 모니터링, 신체검사, ECG 모니터링, SC 주사 부위 평가, 임상 실험실 매개변수(혈액학 및 화학), 활력징후 측정, ECOG 수행능력 상태가 포함되었다. 독성 등급을 분류하는 데 NCI CTCAE 버전 4.03 이 사용되었다.

D-VRd 코호트의 모든 시험대상자가 TEAE 를 보고했다(Table 10). 3 또는 4 등급 TEAE 는 D-VRd 코호트 시험대상자의 58.2%에서 발생했다. 치료 후 발생한 SAE 는 D-VRd 코호트 시험대상자의 28.4%에서 보고되었으며, 단 1 명(1.5%)의 시험대상자만 사망을 초래한 5 등급 TEAE 를 경험했다. 시험 치료 중단을 초래한 TEAE 는 D-VRd 코호트의 시험대상자 1 명(1.5%)에서 보고되었다.

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

• 유효성

주요 유효성 평가변수에 대해 Table 8 에서 확인되었듯이, 시험 MMY3014 와 GRIFFIN 을 비교한 결과, 다라투무맙을 표준 치료 1 차 요법인 VRd 에 추가했을 때 일관되고 견고한 효과가 나타난다. ASCT 에 적합한 NDMM 대상자에서 다라투무맙 SC 와 VRd 를 병용해 치료한 결과, VRd 단독 투여와 비교하여 전체 PFS, 전체 CR 이상 발생률, 전체 MRD 음성률이 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의하게 개선되었다. 결과는 사전 명시된 모든 민감도 분석에 의해 뒷받침되었으며, 사전 명시된 하위군에서 일반적으로 일관되게 나타났다. 시험 MMY3014 와 GRIFFIN 시험의 경우, 유도 요법부터 공고 요법까지 그리고 전체적으로 유지 치료까지 시험의 전 단계에서 D-VRd 투여 시 VGPR 이상, CR 이상, sCR 발생률 등 반응 깊이가 개선되었다. 또한, MRD 로 측정한 반응 깊이 증가가 개선될수록, 공고 요법 종료 시점부터

유지 치료 시점까지 MRD 음성률이 증가하고 MRD 음성 깊이가 10^{-5} 에서 10^{-6} 으로 증가하여 시험의 모든 단계에서 다라투무맙의 유익성을 반영했다.

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

다라투무맙 SC 와 VRd 병용요법(이후 레날리도마이드와 병용한 유지요법 투여)은 이식에 적합한 새로 진단된 다발골수종 시험대상자에서 VRd 단독요법 대비 우월한 유효성을 보였다. 다라투무맙 SC 와 VRd 병용요법은 VRd 단독요법에 비해 PFS, 전체 CR 이상 비율, 전체 MRD 음성 비율의 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의한 개선을 나타냈다. 결과는 견고했고, 사전 지정된 모든 민감도 분석에 의해 뒷받침되었으며, 사전 지정된 하위군 간에 대체로 일치했다. 전체 생존의 경우, 자료가 미성숙하지만 D-VRd 에 대해 유익한 치료 효과 경향을 나타냈다. D-VRd 투여 시 유도요법에서 공고요법에 이르기까지, 그리고 전체 유지요법 내내 시험 단계 전반에 걸쳐 VGPR 이상, CR 이상, sCR 비율로 측정된 반응 깊이가 개선된 것은 모든 시험 단계에서 다라투무맙 추가의 유익성을 보여준다. 유지요법을 받는 시점까지 사건이 발생하지 않은 시험대상자를 대상으로 한 랜드마크 PFS 분석에 따르면 실제로 D-R 또는 R 유지요법을 투여받은 시험대상자 사이에서 D-VRd 및 VRd 간에 PFS 의 유의한 차이가 나타났는데 D-R 유지요법에 유리했으며 PFS 측면에서 R 유지요법 대비 D- R 유지요법의 유익성을 뒷받침했다. 이는 공고요법 종료 시부터 유지요법에 이르기까지 10^{-5}~10^{-6} 에서 MRD 음성 비율 및 깊이 증가를 통해 더욱 뒷받침되며, 유지요법에서 다라투무맙과 레날리도마이드를 병용할 때의 유익성을 보여준다. GRIFFIN 시험에서 비슷한 관찰 결과가 나타났다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

GRIFFIN 시험(다라투무맙 IV) 자료와 PLEIADES 시험(다라투무맙 SC)의 D-VRd 코호트 자료를 통해 뒷받침된 MMY3014 시험에서 관찰된 D-VRd 의 안전성 자료는 다라투무맙 및 VRd 의 알려진 안전성 프로파일과 일치했다. D-VRd 는 ASCT 에 적합한 NDMM 시험대상자에서 내약성이 우수했으며 부작용은 임상적으로 관리 가능했다. 새로운 안전성 실마리 정보는 확인되지 않았다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

자료 전체에 따르면 VRd 에 다라투무맙 SC 를 추가하면 유의하고 임상적으로 의미 있는 유효성 결과의 개선을 보여준다. 다라투무맙과 SC 와 VRd 병용 요법은 다라투무맙과 VRd 의 알려진 안전성 프로파일과 일치하는 임상적으로 관리 가능한 부작용을 나타냈다. 이러한 위해성은 제품 정보에 설명된 대로 잘 규명되어 있고 임상적으로 관리 가능하며 공식적인 의약품 감시를 통해 계속 모니터링될 것이다.

본 제출본에 제공된 포괄적인 자료는 ASCT 에 적합한 NDMM 환자의 치료에서 다라투무맙 SC 와 VRd 병용 요법 사용의 긍정적인 유익성-위해성을 입증한다.

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 심사자 종합적 검토의견 참조

<3019, DVRd/TIE>

[심사자 종합의견]

- 용량 설정의 타당성
  - 1800 mg은 임상 3상 임상시험 및 3주 1cycle 기존 적응증에서 사용한 용량임
  - 체중은 공변량이나 임상적으로 유의미한 영향을 미치는 인자는 아니므로(노출-PFS 간 유의한 상관관계 없음) 이에 기반한 용량 조정이 요구되지 않음
- 환자군의 배정은 인구통계, 질병 특성 등에서 비교적 균등하게 배정되었음
- 유효성의 타당성
  - 대조군은 VRd로 NCCN 가이드라인 등 국내외 지침에서 표준요법으로 권고하고 있음, 대조군에 다라투무맙을 추가한 우월성 설계의 임상시험임
  - 1차 평가변수는 전체 MRD 음성 비율로 통계적으로 유리한 결과(오즈비 2.07, 1.38~3.10)가 도출되었음, 전체 MRD 음성 비율은 PFS, OS의 예측지표로서 알려져 있으므로 1차 평가변수 설정은 타당함
  - 주요 2차 평가변수인 PFS 측면에서 HR 0.61(0.42, 0.90)으로 사전에 지정한 통계적 한계를 충족하였음, 하위군 분석에서도 시험군에 일관되게 좋은 경향을 보임
  - 2차 평가변수인 전체 CR 비율, 지속적 MRD 음성 비율은 시험군에 통계적, 임상적으로 유리한 결과를 보였으며 미성숙한 상태인 OS도 시험군에 유리한 경향을 나타냈음
- 안전성의 타당성
  - 시험군의 노출정도가 약 22개월 길었으며 이상사례 발생율을 비교 시 이에 대한 고려가 필요함
  - 사망 발생은 치료군에서 더 높았으며 사망 원인은 코로나, 코로나로 인한 패렴, 폐렴으로 코로나 대유행 시기에 임상시험이 진행된 영향이 있을 것으로 생각됨
  - 3, 4등급 이상사례는 시험군에서 많이 발생하였으나 혈액학적 독성으로 알려진 이상사례 범주에 속함, 감염은 시험군에서 더 많이 발생하였으나 상기도 감염, 코로나19가 대부분이었음

[약어 및 정의]

- Multiple myeloma 다발성 골수종

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- International Nonproprietary Name: 다라투무맙
- 제안 적응증 : 다발골수종
  새롭게 진단된 조혈모세포이식이 적합하지 않은 다발골수종 환자에 대한 보르테조밉, 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법 [Cepheus (DVRd/TIE)]

- 작용기전 : 종양 세포에서 발현되는 막관통 당단백질인 CD38 에 높은 친화력으로 결합하여 다양한 작용 기전을 통해 종양 세포 사멸을 유도하는 인간 mAb로 이러한 작용 기전에는 보체 의존성 세포

독성, 항체 의존성 세포 매개 세포독성, 항체 의존성 세포성 식세포작용, 종양 결합 mAb 의 Fc γ 수용체 매개 가교 결합에 의한 세포 사멸 유도에 의한 직접 세포독성 등 여러 면역 매개 활동이 포함된다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 다라투무맙
  - 1 상 및 2 상 시험에서 다라투무맙을 투여받은 대상자의 샘플에 대한 중개 생체표지자 시험을 통해 이전에 알려지지 않았던 다라투무맙의 면역조절 효과가 밝혀졌다(Krejcik 2016). 다라투무맙 치료에 반응하는 환자에서는 높은 수준의 그랜자임 B 를 발현하는 활성화된 CD8+ T 세포가 증가하는 것으로 나타났다(Adams 2019). 이와 함께, 다라투무맙의 세포독성 및 면역조절 작용 기전은 시너지 효과를 발휘하여 깊은 항골수종 반응을 일으킨다는 가설을 세웠다.
  - 2015 년 최초 승인 이후 전 세계에서 45 만 2 천 명 이상의 환자가 다라투무맙 요법에서 이익을 얻었다. 다라투무맙은 비슷한 유효성과 안전성을 입증한 IV 및 SC 제제로 제공된다(Mateos 2020).

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- HDT 및 ASCT(TIE)에 적합하지 않거나 초기 요법으로 이식이 계획되지 않은 환자의 경우, 현재 표준 치료는 3 제 또는 4 제 병용요법의 장기 치료이다. NCCN 및 EHA-ESMO 가이드라인에서 이러한 환자에게 권장하는 현재 일차 치료 표준 치료에는 대개 질병 진행이나 허용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 치료하는 것을 기준으로 한 D-Rd, VRd, D-VMP, VMP 및 Rd 가 포함된다(Kumar 2023; Dimopoulos 2021).

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 주입 관련 반응, 감염

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정

연번	지정사항
219	1. 적어도 세 가지 치료를 받은 다발골수종 환자의 치료 2. 이전 치료 경험이 없거나 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발골수종 환자에서 다른 약제와의 병용요법 3. 새롭게 진단된 경쇄(AL) 아밀로이드증 환자에서 시클로포스파미드, 보르테조밉 및 덱사메타손과의 병용요법(피하주사제에 한함)

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

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출(유럽)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상 1상 0건, 2상 0건, 3상 1건 제출
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 MMY3019임

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

6.4.1. 개별 임상시험

1) MMY3019

(1) 약동학 결과 요약

D-VRd 치료군에서 총 197 명의 대상자가 PK-평가 가능 분석군, 즉 적어도 1 회 다라투무맙 SC 투여를 받고 다라투무맙의 첫 SC 투여 이후 적어도 1 건의 혈청 다라투무맙 농도 수치가 있는 대상자에 포함되었다.

D-VRd 병용의 PK 결과는 이전 단일요법 및 병용 시험에서 다라투무맙 SC 1800 mg 투여 이후의 관찰결과와 일치했다. 첫 다라투무맙 SC 투여 이후 93.8 (46.6) μg/mL 의 평균 (SD) Cmax 가 제 1 주기 제 4 일에 이루어졌고 유도 치료 기간 동안 매주 다라투무맙 SC 투여 이후 524 (216) μg/mL 의 평균 (SD) 최대 Cmax 가 제 3 주기 제 4 일에 이루어졌다. 제 3 주기 제 4 일의 평균 최대 Cmax 는 제 1 주기 제 4 일 Cmax 의 5.59 배였는데, 이는 유도 치료 기간 동안 매주의 다라투무맙 SC 투여 이후 혈청 다라투무맙 농도의 전신 축적을 가리킨다. 유지 치료 기간 동안 다라투무맙의 평균 Ctrough 는 시간의 흐름에 걸쳐 안정적으로 유지되었으나 유도 치료 기간 동안 제 3 주기 제 1 일의 투여 전에 관찰된 Ctrough 보다 더 낮았다. 유의할 점은, 제 3 주기 제 1 일, 제 9 주기 제 1 일, 및 제 12 주기 제 1 일에 관찰된 평균 Ctrough (260 에서 407 μg/mL) 가 99%의 표적 포화에 필요한 것으로 이전에 확립된 236 μg/mL 의 역치를 초과했다는 것이다. 혈청 다라투무맙 농도에 대한 대상자 간 변동성 (%변동 계수)은 제 1~12 주기 동안 41.3%에서 49.6%에 이르는 범위였고 치료-후 제 8 주에 175.1%였다.

(2) 면역원성

다라투무맙 SC 면역원성-평가 가능 분석군의 대상자 170 명 가운데 1 명 (0.6%)이 1:192 의 피크 역가를 보이며 치료 후 발생한 항-다라투무맙 항체를 보였고, 이는 VRd 와 병용한 다라투무맙에 대한 면역 반응의 낮은 위험성을 가리킨다 (Table 6). 이 대상자에서, 다라투무맙에 대한 치료 후 발생한 항체가 다라투무맙의 PK 에 미치는 분명한 영향은 없었고 sARR 도 없었다. 치료 후 발생한 항-다라투무맙 항체에 양성인 대상자는 NAb 에 대해서도 양성이었다.

rHuPH20 면역 반응-평가 가능 분석군에서 169 명의 대상자 중 9 명 (5.3%)이 베이스라인에서 낮은 역가를 보이며 항-rHuPH20 항체 검사 결과 양성이었다 (다라투무맙 SC 투여 전).

rHuPH20 면역 반응-평가 가능 분석군에서 169 명의 대상자 중 12 명 (7.1%)이 첫 다라투무맙 SC 투여 이후 치료 후 발생한 항-rHuPH20 항체를 보였다. 피크 역가는 8 명의 대상자에서 1:5, 2 명의 대상자에서 1:20, 1 명의 대상자에서 1:160, 그리고 1 명의 대상자에서 1:1,280 이었다. 이러한 대상자 가운데 rHuPH20 에 대한 NAb 에 검사 결과 양성인 경우는 없었다. 다라투무맙 노출은 치료 후 발생한 항-rHuPH20 항체를 동반 및 동반하지 않는 대상자 사이에 유사했다. 이러한 결과는 이전 다라투무맙 SC 시험에서 보고된 치료 후 발생한 항-rHuPH20 항체 발생률과 일치했다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 해당사항 없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

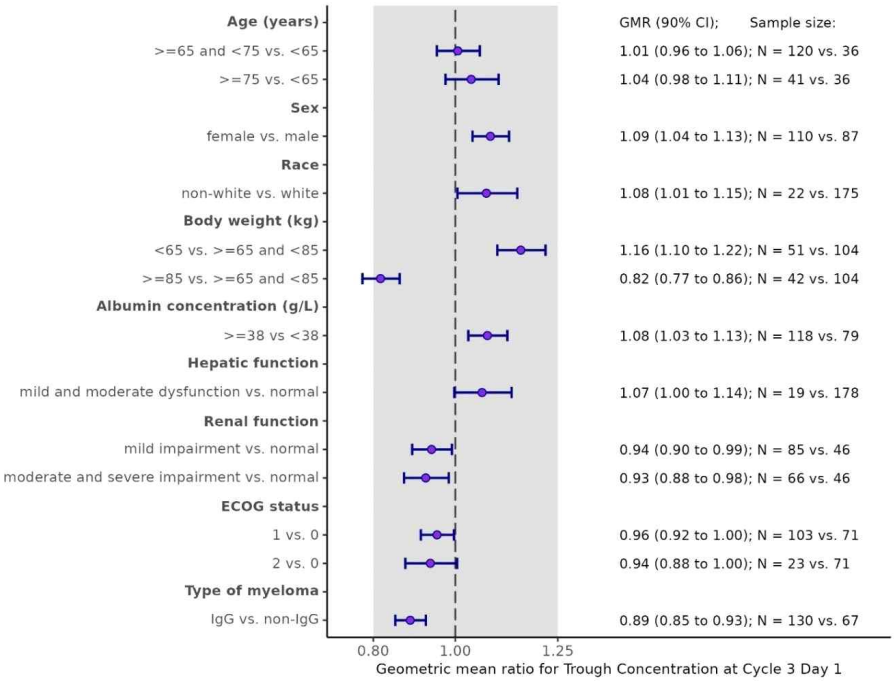
- 해당사항 없음

6.4.4. 집단 약동학시험

1) 내인성 인자의 영향

MAP 접근을 사용하여 유도된 Ctrough,C3D1 에 대한 하위그룹 분석은 앞서 확인된 유의한 공변량 (체중, 알부민 농도, 및 골수종 유형 [IgG 대 비-IgG])과 다른 관심 대상 공변량 (연령 범주, 인종, 간 기능, 신장 장애 상태, 및 베이스라인 질병 상태)이 임상적으로 유의미하지 않을 가능성이 높음을 보여주었다.

Figure 4: Forest Plot of Subgroup Analyses for Daratumumab Ctrough,C3D1 per the Recommended Dose Schedule for D-VRd Combination Therapy



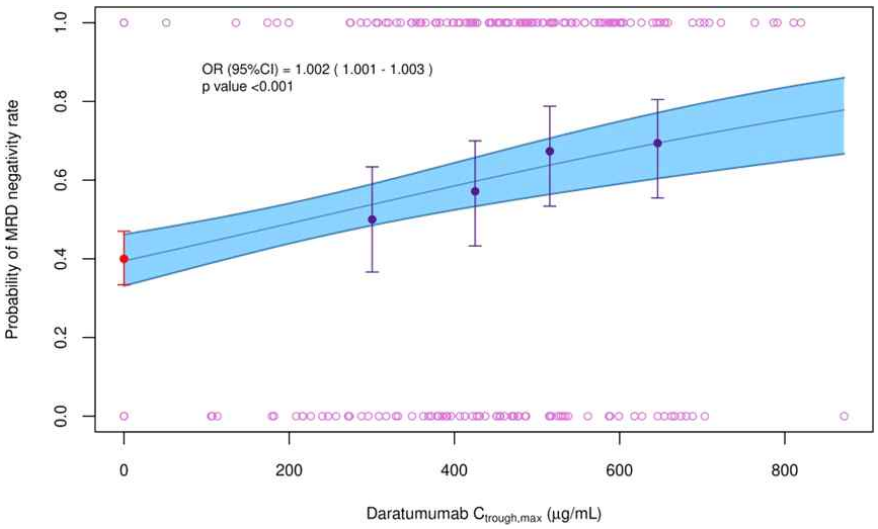
2) 노출-반응 평가

(1) 노출-유효성

치료-의향 집단에서 총 392 명의 대상자 (D-VRd 군에서 197 명 그리고 VRd 군에서 195 명)가 데이터세트에 포함되었다. D-VRd 군에 배정된 모든 대상자는 적어도 1 회 다라투무맙 투여를 받고 1 개 이상의 평가 가능한 투여-후 PK 샘플이 있으며 노출-유효성 분석을 위한 PK 노출 지표 (즉, Ctrough,max)가 있었다. VRd 군의 대상자는 0 의 다라투무맙 PK 노출에 배정되었다. 따라서, 유효성 E-R 분석은 392 명의 모든 대상자 자료를 포함했다 (D-VRd: 197, VRd: 195).

E-R 분석군에서 MRD 음성률은 D-VRd 에 무작위로 배정된 대상자에서 60.9% (n=120/197) 그리고 VRd 치료에 무작위로 배정된 대상자에서 40.0% (n=78/195)였다. Table 10 에 제시된 바와 같이, MRD 음성률은 다라투무맙의 Ctrough,max 가 증가됨에 따라 수치상 증가를 나타냈다. MRD 음성률과 다라투무맙 Ctrough,max 사이의 관련성이 Figure 5 에 제시되었으며 비교적 뚜렷하지 않았다. MRD 음성률은 다라투무맙 Ctrough,max 가 1 μg/mL 변화할 때마다 1.002 (95% CI: 1.001-1.003)의 OR 로 나타나는 바와 같이 더 높은 다라투무맙의 Ctrough,max 에 따라 증가하였다 (p-값 < 0.001).

Figure 5: MRD Negativity Proportion as Function of Daratumumab Ctrough,max (μg/mL)



ASCT 가 첫 치료로 예정되지 않은 NDMM 대상자에서 E-R 분석군의 CEPHEUS 유효성 자료는 VRd 에 대한 다라투무맙 SC 추가가 PFS 에서 통계학적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 개선을 야기했고, VRd 단독 투여와 비교했을 때 질병 진행 또는 사망 위험을 40.8% 감소시켰음을 보여주었다 (위험비 [hazard ratio]=0.592; 95% CI: 0.429-0.817; p=0.00126) (Table 11). 노출 사분위수로 범주화했을 때 (Figure 6) 또는 단변량 콕스 회귀 모델에서 연속형 변수로 사용되었을 때 ($p < 0.001$) (Table 11) 다라투무맙에 대해 통계학적으로 유의한 노출-PFS 관련성이 확인되었다.

유효성 자료에 대한 E-R 분석은 대상자 대부분이 (> 75%, 즉, 첫 노출 사분위수 [Q1] 이상의 노출을 보인 대상자) 시험 대상인 1800 mg SC 투여에서 다라투무맙이 PFS 에 미치는 영향을 달성했다고 제시한다 (Figure 6).

Figure 6: Kaplan-Meier Curves of PFS by Daratumumab Exposure Subgroups in Combination With VRd in CEPHEUS

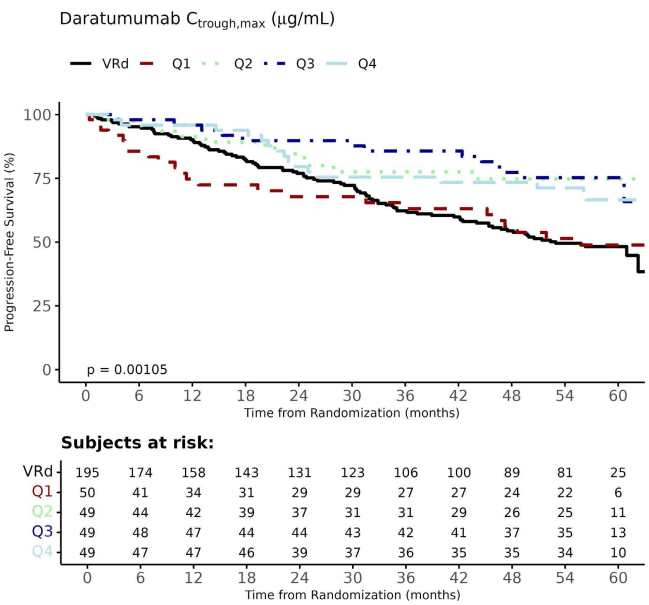


Table 11: Cox Proportional Hazard E-R Models for PFS						
Model	**Treatment or PK Metrics**	**N**	**Number of Events (%)**	**HR**	**95% CI**	**p-Value**
Model A	VRd	195	91 (46.7)	-	-	-
	D-VRd	197	63 (32.0)	0.592	0.429,0.817	0.00126
Model B	$C_{trough,max}$ (per 1 μg/mL increase)	392	154 (39.3)	0.999	0.998,0.999	0.000107
Model C	VRd	195	91 (46.7)	-	-	-
	Q1 $C_{trough,max}$ 300 [51.2,379]	50	23 (46.0)	1.06	0.669,1.67	0.814
	Q2 $C_{trough,max}$ 425 [381,469]	49	11 (22.4)	0.438	0.234,0.820	0.00981
	Q3 $C_{trough,max}$ 515 [471,570]	49	13 (26.5)	0.423	0.236,0.756	0.00371
	Q4 $C_{trough,max}$ 646 [570,872]	49	16 (32.7)	0.556	0.327,0.947	0.0307

(2) 노출-안전성

CEPHEUS 의 시험 대상 약물 농도 범위 내에서 sARR, 혈소판 감소증, 빈혈, 호중구 감소증, 림프구 감소증, 또는 감염 및 기생충 감염 (전 등급 및 Grade ≥ 3)에 대해 노출 (Cpeak,first 또는 Cpeak,max) 증가에 따른 TEAE 비율의 분명한 증가는 없었는데 (Table 12, Figure 7, 및 Figure 8), 이는 시험된 농도 범위 전반에 걸쳐 수용 가능한 안전성 프로파일을 시사하고, 다라투무맙 단일요법 및 병용 요법과 VRd 요법의 알려진 안전성 프로파일에 부합한다. Cpeak,max 를 바탕으로 혈소판 감소증 (전 등급 및 Grade ≥ 3) 사건 발생률의 감소 경향이 관찰되었다 (즉, 더 낮은 Cpeak,max 에서 더 높은 비율의 TEAE 가 관찰되었다). 이는 부분적으로 TEAE 를 보인 대상자가 투여 일시중지 또는 투여 지연을 겪을 수 있고, 이로 인해 이들 환자에서 약물 농도가 더 낮아졌기 때문일 가능성이 있다.

Table 12: Comparison of TEAE Rates Across Predicted Daratumumab Exposure Subgroups in CEPHEUS

	VRd % (95% CI)	**D-VRd Exposure Quartiles, % (95% CI)**			
TEAE	**N=195**	**Q1 N=50**	**Q2 N=49**	**Q3 N=49**	**Q4 N=49**
Neutropenia	39.0 (32.4, 46.0)	60.0 (46.2, 72.4)	59.2 (45.2, 71.8)	63.3 (49.3, 75.3)	40.8 (28.2, 54.8)
Grade ≥3	29.7 (23.8, 36.5)	50.0 (36.6, 63.4)	51.0 (37.5, 64.4)	55.1 (41.3, 68.1)	20.4 (11.5, 33.6)
Infections	85.6 (80.0, 89.9)	90.0 (78.6, 95.7)	85.7 (73.3, 92.9)	98.0 (89.3, 99.6)	93.9 (83.5, 97.9)
Grade ≥3	33.3 (27.1, 40.2)	48.0 (34.8, 61.5)	36.7 (24.7, 50.7)	40.8 (28.2, 54.8)	36.7 (24.7, 50.7)
Lymphopenia	17.4 (12.8, 23.4)	18.0 (9.8, 30.8)	22.4 (13.0, 35.9)	12.2 (5.7, 24.2)	20.4 (11.5, 33.6)
Grade ≥3	10.3 (6.7, 15.3)	14.0 (7.0, 26.2)	12.2 (5.7, 24.2)	8.2 (3.2, 19.2)	14.3 (7.1, 26.7)
Anemia	31.8 (25.7, 38.6)	38.0 (25.9, 51.8)	42.9 (30.0, 56.7)	38.8 (26.4, 52.8)	28.6 (17.8, 42.4)
Grade ≥3	11.8 (8.0, 17.1)	18.0 (9.8, 30.8)	12.2 (5.7, 24.2)	12.2 (5.7, 24.2)	10.2 (4.4, 21.8)
Thrombo-cytopenia	33.8 (27.6, 40.7)	66.0 (52.2, 77.6)	49.0 (35.6, 62.5)	36.7 (24.7, 50.7)	34.7 (22.9, 48.7)
Grade ≥3	20.0 (15.0, 26.2)	44.0 (31.2, 57.7)	26.5 (16.2, 40.3)	24.5 (14.6, 38.1)	18.4 (10.0, 31.4)
sARRs	0	0	4.1 (1.1, 13.7)	4.1 (1.1, 13.7)	6.1 (2.1, 16.5)
Grade ≥3	0	0	0	0	2.0 (0.4, 10.7)

3) 투여용량 결정 근거

CEPHEUS 의 임상 약리학 결과는 ASCT 가 첫 치료로 예정되지 않은 NDMM 대상자의 치료에 대해 VRd 와 병용한 다라투무맙 SC 1800 mg 투여 요법의 투여를 뒷받침한다. NDMM 환자 치료를 위해 제안된 다

라투무맙 투여 요법 (제 1~2 주기 동안 1800 mg QW, 제 3~8 주기 동안 Q3W [제 1 주기에서 8 은 21 일이다], 그리고 제 9 주기 이후의 경우 Q4W [제 9 주기 이후는 28 일이다], 문서화된 질병 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 발생까지)은 다른 승인된 다라투무맙 IV 및 다라투무맙 SC 투여 요법과 유사하다.

- VRd 와 병용 투여된 다라투무맙 SC 1800 mg 의 PK 는 대체로 이전 다라투무맙 SC 자료와 일치했다. 제 3 주기 제 1 일 투여 전 관찰된 평균 Ctrough,max (SD)는 D-VRd 치료 대상자 (CEPHEUS 에서 407 [183] μg/mL, 시험 MMY3014 에서 526 [209] μg/mL) 그리고 다라투무맙 SC 단일요법 치료 대상자 (시험 MMY3012 에서 581 [315] μg/mL) 사이에 유사한 범위였고, 이는 6 주 동안의 매주 투여가 유효 농도 달성에 충분함을 시사한다.
- 다라투무맙 SC 1800 mg 고정 용량 투여는 D-VRd 치료군의 모든 체중 하위그룹에 대해 적절한 전신 노출을 달성했다 (즉, 대상자 대다수의 전신 노출이 99% 모델 예측 표적 포화에 필요한 것으로 앞서 확립된 236 μg/mL 의 역치를 초과했다).
- PPK 분석은 다라투무맙 SC 와 VRd 의 병용이 일반적으로 이전 SC 단일요법 및 병용 요법 시험과 비교하여 유사한 PK 특성을 제공한다고 제시한다.
- 조사 대상 인자 (즉, 연령, 성별, 인종, 체중, 알부민 농도, 신장 및 간 기능, ECOG 상태, 및 골수종 유형 [IgG 대 비-IgG]) 가운데 다라투무맙의 PK 노출에 임상적으로 유의미한 영향을 미친 경우는 없었다. 따라서, D-VRd 병용에 대해 이들 인자에 기반한 용량 조정은 권장되지 않는다.
- E-R 분석에서, MRD 음성 비율은 다라투무맙 Ctrough,max 에서 1 μg/mL 변화에 대한 1.002 (1.001-1.003)의 OR (95% CI)로 나타나는 바와 같이 (p-값 < 0.001) 더 높은 다라투무맙 Ctrough,max 에서 증가하였고 그 관련성은 상대적으로 얕았다.
- 유효성에 대한 E-R 분석에서, 다라투무맙 노출 전반에 걸친 PFS 의 카플란-메이어 곡선은 1800 mg SC 투여에서 대상자 대다수에 대해 PFS 에 대한 다라투무맙의 효과가 달성되었다고 제시했다.
- PK-안전성 관련성은 sARR, 혈소판 감소증, 빈혈, 호중구 감소증, 림프구 감소증, 또는 감염에서 다라투무맙 노출 증가에 따른 TEAE 비율의 분명한 증가가 없음을 보여주었는데, 이는 시험 대상 농도 범위 전반에 걸쳐 수용 가능한 안전성 프로파일을 가리키고, 다라투무맙 단일요법 및 병용 요법과 VRd 요법의 알려진 안전성 프로파일에 부합한다.
- 요약해 보면, 유효성 및 안전성에 대한 PPK 및 E-R 분석을 포함하는 CEPHEUS D-VRd 병용 시험의 임상 약리학 자료 분석은 제안된 다라투무맙 SC 1800 mg 투여 요법이 전 체중 하위그룹에서 적합한 노출을 달성하고 긍정적인 유익성/위해성 프로파일을 제공함을 보여주었다. 체중 하위그룹에 기반한 용량 조정은 권장되지 않는다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계 임상시험 (번호/	임상시험 제목 및 디자인	투여용량 투여기간	평가항목

저널명)			
3상 [MMY3019]	초기 요법으로 ASCT가 계획되지 않은 NDMM 시험대상자를 대상으로 VRd 대비 다라투무맙 SC 와 VRd 병용요법의 유효성과 안전성을 평가한 무작위배정(1:1), 라벨 공개, 다기관, 제 3 상 시험	Treatment Arm A (VRd): • Bortezomib SC 1.3 mg/m^2 twice weekly on Days 1, 4, 8, and 11 of each 21-day cycle for Cycles 1-8 • Lenalidomide PO at 25 mg daily on Days 1 through 14 of each 21-day cycle for Cycles 1-8. During Cycles 9 and beyond, lenalidomide PO at 25 mg daily on Days 1 through 21 of each 28-day cycle • Dexamethasone PO at 20 mg Days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 of each 21-day cycle for Cycles 1-8 In Cycle 9 and beyond, dexamethasone PO at 40 mg on Days 1, 8, 15, 22 of each 28-day cycle Treatment continues until disease progression or unacceptable toxicity Treatment Arm B (D-VRd): • VRd, as described above • Daratumumab SC 1800 mg weekly in Cycles 1-2, every 3 weeks in Cycles 3-8, and every 4 weeks in Cycle 9 and beyond	1차 : MRD(-) 비율 2차 : CR, PFS

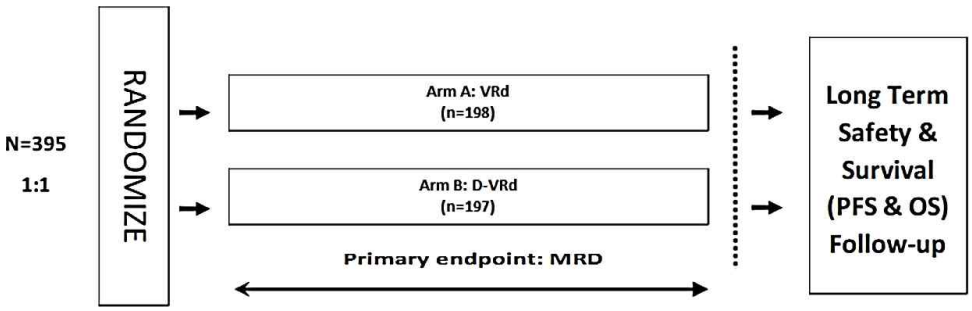
6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) 임상시험설계

(1) 일반사항

CEPHEUS 는 초기 요법으로 ASCT 가 계획되지 않은 NDMM 시험대상자를 대상으로 VRd 대비 다라투무맙 SC 와 VRd 병용요법의 유효성과 안전성을 평가한 무작위배정(1:1), 라벨 공개, 다기관, 제 3 상 시험이다. 무작위배정 시, 시험대상자는 ISS 병기(중앙 실험실에 따른 β 2 저분자글로불린과 알부민을 기준으로 1 기, 2 기 또는 3 기) 및 연령/이식 적합성(<70 세이면서 이식 부적합 또는 <70 세이면서 이식 거부[초기 요법으로 이식이 계획되지 않았음을 의미] 또는 ≥70 세)에 따라 층화되었다. 시험은 3 개 단계로 구성된다: 스크리닝 단계, 치료 단계, 추적관찰 단계. 치료 단계 동안 시험대상자는 8 회의 21 일 주기 동안 VRd(A 군) 또는 D-VRd(B 군)를 투여받은 후 질병 진행이나 허용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 28 일 주기로 Rd 또는 D-Rd 를 투여받았다. CEPHEUS 시험 설계에 대한 도식표는 Figure 1 에 제시된다.

Figure 1: Schematic Overview of CEPHEUS



D-VRd=daratumumab, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone; MRD=minimal residual disease; OS=overall survival; PFS=progression-free survival; VRd=bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone

(2) 통계적 방법

ITT 집단을 대상으로 일차 유효성 평가변수(전체 MRD 음성 비율)와 이차 평가변수(전체 CR 이상 비율, PFS, 지속적 MRD 음성 비율 포함)에 대한 유효성 평가변수 분석이 수행되었다. 두 치료군에서 전체 MRD 음성 비율, 전체 CR 이상 비율, 지속적 MRD 음성 비율에 대해 층화 Cochran Mantel-Haenszel 검정을 사용하여 비교했던 반면, PFS 에 대해서는 층화 로그순위 검정(ISS 병기 및 연령/이식 적합성을 층화 인자로 사용)을 사용하여 비교했다. 일차 평가변수와 주요 이차 평가변수를 분석할 때 전체 계층별 제 1 종 오류율을 0.05 로 강력하게 통제하기 위해 계층별 검정 절차를 사용했다.

① 시험대상자 수 산출

Based on the available data from CASTOR, POLLUX, and ALCYONE, approximately 64% of MRD negative subjects at a threshold of 10^{-4} were also MRD negative at 10^{-5}. The IFM2009-TE NDMM study showed a 49% overall MRD negativity rate at 10^{-4} for all the VRd subjects without transplant. Thus, the anticipated overall MRD negative rate (10^{-5}) for the control arm in this study is estimated to be at most 35%. This study assumes a 15% absolute increase in overall MRD negativity rate (50% daratumumab plus VRd versus. 35% VRd alone). A sample size of 360 subjects (180 each arm) is needed to achieve a power of 80% to detect such a treatment difference at a 2-sided alpha of 0.05.

The final PFS analysis will take place when approximately 162 PFS events have been observed, which will provide approximately 80% power to detect a 37% reduction in the risk of progression or death (HR=0.63, translating to an improvement in median PFS from 43 months to 68 months) with a log-rank test at a 2-sided alpha of 0.05. To ensure adequate power for PFS, an adaptive approach may be used to determine the timing of the final PFS analysis. If the observed HR for PFS at the interim analysis (ie, 60% of events) is higher than expected (eg, 0.7 or higher), the final analysis of PFS may be delayed until approximately 205 events have been observed (roughly 3 years later).

2) 등록된 환자군 정보

(1) 선정기준

1. Newly diagnosed and not considered candidate for high-dose chemotherapy with stem cell transplantation (SCT) due to: Being age ≥65 years

or

age 18-65 years with presence of comorbid condition(s) likely to have a negative impact on tolerability ofhigh-dose chemotherapy with SCT or who refuse high-dose chemotherapy with SCT as initial treatment.

2. Diagnosis of multiple myeloma as documented per IMWG criteria: Monoclonal plasma cells in the bone marrow ≥10% or presence of a biopsy proven plasmacytoma and documented multiple myeloma satisfying at least one of the CRAB (calcium, renal, anemia, bone) criteria or biomarkers of malignancy criteria: CRAB criteria:

- Hypercalcemia: serum calcium >0.25 mmol/L (>1 mg/dL) higher than upper limit of normal (ULN) or

>2.75 mmol/L (>11 mg/dL)

- Renal insufficiency: creatinine clearance <40mL/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

Biomarkers of Malignancy:

a. Clonal bone marrow plasma cell percentage ≥60%

b. Involved: uninvolved serum free light chain (FLC) ratio ≥100

c. >1 focal lesion on magnetic resonance imaging (MRI) studies

(2) 인구통계

인구통계 및 베이스라인 특성은 대상 집단인 초기 요법으로 ASCT 가 계획되지 않았거나 ASCT 에 부적합한 NDMM 환자를 반영했으며 대체로 두 치료군 간에 균형적이었다. 연령 중앙값은 70.0 세(범위: 31~80 세)로, 시험대상자의 18.0%는 <65 세, 26.6%는 65~<70 55.4%는 ≥70 세였다. 시험대상자의 절반은 남성(50.1%)이었고, 대다수가 백인(80.5%) 및 비히스패닉계 또는 비라틴계(76.2%)였다. ECOG 수행능력 점수가 0, 1, 2 인 시험대상자 비율은 각각 39.2%, 51.4%, 9.4%였다. ECOG 수행능력 점수가 0 인 시험대상자는 VRd 치료군에서 더 많았던 반면(D-VRd: 36.0%; VRd: 42.4%), ECOG 수행능력 점수가 2 인 시험대상자는 D-VRd 치료군에서 더 많았다(D-VRd: 11.7%; VRd: 7.1%).

베이스라인 질병 특성은 두 치료군 간에 균형적이었다. 대부분의 시험대상자(228 명[57.7%])는 혈청에서 측정 가능한 질환이 있었으며, 가장 흔한 Ig 동형은 IgG(41.8%)였다.

층화 인자인 ISS 병기와 연령/이식 적합성의 분포는 무작위배정에 따른 두 치료군 간에 균형적이었다. 전체적으로 총 시험대상자의 34.4%가 ISS 1 기, 38.2%가 2 기, 27.3%가 3 기로 보고했다. 70 세 미만이면서 이식 부적합한 시험대상자, 70 세 미만이면서 초기 요법으로 이식이 계획되지 않은 시험대상자, 70 세 이상인 시험대상자 비율은 각각 17.7%, 26.8%, 55.4%였다.

Table 2: Summary of Demographics and Baseline Characteristics; Intent-to-treat Analysis Set; Final PFS Analysis (Study 54767414MMY3019)

	VRd	D-VRd	Total
Analysis set: intent-to-treat	198	197	395
Age, years			
N	198	197	395
Category, n (%)			
<65	35 (17.7%)	36 (18.3%)	71 (18.0%)
65 - <70	53 (26.8%)	52 (26.4%)	105 (26.6%)
≥70	110 (55.6%)	109 (55.3%)	219 (55.4%)
Mean (SD)	68.9 (7.31)	69.0 (7.01)	69.0 (7.15)
Median	70.0	70.0	70.0
Range	(31; 80)	(42; 79)	(31; 80)
Sex			
N	198	197	395
Female	87 (43.9%)	110 (55.8%)	197 (49.9%)
Male	111 (56.1%)	87 (44.2%)	198 (50.1%)
Race			
N	198	197	395
White	156 (78.8%)	162 (82.2%)	318 (80.5%)
Black or African American	9 (4.5%)	10 (5.1%)	19 (4.8%)
Asian	14 (7.1%)	11 (5.6%)	25 (6.3%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)

Other	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (0.8%)
Not reported	16 (8.1%)	13 (6.6%)	29 (7.3%)
Ethnicity			
N	198	197	395
Hispanic or Latino	35 (17.7%)	31 (15.7%)	66 (16.7%)
Not Hispanic or Latino	147 (74.2%)	154 (78.2%)	301 (76.2%)
Not reported	16 (8.1%)	12 (6.1%)	28 (7.1%)
Weight, kg			
N	198	197	395
Category, n (%)			
≤65	63 (31.8%)	58 (29.4%)	121 (30.6%)
>65 and ≤ 85	88 (44.4%)	101 (51.3%)	189 (47.8%)
>85	47 (23.7%)	38 (19.3%)	85 (21.5%)
Mean (SD)	74.35 (15.770)	73.92 (16.342)	74.14 (16.039)
Median	72.55	73.60	73.00
Range	(38.0; 125.0)	(40.4; 125.0)	(38.0; 125.0)
Height, cm			
N	198	197	395
Mean (SD)	165.37 (9.892)	163.51 (10.025)	164.44 (9.989)
Median	165.00	162.00	164.00
Range	(138.0; 186.0)	(139.6; 188.0)	(138.0; 188.0)
Body surface area (BSA), m^2			
N	198	197	395
Mean (SD)	1.84 (0.232)	1.82 (0.238)	1.83 (0.235)
Median	1.84	1.82	1.84
Range	(1.2; 2.5)	(1.3; 2.5)	(1.2; 2.5)
Baseline ECOG score			
N	198	197	395
0	84 (42.4%)	71 (36.0%)	155 (39.2%)
1	100 (50.5%)	103 (52.3%)	203 (51.4%)
2	14 (7.1%)	23 (11.7%)	37 (9.4%)
Total Additive (Frailty) Score			
N	198	197	395
Fit (score=0)	132 (66.7%)	124 (62.9%)	256 (64.8%)
Intermediate-fitness (score=1)	66 (33.3%)	73 (37.1%)	139 (35.2%)
Frail (score>=2)	0	0	0

Key: VRd = bortezomib-lenalidomide-dexamethasone; D-VRd = daratumumab-bortezomib-lenalidomide-dexamethasone; BSA
= Body Surface Area; ECOG = Eastern Cooperative Oncology
Group. Note: Subjects reporting multiple races are included under other.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in each treatment group with available data as denominator.

Table 3: Summary of Baseline Disease Characteristics; Intent-to-treat Analysis Set; Final PFS analysis (Study 54767414MMY3019)

	VRd	D-VRd	Total
Analysis set: intent-to-treat	198	197	395
Type of myeloma by immunofixation or serum FLC assay			
N	198	197	395
IgG	114 (57.6%)	130 (66.0%)	244 (61.8%)
IgA	52 (26.3%)	38 (19.3%)	90 (22.8%)
IgM	0	0	0
IgD	3 (1.5%)	2 (1.0%)	5 (1.3%)
IgE	0	0	0

Light chain	25 (12.6%)	22 (11.2%)	47 (11.9%)
Kappa	15 (7.6%)	10 (5.1%)	25 (6.3%)
Lambda	9 (4.5%)	11 (5.6%)	20 (5.1%)
FLC-Kappa [e]	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
FLC-Lambda [f]	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
Biclonal	3 (1.5%)	5 (2.5%)	8 (2.0%)
Negative Immunofixation	0	0	0
Unknown	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
Type of measurable disease [a]			
N	198	197	395
Serum only	108 (54.5%)	120 (60.9%)	228 (57.7%)
IgG	76 (38.4%)	89 (45.2%)	165 (41.8%)
IgA	31 (15.7%)	27 (13.7%)	58 (14.7%)
Other [b]	1 (0.5%)	4 (2.0%)	5 (1.3%)
Serum and urine	45 (22.7%)	41 (20.8%)	86 (21.8%)
Urine only	24 (12.1%)	20 (10.2%)	44 (11.1%)
Serum FLC	21 (10.6%)	16 (8.1%)	37 (9.4%)
ISS Staging [c]			
N	198	197	395
I	68 (34.3%)	68 (34.5%)	136 (34.4%)
II	75 (37.9%)	73 (37.1%)	148 (37.5%)
III	55 (27.8%)	56 (28.4%)	111 (28.1%)
Time since initial MM diagnosis, months			
N	198	197	395
Mean (SD)	1.60 (1.100)	1.49 (1.028)	1.54 (1.065)
Median	1.26	1.15	1.18
Range	(0.3; 8.0)	(0.4; 5.8)	(0.3; 8.0)
Number of lytic bone lesions			
N	198	197	395
None	49 (24.7%)	34 (17.3%)	83 (21.0%)
1-3	51 (25.8%)	43 (21.8%)	94 (23.8%)
4-10	34 (17.2%)	44 (22.3%)	78 (19.7%)
More than 10	64 (32.3%)	76 (38.6%)	140 (35.4%)
Presence of extramedullary plasmacytomas			
N	198	197	395
Yes	13 (6.6%)	11 (5.6%)	24 (6.1%)
No	185 (93.4%)	186 (94.4%)	371 (93.9%)
Presence of evaluable bone marrow assessment			
N	198	197	395
Yes	198 (100.0%)	196 (99.5%)	394 (99.7%)
No	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
% Plasma cells, bone marrow biopsy/aspirate			
N	198	196	394
<10	7 (3.5%)	6 (3.1%)	13 (3.3%)
10-30	102 (51.5%)	82 (41.8%)	184 (46.7%)
>30-60	48 (24.2%)	60 (30.6%)	108 (27.4%)
>60	41 (20.7%)	48 (24.5%)	89 (22.6%)
% Plasma cells, bone marrow biopsy			
N	86	89	175
<10	3 (3.5%)	4 (4.5%)	7 (4.0%)
10-30	27 (31.4%)	26 (29.2%)	53 (30.3%)
>30-60	31 (36.0%)	25 (28.1%)	56 (32.0%)
>60	25 (29.1%)	34 (38.2%)	59 (33.7%)
% Plasma cells, bone marrow aspirate			
N	187	183	370
<10	15 (8.0%)	21 (11.5%)	36 (9.7%)
10-30	107 (57.2%)	86 (47.0%)	193 (52.2%)
>30-60	40 (21.4%)	52 (28.4%)	92 (24.9%)
>60	25 (13.4%)	24 (13.1%)	49 (13.2%)
Bone marrow cellularity by biopsy			
N	70	73	143
Hypercellular	30 (42.9%)	32 (43.8%)	62 (43.4%)
Normocellular	29 (41.4%)	24 (32.9%)	53 (37.1%)
Hypocellular	5 (7.1%)	6 (8.2%)	11 (7.7%)

Indeterminate		6 (8.6%)	11 (15.1%)	17 (11.9%)
Bone marrow cellularity by aspirate				
N	27		39	66
Hypercellular		10 (37.0%)	8 (20.5%)	18 (27.3%)
Normocellular		16 (59.3%)	18 (46.2%)	34 (51.5%)
Hypocellular		1 (3.7%)	8 (20.5%)	9 (13.6%)
Indeterminate	0		5 (12.8%)	5 (7.6%)
Cytogenetic risk				
N	198		197	395
Standard risk [d]		149 (75.3%)	149 (75.6%)	298 (75.4%)
High risk [d]		27 (13.6%)	25 (12.7%)	52 (13.2%)
del(17p)		14 (7.1%)	12 (6.1%)	26 (6.6%)
t(4; 14)		13 (6.6%)	12 (6.1%)	25 (6.3%)
t(14; 16)		2 (1.0%)	4 (2.0%)	6 (1.5%)
Un-evaluable or missing		22 (11.1%)	23 (11.7%)	45 (11.4%)

3) 유효성 결과

(1) 전체 MRD 음성 비율

중앙값 22.3 개월 동안 추적관찰 시 일차 MRD 분석에서 다라투무맙 SC 를 VRd 에 추가한 결과, CR 이상을 달성한 시험대상자에서 NGS 로 측정한 전체 MRD 음성 비율은 VRd 단독요법 대비 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있게 개선되었으며, D-VRd 에 유리한 17.9%의 절대 증가를 보였다(D-VRd: 53.3%; VRd: 35.4%; OR=2.07, 95% CI: 1.38, 3.10; 양측 p=0.0004).

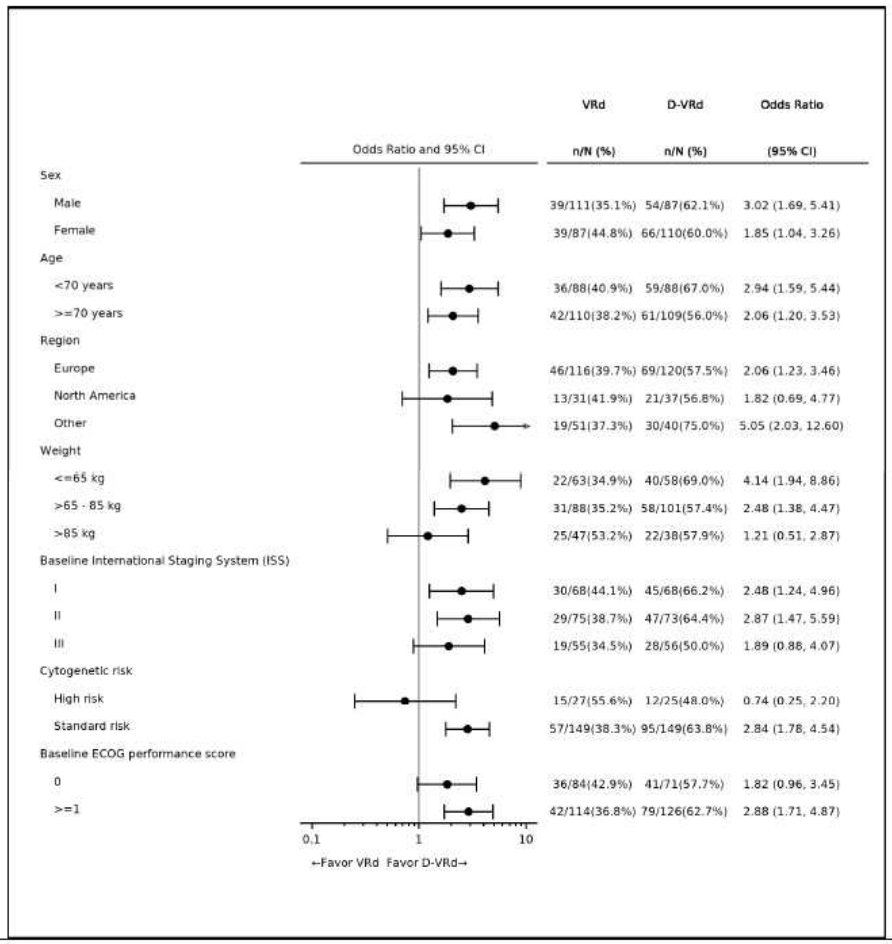
Table 8: Summary of MRD Negativity Rate at 10^{-5} in Bone Marrow; Intent-to-treat Analysis Set; Primary MRD Analysis (Study 54767414MMY3019)

	VRd	D-VRd
Analysis set: intent-to-treat	198	197
MRD negativity rate (10^{-5})	70 (35.4%)	105 (53.3%)
95% CI[a] of MRD negativity rate	(28.7%, 42.4%)	(46.1%, 60.4%)
Odds ratio with 95% CI[b]		2.07 (1.38, 3.10)
P-value[c]		0.0004

전체 MRD 음성 비율은 임계값 10^{-5} 에서 평가되었으며, 분석적으로 밸리데이션된 NGS 분석법인 FDA 의 승인을 받은 clonoSEQ v2.0 MRD 분석법을 사용하여 분석되었다.

• 하위군 분석

Figure 3: Forest Plot of Subgroup Analyses on MRD Negativity Rate at 10^{-5} in Bone Marrow; Intent-to-treat Analysis Set; Final PFS Analysis (Study 54767414MMY3019)



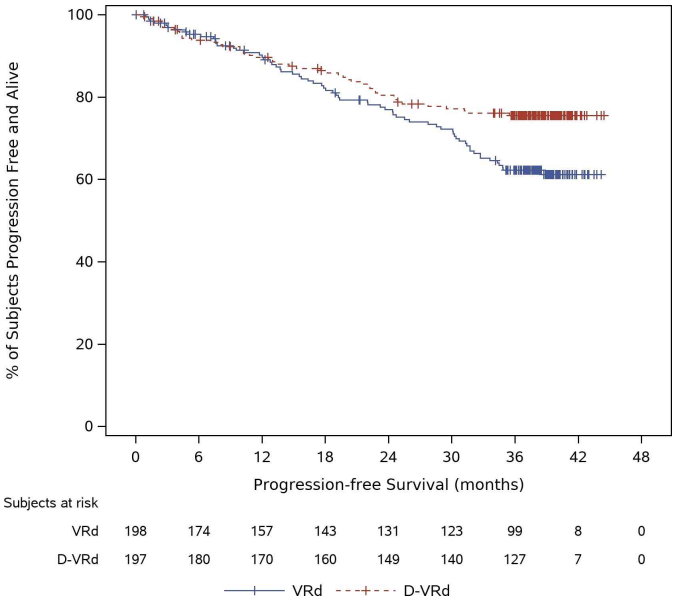
(2) 전체 CR 비율

일차 MRD 분석에서 다라투무맙 SC 를 VRd 에 추가한 결과, 전체 CR 이상 비율은 VRd 단독요법 대비 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있게 개선되었으며, D-VRd 에 유리한 17.5%의 절대 증가를 보였다(D-VRd: 76.6%; VRd: 59.1%; OR=2.31, 95% CI: 1.48, 3.60, 양측 p=0.0002, D-VRd 치료군에 유리하게 사전 지정된 중지 경계인 p=0.0244 를 넘었음).

(3) 무진행생존

중앙값 39 개월 동안 추적관찰 시 중간 PFS 분석에서 총 113 건의 PFS 사건이 관찰되었다(D-VRd: 46[23.4%]; VRd: 67[33.8%]). 다라투무맙 SC 를 VRd 에 추가한 결과, PFS 는 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 개선을 보였고 질병 진행 또는 사망 위험이 VRd 단독요법 대비 39% 감소했다(HR=0.61, 95% CI: 0.42, 0.90, 양측 p=0.0104, D-VRd 치료군에 유리하게 사전 지정된 양측 경계인 p=0.0145 를 넘었음) (Figure 2). 어느 치료군에서도 PFS 중앙값에 도달하지 못했다(36 개월 PFS 비율: D-VRd: 75.5%; VRd: 62.2%).

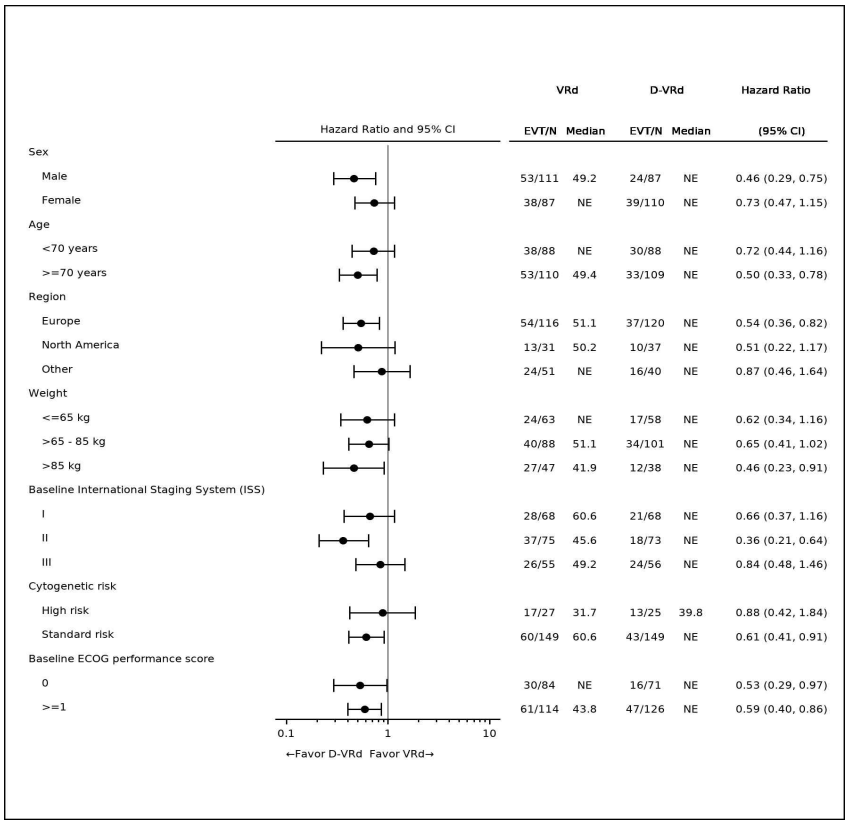
Figure 2: Kaplan-Meier Plot for Progression-free Survival Based on Computerized Algorithm; Intent-to-treat Analysis Set; Interim PFS Analysis (Study 54767414MMY3019)



• 하위군 분석

최종 PFS 분석에서 연령, ISS 병기, 세포유전학적 위험, 베이스라인 ECOG 수행능력 점수를 포함한 모든 사전 지정된 하위군에 걸쳐 PFS 에 대한 치료 효과(VRd 대비 D-VRd)가 일관되게 입증되었다(Figure 5).

Figure 5: Forest Plot of Subgroup Analyses on Progression-free Survival Based on Computerized Algorithm; Intent-to-treat Analysis Set; Final PFS Analysis (Study 54767414MMY3019)



• 민감도 분석

최종 PFS 분석에서 시험자 평가에 따른 총 153 건의 PFS 사건(D-VRd: 63[32.0%]; VRd: 90[45.5%])이 관찰되었다. 다라투무맙 SC 를 VRd 에 추가한 결과, 시험자 평가에 따른 PFS 는 개선되었고 HR 은 0.57 이었다(95% CI: 0.42, 0.79; 양측 명목 p=0.0007). 컴퓨터 알고리즘과 시험자 평가 간의 질병 진행 평가(PD 및 비 PD)에 대한 일치 수준을 확인하기 위한 분석 결과, PABAK=0.99(95% CI: 0.99, 1.00)로 나타난 바와 같이 두 접근법 간에 높은 수준의 일치도가 입증되었고 최종 PFS 분석에서 99.7%의 일치가 관찰되었다.

(4) 지속적 MRD 음성

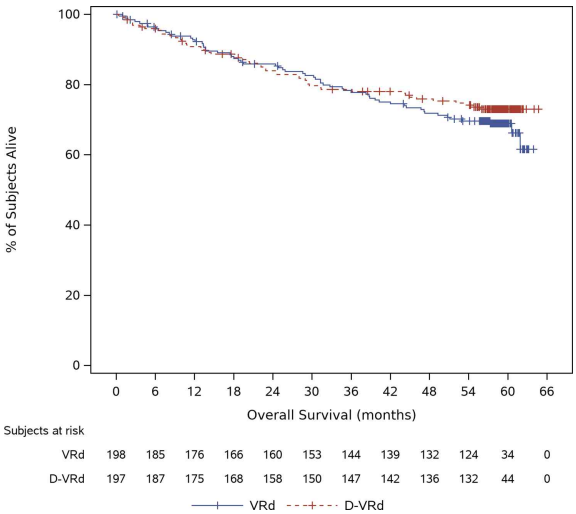
중간 PFS 분석에서 다라투무맙 SC 를 VRd 에 추가한 결과, 10-5 임계값에서 VRd 단독요법에 비해 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 지속적 MRD 음성 비율이 나타났다(D- VRd: 42.6%; VRd: 25.3%; OR=2.18; 95% CI: 1.42, 3.34, 양측 p=0.0003, D-VRd 치료군에 유리하게 사전 지정된 양측 경계인 p=0.0244 를 넘었음).

(5) 기타 이차 분석

① 전체생존

중앙값 58.71 개월 동안 추적관찰 시 OS 자료는 아직 성숙하지 않았고 총 111 건의 사망이 있었다(D-VRd: 51/197[25.9%]; VRd: 60/198[30.3%]). 어느 치료군에서도 OS 중앙값에 도달하지 못했다(Figure 6). 위험비(D-VRd vs VRd)는 0.85(95% CI: 0.58, 1.24)로, D-VRd 치료군에 유리한 OS 유익성의 긍정적인 경향이 나타났다.

Figure 6: Kaplan-Meier Plot for Overall Survival; Intent-to-treat; Analysis Set; Final PFS Analysis (Study 54767414MMY3019)



4) 안전성 결과

(1) 노출정도

최종 PFS 분석에서 치료 기간 중앙값은 D-VRd 치료군(56.28 개월)에서 VRd 치료군(34.33 개월)에 비해

22 개월 더 길었다. 치료 주기 횟수 중앙값은 D-VRd 치료군(59.0 주기[범위: 1~71])에서 VRd 치료군(37.0 주기[범위: 1~70])에 비해 더 높았다.

상대적 용량 강도의 중앙값은 다라투무맙 SC 의 경우 100%였다. 레날리도마이드(D-VRd: 80.63%; VRd: 83.76%), 보르테조밉(D-VRd: 84.50%; VRd: 81.62%), 덱사메타손(D-VRd: 81.53%; VRd: 77.88%)의 상대적 용량 강도의 중앙값은 치료군 간에 유사했다.

(2) 이상사례

다라투무맙 SC 와 VRd 병용 투여의 안전성 자료는 다라투무맙 및 VRd 의 알려진 안전성 프로파일과 일치했다.

- TEAE 는 두 치료군의 모든 시험대상자에서 보고되었다(D-VRd: 100%; VRd: 100%).
- 3 또는 4 등급 TEAE 를 경험한 시험대상자 비율은 D-VRd 치료군에서 VRd 치료군에 비해 더 높았다(D-VRd: 92.4%; VRd: 85.6%; Table 6; 최대 독성 등급은 Table 4 에 제시된다).
- 치료 후 발생한 SAE 를 경험한 시험대상자 비율은 D-VRd 치료군에서 VRd 치료군에 비해 더 높았다(D-VRd: 72.1%; VRd: 67.2%).
- 모든 시험 치료 중단을 초래한 TEAE 를 경험한 시험대상자 비율은 D-VRd 치료군에서 VRd 치료군에 비해 더 낮았다(D-VRd: 7.6%; VRd: 15.9%).
- 사망(5 등급)의 결과를 동반한 TEAE 를 경험한 시험대상자 비율은 D-VRd 치료군에서 VRd 치료군에 비해 더 높았다(D-VRd: 16.8%; VRd: 10.8%).
- 5 등급 TEAE 중 5 등급 COVID-19 이외 TEAE 는 D-VRd 및 VRd 치료군 시험대상자의 각각 10.7% 및 7.7%에서, 5 등급 COVID-19 TEAE 는 시험대상자의 각각 6.1% 및 3.1%에서 보고되었다.
- 노출(D-VRd 치료군에서 거의 2 년 더 길었음)을 보정했을 때, 5 등급 TEAE 의 전체 발생률은 D-VRd 치료군에서 0.39/100 환자-개월, VRd 치료군에서 0.31/100 환자- 개월이었다.
- COVID-19 TEAE 를 경험한 시험대상자 비율은 D-VRd 치료군에서 VRd 치료군에 비해 더 높았다(D-VRd: 41.1%; VRd: 26.2%)

Table 4: Overview of Treatment-emergent Adverse Events; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3019)

	VRd n (%)	D-VRd n (%)
Analysis set: safety	195	197
Any TEAE	195 (100.0%)	197 (100.0%)
At least one related[a]	190 (97.4%)	195 (99.0%)
Maximum toxicity grade		
Grade 1	1 (0.5%)	0
Grade 2	26 (13.3%)	15 (7.6%)
Grade 3	113 (57.9%)	88 (44.7%)
Grade 4	34 (17.4%)	61 (31.0%)
Grade 5	21 (10.8%)	33 (16.8%)
Any serious TEAE	131 (67.2%)	142 (72.1%)
At least one related[a]	82 (42.1%)	74 (37.6%)

TEAE leading to discontinuation of bortezomib	32 (16.4%)	25 (12.7%)
At least one related to bortezomib	24 (12.3%)	18 (9.1%)
TEAE leading to discontinuation of lenalidomide	48 (24.6%)	63 (32.0%)
At least one related to lenalidomide	24 (12.3%)	30 (15.2%)
TEAE leading to discontinuation of dexamethasone	69 (35.4%)	47 (23.9%)
At least one related to dexamethasone	32 (16.4%)	14 (7.1%)
TEAE leading to discontinuation of daratumumab		34 (17.3%)
At least one related to daratumumab		7 (3.6%)
TEAE leading to discontinuation of study treatment[b]	31 (15.9%)	15 (7.6%)
Adverse event (COVID-19)	51 (26.2%)	81 (41.1%)
Serious adverse event (COVID-19)	20 (10.3%)	30 (15.2%)
AE leading to death (COVID-19)	6 (3.1%)	12 (6.1%)

Key: VRd = bortezomib-lenalidomide-dexamethasone; D-VRd = daratumumab-bortezomib-lenalidomide-dexamethasone; TEAE = treatment-emergent adverse event; COVID-19 = Coronavirus Disease 2019.
[a] TEAEs related to at least 1 of the 4 components of study treatment: bortezomib, lenalidomide, dexamethasone, daratumumab.
[b] Includes those subjects indicated as having discontinued treatment due to an adverse event on the end of treatment CRF page.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 23.0.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominator.

[TSFAE01.RTF] [JNJ-54767414/MMY3019/DBR_CSR/RE_CSR/PROD/TSFAE01.SAS] 17JUN2024, 13:55

(3) 흔하게 발생한 이상사례

TEAE 는 두 치료군의 모든 시험대상자에서 보고되었다 (D-VRd: 100%; VRd: 100%). 어느 치료군이든 ≥ 10% 빈도의 TEAE 는 Table 5 에 제시된다. 어느 치료군이든 ≥30% 빈도로 발생한 TEAE 는 다음과 같았다:

- 설사(D-VRd: 56.9%; VRd: 59.0%)
- 말초감각 신경병증(D-VRd: 55.8%; VRd: 61.0%)
- 호중구감소증(D-VRd: 55.8%; VRd: 39.0%)
- 혈소판감소증(D-VRd: 46.7%; VRd: 33.8%)
- 말초 부종(D-VRd: 42.1%; VRd: 39.0%)
- 상기도 감염(D-VRd: 39.6%; VRd: 32.8%)
- 변비(D-VRd: 38.1%; VRd: 42.1%)
- COVID-19(D-VRd: 38.1%; VRd: 24.6%)
- 빈혈(D-VRd: 37.1%; VRd: 31.8%)
- 불면(D-VRd: 32.0%; VRd: 32.3%)
- 피로(D-VRd: 32.0%; VRd: 30.8%)

Table 5: Most Common (at least 10%) Treatment-emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3019)

	VRd	D-VRd
	n (%)	n (%)
Analysis set: safety	195	197
Total number of subjects with TEAE	195 (100.0%)	197 (100.0%)
MedDRA system organ class / Preferred term		
Infections and infestations	167 (85.6%)	181 (91.9%)
Upper respiratory tract infection	64 (32.8%)	78 (39.6%)
COVID-19	48 (24.6%)	75 (38.1%)
Pneumonia	39 (20.0%)	48 (24.4%)
Urinary tract infection	29 (14.9%)	41 (20.8%)
Nasopharyngitis	22 (11.3%)	35 (17.8%)
Bronchitis	19 (9.7%)	29 (14.7%)
Influenza	15 (7.7%)	27 (13.7%)
Blood and lymphatic system disorders	126 (64.6%)	163 (82.7%)
Neutropenia	76 (39.0%)	110 (55.8%)
Thrombocytopenia	66 (33.8%)	92 (46.7%)
Anaemia	62 (31.8%)	73 (37.1%)
Lymphopenia	34 (17.4%)	36 (18.3%)
Leukopenia	19 (9.7%)	28 (14.2%)
Nervous system disorders	155 (79.5%)	161 (81.7%)
Peripheral sensory neuropathy	119 (61.0%)	110 (55.8%)
Dizziness	41 (21.0%)	41 (20.8%)
Headache	16 (8.2%)	30 (15.2%)
Neuralgia	30 (15.4%)	28 (14.2%)
Paraesthesia	18 (9.2%)	25 (12.7%)
Dysgeusia	22 (11.3%)	19 (9.6%)
General disorders and administration site conditions	147 (75.4%)	159 (80.7%)
Oedema peripheral	76 (39.0%)	83 (42.1%)
Fatigue	60 (30.8%)	63 (32.0%)
Asthenia	40 (20.5%)	51 (25.9%)
Pyrexia	30 (15.4%)	46 (23.4%)
Injection site erythema	10 (5.1%)	25 (12.7%)
Influenza like illness	21 (10.8%)	24 (12.2%)
Malaise	20 (10.3%)	10 (5.1%)
Gastrointestinal disorders	159 (81.5%)	157 (79.7%)
Diarrhoea	115 (59.0%)	112 (56.9%)
Constipation	82 (42.1%)	75 (38.1%)
Nausea	48 (24.6%)	49 (24.9%)
Abdominal pain	20 (10.3%)	31 (15.7%)
Dyspepsia	17 (8.7%)	26 (13.2%)
Vomiting	23 (11.8%)	23 (11.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	142 (72.8%)	146 (74.1%)
Back pain	43 (22.1%)	55 (27.9%)
Arthralgia	39 (20.0%)	45 (22.8%)
Muscular weakness	29 (14.9%)	38 (19.3%)
Muscle spasms	31 (15.9%)	36 (18.3%)
Pain in extremity	30 (15.4%)	35 (17.8%)
Musculoskeletal pain	21 (10.8%)	24 (12.2%)
Metabolism and nutrition disorders	105 (53.8%)	120 (60.9%)
Hypokalaemia	25 (12.8%)	58 (29.4%)
Decreased appetite	39 (20.0%)	42 (21.3%)
Hypocalcaemia	18 (9.2%)	28 (14.2%)
Hyperglycaemia	19 (9.7%)	24 (12.2%)

Hyponatraemia	20 (10.3%)	15 (7.6%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	110 (56.4%)	118 (59.9%)
Rash	48 (24.6%)	50 (25.4%)
Pruritus	22 (11.3%)	21 (10.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	86 (44.1%)	112 (56.9%)
Cough	38 (19.5%)	53 (26.9%)
Dyspnoea	29 (14.9%)	35 (17.8%)
Eye disorders	88 (45.1%)	92 (46.7%)
Cataract	51 (26.2%)	55 (27.9%)
Vision blurred	19 (9.7%)	24 (12.2%)
Psychiatric disorders	96 (49.2%)	91 (46.2%)
Insomnia	63 (32.3%)	63 (32.0%)
Vascular disorders	73 (37.4%)	90 (45.7%)
Hypertension	14 (7.2%)	35 (17.8%)
Hypotension	23 (11.8%)	31 (15.7%)
Investigations	80 (41.0%)	79 (40.1%)
Alanine aminotransferase increased	27 (13.8%)	26 (13.2%)
Weight decreased	22 (11.3%)	15 (7.6%)
Renal and urinary disorders	60 (30.8%)	74 (37.6%)
Renal impairment	20 (10.3%)	14 (7.1%)
Injury, poisoning and procedural complications	58 (29.7%)	72 (36.5%)
Contusion	20 (10.3%)	24 (12.2%)
Cardiac disorders	49 (25.1%)	56 (28.4%)
Atrial fibrillation	20 (10.3%)	17 (8.6%)

(4) 3, 4등급 이상사례

3 또는 4 등급 TEAE 를 경험한 시험대상자 비율은 D-VRd 치료군에서 VRd 치료군에 비해 더 높았다 (D-VRd: 92.4%). 어느 치료군이든 ≥5% 빈도의 3 또는 4 등급 TEAE 는 Table 6 에 제시된다. 어느 치료군이든 ≥10% 빈도로 발생한 3 또는 4 등급 TEAE 는 다음과 같았다:

- 호중구감소증(D-VRd: 44.2%; VRd: 29.7%)
- 혈소판감소증(D-VRd: 28.4%; VRd: 20.0%)
- 폐렴(D-VRd: 14.2%; VRd: 12.8%)
- 빈혈(D-VRd: 13.2%; VRd: 11.8%)
- 림프구감소증(D-VRd: 12.2%; VRd: 10.3%)
- 설사(D-VRd: 12.2%; VRd: 9.2%)
- 저칼륨혈증(D-VRd: 12.2%; VRd: 6.2%)
- COVID-19(D-VRd: 11.2%; VRd: 4.6%)

Table 6: Most Common (at least 5%) Grade 3 or 4 Treatment-emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3019)

	VRd n (%)	D-VRd n (%)
Analysis set: safety	195	197
Total number of subjects with toxicity grade 3 or 4 TEAE	167 (85.6%)	182 (92.4%)
MedDRA system organ class / Preferred term		

Blood and lymphatic system disorders	98 (50.3%)	126 (64.0%)
Neutropenia	58 (29.7%)	87 (44.2%)
Thrombocytopenia	39 (20.0%)	56 (28.4%)
Anaemia	23 (11.8%)	26 (13.2%)
Lymphopenia	20 (10.3%)	24 (12.2%)
Leukopenia	7 (3.6%)	15 (7.6%)
Infections and infestations	62 (31.8%)	79 (40.1%)
Pneumonia	25 (12.8%)	28 (14.2%)
COVID-19	9 (4.6%)	22 (11.2%)
Nervous system disorders	38 (19.5%)	45 (22.8%)
Peripheral sensory neuropathy	16 (8.2%)	16 (8.1%)
Syncope	10 (5.1%)	8 (4.1%)
Metabolism and nutrition disorders	36 (18.5%)	44 (22.3%)
Hypokalaemia	12 (6.2%)	24 (12.2%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	30 (15.4%)	43 (21.8%)
Muscular weakness	9 (4.6%)	17 (8.6%)
Gastrointestinal disorders	40 (20.5%)	41 (20.8%)
Diarrhoea	18 (9.2%)	24 (12.2%)
General disorders and administration site conditions	28 (14.4%)	40 (20.3%)
Fatigue	16 (8.2%)	18 (9.1%)
Vascular disorders	22 (11.3%)	31 (15.7%)
Hypertension	4 (2.1%)	15 (7.6%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	14 (7.2%)	23 (11.7%)
Pulmonary embolism	5 (2.6%)	10 (5.1%)
Eye disorders	20 (10.3%)	21 (10.7%)
Cataract	17 (8.7%)	17 (8.6%)
Investigations	15 (7.7%)	19 (9.6%)
Alanine aminotransferase increased	4 (2.1%)	10 (5.1%)

Key: VRd = bortezomib-lenalidomide-dexamethasone; D-VRd = daratumumab-bortezomib-lenalidomide-dexamethasone; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 23.0.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominator.

[TSFAE03A.RTF] [JNJ-54767414/MMY3019/DBR_CSR/RE_CSR/PROD/TSFAE03A.SAS] 06JUN2024, 22:56

(5) 사망

사망(5 등급)의 결과를 동반한 TEAE 를 경험한 시험대상자 비율은 D-VRd 치료군에서 VRd 치료군에 비해 더 높았다 (D-VRd: 16.8%; VRd: 10.8%; Table 8).

5 등급 TEAE 중 5 등급 COVID-19 이외 TEAE 는 D-VRd 및 VRd 치료군 시험대상자의 각각 10.7% 및 7.7%에서, 5 등급 COVID-19 TEAE 는 시험대상자의 각각 6.1% 및 3.1%에서 보고되었다.

5 등급 TEAE 대부분은 임상시험계획서에 따라 두 치료군의 시험대상자가 8 주기의 보르테조밉 투여를 완료한 후인 제 9 주기 및 이후 주기 동안 발생했다. D-VRd 치료군에서 5 등급 TEAE 를 경험한 33 명의 시험대상자 중 9 명은 첫 8 주기 동안, 24 명은 제 9 주기 및 이후 주기 동안 사망했으며, VRd 치료군에서 5 등급 TEAE 를 경험한 21 명의 시험대상자 중 6 명은 첫 8 주기 동안, 15 명은 제 9 주기 및 이후 주기 동안 사망했다. 제 8 주기 이후(즉, 보르테조밉 투여가 완료된 후) 5 등급 TEAE 의 발생률은 D-VRd 및 VRd 치료군에서 각각 13.7% 및 9%였다.

어느 치료군이든 >2 명의 시험대상자에서 보고된 사망 결과를 동반한 TEAE 는 다음과 같았다:

- COVID-19(D-VRd: 3.6%; VRd: 2.6%)
- COVID-19 폐렴(D-VRd: 2.5%; VRd: 0.5%)
- 폐렴(D-VRd: 1.5%; VRd: 2.1%)

Table 8: Number of Subjects with a Treatment-emergent Adverse Event with Outcome Death by MedDRA System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3019)

	VRd n (%)	D-VRd n (%)
Analysis set: safety	195	197
Total number of subjects with TEAE with outcome death	21 (10.8%)	33 (16.8%)
MedDRA system organ class / preferred term		
Infections and infestations	12 (6.2%)	16 (8.1%)
COVID-19	5 (2.6%)	7 (3.6%)
COVID-19 pneumonia	1 (0.5%)	5 (2.5%)
Pneumonia	4 (2.1%)	3 (1.5%)
Septic shock	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Sepsis	1 (0.5%)	0
General disorders and administration site conditions	2 (1.0%)	5 (2.5%)
Death	0	2 (1.0%)
General physical health deterioration	0	2 (1.0%)
Sudden death	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Multiple organ dysfunction syndrome	1 (0.5%)	0
Cardiac disorders	3 (1.5%)	4 (2.0%)
Cardiac arrest	1 (0.5%)	2 (1.0%)
Cardiopulmonary failure	0	1 (0.5%)
Myocardial infarction	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Acute myocardial infarction	1 (0.5%)	0
Cardiogenic shock	1 (0.5%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	3 (1.5%)
Dyspnoea	0	1 (0.5%)
Pulmonary embolism	0	1 (0.5%)
Respiratory failure	0	1 (0.5%)
Gastrointestinal disorders	0	2 (1.0%)
Abdominal pain	0	1 (0.5%)
Colitis	0	1 (0.5%)
Blood and lymphatic system disorders	0	1 (0.5%)
Febrile neutropenia	0	1 (0.5%)
Hepatobiliary disorders	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Drug-induced liver injury	0	1 (0.5%)
Hepatic failure	1 (0.5%)	0
Nervous system disorders	0	1 (0.5%)
Cerebrovascular accident	0	1 (0.5%)

Table 8: Number of Subjects with a Treatment-emergent Adverse Event with Outcome Death by MedDRA System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3019)

	VRd n (%)	D-VRd n (%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (0.5%)	0
Lung neoplasm malignant	1 (0.5%)	0
Psychiatric disorders	1 (0.5%)	0
Completed suicide	1 (0.5%)	0
Vascular disorders	1 (0.5%)	0
Hypovolaemic shock	1 (0.5%)	0

Key: VRd = bortezomib-lenalidomide-dexamethasone; D-VRd = daratumumab-bortezomib-lenalidomide-dexamethasone; TEAE = treatment-emergent adverse event; COVID-19 = Coronavirus Disease 2019.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 23.0.

[TSFAE12A.RTF] [JNJ-54767414/MMY3019/DBR_CSR/RE_CSR/PROD/TSFAE12A.SAS] 06JUN2024, 22:46

(6) 특별 관심대상 이상사례

① 전신 투여 관련 반응 및 주입 관련 반응

D-VRd 치료군에서 sARR 을 보고한 시험대상자 비율은 낮았으며(7 명[3.6%]), 대부분이 1 또는 2 등급 사례였다. 가장 빈번하게 보고된(≥1%) sARR 은 각각 2 명(1.0%)에서 발생한 오한 및 발열이었다. 3 등급의 고혈압 sARR 은 1 명의 시험대상자에서 보고되었다. 어떤 시험대상자에서도 sARR 로 인한 다라투무맙 중단은 없었다.

sARR 은 7 명의 시험대상자 중 5 명에서 다라투무맙의 첫 투여 시, 1 명에서 두 번째 투여 시, 2 명에서 후속 투여 시 보고되었다. 재발성 저등급 sARR 은 1 명의 시험대상자에서 보고되었다.

② 감염

전체(D-VRd: 91.9%; VRd: 85.6%), 3 또는 4 등급(D-VRd: 40.1%; VRd: 31.8%), SAE(D-VRd:

39.6%; VRd: 35.4%)를 포함한 감염 및 기생충 감염(SOC) 발생률은 모두 D-VRd 치료군에서 VRd 치료군에 비해 더 높았다.

가장 흔한 감염 및 기생충 감염 TEAE(어느 치료군이든 ≥10% 빈도)는 다음과 같았다:

- 상기도 감염(D-VRd: 39.6%; VRd: 32.8%)
- COVID-19(D-VRd: 38.1%; VRd: 24.6%)
- 폐렴(D-VRd: 24.4%; VRd: 20.0%)
- 요로 감염(D-VRd: 20.8%; VRd: 14.9%)
- 비인두염(D-VRd: 17.8%; VRd: 11.3%)
- 기관지염(D-VRd: 14.7%; VRd: 9.7%)
- 인플루엔자(D-VRd: 13.7%; VRd: 7.7%)

가장 흔한 3 또는 4 등급 감염 및 기생충 감염(어느 치료군이든 ≥5% 빈도)은 폐렴(D-VRd: 14.2%; VRd: 12.8%) 및 COVID-19(D-VRd: 11.2%; VRd: 4.6%)였다.

③ 새로운 악성종양

이전에 이차 원발성 악성종양으로 알려진 새로운 악성종양의 전체 발생률은 D-VRd 치료군에서 훨씬 더 긴 치료 노출에도 불구하고 VRd 치료군에 비해 수치적으로 더 낮았다 (D-VRd: 7.6%; VRd: 9.2%)

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 유효성

MAIA 는 HDT 및 ASCT 치료 후보가 아닌 NDMM 시험대상자를 대상으로 Rd 대비 D-Rd 의 유효성을 비교한 무작위배정, 라벨 공개, 활성 대조, 평행군, 다기관 제 3 상 시험이었다. 시험의 일차 유효성 평가변수는 PFS 였다.

ALCYONE 은 HDT 에 부적합한 NDMM 시험대상자를 대상으로 VMP 대비 D-VMP 의 유효성을 비교한 무작위배정, 라벨 공개, 평행군, 대조, 다기관 제 3 상 시험이었다. 시험의 일차 유효성 평가변수는 PFS 였다.

통합 분석에 따르면, 전체 OR 은 6.35 이며 95% CI 에서는 1 을 제외한다(95% CI: 4.79, 7.90; Table 5). 이는 MRD 음성인 환자에서 임의 시점 이후에도 질병 진행 없이 생존할 확률이 MRD 음성이 아닌 환자보다 6.35 배 더 높다는 의미이다. 이는 모두 MRD 음성 및 PFS 간에 환자 수준의 강력한 연관성을 시사한다. 개별 시험에 대한 결과는 일관적이었다.

Table 5: Global Odds Ratio Estimates of Measuring Patient Level Associations between MRD-Negativity and PFS; Pooled Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414MMY3019, 54767414MMY3007, 54767414MMY3008)

Studies	N Subjects	Global OR (95% CI)
All 3 studies	1838	6.35 (4.794, 7.909)
MMY3019	395	4.57 (2.626, 6.52)
MMY3007	706	7.36 (4.043, 10.684)
MMY3008	737	7.53 (4.417, 10.635)

Global odds ratio was estimated using bivariate Plackett copula. A higher odds ratio (i.e., >1) indicates a stronger association between MRD negativity and PFS.
Note: MRD negativity is defined as subjects who achieve CR or better response and have MRD negative status (at 10^{-5}) by bone marrow aspirate post randomization but prior to progressive disease (PD), subsequent anti-myeloma therapy, or both.
[tefgor02.rtf][/adr/REPO/pharma/jnj-54767414/z_sce/dbr_mmy_dvrd_2024/re_mmy_dvrd_2024/programs/.version/tefgor02.r_@@5.0]
24JUL2024, 15:11

MRD 음성의 예후 가치는 다양한 Cox 회귀 분석에서도 일관되게 입증되었다. 통합 분석 결과(MRD 음성을 고정 공변량으로 사용)에 따르면 MRD 음성 시험대상자는 MRD 양성 시험대상자에 비해 유의한 PFS 개선을 보였다(MRD 음성: 118/476 건[24.8%], MRD 양성: 838/1362 건[61.5%]; HR=0.21, 95% CI: 0.18, 0.26; Appendix 1, Figure 8). 36 개월 PFS 비율은 MRD 음성 시험대상자에서 84.6%(95% CI: 81.0, 87.6) 및 MRD 양성 시험대상자에서 40.2%(95% CI: 37.3, 43.0)였다.

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

CEPHEUS 의 임상 유효성 자료에 따르면 D-VRd 의 치료 결과 VRd 단독요법 대비 전체 MRD 음성 비율의 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 개선이 나타났다. D-VRd 투여 시 더 높은 전체 MRD 음성 비율을 달성한 것과 일관되게, 다라투무맙 SC 를 VRd 에 추가한 결과 VRd 대비 PFS 의 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 개선이 나타났다. 이러한 유익성은 전체 CR 이상 비율 및 지속적 MRD 음성 비율과 같은 기타 주요 유효성 매개변수에서 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 개선을 통해 더욱 뒷받침되었다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

CEPHEUS 에서 다라투무맙 SC 와 VRd 병용 요법의 안전성 프로파일은 다라투무맙 및 VRd 의 알려진

안전성 프로파일과 일치했다. D-VRd 의 내약성은 우수했고 부작용을 임상적으로 관리할 수 있었다.

CEPHEUS 에서 D-VRd 투여군에서 VRd 투여군보다 SAE 및 3 등급 또는 4 등급 TEAE 발생률이 더 높았지만, 투여 노출이 22 개월 더 길었음에도 불구하고 D-VRd 투여군에서 투여 중단을 초래한 TEAE 가 더 적어 이러한 사건이 임상적으로 관리 가능한 수준임을 입증했다. 가장 흔한 3 등급 또는 4 등급 TEAE 는 중성구 감소증과 혈소판 감소증이었다. 또한, 이차 원발성 악성종양 발생률은 D-VRd 투여군에서 수치적으로 더 낮았다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

CEPHEUS 의 전체 자료는 초기 치료로 ASCT 를 계획하지 않은 NDMM 대상자에게 다라투무맙 SC 를 VRd 에 추가할 경우 긍정적인 유익성-위해성 프로파일을 확인해 준다. 이는 전체 MRD 음성률(10-5), 전체 CR 이상 발생률, 지속적인 MRD 음성률의 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 개선으로 입증된다. D-VRd 로 달성한 더 깊은 반응의 이익은 우월한 PFS 로 이어졌으며, VRd 단독 투여 시보다 질병 진행 또는 사망 위험이 43% 상당히 더 낮았다. 이러한 치료 효과는 추적 관찰 중앙값이 58.71 개월인 최종 PFS 분석 시에도 계속 개선되었으며, 전체 생존은 D-VRd 에 대해 개선되는 추세를 보였다. D-VRd 는 3 제 표준 치료인 VRd 와 직접 비교했을 때 개선된 PFS 결과를 제공한다. D-VRd 투여 시 중성구 감소증과 감염 위험이 증가하는 것이 관찰되었지만, 투여군 간에 QoL 개선은 비슷했다. 또한, TEAE 로 인한 투여 중단은 VRd 투여군에 비해 D-VRd 투여군에서 더 낮아, 위험을 임상적으로 관리할 수 있으며 D-VRd 의 내약성이 대체로 우수하다는 점을 입증했다.

다라투무맙 SC 와 VRd 병용 요법은 임상적으로 관리할 수 있는 부작용과 함께 다라투무맙 및 VRd 의 알려진 안전성 프로파일과 일치하는 안전성 프로파일을 보인다. 이러한 위해성은 제품 정보에 설명된 대로 잘 규명되어 있고 일반적인 의약품 감시 활동을 통해 계속 모니터링될 것이다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 심사자 종합적 검토의견 참조

<3013, DPd>

[심사자 종합의견]

- 용량 설정의 타당성
  - 1800 mg은 임상 3상 임상시험 및 4주 1cycle 기존 적응증에서 사용한 용량임
  - 체중은 공변량이나 임상적으로 유의미한 영향을 미치는 인자는 아니므로(노출-PFS 간 유의한 상관관계 없음) 이에 기반한 용량 조정이 요구되지 않음
- 환자군의 배정은 인구통계, 질병 특성 등에서 비교적 균등하게 배정되었음
- 유효성의 타당성
  - Pd 요법은 해당 환자군에 우선적으로 사용하는 요법은 아니나 레날리도마이드 저항성(또는 불응성) 환자에게 사용가능한 요법으로 대조군으로써 타당함

- 1차 평가변수인 PFS에서 대조군에 비해 유의적인 우월성을 입증(HR 0.63, 0.47~0.85)하였으며 하위군 분석에서 나이, 성별, 레날리도마이드 불응성 여부 등과 무관하게 좋은 효과를 나타냄
- 2차 평가변수인 전체 반응률은 통계적으로 유의한 개선을 보였고 OS는 통계적 유의성은 입증하지 못했으나 시험군에 유리한 경향을 보였음

• 안전성의 타당성
- 시험군의 노출정도가 약 5개월 길었으며 이상사례 발생율을 비교 시 이에 대한 고려가 필요함
- 사망 발생은 치료군과 대조군이 유사한 수준이었음, 주요 사망 원인은 폐렴임
- 가장 흔하게 발생한 이상사례는 호중구 감소증, 백혈구 감소증, 상기도 감염으로 이미 알려진 다중약제 병용 치료의 이상사례와 유사한 수준임

[약어 및 정의]

• Multiple myeloma 다발성 골수종

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

• International Nonproprietary Name: 다라투무맙
• 제안 적응증 : 다발골수종
프로테아좀억제제와 레날리도마이드를 포함하여 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발골수종 환자에서 포말리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법 [Apollo (DPd)]

• 작용기전 : 종양 세포에서 발현되는 막관통 당단백질인 CD38 에 높은 친화력으로 결합하여 다양한 작용 기전을 통해 종양 세포 사멸을 유도하는 인간 mAb로 이러한 작용 기전에는 보체 의존성 세포독성, 항체 의존성 세포 매개 세포독성, 항체 의존성 세포성 식세포작용, 종양 결합 mAb 의 Fc γ 수용체 매개 가교 결합에 의한 세포 사멸 유도에 의한 직접 세포독성 등 여러 면역 매개 활동이 포함된다.

1.2. 기원 및 개발경위

• 다라투무맙
- 1 상 및 2 상 시험에서 다라투무맙을 투여받은 대상자의 샘플에 대한 중개 생체표지자 시험을 통해 이전에 알려지지 않았던 다라투무맙의 면역조절 효과가 밝혀졌다(Krejcik 2016). 다라투무맙 치료에 반응하는 환자에서는 높은 수준의 그랜자임 B 를 발현하는 활성화된 CD8+ T 세포가 증가하는 것으로 나타났다(Adams 2019). 이와 함께, 다라투무맙의 세포독성 및 면역조절 작용 기전은 시너지 효과를 발휘하여 깊은 항골수종 반응을 일으킨다는 가설을 세웠다.
- 2015 년 최초 승인 이후 전 세계에서 45 만 2 천 명 이상의 환자가 다라투무맙 요법에서 이익을 얻었다. 다라투무맙은 비슷한 유효성과 안전성을 입증한 IV 및 SC 제제로 제공된다(Mateos 2020).

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

• 승인된 치료 옵션 중 레날리도마이드와 보르테조밉이 두드러진 역할을 하고 있다. 두 약물 모두 개별적으로 승인되지만 종종 서로 병용(VRd)하여 사용된다. 최근 VRd 는 EMA 로부터 이식 부적합 승

인을 받았지만 TE 환자에게는 어디에서도 승인되지 않았고, 미국/일본에서는 TIE 환자에게도 승인되지 않았다. 레날리도마이드와 보르테조밉 단일 제제는 재발 시에도 사용되며, 레날리도마이드는 새로 다발성 골수종으로 진단받은 환자에 대해 ASCT 후 유지 요법으로 승인되었다. 레날리도마이드와 PI로 치료받은 환자는 이미 두 가지 주요 약물에 노출된 상태이기 때문에 치료하기가 어렵다. 진행 중인 치료 중 또는 마지막 레날리도마이드 투여 후 60 일 이내에 재발한 환자는 IMWG 정의에 따라 “레날리도마이드 불응성“에 해당하며 가장 효과적인 후속 치료를 선택하는 데 있어 추가적인 어려움이 있다. 레날리도마이드와 PI 에 노출된 환자 및 레날리도마이드에 불응한 환자는 미충족 의료 수요가 매우 높고, 효과적이고 편리한 새로운 치료 옵션이 필요하다(Moreau 2019).

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 주입 관련 반응, 감염

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정

연번	지정사항
219	1. 적어도 세 가지 치료를 받은 다발골수종 환자의 치료 2. 이전 치료 경험이 없거나 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발골수종 환자에서 다른 약제와의 병용요법 3. 새롭게 진단된 경쇄(AL) 아밀로이드증 환자에서 시클로포스파미드, 보르테조밉 및 덱사메타손과의 병용요법(피하주사제에 한함)

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

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출(유럽)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상 1상 1건, 3상 1건 제출
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 MMY3013임

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

6.4.1. 개별 임상시험 요약

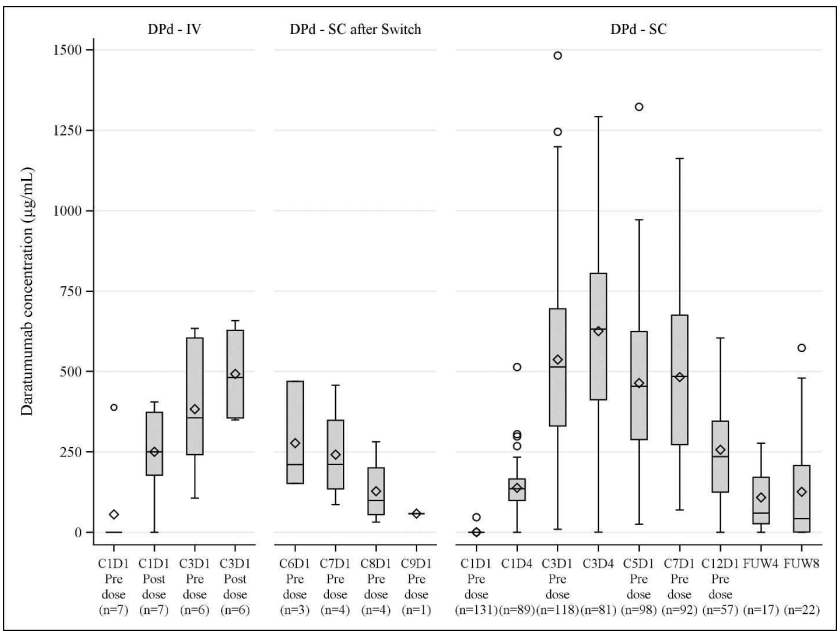
1) MMY3013

(1) 약동학 결과 요약

총 140 명의 시험대상자가 다라투무맙의 Cmax 및 Ctrough 평가를 위해 PK-평가 가능 집단, 즉 적어도 1 회 다라투무맙을 투여 받고 첫 투여 (SC 또는 IV) 이후 적어도 1 건의 혈청 내 다라투무맙 농도 수치가 있는 시험대상자로 포함되었다. 대부분의 시험대상자 (133/140, 95%)가 첫 투여부터 다라투무맙 SC 투여를 받았다; 3 명의 시험대상자는 다라투무맙 IV 만 투여 받았고 4 명의 시험대상자는 처음에 다라투무맙 IV 를 투여 받았고 그 후 다라투무맙 SC 로 전환하였다.

Pd 와 병용한 다라투무맙 SC 1800 mg 의 PK 프로파일은 다라투무맙 SC 1800 mg 단일요법 이후 또는 동일한 투여 일정의 다른 병용에서의 과거 자료와 일치했다. 다라투무맙 1800 mg 의 첫 SC 투여 이후, 평균 ± 표준 편차 (SD) 최대 농도 (제 1 주기 제 4 일)는 138 ± 71.2 μg/mL 이었다. 첫 투여부터 (제 1 주기 제 4 일; 138 ± 71.2 μg/mL) 9 번째 투여까지 (제 3 주기 제 4 일; 625 ± 286 μg/mL) 평균 피크 Cmax 의 축적비는 약 4.5 배였다. 반복 SC 투여 이후, 다라투무맙의 최저 혈청 농도는 최대 Ctrough 까지 증가하였는데, 이는 제 3 주기 제 1 일의 투여 직전에 이루어졌고 (537 ± 277 μg/mL), 후속 주기에서 덜 빈번한 투여 시 소폭 감소가 나타났다. 마지막 최저 샘플수집인 제 12 주기 제 1 일의 평균 다라투무맙 농도는 257 ± 151 μg/mL 이었다. 다라투무맙의 긴 반감기에 부합되게, 다라투무맙 농도는 마지막 다라투무맙 SC 투여 후 8 주에 검출 가능했다. 전반적으로, Pd 배경 요법에서, 다라투무맙 SC 1800 mg 은 다라투무맙 IV 16 mg/kg 과 비교했을 때 유사하거나 더 높은 평균 Ctrough 수치를 보였다.

Figure 2: Box Plot of Serum Daratumumab Ctrough and Cmax Concentrations (μg/mL) Over Time; PK Analysis Set (54767414MMY3013)



(2) 면역원성

항-다라투무맙 항체

항-다라투무맙 면역원성 평가가 가능한 분석군에서 항-다라투무맙 항체의 누적 발생은 다라투무맙과 Pd를 병용한 환자에서 낮았다 (표 - EPAR Table 3).

항-rHuPH20 항체

MMY3013 임상시험에서 6명 (6/122, 4.9%)의 환자가 베이스라인에서 항-rHuPH20 항체에 양성이었으며, 다라투무맙 SC 첫 투여 후, 치료 후 항-rHuPH20 항체 발생률은 7.4% (9/122) 이었고, 모두 비중화항체였다. 치료 후 항-rHuPH20 항체가 발생한 환자 및 항-rHu2=PH20 음성 환자 사이에서 다라투무맙의 노출은 유사하였다.

이러한 결과는 다발골수종 환자를 대상으로 한 과거 다라투무맙 피하주사 임상시험에서 관찰된 결과와 일치하였다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 해당사항 없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 해당사항 없음

6.4.4. 집단 약동학시험

PPK 분석은 제 3 상 시험 MMY3013 의 DPd 그룹 그리고 제 1b 상 시험 MMY1001 의 DPd 코호트의 통합 자료를 포함했다. PPK 분석은 시험 MMY3013 (N=140) 및 시험 MMY1001 DPd 코호트 (N=99)의 239 명의 PK 평가가능 시험대상자에서 입수된 1,146 건의 다라투무맙 PK 샘플 (473 건의 SC 샘플 및 673 건의 IV 샘플)을 바탕으로 했다. 0.2 μg/mL 의 정량 한계 (BLQ) 미만인 PK 자료 비율은 낮았고 (1.5%), BLQ 자료는 PPK 분석에서 제외되었다.

1) 내인성 인자의 영향

(1) 체중

사후 (post hoc) PK 파라미터에 기반한 PPK 시뮬레이션 (Figure 6)은 시뮬레이션된 다라투무맙의 최대 Ctrough (제 3 주기 제 1 일 투여 전)가 체중 < 65 kg 인 시험대상자 대 체중 ≥ 65 kg 에서 < 85 kg 인 시험대상자에서 유사했고 (기하 평균의 백분율 차이 [95% CI]: 4% 더 높음 [-9%에서 +19%]); 체중 ≥ 65 kg 에서 < 85 kg 인 경우와 비교했을 때 체중이 ≥ 85 kg 인 시험대상자에서 13% 더 낮음 (95% CI: -24%에서 -2%)을 입증했다. 또한, E-R 분석 기간 동안 체중이 유효성 또는 안전성에 미치는 주목할 만한 영향을 없었다. 임상 유효성 및 안전성 분석 역시 전체 체중 하위그룹에서 Pd 보다 DPd 에 호의적인 위험비를 보여주었고 DPd 집단의 안전성 프로파일은 호중구 감소증 및 혈구 감소증 사건의 발생률을 포함하여, 체중 하위그룹 전반에 걸쳐 대체로 일관되었다.

(2) 연령

사후 (post hoc) PK 파라미터에 기반하여, PPK 시뮬레이션 (Figure 6)은 시뮬레이션 된 다라투무맙 최대 Ctrough (제 3 주기 제 1 일 투여 전)는 시험대상자 < 65 세와 비교하여 각각 ≥ 65 세 및 < 75 세인 시험대상자에서 약 4% 더 높았고 (95% CI: -8%에서 +17%) ≥ 75 세인 시험대상자에서 16% 더 높았음 (95% CI: -2%에서 +38%)을 입증했다. 전반적으로, 고령 시험대상자에서 노출의 평균 변화는 < 20%였다. 따라서, 연령이 다라투무맙의 PK 에 미치는 임상적으로 유의한 영향은 없었다.

(3) 성별

사후 (post hoc) PPK 파라미터에 기반한 시뮬레이션 (Figure 6)은 시뮬레이션된 다라투무맙의 최대 Ctrough (제 3 주기 제 1 일 투여 전)가 남성 대비 여성에서 4% 더 높음 (95% CI: -7%에서 +16%)을 입증했다. 따라서, 성별이 다라투무맙의 PK 에 미치는 임상적으로 유의한 영향은 없었다.

(4) 인종

사후 (post hoc) PK 파라미터에 기반한 PPK 시뮬레이션 (Figure 6)은 백인 대비 비-백인에서 시뮬레이션된 다라투무맙의 최대 Ctrough (제 3 주기 제 1 일 투여 전)가 12% (95% CI: -3%에서 +30%) 더 높았음을 입증했다. 이에 따라, 인종이 다라투무맙의 PK 에 미치는 임상적으로 유의한 영향은 존재하지 않았다.

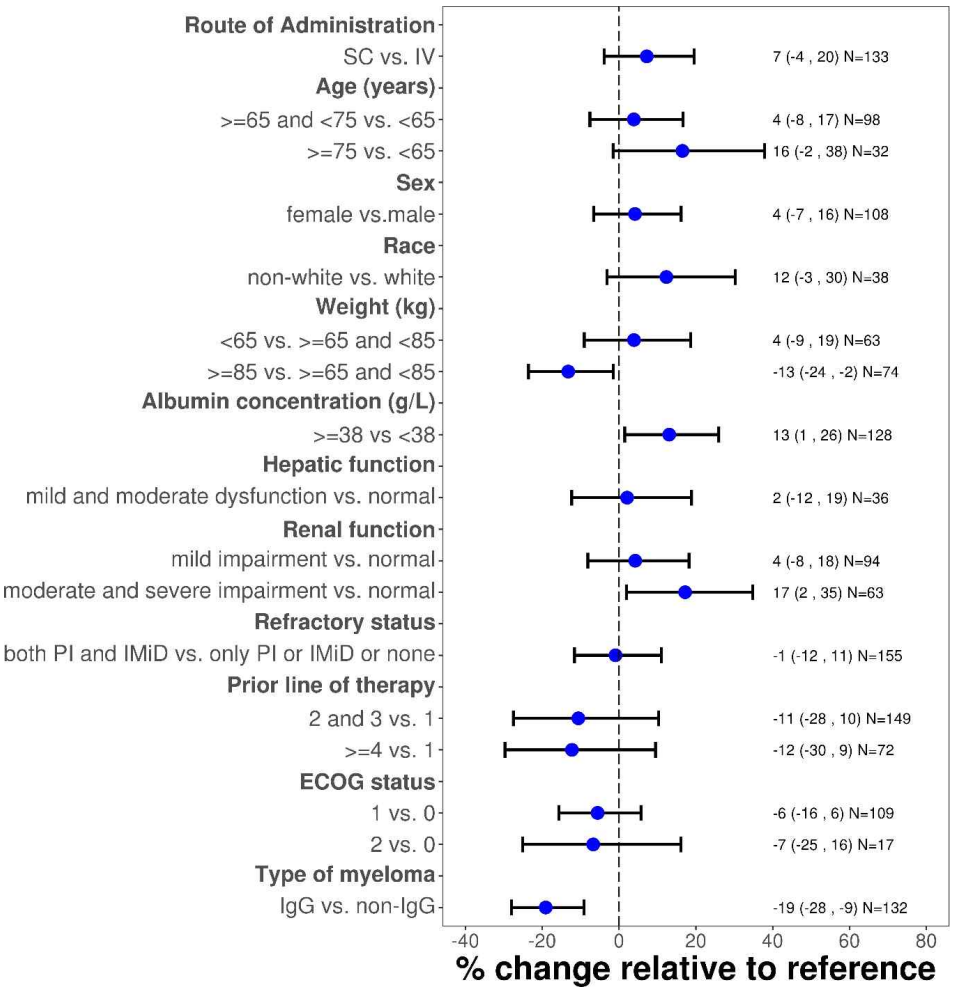
(5) 치료 차수

PPK 분석군에 포함된 시험대상자에서, 대다수 (64.9%, N=155/239)가 PI 및 IMiD 모두에 불응성이었다; 시험대상자의 5.4% (N=13/239) 또는 21.3% (N=51/239)가 각각 PI 또는 IMiD 에만 불응성이었고, 시험대상자의 8.4% (N=20/239)는 비-불응성이었다. 사후 (post hoc) PK 파라미터에 기반한 집단 PK 시뮬레이션 (Figure 6)은 시뮬레이션된 다라투무맙 최대 Ctrough (제 3 주기 제 1 일 투여-전)가 PI 및 IMiD 모두에 불응성인 시험대상자와 나머지 시험대상자 사이에 유사함을 입증했다 (기하 평균의 백분율 변화: -1%; 95% CI: -12%에서 +11%).

PPK 분석군에서 대부분의 시험대상자가 MM 에 대해 1 회를 초과하는 차수의 이전 요법을 받았다 (2 및 3 회의 이전 차수: 62.3%, N=149/239; ≥ 4 회의 이전 차수: 30.1%, N=72/239) (Mod5.3.3.5/PPK 보고서 /Tab4). 사후 (post hoc) PK 파라미터에 기반한 집단 PK 시뮬레이션 (Figure 6)은 1 회의 이전 차수 요법을 받은 시험대상자와 비교하여, 시뮬레이션된 다라투무맙의 최대 Ctrough (제 3 주기 제 1 일 투여 전)가 각각 2 에서 3 회 차수 (기하 평균의 백분율 변화: -11%; 95% CI: -28%에서 +10%) 그리고 ≥ 4 회 차수 (기하 평균의 백분율 변화:

-12%; 95% CI: -30%에서 +9%)를 동반한 시험대상자에서 유사함을 입증했다.

Figure 6: Forest Plot of Subgroup Analyses on Percent Change and 95% CI Relative to Reference Value for Simulated Trough Concentration at Cycle 3 Day 1 per the Recommended Dose Schedule for DPd Combination Therapy

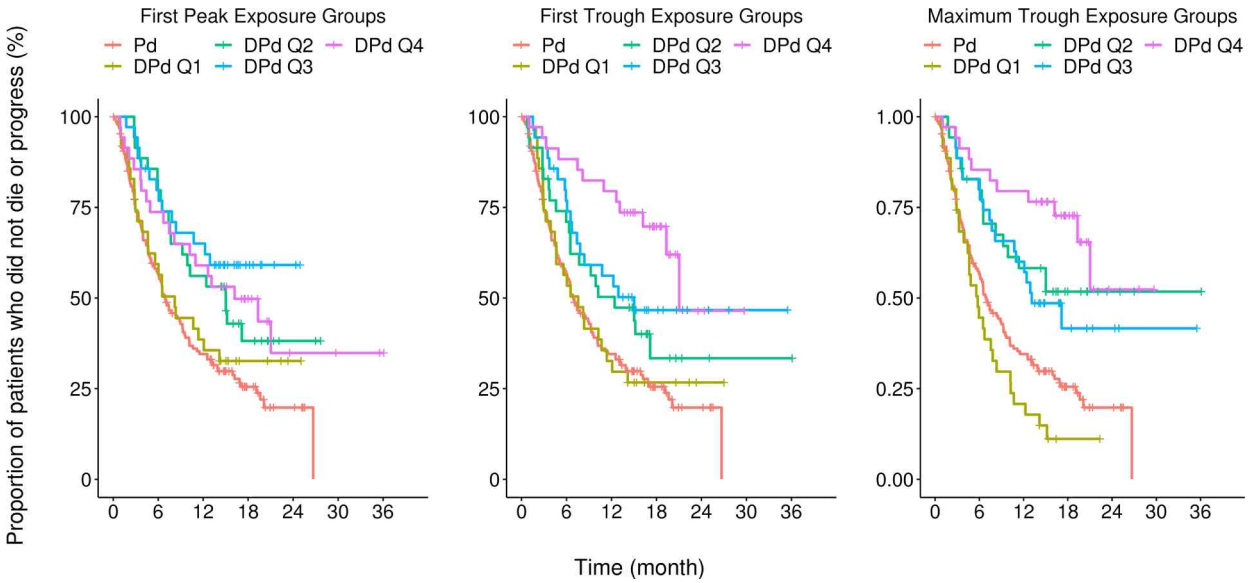


2) 노출-반응 평가

(1) 노출-유효성

유효성 자료에 대한 E-R 분석은 조사 대상 노출 지표에 관계없이, 시험된 1800 mg 의 다라투무맙 SC 투여에서 PFS 에 대한 현저한 다라투무맙의 영향이 시험대상자 대부분 (75%, 즉, 첫 번째 노출 사분위수보다 큰 노출을 보인 시험대상자)에 대해 얻어진 것으로 제시한다 (Figure 7). 비록 Pd 그룹과 비교하여 DPd 그룹 첫 번째 사분위수 (Q1)에서 시험대상자에 대한 PFS 의 명백한 개선이 없었지만, DPd-Q1 의 더 낮은 노출은 체중과 관련이 없었다.

Figure 7: Kaplan-Meier Curves of Progression-free Survival by Daratumumab Exposure Subgroups in Combination With Pd in Study MMY3013



(2) 노출-안전성

시험 MMY3013 에서 시험된 약물 농도 범위 내에서 IRR, 혈소판 감소증, 빈혈, 호중구 감소증, 감염 (모든 Grade 및 Grade ≥ 3) 및 노출 (Cpeak,first 또는 Cpeak,max) 증가에 따른 TEAE 비율의 분명한 증가는 없었다. Cpeak,max 에 기반하여 호중구 감소증, 빈혈, 및 혈소판 감소증의 사건 비율에서 감소하는 경향이 관찰되었다 (즉, Q1 의 최저 Cpeak,max 에서 더 높은 비율의 TEAE 가 관찰되었다). 이는 TEAE 를 보인 시험대상자가 투여 일시중지 또는 투여 투여 지연을 하는 경향이 있고 이로 인해 이들 시험대상자에서 약물 농도가 더 낮아졌기 때문일 가능성이 있다.

3) 투여용량 결정 근거

임상 약리학 발견사항은 다라투무맙 SC 단일요법에 대해 승인된 동일한 투여 일정, 즉 8 주 동안 1800 mg QW (8 회 투여), 16 주 동안 Q2W (8 회 투여), 이어 그 이후 Q4W 를 사용하는 Pd 와 병용된 다라투무맙 SC 에 대한 1800 mg 투여를 뒷받침한다.

- Pd 와 병용 투여된 다라투무맙 SC 1800 mg 의 다라투무맙 PK 프로파일은 과거 다라투무맙 SC 자료와 일치했다. 주기 3 제 1 일 투여-전 관찰된 평균 최대 Ctrough 는 DPd 치료 시험대상자 (537 ± 277 μg/mL; 시험 MMY3013)와 다라투무맙 SC 단일요법 치료 시험대상자 (568 ± 306 μg/mL; 시험 MMY3012) 사이에 10% 이내였다.

- 다라투무맙 SC 1800 mg 은 DPd 병용에서 전 체중 하위그룹에 대해 적합하고 일관된 노출을 달성했다. 제 3 주기 제 1 일 투여-전 관찰된 평균 최대 Ctrough 는 전체 PK 평가가능 분석군의 경우 (537 ± 277 μg/mL)와 비교하여 각각 체중 < 65 kg 인 시험대상자에서 약 4% 더 높았고 체중 ≥ 85 kg 인 시험대상자에서 21% 더 낮았다 (시험 MMY3013). 체중 하위그룹 간 다라투무맙 노출에서 상당한 중첩을 보여, 평균 노출의 수치상 차이는 임상적으로 유의하다고 간주되지 않았다.

- PPK 분석은 다라투무맙 SC 와 Pd 의 병용이 이전 SC 단일요법과 비교하여 유사한 PK 특성을 제공한다고 제시한다. 선형 제거와 연관된 모델-유도 기하 평균 (변동 계수 %) 반감기는 19.7 일 (15.3%) 이었다.

- PPK 분석은 높은 표적 포화를 예측했고, E-R 분석은 이들이 체중에 관계없이, Pd 그룹과 비교하여 DPd 그룹의 시험대상자에 대해 개선된 PFS 를 뒷받침했다. 또한, 다라투무맙 노출 증가에 따른 선택적 안전성 사건의 증가는 없었다 (IRR, 혈소판 감소증, 빈혈, 호중구 감소증, 또는 감염 포함).

- 임상 하위그룹 분석도 시험 MMY3013 의 전 체중 하위그룹에서 PFS 에 대해 Pd 보다 DPd 에 호의적인 위험비를 나타냈다. 또한, DPd 집단에서 관찰된 안전성 프로파일은 체중 하위그룹 전반에 걸쳐 대체로 일관되었다.

- 조사 대상 인자 (즉, 연령, 성별, 인종, 체중, 알부민 농도, 신장 및 간 기능, PI/IMiD 불응성 상태, 이전 차수 요법의 횟수, ECOG 상태, 골수종 유형[IgG 대 비-IgG], 및 ADA 상태) 가운데 다라투무맙의 PK 에 임상적으로 유의한 영향을 미친 경우는 없었다. 그러므로, DPd 병용에 대해 이들 인자에 기반한 용량 조정은 권장되지 않는다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계 임상시험 (번호/ 저널명)	임상시험 제목 및 디자인	투여용량 투여기간	평가항목
3상 [MMY3013]	레날리도마이드 및 PI 양자를 통해 1 회 이상의 이전 차수 요법을 받고 질병 진행이 입증된 RRMM 시험대상자에서 Pd 에 대한 다라투무맙 추가의 효과를 평가하는 공개, 활성-대조, 다기관, 제 3 상 시험	**Daratumumab:** Daratumumab SC 1800 mg or IV 16 mg/kg QW for 8 weeks (Cycles 1 and 2), then Q2W for an additional 16 weeks (Cycles 3-6), and then Q4W thereafter (Cycle 7 and beyond). A cycle is 4 weeks. **Pomalidomide:** 4 mg PO once daily on Days 1-21 of each 28-day cycle **Dexamethasone:** PO/IV at 40 mg PO once daily on Days 1, 8, 15, and 22 of each 28-day cycle (20 mg for subjects ≥75 years of age)	1차 : PFS 2차 : ORR, OS 등
1상 [MMY1001]	이전에 2 차 이상 치료를 받은 적이 있는 재발성 및 불응성 시험대상자를 대상으로 다라투무맙 IV 와 Pd 병용 요법	**Daratumumab:** IV 16 mg/kg QW for 8 weeks (Cycles 1 and 2), then Q2W for an additional 16 weeks (Cycles 3-6), and then Q4W thereafter (Cycle 7 and beyond). A cycle is 4 weeks. **Pomalidomide:** 4 mg PO once daily on Days 1-21 of each 28-day	약동학 안전성

	의 초기 1b 상 시험	cycle **Dexamethasone:** PO/IV at 40 mg PO once daily on Days 1, 2, 8, 15, and 22 of each 28- day cycle (20 mg for subjects >75 years of age)	

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) 임상시험설계

(1) 일반사항

시험 MMY3013은 레날리도마이드와 아울러 PI에 따른 적어도 한 가지의 앞선 치료법을 받았으며 질환 진행을 보였던 RRMM 시험대상자에서의 무작위배정, 공개, 활성 대조, 다기관 제3상 시험이었다. 해당 시험은 유럽 골수종 네트워크(European Myeloma Network, 의뢰자)와 회사 간의 협업이었다.

시험대상자 304명(DPd: 151명, Pd: 153명)은 계획된 층화 인자(앞선 요법의 차수 및 국제병기분류체계[International Staging System, ISS]에 따른 병기분류)에 따라 1:1의 비로 무작위 배정되었으며, 시험대상자 299명(DPd: 149명, Pd: 150명)이 임상시험용 투여를 받았다.

최초 시험 설계에서는 시험대상자가 IV 주입용 다라투무맙으로 투여를 받을 예정이었지만, 임상시험계획서 제1개정에 따라 새롭게 등록된 시험대상자 모두 다라투무맙 SC로 투여를 받을 예정이었다. 이미 다라투무맙 IV로 투여를 시작했던 시험대상자에게는 제3주기 이후부터 임의의 주기 중 제1일에 다라투무맙 SC로 전환할 선택권이 있었다. 해당 시험 설계를 도식으로 나타낸 것은 Figure 1에 제시되어 있다.

이의 일차 평가변수는 PFS였다. 주요 이차 평가변수에는 ORR, 매우 우수한 부분반응(VGPR) 이상의 비율, CR 이상의 비율, 전체 생존(OS), CR 이상인 시험대상자에서 측정된 MRD가 음성인 비율, 안전성 및 내약성, 건강 관련 삶의 질(HRQoL), 다라투무맙의 약동학 및 면역원성, 그리고 rHuPH20의 면역원성이 포함되었다.

(2) 통계적 방법

유효성 평가변수 분석은 ITT 집단에 대해 수행되었다. PFS 의 일차 평가변수는 IMWG 반응 기준에 따라 밸리데이션된 컴퓨터 알고리즘에 의해 결정되었다. 중간 분석은 약 113 건의 PFS 사건이 발생했을 때 (전체 계획된 사건의 60%) 계획되었다. 중간 분석과 일차 분석에서 PFS 의 유효성 검정 경계는 O’Brien and Fleming 의 경계에 근사치를 구한 Lan and DeMets 에 의해 기술된 사전 지정된 알파 분배 함수를 사용하여 결정되었다. 주요 이차 평가변수인 ORR, VGPR 이상 비율, CR 이상 비율, MRD 음성 비율, OS 는 제 1 종 오류율을 강력하게 통제하는 순차적인 계층적 검정 접근법을 사용하여 0.025(단측) 유의 수준에서 해당 순서대로 검정되었다. OS 의 유의 수준은 사전 지정된 수정된 선형 알파 분배 함수에 따라 추가로 보정되어 OS 최종 분석에 필요한 사망 건수가 관찰될 때 OS 를 추가로 검정할 수 있다. OS 뿐만 아니라 PFS2, OS, 후속 치료까지의 시간을 포함한 다른 사건까지의 시간 유효성 평가변수도 PFS 와 유사하게 분석되었다.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 선정기준

Key eligibility criteria for participation in the study included subjects at least 18 years of age who had received at least 1 prior treatment regimen with both lenalidomide and a PI and had demonstrated disease progression. In addition to exposure to lenalidomide and a PI, subjects who received only 1 line

of prior treatment must have demonstrated progressive disease on or within 60 days of completion of the lenalidomide-containing regimen (ie, lenalidomide refractory).

Subjects must have had an ECOG performance status score of 0, 1, or 2; and documented measurable multiple myeloma satisfying the following criteria:

- IgG multiple myeloma: Serum M-protein level ≥1.0 g/dL or urine M-protein level ≥200 mg/24 hours; or
- IgA, IgD, IgE, or IgM multiple myeloma: serum M-protein level ≥0.5 g/dL or urine M-protein level ≥200 mg/24 hours; or
- Light chain multiple myeloma without measurable disease in the serum or the urine: Serum immunoglobulin free light chain ≥10 mg/dL and abnormal serum immunoglobulin kappa lambda free light chain ratio

(2) 인구통계

중앙값 연령은 67.0(범위는 35 내지 90)세였으며, 이러한 시험대상자 중 18.4%는 75세 이상이었다. 해당 시험대상자 중 대부분은 백인(89.5%)이었으며 미국 동부 종양학 협력그룹(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)의 수행점수가 0이었거나 1이었다(91.8%)(Table 1).

Table 1: Demography and Baseline Characteristics; Intent-To-Treat Analysis Set (Study 54767414MMY3013)

	Pd	DPd	Total
Analysis set: intent-to-treat	153	151	304
Age (years)			
n	153	151	304
Mean (SD)	66.5 (9.70)	65.4 (9.57)	66.0 (9.63)
Median	68.0	67.0	67.0
Range	35; 90	42; 86	35; 90
Age class, n (%)			
n	153	151	304
<65 years	60 (39.22)	63 (41.72)	123 (40.46)
65 - <75 years	62 (40.52)	63 (41.72)	125 (41.12)
≥75 years	31 (20.26)	25 (16.56)	56 (18.42)
Gender, n (%)			
n	153	151	304
Male	82 (53.59)	79 (52.32)	161 (52.96)
Female	71 (46.41)	72 (47.68)	143 (47.04)
Race, n (%)			
n	153	151	304
White	137 (89.54)	135 (89.40)	272 (89.47)
Black or African American	0	1 (0.66)	1 (0.33)
Asian	1 (0.65)	1 (0.66)	2 (0.66)
Other	1 (0.65)	0	1 (0.33)
Unknown	14 (9.15)	14 (9.27)	28 (9.21)
Ethnicity, n (%)			
n	153	151	304
Hispanic or Latino	4 (2.61)	4 (2.65)	8 (2.63)
Not Hispanic or Latino	138 (90.20)	134 (88.74)	272 (89.47)
Unknown	2 (1.31)	4 (2.65)	6 (1.97)

Not Reported	9 (5.88)	9 (5.96)	18 (5.92)
Baseline ECOG performance status, n (%)			
n	153	151	304
0	77 (50.33)	91 (60.26)	168 (55.26)
1	57 (37.25)	54 (35.76)	111 (36.51)
2	19 (12.42)	6 (3.97)	25 (8.22)
Height (cm)			
n	153	151	304
Mean (SD)	166.4 (9.49)	166.8 (9.93)	166.6 (9.70)
Median	168.0	165.5	167.0
Range	142; 189	144; 192	142; 192
Weight (kg)			
n	153	151	304
Mean (SD)	75.5 (15.06)	75.1 (14.62)	75.3 (14.82)
Median	74.2	74.0	74.1
Range	44; 142	49; 111	44; 142
Weight class, n (%)			
n	153	151	304
<65 kg	30 (19.61)	45 (29.80)	75 (24.67)
65 - <85 kg	89 (58.17)	69 (45.70)	158 (51.97)
≥85 kg	34 (22.22)	37 (24.50)	71 (23.36)
BMI (kg/m^2)			
n	153	151	304
Mean (SD)	27.22 (4.589)	26.90 (4.139)	27.06 (4.367)
Median	26.45	26.06	26.20
Range	18.1; 44.8	19.9; 37.1	18.1; 44.8

Key: Pd = pomalidomide - dexamethasone; DPd = daratumumab - pomalidomide - dexamethasone.
SD = Standard deviation.
Percentages are computed on subjects in the intent-to-treat analysis set with available data.
Subject's age is computed in years elapsed from the date of birth to the date of the informed consent signature.
For subjects whose ages were entered by the investigator, their ages are used without any computation.
Filename: T14.01-03.01.RTF / Program: T14.01-03.01.sas (05OCT2020 20:41)

시험대상자 중 45%는 ISS 제I기로, 33.2%는 제II기로, 그리고 21.7%는 제III기로 보고되었다. 시험대상자 중 대부분은 IgG(41.1%) 및 IgA(14.5%)로 혈청에 한해(55.9%) 질환을 측정할 수 있었다. 시험대상자 중 35%는 세포유전학적 이상의 위험이 높았다(del17p, t[14;16] 또는 t[4;14]의 존재)(Table 2).

Table 2: Baseline Disease and Other Baseline Characteristics; Intent-To-Treat Analysis Set (Study 54767414MMY3013)

	Pd	DPd	Total
Analysis set: intent-to-treat	153	151	304
Type of myeloma by immunofixation, n (%)			
n	153	151	304
IgG	87 (56.86)	83 (54.97)	170 (55.92)
IgA	30 (19.61)	34 (22.52)	64 (21.05)
IgM	1 (0.65)	0	1 (0.33)
IgD	2 (1.31)	2 (1.32)	4 (1.32)

Light chain	30 (19.61)	26 (17.22)	56 (18.42)
Light chain - Kappa	20 (13.07)	14 (9.27)	34 (11.18)
Light chain - Lambda	10 (6.54)	12 (7.95)	22 (7.24)
Biclonal	0	2 (1.32)	2 (0.66)
Negative immunofixation	3 (1.96)	4 (2.65)	7 (2.30)
Type of measurable disease[a], n (%)			
n	153	151	304
Serum only	83 (54.25)	87 (57.62)	170 (55.92)
IgG	63 (41.18)	62 (41.06)	125 (41.12)
IgA	20 (13.07)	24 (15.89)	44 (14.47)
Other[b]	0	1 (0.66)	1 (0.33)
Urine only	17 (11.11)	17 (11.26)	34 (11.18)
Serum and Urine	28 (18.30)	23 (15.23)	51 (16.78)
Serum FLC only	25 (16.34)	24 (15.89)	49 (16.12)
ISS staging at study entry, n (%)			
n	153	151	304
1	69 (45.10)	68 (45.03)	137 (45.07)
2	51 (33.33)	50 (33.11)	101 (33.22)
3	33 (21.57)	33 (21.85)	66 (21.71)
Revised ISS staging, n (%)			
n	127	119	246
1	25 (19.69)	26 (21.85)	51 (20.73)
2	88 (69.29)	74 (62.18)	162 (65.85)
3	14 (11.02)	19 (15.97)	33 (13.41)
Time from MM diagnosis to randomization (years)			
n	153	151	304
Mean (SD)	5.20 (3.546)	5.19 (3.633)	5.20 (3.584)
Median	4.48	4.39	4.41
Range	0.6; 19.0	0.5; 20.0	0.5; 20.0
Number of lytic bone lesions, n (%)			
n	153	151	304
None	38 (24.84)	33 (21.85)	71 (23.36)
1-3	25 (16.34)	24 (15.89)	49 (16.12)
4-10	28 (18.30)	44 (29.14)	72 (23.68)
More than 10	62 (40.52)	50 (33.11)	112 (36.84)
Presence of extramedullary (soft tissue) plasmacytomas at baseline, n (%)			
n	153	151	304
No	145 (94.77)	136 (90.07)	281 (92.43)
Yes	8 (5.23)	15 (9.93)	23 (7.57)
Plasma cells, bone marrow biopsy, n (%)			
n	11	17	28
<10%	4 (36.36)	2 (11.76)	6 (21.43)
10% - 30%	3 (27.27)	6 (35.29)	9 (32.14)
>30%	4 (36.36)	9 (52.94)	13 (46.43)
Plasma cells, bone marrow aspirate, n (%)			
n	149	147	296
<10%	33 (22.15)	35 (23.81)	68 (22.97)
10% - 30%	59 (39.60)	54 (36.73)	113 (38.18)

>30%	57 (38.26)	58 (39.46)	115 (38.85)
Plasma cells, bone marrow biopsy/aspirate, n (%)			
n	152	151	303
<10%	34 (22.37)	35 (23.18)	69 (22.77)
10% - 30%	59 (38.82)	52 (34.44)	111 (36.63)
>30%	59 (38.82)	64 (42.38)	123 (40.59)
Any cytogenetic abnormalities, n (%)			
n	108	103	211
Standard risk	73 (67.59)	64 (62.14)	137 (64.93)
High risk	35 (32.41)	39 (37.86)	74 (35.07)
del17p	18 (16.67)	16 (15.53)	34 (16.11)
t(4;14)	16 (14.81)	19 (18.45)	35 (16.59)
t(14;16)	6 (5.56)	7 (6.80)	13 (6.16)
Baseline renal function (Creatinine Clearance), n (%)			
n	153	151	304
≤60 mL/min	47 (30.72)	40 (26.49)	87 (28.62)
>60 mL/min	106 (69.28)	111 (73.51)	217 (71.38)

Key: Pd = pomalidomide - dexamethasone; DPd = daratumumab - pomalidomide - dexamethasone.
Ig = Immunoglobulin; FLC = Free light chain; ISS = International staging system; NE = Not evaluable; MM = Multiple Myeloma; SD = Standard deviation.
ISS staging at study entry is as recorded on the MM medical diagnosis/history case report form.
Percentages are computed on subjects in the intent-to-treat analysis set with available data.
a. Includes subjects without measurable disease in serum and urine.
b. Includes IgD, IgM, IgE and biclonal.
Each subject could have more than one cytogenetic abnormality but is only counted once for each abnormality.
Cytogenetic abnormalities are based on the FISH testing with a 50% cut-off for del17p and 30% for t(4;14) and t(14;16).
Filename: T14.01-03.03.RTF / Program: T14.01-03.03.sas (05OCT2020 20:41)

앞선 요법의 중앙값 차수는 2였다. 시험대상자 중 11%는 1차의 앞선 요법을 받았다. 시험대상자 중 82%는 레날리도마이드에 불응성이었고 67.8%의 시험대상자는 PI에 불응성이었으며 62.8%의 시험대상자는 PI와 아울러 IMiD에 불응성이었다. 1차의 앞선 요법을 받았던 등록된 모든 시험대상자는 PI와 아울러 IMiD에 이중 불응성이었다(Table 3 및 Table 4).

Table 3: Prior Therapies for Multiple Myeloma; Intent-To-Treat Analysis Set (Study 54767414MMY3013)

	Pd	DPd	Total
Analysis set: intent-to-treat	153	151	304
Number of subjects with any prior therapy for multiple myeloma, n (%)	153 (100.00)	151 (100.00)	304 (100.00)
Prior systemic therapy	153 (100.00)	151 (100.00)	304 (100.00)
Prior autologous stem cell transplant (ASCT)	81 (52.94)	90 (59.60)	171 (56.25)
Prior radiotherapy	35 (22.88)	36 (23.84)	71 (23.36)
Prior cancer-related surgery	29 (18.95)	21 (13.91)	50 (16.45)
Number of prior lines of therapy, n (%)			
1	18 (11.76)	16 (10.60)	34 (11.18)
2-3	113 (73.86)	114 (75.50)	227 (74.67)
≥4	22 (14.38)	21 (13.91)	43 (14.14)

Number of prior lines of therapy			
n	153	151	304
Mean (SD)	2.4 (0.91)	2.4 (0.94)	2.4 (0.92)
Median	2.0	2.0	2.0
Range	1; 5	1; 5	1; 5
Number of subjects with any prior PI, n (%)	153 (100.00)	151 (100.00)	304 (100.00)
Bortezomib	146 (95.42)	145 (96.03)	291 (95.72)
Carfilzomib	47 (30.72)	36 (23.84)	83 (27.30)
Ixazomib	16 (10.46)	18 (11.92)	34 (11.18)
Number of subjects with any prior IMiD, n (%)	153 (100.00)	151 (100.00)	304 (100.00)
Lenalidomide	153 (100.00)	151 (100.00)	304 (100.00)
Thalidomide	46 (30.07)	43 (28.48)	89 (29.28)
Number of subjects with any prior corticosteroids, n (%)	153 (100.00)	151 (100.00)	304 (100.00)
Dexamethasone	152 (99.35)	150 (99.34)	302 (99.34)
Prednisone	45 (29.41)	26 (17.22)	71 (23.36)
Prior alkylating agents, n (%)	139 (90.85)	135 (89.40)	274 (90.13)
Prior anthracyclines, n (%)	38 (24.84)	40 (26.49)	78 (25.66)
Prior PI+IMiD, n (%)	153 (100.00)	151 (100.00)	304 (100.00)
Prior PI+IMiD+ALKY, n (%)	139 (90.85)	135 (89.40)	274 (90.13)
Prior BORT+LEN, n (%)	146 (95.42)	145 (96.03)	291 (95.72)
Prior ELOT, n (%)	6 (3.92)	8 (5.30)	14 (4.61)
Prior PANO, n (%)	5 (3.27)	4 (2.65)	9 (2.96)
Prior BORT+LEN+CARF, n (%)	41 (26.80)	31 (20.53)	72 (23.68)
Prior BORT+LEN+CARF+THAL, n (%)	17 (11.11)	15 (9.93)	32 (10.53)

Key: Pd = pomalidomide - dexamethasone; DPd = daratumumab - pomalidomide - dexamethasone.
ALKY = Alkylating agents; BORT = Bortezomib; CARF = Carfilzomib; ELOT=Elotuzumab; IMiD = Immunomodulatory agent; LEN = Lenalidomide; PANO = Panobinostat; PI = Proteasome inhibitor; SD = Standard deviation; THAL = Thalidomide.
Percentages are computed on subjects in the intent-to-treat analysis set.
Number of lines of prior therapy are recorded on the Prior systemic therapy case report form.
Terms are coded using WHO dictionary, version Q1 2020.

Filename: T14.01-03.04.RTF / Program: T14.01-03.04.sas (23OCT2020 9:38)

3) 유효성 결과

(1) 무진행생존

전체 중앙값 16.9 개월 동안 추적관찰 시(DPd: 17.5 개월; Pd: 16.4 개월) 다라투무맙 SC 를 Pd 에 추가한 결과, PFS 는 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 개선을 보였고 질병 진행 또는 사망 위험이 Pd 단독요법 대비 37% 감소했다(HR=0.63; 95% CI: 0.47, 0.85; 양측 p=0.0018; Table 3 및 Figure 3). PFS 중앙값 및 95% CI 는 DPd 치료군에서 12.4 개월(8.3, 19.3) 및 Pd 치료군에서 6.9 개월(5.5, 9.3)이었다.

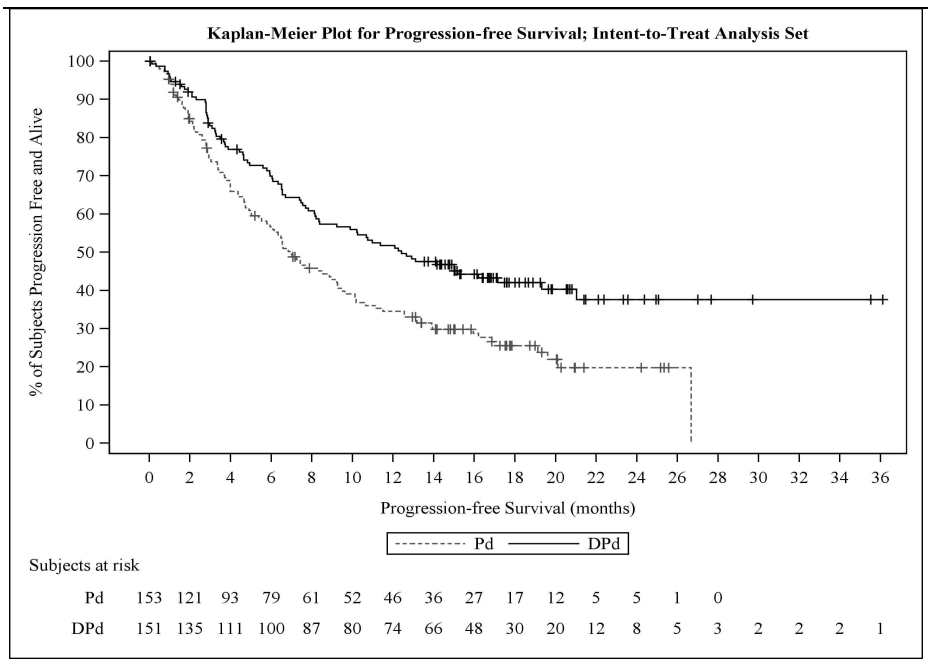
Table 3: Summary of Progression-free Survival based on Computerized Algorithm; Intent-to-Treat Analysis Set (Study 54767414MMY3013)

	Pd	DPd

Analysis set: intent-to-treat	153	151
Progression-free survival (PFS)		
Number of events, n (%)	106 (69.28)	84 (55.63)
Disease progression	94 (61.44)	70 (46.36)
Death	12 (7.84)	14 (9.27)
Number of censored, n (%)	47 (30.72)	67 (44.37)
Kaplan-Meier estimates (months)		
25% quantile (95% CI)	2.92 (2.20, 3.98)	4.63 (3.22, 6.34)
Median (95% CI)	6.93 (5.52, 9.26)	12.42 (8.34, 19.32)
75% quantile (95% CI)	19.12 (13.14, 26.68)	NE (NE, NE)
p-value (two-sided)		0.0018
Hazard ratio (DPd vs. Pd) (95% CI)		0.63 (0.47, 0.85)
6-month PFS rate (%) (95% CI)	56.7 (48.1, 64.3)	69.9 (61.8, 76.7)
12-month PFS rate (%) (95% CI)	34.6 (26.7, 42.5)	51.7 (43.3, 59.5)
18-month PFS rate (%) (95% CI)	25.5 (18.2, 33.4)	42.1 (33.6, 50.2)

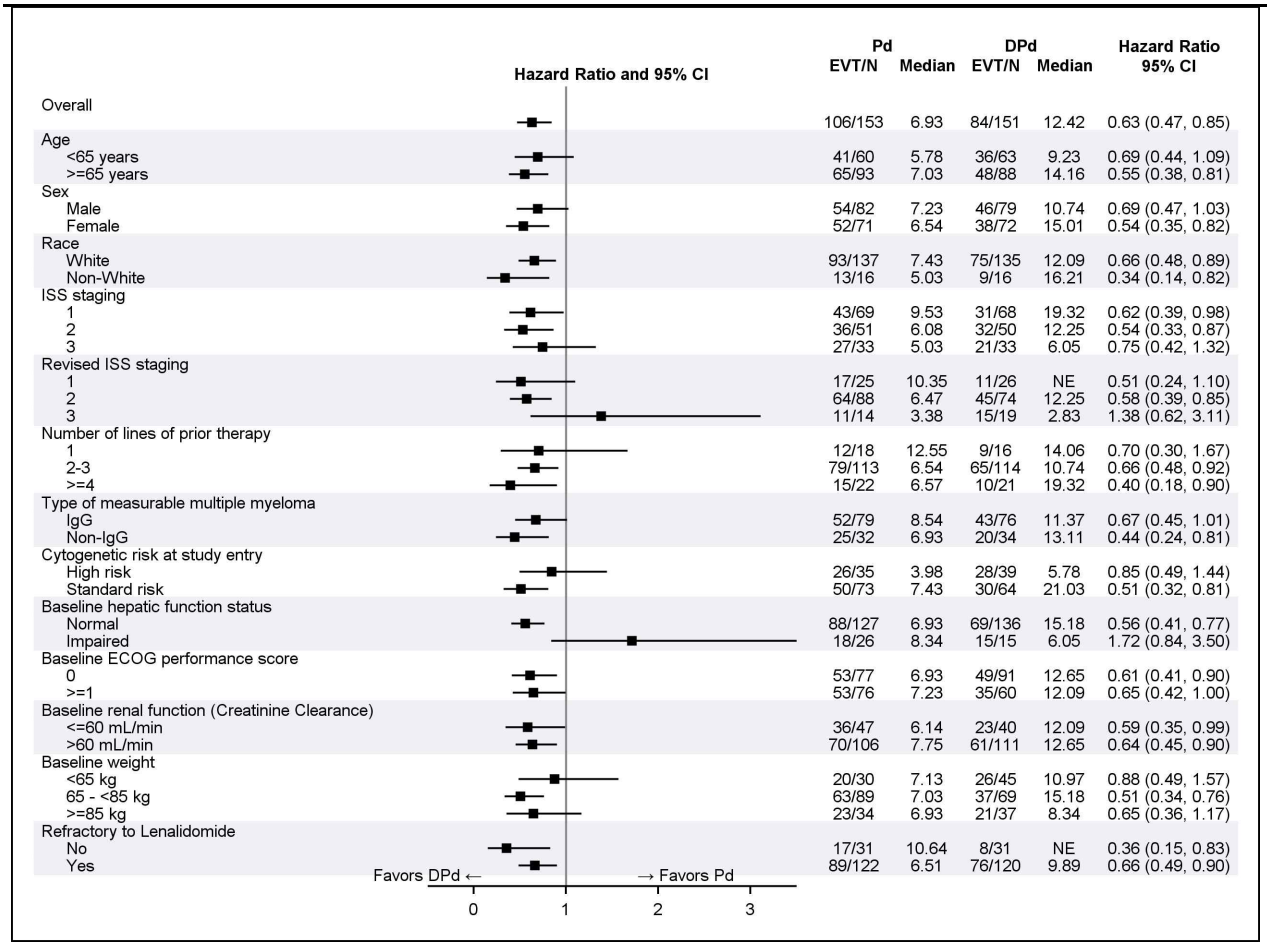
Key: Pd = pomalidomide - dexamethasone; DPd = daratumumab - pomalidomide - dexamethasone. CI = Confidence Interval; PFS = Progression-free survival.
Percentages are computed on subjects in the intent-to-treat analysis set.
P-value is obtained from the two-sided log-rank test stratified with ISS (1, 2, 3), and number of lines of prior therapy (1, 2- 3, ≥ 4).
Hazard ratio and 95% CI are obtained from a Cox proportional hazards model with treatment as an explanatory variable in the model, stratified with ISS (1, 2, 3), and number of lines of prior therapy (1, 2-3, ≥ 4). A hazard ratio < 1 favors DPd.

Figure 3: Kaplan-Meier Plot of Progression-free Survival based on Computerized Algorithm; Intent-to-Treat Analysis Set (Study 54767414MMY3013)



- 하위군 분석

Figure 4: Forest Plot of Subgroup Analysis of Progression-free Survival based on Computerized Algorithm; Intent-to-Treat Analysis Set (Study 54767414MMY3013)



(2) 전체반응률

일차 분석 당시 DPd는 ORR에 대해 통계적으로 유의하게 더 높은 비율(DPd: 68.9% 및 Pd: 46.4%)을 나타냈고 교차비에 대해 층화된 코크란-맨텔-핸젤(Cochran-Mantel-Haenszel) 추정치는 2.68이었으며 (95% CI: 1.65, 4.35)였고 양측 p값은 0.0001 미만이었다(Table 5).

Table 5: Summary of Overall Best Confirmed Response based on Computerized Algorithm; Intent-to-Treat Analysis Set (Study 54767414MMY3013)

	Pd		DPd			
	n (%)	Exact 95% CI for %	n (%)	Exact 95% CI for %	Odds ratio (95% CI)	p-value (two-sided)
Analysis set: intent-to-treat	153		151			
Response categories						
Stringent Complete Response (sCR)	2 (1.31)	0.16, 4.64	14 (9.27)	5.16, 15.07		
Complete Response (CR)	4 (2.61)	0.72, 6.56	23 (15.23)	9.91, 21.97		
Very Good Partial Response (VGPR)	24 (15.69)	10.32, 22.43	40 (26.49)	19.65, 34.28		
Partial Response (PR)	41 (26.80)	19.97, 34.55	27 (17.88)	12.13, 24.94		
Minimal Response (MR)	15 (9.80)	5.59, 15.65	11 (7.28)	3.69, 12.66		

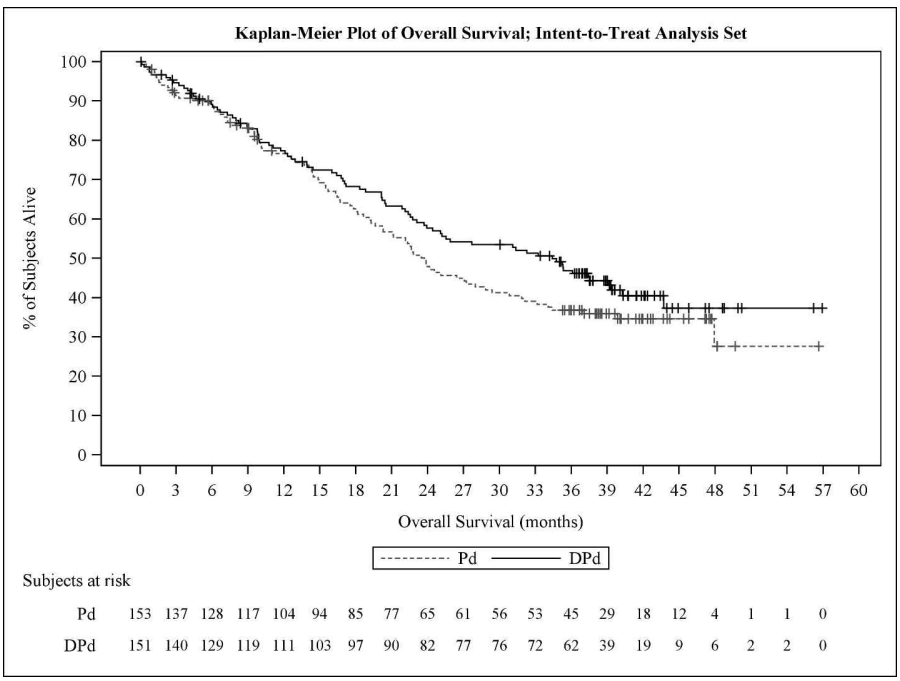
Stable Disease (SD)	49 (32.03)	24.72, 40.04	26 (17.22)	11.57, 24.20		
Progressive Disease (PD)	7 (4.58)	1.86, 9.20	4 (2.65)	0.73, 6.64		
Not Evaluable (NE)	11 (7.19)	3.64, 12.50	6 (3.97)	1.47, 8.45		
Overall response (sCR + CR + VGPR + PR)	71 (46.41)	38.32, 54.64	104 (68.87)	60.84, 76.15	2.68	(1.65, 4.35) <.0001
Clinical benefit (Overall response + MR)	86 (56.21)	47.97, 64.21	115 (76.16)	68.55, 82.71	2.57	(1.55, 4.25) 0.0002
Very good partial response or better (sCR + CR + VGPR)	30 (19.61)	13.64, 26.79	77 (50.99)	42.74, 59.21	4.32	(2.57, 7.26) <.0001
Complete response or better (sCR + CR)	6 (3.92)	1.45, 8.34	37 (24.50)	17.88, 32.16	8.24	(3.35, 20.26) <.0001

Key: Pd = pomalidomide - dexamethasone; DPd = daratumumab - pomalidomide - dexamethasone.
CI = Confidence Interval.
Percentages are computed on subjects in the intent-to-treat analysis set.
The exact two-sided 95% CI for a percentage is obtained from the Clopper-Pearson method.
Odds ratio and its two-sided 95% CI are obtained from the Mantel-Haenszel estimate of the common odds ratio, stratified with ISS (1, 2, 3), and number of lines of prior therapy (1, 2-3, ≥ 4). An odds ratio > 1 favors DPd.
P-value is obtained from the two-sided Cochran-Mantel-Haenszel chi-squared test, stratified for ISS (1, 2, 3), and number of lines of prior therapy (1, 2-3, ≥ 4).

(3) 전체생존

최종 OS 분석 당시 일차 분석 후에 대략 추가적인 23개월간의 추적관찰(39.6개월의 중앙값)로 사망 총 174건이 관찰되었으며, DPd군에서는 83건(55%)이었고 Pd군에서는 91건(59.5%)이었다. OS HR(DPd 대 Pd)은 0.82(95% CI: 0.61, 1.11)였고 양측 p값은 0.1989였다(Table 6, Figure 4). 해당 p값이 통계적으로 유의하지 않았지만(미리 명시된 중단 경계인 양측 0.0498), 이렇게 추정된 중앙값 OS는 23.7개월(95% CI: 19.61, 29.37, Pd군)에서 34.4개월(95% CI: 23.69, 40.25, DPd군)로 개선되었다.

Figure 4: Kaplan-Meier Plot of Overall Survival; Intent-to-Treat Analysis Set (Study 54767414MMY3013)



(4) 미세잔존질환

NGS 로 측정한 MRD 음성 비율(10^{-5})은 DPd 치료군에서 Pd 치료군에 비해 유의하게 더 높았다. 민감도 임계값 10-5 에서 MRD 음성 비율은 DPd 치료군의 시험대상자에서 Pd 치료군의 시험대상자에 비해 4.2 배 더 높았다(DPd: 8.6%, Pd: 2.0%; 오즈비=4.71; 95% CI: 1.31, 16.88; 양측 p=0.0102). 이러한 개선은 통계적으로 유의했다.

4) 안전성 결과

(1) 노출정도

MMY3013 시험의 임상 마감일을 기준으로, DPd 치료군의 시험대상자는 중앙값 12 주기를, Pd 치료군의 시험대상자는 중앙값 7 주기의 치료를 받았다. 치료 기간의 중앙값은 DPd 치료군에서 11.5 개월 및 Pd 치료군에서 6.6 개월이었다.

MMY3013 시험에서 다라투무맙의 상대적 용량 강도 중앙값은 93.6%였다. DPd 치료군에서 포말리도마이드(74.3%) 및 덱사메타손(83.3%)에 대한 상대적 용량 강도의 중앙값은 Pd 치료군(각각 91.1% 및 87.5%)에 비해 더 낮았다.

(2) 이상사례

최종 OS 분석 당시 투여 후 발생한 이상사례(TEAE)의 전체 발생률은 투여군 간에 동일했으며, DPd군 및 Pd군의 시험대상자 중 97.3%가 해당 시험 중에 적어도 1례의 TEAE를 겪었다.

3등급이거나 4등급 TEAE(DPd: 88.6% 및 Pd: 82.0%)와 중대한 TEAE(DPd: 53.7% 및 Pd: 40.0%)의 전체 발생률은 DPd군에서 Pd군 대비 더 높았다(Table 7). 임상시험용 투여의 중단으로 이어진 TEAE는 각각 DPd군 및 Pd군에서 2.0% 및 4.0%의 시험대상자에 대해 보고되었다. 5등급 TEAE의 발생률은 양쪽 군에서 유사하였다(각각의 투여군에서 8.7%).

Table 7: Overview of Subjects with Treatment-emergent Adverse Events; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3013)

	Pd n (%)	DPd n (%)	DPd - SC n (%)
Analysis set: safety	150	149	142
Any TEAE	146 (97.33)	145 (97.32)	138 (97.18)
At least one relateda	117 (78.00)	135 (90.60)	130 (91.55)
At least one related to pomalidomide	108 (72.00)	133 (89.26)	129 (90.85)
At least one related to dexamethasone	78 (52.00)	95 (63.76)	90 (63.38)
At least one related to daratumumab		89 (59.73)	88 (61.97)
Maximum toxicity gradeb			
Grade 1	3 (2.00)	0	0
Grade 2	20 (13.33)	12 (8.05)	12 (8.45)
Grade 3	79 (52.67)	45 (30.20)	41 (28.87)
Grade 4	31 (20.67)	75 (50.34)	74 (52.11)
Grade 5	13 (8.67)	13 (8.72)	11 (7.75)
Any serious TEAE	60 (40.00)	80 (53.69)	77 (54.23)
At least one relateda	16 (10.67)	43 (28.86)	42 (29.58)
At least one related to pomalidomide	13 (8.67)	40 (26.85)	39 (27.46)
At least one related to dexamethasone	10 (6.67)	23 (15.44)	22 (15.49)
At least one related to daratumumab		27 (18.12)	27 (19.01)
TEAE leading to discontinuation of pomalidomide	6 (4.00)	9 (6.04)	9 (6.34)
At least one related to pomalidomide	0	6 (4.03)	6 (4.23)

TEAE leading to discontinuation of dexamethasone	7 (4.67)	9 (6.04)	9 (6.34)
At least one related to dexamethasone	2 (1.33)	5 (3.36)	5 (3.52)
TEAE leading to discontinuation of daratumumab		5 (3.36)	5 (3.52)
At least one related to daratumumab		2 (1.34)	2 (1.41)
TEAE leading to discontinuation of study treatment[c]	6 (4.00)	3 (2.01)	3 (2.11)
Grade ≥3 TEAE	123 (82.00)	133 (89.26)	126 (88.73)
COVID-19 TEAE	5 (3.33)	18 (12.08)	18 (12.68)
COVID-19 serious TEAE	1 (0.67)	9 (6.04)	9 (6.34)
COVID-19 non-serious TEAE	4 (2.67)	12 (8.05)	12 (8.45)
COVID-19 Grade ≥3 TEAE	1 (0.67)	10 (6.71)	10 (7.04)

Key: Pd = pomalidomide - dexamethasone; DPd = daratumumab - pomalidomide - dexamethasone; SC = subcutaneous.
TEAE = treatment-emergent adverse event; NCI CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events.
'DPd' includes all subjects who received daratumumab, regardless of the route of administration, with pomalidomide and dexamethasone.
Each subject could have more than one event, and multiple occurrences of each event, but is only counted once for each row.
a. TEAEs related to at least 1 of the 3 study treatments: pomalidomide, dexamethasone or daratumumab. Study treament-related TEAEs are the TEAEs with relationship recorded on the case report form as 'definitely related', 'probably related', and 'possibly related'. If the relationship to a study treatment is missing, the TEAE is considered treatment-related as well.
b. For each subject and each adverse event, the maximum toxicity grade is selected. Adverse events were graded according to NCI CTCAE version 4.03.
c. Includes those subjects indicated as having discontinued treatment due to an adverse event on the End of Treatment case report form. Adverse events are reported using MedDRA version 24.0.
Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominator.

(3) 흔하게 발생한 이상사례

투여군 간에 (5% 이상인) 발생률의 차이가 있으면서 가장 흔하게 보고된(10% 이상인) TEAE에는 다음 사항들이 포함되어 있다.

- 중성구감소증(DPd: 71.8% 및 Pd: 53.33%)
- 백혈구감소증(DPd: 26.2% 및 Pd: 12.0%)
- 림프구감소증(DPd: 14.8% 및 Pd: 8.0%)
- 상기도 감염(DPd: 24.8% 및 Pd: 16.0%)
- 폐렴(DPd: 20.1% 및 Pd: 14.0%)
- COVID-19(DPd: 12.1% 및 Pd: 2.0%)
- 무력증(DPd: 22.2% 및 Pd: 16.7%)
- 말초부종(DPd: 16.8% 및 Pd: 9.3%)
- 설사(DPd: 24.2% 및 Pd: 15.3%)
- 근육연축(DPd: 10.1% 및 Pd: 4.7%)
- 말초감각신경병증(DPd: 12.8% 및 Pd: 7.3%)
- 기침(DPd: 12.1% 및 Pd: 6.7%)

(4) 3, 4등급 이상사례

3등급이거나 4등급 TEAE의 발생률은 DPd군(88.6%)에서 Pd군(82.0%) 대비 더 높았다. DPd군에서 Pd군 대비 5% 이상 더 높은 빈도로 발생했던 가장 흔하게 보고된 3등급이거나 4등급 TEAE(각각의 투여군에서 빈도가 5% 이상인 TEAE)에는 다음 사항들이 포함되었다.

중성구감소증(DPd: 69.1% 및 Pd: 50.7%)

백혈구감소증(DPd: 16.8% 및 Pd: 4.7%)

림프구감소증(DPd: 12.8% 및 Pd: 3.3%)

(5) 사망

치료군 간에 비슷한 비율의 시험대상자가 사망(독성 5 등급) 결과 동반 TEAE 를 경험했다(DPd 치료군 11 명[7.4%] 및 Pd 치료군 11 명[7.3%]; 표 15). 참고로, Pd 치료군에서 보고된 마지막 투여 후 30 일 이내 이상사례(심정지)로 인한 사망 1 건은 사례 발생 시점에 후속 요법이 시작되었기 때문에 TEAE 로 수집되지 않았다. 그러나 이 시험대상자는 표 14 에서 치료의 마지막 투여 후 30 일 이내 이상사례로 인해 사망한 전체 시험대상자 수에 포함된다. 이는 표 14 에 DPd 치료군에서 AE 로 인해 시험 치료의 마지막 투여 후 30 일 이내 사망한 12 명의 시험대상자가 나열된 반면, 표 15 에는 DPd 치료군에서 치명적인 TEAE 가 발생한 시험대상자만 11 명이 나열된 이유를 설명한다.

MMY3013 시험의 DPd 치료군 중 >1 명의 시험대상자에서 사망 결과를 동반한 유일한 TEAE 는 폐렴(3 명[2.0%])이었다. Pd 치료군 중 >1 명의 시험대상자에서 보고된 사망 결과를 동반한 TEAE 에는 폐렴(2 명[1.3%]), 패혈성 쇼크(2 명[1.3%]), 전신 건강 상태 악화(2 명[1.3%])가 포함되었다(표 15).

Table 14: Deaths and Cause of Death; Safety Analysis Set (Studies: MMY3013 and MMY1001 DPd Cohort)

	APOLLO (Study MMY3013)		EQUULEUS (Study MMY1001)
	Pd	DPd	DPd
Analysis set: safety	150	149	103
Total number of subjects who died during the study	51 (34.0%)	47 (31.5%)	28 (27.2%)
Primary cause of death			
Adverse event	12 (8.0%)	14 (9.4%)	8 (7.8%)
At least one related[a]	0	4 (2.7%)	1 (1.0%)
Unrelated	12 (8.0%)	10 (6.7%)	7 (6.8%)
Disease progression	30 (20.0%)	26 (17.4%)	19 (18.4%)
Other	9 (6.0%)	7 (4.7%)	1 (1.0%)
Total number of subjects who died within 30 days of last study treatment	15 (10.0%)	16 (10.7%)	7 (6.8%)
Primary cause of death			
Adverse event	12 (8.0%)	11 (7.4%)	5 (4.9%)
At least one related[a]	0	4 (2.7%)	1 (1.0%)
Unrelated	12 (8.0%)	7 (4.7%)	4 (3.9%)
Disease progression	3 (2.0%)	5 (3.4%)	2 (1.9%)
Total number of subjects who died within 60 days of first study treatment	9 (6.0%)	4 (2.7%)	7 (6.8%)
Primary cause of death			
Adverse event	6 (4.0%)	3 (2.0%)	5 (4.9%)
At least one related[a]	0	2 (1.3%)	1 (1.0%)
Unrelated	6 (4.0%)	1 (0.7%)	4 (3.9%)
Disease progression	3 (2.0%)	1 (0.7%)	2 (1.9%)

Key: Pd = pomalidomide - dexamethasone; DPd = daratumumab - pomalidomide - dexamethasone.
Study drug-related adverse events are the adverse events with relationship recorded on the case report form as "definitely related", "probably related", and "possibly related". If the relationship to a study drug is missing, the adverse event is considered drug-related as well.
Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominator.
[a] Includes adverse events that were related to at least 1 of the 3 study treatments: pomalidomide, dexamethasone, or daratumumab.
[TSFDTH01.RTF] [JNJ-54767414\Z SCS\DBR MMY RR DPD 2020\RE MMY RR DPD 2020\PROD\TSFDTH01.SAS] 17SEP2020, 15:46

Table 15: Treatment-emergent Adverse Events with Outcome Death by Preferred Term and Relationship; Safety Analysis Set (Studies: MMY3013 and MMY1001 DPd Cohort)

	APOLLO (Study MMY3013)							EQUULEUS (Study MMY1001)			
		Pd			DPd				DPd		
	Total	Related to Pomalidomide	Related to Dexamethasone	Total	Related to Daratumumab	Related to Pomalidomide	Related to Dexamethasone	Total	Related to Daratumumab	Related to Pomalidomide	Related to Dexamethasone
Analysis set: safety	150			149				103			
Number of subjects with any treatment-emergent adverse events with outcome death	11 (7.3%)	0	0	11 (7.4%)	3 (2.0%)	4 (2.7%)	3 (2.0%)	7 (6.8%)	0	0	1 (1.0%)
MedDRA preferred term											
Pneumonia	2 (1.3%)	0	0	3 (2.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0
Bone marrow failure	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0
COVID-19	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0
Campylobacter infection	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0
Dyspnoea	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0
Liver disorder	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0
Lower respiratory tract infection	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory failure	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0
Sepsis	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)	0	0	0
Septic shock	2 (1.3%)	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0
Sudden death	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0
Systemic candida	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0
Acute myocardial infarction	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cerebral haemorrhage	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cerebrovascular accident	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0
General physical health deterioration	2 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0
Hypertensive hydrocephalus	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Interstitial lung disease	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0
Pleural effusion	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0
Pneumonia aspiration	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Progressive multifocal leukoencephalopathy	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)

(6) 특별 관심대상 이상사례

Table 15: Treatment-emergent Adverse Events with Outcome Death by Preferred Term and Relationship; Safety Analysis Set (Studies: MMY3013 and MMY1001 DPd Cohort)

	APOLLO (Study MMY3013)							EQUULEUS (Study MMY1001)			
		Pd			DPd				DPd		
	Total	Related to Pomalidomide	Related to Dexamethasone	Total	Related to Daratumumab	Related to Pomalidomide	Related to Dexamethasone	Total	Related to Daratumumab	Related to Pomalidomide	Related to Dexamethasone

Key: Pd = pomalidomide - dexamethasone; DPd = daratumumab - pomalidomide - dexamethasone.
Each subject could have more than one event, and multiple occurrences of each event, but is only counted once for each row.
TEAEs with outcome death are TEAEs with 'fatal' recorded as outcome on the Adverse Event case report form.
Terms are coded using MedDRA dictionary, version 23.0.
Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominator.
[TSFAE13A.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_MMY_RR_DPD_2020\RE_MMY_RR_DPD_2020\PROD\TSFAE13A.SAS] 17SEP2020, 15:44

① 전신 투여 관련 반응 및 주입 관련 반응

MMY3013 시험에서 149 명의 시험대상자 중 7 명은 임상시험계획서 개정 1 전에 다라투무맙 IV 투여를 받았다. IRR 은 DPd 치료군 시험대상자의 5.4%에서 보고되었으며, 시험대상자에서 가장 흔히 보고된 대표 용어는 발열(2.0%)이었다. 다라투무맙 IV 치료를 시작한 7 명 중 IRR 을 경험한 시험대상자는 없었다. 보고된 모든 IRR 은 다라투무맙 SC 를 투여받은 시험대상자에서만 발생했다. 보고된 모든 IRR 은 1 또는 2 등급이었으며, 치료 중단 또는 일시 중지를 초래한 것은 없었다.

② 감염

MMY3013 시험에서 감염 및 기생충 감염 SOC 내 이상사례는 가장 빈번하게 보고된 TEAE 중 하나였다. 전반적으로 DPd 치료군의 시험대상자에서 감염 발생률은 Pd 치료군에 비해 더 높았다(DPd: 70.5%; Pd: 55.3%). DPd 치료군에서 더 높은 감염 발생률은 주로 상기도 감염(DPd: 22.8%; Pd: 16.0%) 및 폐렴(DPd: 20.1%; Pd: 12.7%)에 기인했다.

MMY3013 시험에서 3 또는 4 등급 감염 발생률은 DPd 치료군(28.2%)에서 Pd 치료군(22.7%)에 비해 더 높았다. 이는 주로 DPd 치료군(13.4%)에서 Pd 치료군(6.7%)에 비해 더 높았던 3 또는 4 등급 폐렴 발생률에 기인했다

③ 새로운 악성종양

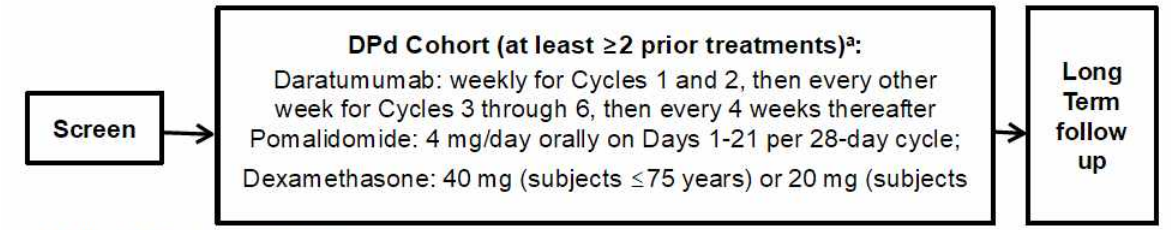
SPM 발생률은 MMY3013 시험에서 두 치료군 간에 균형적이었다(DPd: 2.0%; Pd: 2.0%). 혈액 SPM 는 Pd 치료군의 시험대상자 1 명에서 보고되었다(급성 골수성 백혈병). 우세한 단일 악성종양은 없었다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

<MMY1001>

MMY1001 시험은 다발골수종을 새로 진단받은 시험대상자 또는 이전 요법을 받은 시험대상자를 대상으로 다라투무맙 IV 를 다양한 배경 치료 요법과 병용 투여할 때 다라투무맙의 안전성, 내약성, 투여 요법을 배경 치료 요법에 따라 평가하기 위한 제 1b 상 라벨 공개, 비-무작위배정, 다기관 시험이었다. 이 시험에서 다라투무맙 IV 와 병용한 치료 요법에는 새로 진단받은 시험대상자에게 사용되는 요법(즉, 벨케이드-덱사메타손[Vd], 벨케이드-멜팔란-프레드니손[VMP], 벨케이드-탈리도마이드-덱사메타손[VTd], 카르필조밉+레날리도마이드+덱사메타손[KRd]) 및 이전에 치료를 받은 시험대상자에게 사용되는 요법(즉, Pd 및 카르필조밉-덱사메타손[Kd])이 포함되었다(Figure 6). 재발성 및 불응성 시험대상자 중에서 DPd 의 안전성 및 유효성을 평가하기 위해 다라투무맙 IV 와 Pom-dex(DPd)의 병용요법을 투여하는 1 개 코호트를 103 명으로 확장했다. 이 DPd 코호트의 유효성 자료는 아래 요약되어 있다.

Figure 6: Schematic Overview of Study MMY1001



a:DPd cohort provides data for this SCE.
Note: Other treatment cohorts in Study MMY1001 are not represented in the figure above.

IDSMB 평가에 따른 ORR(PR 이상)은 59.2%였으며, VGPR 이상을 보인 시험대상자 비율은 42%, CR 이상을 보인 시험대상자 비율은 14%였다.

반응 평가 가능 코호트의 반응자(61 명)에서 IDSMB 의 반응 평가에 따른 DOR 중앙값은 13.6 개월이었다. 추정된 DOR 은 6 개월 시점에 84% 및 12 개월 시점에 67%였다.

IDSMB 평가에 따라 49 건(48%)의 무진행 생존(PFS) 사건이 관찰되었으며, PFS 중앙값은 10.4 개월이었다 (CI: 4.63, NE). 3 개월의 질병 무진행 비율은 74%, 6 개월의 질병 무진행 비율은 57%, 12 개월의 질병 무진행 비율은 45%였다.

중앙값 9.8 개월 동안 추적관찰 시 임상 마감일 시점에 28 건의 사망(27%)이 관찰되었고 75 명의 시험대상자(73%)가 중도절단되었다. 생존 중앙값은 추정할 수 없었다. 추정된 생존율은 3 개월 시점에 89%, 6 개월 시점에 79%, 12 개월 시점에 72%였다.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 유효성

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

다라투무맙 SC 와 Pd 병용요법은 1 차 이상의 이전 요법을 투여받은 다발골수종 시험대상자에서 Pd 단독요법 대비 우월한 유효성을 보였다. 다라투무맙의 치료 결과, 사망 또는 질병 진행 위험이 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있게 37% 감소되었다. 이러한 결과는 DPd 치료군 시험대상자에서 나타난 ORR, MRD 음성 비율을 포함한 주요 이차 평가변수의 통계적으로 유의한 개선을 통해 뒷받침되었다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

다라투무맙 SC 와 Pd 병용요법의 안전성 프로파일은 대체로 다라투무맙 및 Pd 단독요법의 알려진 안전성 프로파일과 일치했다. 재발성 또는 불응성 다발골수종 시험대상자에서 다라투무맙과 Pd 병용요법은 내약성이 우수했다. DPd 는 호중구감소증과 감염의 높은 발생률을 초래했으나, 임상적으로 관리 가능했고 치료 중단이나 사망 증가를 초래하지는 않았다. 다라투무맙 SC 를 사용한 MMY3013 시험에서 DPd

의 안전성 프로파일은 다라투무맙 IV 를 사용한 MMY1001 시험에서 DPd 요법에 대해 일관된 안전성 결과를 통해 뒷받침된다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

자료 전체에 따르면 Pd 에 다라투무맙 SC 를 추가하면 유의하고 임상적으로 의미 있는 유효성 결과가 개선된다는 것을 보여준다. 다라투무맙과 SC 와 Pd 병용 요법은 다라투무맙과 Pd 의 알려진 안전성 프로파일과 일치하는 임상적으로 관리 가능한 부작용을 나타냈다. 이러한 위해성은 제품 정보에 설명된 대로 잘 규명되어 있고 임상적으로 관리 가능하며 공식적인 의약품 감시를 통해 계속 모니터링될 것이다.

본 제출에 제공된 포괄적인 자료는 이전 치료에 프로테아좀 억제제와 면역조절제가 포함되어 있는 재발성 및 불응성 다발성 골수종 환자의 치료에서 다라투무맙 SC 와 Pd 병용 요법 사용의 긍정적인 유익성/위해성을 입증한다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 심사자 종합적 검토의견 참조

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해외허가 : 미국 2015.11.16. 유럽 2016.05.20.

신청사항	새롭게 진단된 조혈모세포 이식이 적합한 다발골수종 환자에 대한 보르테조밉, 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법 Perseus (DVRd/TE)	새롭게 진단된 조혈모세포 이식이 적합하지 않은 다발골수종 환자에 대한 보르테조밉, 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법 Cepheus (DVRd/TIE)	프로테아좀억제제와 레날리도마이드를 포함하여 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발골수종 환자에서 포말리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법 Apollo (DPd)
미국	2024.07.30. in combination with bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone for induction and consolidation in newly diagnosed patients who are eligible for autologous stem cell transplant.	2026.01.27. in combination with bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone in newly diagnosed patients who are ineligible for autologous stem cell transplant	2021.07.09. in combination with pomalidomide and dexamethasone in patients who have received at least one prior line of therapy including lenalidomide and a proteasome inhibitor.
유럽	2025.04.04. in combination with bortezomib, lenalidomide and dexamethasone for the treatment of adult patients with newly		2021.06.21. in combination with pomalidomide and

	diagnosed multiple myeloma.	dexamethasone for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received one prior therapy containing a proteasome inhibitor and lenalidomide and were lenalidomide-refractory.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)한국얀센	**허가일**	2026.04.24.
제품명	다잘렉스피하주사(다라투무맙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	V11.0
주성분 및 함량	1 바이알(15 밀리리터) 중 다라투무맙 1800 밀리그램		
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 적합한 다발골수종 환자에 대한 보르테조밉, 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법 - 새롭게 진단된 조혈모세포이식이 적합하지 않은 다발골수종 환자에 대한 보르테조밉, 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 - 프로테아좀억제제와 레날리도마이드를 포함하여 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발골수종 환자에서 포말리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법 - 프로테아좀억제제와 면역조절제제를 포함하여 적어도 세 가지		

	치료를 받은 경우로서 재발 또는 불응성 다발골수종의 치료 - 새롭게 진단된 경쇄(AL) 아밀로이드증 환자에서 보르테조밉, 시클로포스파미드 및 덱사메타손과의 병용요법 (사용상의 주의사항 4. 일반적 주의 6)항 참조)

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 혈액형 결정 (소수 항원) 간섭 (간접 쿰스 검사 양성)	- 일반적인 의약품 감시계획 - 추가적인 의약품 감시계획	- 첨부문서(안) - 교육자료 - 환자 카드
- B형 간염 바이러스 재활성화	- 일반적인 의약품 감시계획 - 추가적인 의약품 감시계획	- 첨부문서(안) - 의료전문가용 서한 - 의료전문가 안내서 - 환자 카드
2. 중요한 잠재적 위해성		
-	-	-
3. 중요한 부족정보		
-	-	-

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)