

의약품 품목변경허가 보고서

접수일자	2025.04.11.	접수번호	20250065775
변경신청사항	효능·효과 추가(HER2 초저발현 유방암 치료) 등		
신청인 (회사명)	한국다이어찌산교(주)		
제품명	엔허투주100mg(트라스투주맙데록스테칸)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	트라스투주맙데록스테칸		
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	용액용동결건조분말주사제 1 바이알(616.97 밀리그램) 트라스투주맙데록스테칸 107 밀리그램		
기 허 가 사 항	허가일자	2022.09.19.	
	효능·효과	<ol style="list-style-type: none"> 1. 이전에 한 가지 이상의 항 HER2 기반의 요법을 투여 받은 절제 불가능한 또는 전이성 HER2 양성 유방암 환자의 치료 2. 이전에 전이성 환경에서 전신 요법을 받았거나 보조 화학요법(adjuvant chemotherapy)을 받는 도중 또는 완료 후 6개월 이내에 재발한 절제 불가능한 또는 전이성 HER2 저발현(IHC 1+ 또는 IHC 2+/ISH-) 유방암 환자의 치료. 호르몬 수용체 양성(HR+) 유방암 환자는 내분비 요법을 추가로 받았거나 내분비 요법에 부적합해야 한다. 3. 중앙에 활성화된 HER2(ERBB2)돌연변이가 있고 이전에 백금 기반 화학요법을 포함한 전신 요법을 받은 절제 불가능한 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료 이 약의 유효성은 반응을 및 반응기간에 근거하였으며 이 약의 유효성을 치료적 확증시험에서 입증한 자료는 없다. 4. 이전에 항 HER2 치료를 포함하여 두 개 이상의 요법을 투여 받은 국소 진행성 또는 전이성 HER2 양성 위 또는 위식도접합부 선암종의 치료 	
	용법·용량	<p>(중략)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 전이성 유방암 이 약의 권장 용량은 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 매 3주 1회(21일 주기) 5.4 mg/kg을 정맥 내 주입하는 것이다. 2. 절제 불가능한 또는 전이성 비소세포폐암 이 약의 권장 용량은 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 매 3주 1회(21일 주기) 5.4 mg/kg을 정맥 내 주입하는 것이다. 3. 국소 진행성 또는 전이성 위암 이 약의 권장 용량은 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 매 3주 1회(21일 주기) 6.4 mg/kg을 정맥 내 주입하는 것이다. <p>(이하생략)</p>	
변경	변경허가일자	2026.01.19.	

허가 사항	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국 : 2025.01.27. 적응증 추가(HER2 초저발현 유방암) 유럽 : 2025.03.31. 적응증 추가(HER2 초저발현 유방암)		
허가부서	바이오의약품허가과	허가담당자	박지혜 심사원, 도희정 연구관, 박현정 과장	
심사부서	유전자재조합의약품과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유) 전설희 주무관, 권오석 연구관, 김호정 과장 (RMP) 안새롬 심사원, 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

1. 이전에 한 가지 이상의 항 HER2 기반의 요법을 투여 받은 절제 불가능한 또는 전이성 HER2 양성 유방암 환자의 치료
2. 절제불가능한 또는 전이성 환경에서의 환자의 단일요법
 - 이전에 전이성 환경에서 한 가지 이상의 내분비 요법을 받은 HER2 저발현 (IHC 1+ 또는 IHC 2+/ISH-) 또는 HER2 초저발현(세포막이 염색된 IHC0)유방암 환자의 치료
 - 이전에 전이성 환경에서 전신 요법을 받았거나 보조 화학요법(adjuvant chemotherapy)을 받는 도중 또는 완료 후 6개월 이내에 재발한 절제 불가능한 또는 전이성 HER2 저발현(IHC 1+ 또는 IHC 2+/ISH-) 유방암 환자의 치료. 호르몬 수용체 양성(HR+) 유방암 환자는 내분비 요법을 추가로 받았거나 내분비 요법에 부적합해야 한다.
3. 종양에 활성화된 HER2(ERBB2)돌연변이가 있고 이전에 백금 기반 화학요법을 포함한 전신 요법을 받은 절제 불가능한 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료
이 약의 유효성은 반응을 및 반응기간에 근거하였으며 이 약의 유효성을 치료적 확증시험에서 입증한 자료는 없다.
4. 이전에 항 HER2 치료를 포함하여 두 개 이상의 요법을 투여 받은 국소 진행성 또는 전이성 HER2 양성 위 또는 위식도접합부 선암종의 치료

○ 용법·용량

전이성 HER2 저발현 또는 HER2 초저발현 유방암 환자 선정
IHC 1+ 이거나 IHC 2+/ISH-종양 상태를 기준으로, 절제 불가능한 또는 전이성 HER2 저발현 유방암 치료를 위해 환자를 선정한다. 또는 세포막이 염색된 IHC0(IHC>0<1+) 종양 상태를 기준으로 절제 불가능한 또는 전이성 HER2 초저발현 유방암 치료를 위해 환자를 선정한다. 임상시험 시 사용한 진단방법은 ‘사용상의 주의사항 항 13. 전문가를 위한 정보’를 참고한다.

절제 불가능한 또는 전이성 비소세포폐암 환자 선정
활성화된 HER2(ERBB2) 돌연변이 여부를 기준으로, 절제 불가능한 또는 전이성 비소

세포폐암 치료를 위해 환자를 선정한다.

이 약 투여를 시작하기 전에, 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험방법에 의하여 HER2 돌연변이 상태를 확인한다.

전처치

이 약은 지연성 구역 그리고/또는 구토를 유발한다(사용상의 주의사항의 ‘4. 이상사례’ 참조). 구역 및 구토를 예방하기 위하여 이 약의 매 투약 전에 두 가지 또는 세 가지 의약품의 병용요법(예: 5-HT3 수용체 길항제 그리고/또는 NK1 수용체 길항제와 텍사메타손 및 다른 의약품)을 사용하여 전처치 한다.

용량

초기 용량은 90분간 정맥 내 주입한다. 이전의 투여에서 내약성이 우수한 경우, 이 약의 다음 용량은 30분간 주입할 수 있다.

환자가 주입 관련 증상이 있다면, 이 약의 주입 속도를 늦추거나 중단시켜야 한다. 중증의 주입 반응의 경우에는 이 약의 투여는 영구적으로 중단되어야 한다.

전이성 유방암 및 HER2돌연변이가 있고 절제 불가능한 또는 전이성 비소세포폐암에 대한 권장 용량

이 약의 권장 용량은 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 매 3주 1회(21일 주기) 5.4 mg/kg을 정맥 내 주입하는 것이다.

국소 진행성 또는 전이성 위암에 대한 권장 용량

이 약의 권장 용량은 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 매 3주 1회(21일 주기) 6.4 mg/kg을 정맥 내 주입하는 것이다.

용량 조절

이상사례의 관리를 위하여 표 1과 표 2에 제공된 지침에 따라 이 약의 일시적인 중단, 용량 감소 또는 치료 중단이 필요할 수 있다.

이 약은 용량 감소 후 다시 용량을 증량하지 않아야 한다.

표 1. 용량 감소 일정

용량 감소 일정	유방암 및 비소세포폐암	위암
권장 개시 용량	5.4 mg/kg	6.4 mg/kg
1번째 용량 감소	4.4 mg/kg	5.4 mg/kg
2번째 용량 감소	3.2 mg/kg	4.4 mg/kg
추가적인 용량 감소 시	투여 중단	투여 중단

표 2. 이상사례에 따른 용량 조절

이상사례	중증도	치료 용량 조절
------	-----	----------

		0등급으로 회복될 때까지 투여 중단 후, 발생일로부터 28일 이내에 회복된 경우, 용량 유지
간질성 폐질환 (ILD)/폐염증	증상이 없는 간질성 폐질환/폐염증(1등급)	발생일로부터 28일이 지난 후 해결된 경우, 한 단계 용량 감소(표 1 참조) 간질성 폐질환/폐염증이 의심되는 즉시 코르티코스테로이드 치료를 고려(5. 일반적 주의 참조) 영구적 투여 중단
	증상이 있는 간질성 폐질환/폐염증(2등급 이상)	간질성 폐질환/폐염증이 의심되는 즉시 코르티코스테로이드 치료를 시작(5. 일반적 주의 참조)
중성구 감소증	3등급($1.0-0.5 \times 10^9/L$ 미만) 4등급($0.5 \times 10^9/L$ 미만) 절대 중성구 수 $1 \times 10^9/L$	2등급 이하로 회복될 때까지 투여 중단, 그 다음 같은 용량으로 투여. 2등급 이하로 회복될 때까지 투여 중단 그 다음 한 단계 용량 감소(표 1 참조)
발열성 감소증	중성구 미만이고 체온 $38.3^\circ C$ 과 또는 1시간 이상 $8^\circ C$ 이상의 체온 지속	초회복될 때까지 투여 중단 그 다음 한 단계 용량 감소(표 1 참조)
혈소판 감소증	3등급($25 - 50 \times 10^9/L$ 미만) 4등급($25 \times 10^9/L$ 미만)	1등급 또는 그 이하로 회복될 때까지 투여 중단, 그 다음 같은 용량으로 투여 1등급 또는 그 이하로 회복될 때까지 투여 중단 한 단계 용량 감소(표 1 참조)
좌심실 박출률 감소	LVEF가 45% 미만 투여 전 수치에서 10~20% 절대치 감소한 경우	초과이고 투여 전 수치에서 10% 미만 절대치 투여 지속
	L V E F 40~45%	투여 전 수치에서 10% 미만 절대치 3주 이내에 LVEF 평가 반복 감소한 경우 투여 전 수치에서 10~20% 절대치 감소한 경우 3주 이내에 LVEF 평가 반복 LVEF가 투여 전 수치에서 10% 이내로 회복 되지 않으면, 영구적인 투여 중단 LVEF가 투여 전 수치에서 10% 이내로 회복

LVEF가 40% 미만 또는	되면, 동일 용량으로 투여 개시
투여 전 수치에서 20%	투여 중단
초과 절대치 감소한 경	3주 이내에 LVEF 평가 반복
우	LVEF가 40% 미만 또는 투여 전 수치에서
증상이 있는 율혈성 심	20% 초과외 절대치 감소가 확인되면, 영구
부전	적인 투여 중단
	영구적인 투여 중단

*NCI CTCAE v5.0(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0)에 따라 등급 분류

투여 지연 또는 투여 누락

계획된 용량 투여가 지연되거나 누락된 경우, 다음 계획된 주기까지 기다리지 않고 가능한 한 빨리 투여해야 한다. 투여 일정은 용량 간 3주 간격을 유지하도록 조정해야 한다. 주입은 가장 최근의 주입에서 환자가 내약성을 보인 용량 및 속도로 투여해야 한다.

특수 집단

고령자

65세 이상의 환자에게는 이 약의 용량 조절이 필요하지 않다.

신장장애

경증(크레아티닌 제거율 [CLcr] ≥ 60 및 < 90 mL/min) 또는 중등도($CLcr \geq 30$ 및 < 60 mL/min) 신장장애 환자에게는 용량 조절이 필요하지 않다. 중증의 신장장애 환자에 대한 활용 가능한 데이터는 제한적이다. 중등도 신장장애 환자에서, 1등급 및 2등급 간질성 폐질환/폐염증의 더 높은 발생률이 관찰되었다. 중등도 또는 중증 신장장애가 있는 환자는 주의하여 모니터링 하여야 한다.

간장애

경증(총 빌리루빈 $\leq ULN$ 이면서 모든 AST $> ULN$, 또는 총 빌리루빈 $> 1.5 \times ULN$ 이면서 모든 AST) 간장애 환자에게는 용량 조절이 필요하지 않다. 중등도(총 빌리루빈 $> 1.5 \sim 3 \times ULN$ 이면서 모든 AST) 간장애 환자의 용량 조절에 대해 권고하기에 데이터는 제한적이다. 중증(총 빌리루빈 $> 3 \times ULN$ 이면서 모든 AST) 간장애 환자에 대한 활용 가능한 데이터가 없다.

투여방법

이 약은 정맥용으로 사용된다. 의료 전문가가 재구성하고 희석하여 정맥 점적 주입(intravenous infusion)으로 투여해야 한다. 이 약은 급속 정맥 주입(Intravenous push

or bolus)으로 투여해서는 안 된다. 투여 전 재구성 및 희석 방법은 사용상의 주의사항 내 ‘11. 적용상의 주의’ 를 참고한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 투약 오류를 예방하기 위해서는 조제 및 투여 중인 약품이 이 약(트라스투주맙데 록스테칸)이며, 트라스투주맙 또는 트라스투주맙엠탄신이 아닌지를 확인하기 위해 바이알 라벨을 확인하는 것이 중요하다. 이 약을 트라스투주맙 또는 트라스투주맙엠탄신을 대신하거나 함께 투여해서는 안 된다.

2) 간질성 폐질환/폐염증

이 약 투여 시 치명적 사례를 포함한 간질성 폐질환 및 폐염증이 보고되었다. 기침, 호흡곤란, 발열, 기타 새로운 또는 악화되는 호흡기 증상을 포함한 징후와 증상을 모니터링하고 즉시 조사한다. 2등급 이상의 간질성 폐질환/폐염증이 있는 모든 환자는 이 약의 투여를 영구적으로 중단한다.

3) 배태아독성

임신 중 이 약에 노출될 경우 태아에 해를 끼칠 수 있다. 환자에게 이러한 위험과 효과적인 피임의 필요성을 설명해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것(‘5. 일반적 주의’ 참조)

- 1) 간질성 폐질환/폐염증이 있는 환자
- 2) 중성구 감소증이 있는 환자
- 3) 좌심실 기능 부전이 있는 환자
- 4) 중등증 또는 중증의 간기능장애가 있는 환자

4. 이상사례

안전성 프로파일 요약

이 약 5.4 mg/kg

여러 종양 유형에 대한 임상 연구에서 이 약 5.4 mg/kg의 용량으로 최소 1회 투여 받은 환자들에 대하여 통합 안전성 집단(pooled safety population)이 평가되었다 (N=2335). 이 약에 대한 노출 기간의 중앙값은 9.0개월(범위: 0.2 ~ 45.1)이었다.

이 약 6.4 mg/kg

여러 종양 유형에 대한 임상 연구에서 이 약 6.4 mg/kg의 용량으로 최소 1회 투여 받은 환자들에 대하여 통합 안전성 집단이 평가되었다(N=669). 이 약에 대한 노출 기간의 중앙값은 5.8개월(범위: 0.7 ~ 41)이었다.

1) 전이성 유방암

① 안전성 프로파일 요약

이 약 5.4 mg/kg의 안전성은 Study DS8201-A-J101 (유방암 코호트 n=71), DESTINY-Breast01 (n=184), DESTINY-Breast02 (n=404), DESTINY-Breast03 (n=257), DESTINY-Breast04 (n=371), DESTINY-Breast06 (n=434) 및 DESTINY-PanTumor01 (n=20)의 절제 불가능한 또는 전이성 유방암 환자 1741명의 통합 분석에서 평가되었다. 치료 기간의 중앙값은 11개월(범위: 0.2 ~ 45.1)이었다.

통합 연구 집단의 특성은 다음과 같았다. 연령의 중앙값은 56세(범위: 22 ~ 96)였고, 여성 99.5%, 백인 50.4%, 아시아인 39.1%, 흑인 또는 아프리카계 미국인 2.2%였고, 56.9%는 ECOG 전신수행 상태(ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)가 0이었고, 42.7%는 ECOG PS가 1이었다. 연구에서 스크리닝 시 간질성 폐질환 또는 간질성 폐질환 치료 이력이 있는 환자와 임상적으로 유의한 심장 질환 이력이 있는 환자는 제외하였다.

통합 연구에서, 가장 흔한 이상반응(빈도 \geq 20%)은 구역(74.3%), 피로(56.9%), 탈모(41.9%), 구토(41%), 중성구 감소증(36.4%), 빈혈(35.1%), 변비(34.1%), 식욕 감소(30.4%), 설사(30.4%), 아미노 전이 효소 증가(29.8%), 근골격 통증(26.2%), 백혈구 감소증(23.7%), 혈소판 감소증(23.3%), 및 복통(20.4%)이었다. 통합 연구에서, 가장 흔한 중대한 이상반응(빈도 $>$ 1%)은 간질성 폐질환(3.5%) 및 구토(1.3%)이었다. 환자 17명(1.0%)이 사망을 초래하는 이상반응을 나타내었으며, 16명(0.9%)이 간질성 폐질환으로 인해 발생하였고, 1명(0.1%)이 발열성 중성구 감소증으로 인해 발생하였다.

이 약으로 치료한 환자의 32.4%에서 이상반응으로 인한 투여 일시중단이 발생하였다. 투여 일시중단과 관련하여 가장 빈번하게 발생한 이상반응($>$ 2%)은 중성구 감소증(14%), 빈혈(4.5%), 피로(4.4%), 백혈구 감소증(3.9%), 상기도 감염(3.2%), 혈소판 감소증(2.8%), 및 간질성 폐질환(2.5%) 및 아미노 전이 효소 증가(2.1%)이었다. 이 약으로 치료한 환자의 20.9%에서 용량 감소가 발생하였다. 용량 감소와 관련하여 가장 빈번하게 발생한 이상반응($>$ 2%)은 피로(5.2%), 구역(5.1%), 중성구 감소증(3.4%) 및 혈소판 감소증(2.2%)이었다. 이 약으로 치료한 환자의 11.6%에서 이상반응으로 인한 치료 중단이 발생하였다. 영구 중단과 관련된 가장 빈번하게 발생한 이상반응($>$ 2%)은 간질성 폐질환(8.8%)이었다.

② 이상반응 표

이 약 5.4 mg/kg의 용량으로 최소 1회 투여 받은 절제 불가능한 또는 전이성 유방암 환자에서 나타난 이상반응은 표 3에 제시되어 있다. 이상반응은 Medical

Dictionary for Regulatory Activities(MedDRA) 신체기관계분류(SOC) 및 빈도의 카테고리 따라 기재되었다. 빈도 카테고리는 매우 흔함($\geq 1/10$), 흔함($\geq 1/100 \sim < 1/10$), 흔하지 않음($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$), 드뭇($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$), 매우 드뭇($< 1/10,000$) 및 알려지지 않음(활용 가능한 데이터로부터 추정이 불가능함)으로 정의된다. 각 빈도 범주 내에서 이상반응은 중증도가 감소하는 순서대로 기재하였다.

표 3. 트라스투주맙데록스테칸 5.4 mg/kg으로 치료한 절제 불가능한 또는 전이성 유방암 환자에서 발생한 이상반응

MedDRA 신체기관계분류 (SOC)/ 우선용어 또는 그 룹용어	이 약 전이성 유방암 통합 N=1741	
	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)
혈액 및 림프계 장애		
중성구 감소증 ^a	매우 흔함 36.4	18.6
빈혈 ^b	매우 흔함 35.1	9.1
백혈구 감소증 ^c	매우 흔함 23.7	6.8
혈소판 감소증 ^d	매우 흔함 23.3	4.8
림프구 감소증 ^e	매우 흔함 11.1	4.6
발열성 중성구 감소증	흔하지 않음 1.0	0.9
눈 장애		
눈 건조	흔함 6.0	0.1
시야 흐림 ^f	흔함 4.7	0
위장관 장애		
구역	매우 흔함 74.3	5.1
구토	매우 흔함 41.0	2.4
변비	매우 흔함 34.1	0.5
설사	매우 흔함 30.4	2.1
복통 ^g	매우 흔함 20.4	0.9
구내염 ^h	매우 흔함 14.9	0.6
소화 불량	매우 흔함 11.6	0
복부 팽창	흔함 4.2	0
고창	흔함 2.1	0
위염	흔함 1.8	0.1
전신 장애 및 투여부위 병태		
피로 ⁱ	매우 흔함 56.9	7.5
발열	매우 흔함 12.8	0.3
간담도 장애		
아미노 전이 효소 증가 ^j	매우 흔함 29.8	3.8
감염 및 기생충 감염		
상기도 감염 ^k	매우 흔함 19.5	0.2
손상, 중독 및 시술 합병증		
주입 관련 반응 ^l	흔함 1.3	0.1
임상 검사		
체중 감소	매우 흔함 14.1	0.5
혈액 알칼리 인산 분해	흔함 9.5	0.4

효소 증가			
혈액 빌리루빈 증가 ^m	혼합	8.2	0.8
혈액 크레아티닌 증가	혼합	2.6	0.3
대사 및 영양 장애			
저칼륨혈증 ⁿ	매우 혼합	11.9	3.6
식욕 감소	매우 혼합	30.4	1.7
탈수	혼합	2.6	0.4
근골격 및 결합 조직 장애			
근골격 통증 ^o	매우 혼합	26.2	0.9
신경계 장애			
두통 ^p	매우 혼합	18.9	0.3
어지러움	혼합	9.8	0.2
미각 이상	혼합	9.0	0.1
호흡기, 흉곽 및 종격 장애			
간질성 폐질환 ^q	매우 혼합	12.5	0.8
기침	매우 혼합	15.0	0.1
비출혈	매우 혼합	10.7	0
호흡곤란	혼합	9.6	0.7
피부 및 피하 조직 장애			
탈모	매우 혼합	41.9	0.2
발진 ^r	혼합	9.8	0.1
소양증	혼합	4.9	0.1
피부 과다색소침착 ^s	혼합	3.9	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

PT = 우선용어(preferred term)

- ^a 그룹용어 중성구 감소증은 중성구감소증 및 중성구 수 감소의 우선용어를 포함함
- ^b 그룹용어 빈혈은 빈혈, 헤모글로빈 감소, 적혈구 용적률 감소 및 적혈구 수 감소의 우선용어를 포함함
- ^c 그룹용어 백혈구 감소증은 백혈구 감소증 및 백혈구(white blood cell) 수 감소의 우선용어를 포함함
- ^d 그룹용어 혈소판 감소증은 혈소판 감소증, 혈소판 수 감소의 우선용어를 포함함^e
그룹용어 림프구 감소증은 림프구 감소증, 림프구 수 감소의 우선용어를 포함함
- ^f 그룹용어 시야 흐림은 시야 흐림, 시각장애의 우선용어를 포함함
- ^g 그룹용어 복통은 복통, 복부 불편감, 위장관 통증, 하복부 통증, 및 상복부 통증의 우선용어를 포함함
- ^h 그룹용어 구내염은 구내염, 아프타성 궤양, 입 궤양 형성, 구강 점막 미란 및 구강 점막 발진의 우선용어를 포함함
- ⁱ 그룹용어 피로는 피로, 무력증, 병감(권태) 및 기면(lethargy)의 우선용어를 포함함
- ^j 그룹용어 아미노 전이 효소 증가는 아미노 전이 효소 증가, 알라닌 아미노 전이 효소 증가, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, 감마-글루타밀 전이 효소 증가, 간기능 이상, 간 기능 시험 이상, 간 기능 시험 증가 및 고아미노 전달 효소 혈증의 우선용어를 포함함

^k 그룹용어 상기도 감염은 상기도 감염, 인플루엔자, 인플루엔자 유사 질병, 비인두염, 인두염, 부비동염, 비염 및 후두염의 우선용어를 포함함

^l 그룹용어 주입 관련 반응은 과민성, 주입 관련 반응)의 우선용어를 포함함

^m 그룹용어 혈액 빌리루빈 증가는 혈액 빌리루빈 증가, 고빌리루빈혈증, 결합 빌리루빈 증가 및 혈액 비결합 빌리루빈 증가의 우선용어를 포함함

ⁿ 그룹용어 저칼륨혈증은 저칼륨혈증 및 혈액 칼륨 감소의 우선용어를 포함함

^o 그룹용어 근골격 통증은 등허리 통증, 근육통, 사지 통증, 근골격 통증, 근육 연축, 골 통증, 경부 통증, 근골격성 흉부 통증 및 사지 불편감의 우선용어를 포함함

^p 그룹용어 두통은 두통, 편두통 및 부비동 두통의 우선용어를 포함함

^q 간질성 폐질환은 이 약에 대해 약물과 관련된 ILD로 판정된 다음의 사례를 포함함: 폐염증, 간질성 폐질환, 하기도 감염, 특발성 간질성 폐렴, 폐 장애, 폐독성, 급성 호흡 부전, 폐포염, 기관지확장증, 과민성 폐염증, 폐 침윤, 폐 혼탁, 림프관염, 기질성 폐렴, 폐렴, 세균성 폐렴, 진균성 폐렴, 폐섬유증, 방사선 폐염증, 호흡 부전 및 폐 종괴(pulmonary mass). 5등급으로 판정된 약물과 관련된 간질성 폐질환 사례는 호흡 부전, 급성 호흡 부전, 폐섬유증, 림프관염, ILD 및 폐염증이였다.

^r 그룹용어 발진은 발진, 농포성 발진, 반상-구진 발진, 구진 발진, 반상 발진 및 소양성 발진의 우선용어를 포함함

^s 그룹용어 피부 과다색소침착은 피부 과다색소침착, 피부 변색 및 색소침착 장애의 우선용어를 포함함

2) 절제 불가능한 또는 전이성 비소세포폐암

5.4 mg/kg에서 HER2 돌연변이

① 안전성 프로파일 요약

이 약의 안전성은 DESTINY-Lung02에서 이 약 5.4 mg/kg을 투여 받은 HER2 돌연변이가 있는 절제 불가능한 또는 전이성 폐암 환자 101명을 대상으로 평가하였다(13. ‘전문가를 위한 정보’ 참조). 치료 기간의 중앙값은 7.7개월(범위: 0.7 ~ 20.8)이었다.

이 약으로 치료한 환자(N=101)의 연령의 중앙값은 59세(범위: 30 ~ 83)였고, 여성 64.4%, 아시아인 63.4%, 백인 22.8%였고, 29.7%는 ECOG PS가 0이었고, 70.3%는 ECOG PS가 1이었다. 이번 연구에서 스크리닝 시 간질성 폐질환 또는 간질성 폐질환 치료 이력이 있는 환자와 임상적으로 유의한 심장 질환 이력이 있는 환자는 제외하였다.

가장 흔한 이상반응(빈도 ≥ 20%)은 구역(67.3%), 피로(44.6%), 중성구 감소증(42.6%), 식욕 감소(39.6%), 빈혈(36.6%), 변비(36.6%), 구토(31.7%) 백혈구 감소증(28.7%), 혈소판 감소증 (27.7%), 설사 (22.8%), 아미노 전이 효소 증가 (21.8%), 및 탈모(21.8%)였다. 가장 흔한 중대한 이상반응(빈도 > 1%)은 간질성 폐질환/폐염증(4.0%), 혈소판 감

소증(3.0%), 구역(2.0%), 구토(2.0%) 및 호흡곤란(2.0%)이었다.

환자의 28.7%에서 이상반응으로 인한 투여 일시중단이 발생하였다. 투여 일시중단과 관련하여 가장 빈번하게 발생한 이상반응(>2%)은 중성구 감소증(11.9%)과 간질성 폐 질환/폐염증(5.0%), 피로(5.0%) 및 빈혈(4.0%)이었다. 환자의 13.9%에서 용량 감소가 발생하였다. 용량 감소와 관련된 가장 빈번한 이상반응(빈도>2%)은 중성구 감소증(4.0%), 피로(3.0%) 및 식욕 감소(3.0%)였다. 환자의 10.9%에서 이상반응으로 인한 치료 중단이 발생하였다. 영구 중단과 관련된 가장 빈번하게 발생한 이상반응(>2%)은 간질성 폐 질환/폐염증(9.9%)이었다.

② 이상반응 표

이 약 5.4 mg/kg의 용량으로 최소 1회 투여 받은 HER2 돌연변이가 있는 절제 불가능한 또는 전이성 비소세포폐암 환자에서 나타난 이상반응은 표 4에 제시되어 있다. 이상반응은 MedDRA 신체기관계분류(SOC) 및 빈도의 카테고리에 따라 기재되었다. 빈도 카테고리는 매우 흔함($\geq 1/10$), 흔함($\geq 1/100 \sim < 1/10$), 흔하지 않음($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$), 드뭇($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$), 매우 드뭇($< 1/10,000$) 및 알려지지 않음(활용 가능한 데이터로부터 추정이 불가능함)으로 정의된다. 각 빈도 범주 내에서 이상반응은 중증도가 감소하는 순서대로 기재하였다.

표 4. 트라스투주맙데루스테칸 5.4 mg/kg으로 치료한 DESTINY-Lung02의 절제 불가능한 또는 전이성 비소세포폐암 환자에서 발생한 이상반응

MedDRA 신체기관계분류 (SOC)/ 우선용어 또는 그 룩용어	빈도	이 약 N=101 모든 등급 (%)	3-4등급 (%) ^a
혈액 및 림프계 장애			
중성구 감소증 ^a	매우 흔함	42.6	18.8
빈혈	매우 흔함	36.6	10.9
백혈구 감소증 ^b	매우 흔함	28.7	5.0
혈소판 감소증 ^c	매우 흔함	27.7	5.9
림프구 감소증 ^d	흔함	6.9	3.0
위장관 장애			
구역	매우 흔함	67.3	4.0
변비	매우 흔함	36.6	1.0
구토	매우 흔함	31.7	3.0
설사	매우 흔함	22.8	1.0
구내염	매우 흔함	15.8	0
복통 ^f	흔함	9.9	0
전신 장애 및 투여부위 병태			
피로 ^g	매우 흔함	44.6	7.9
감염 및 기생충 감염			
상기도 감염 ^h	흔함	8.9	0
임상 검사			
아미노 전이 효소 증가 ⁱ	매우 흔함	21.8	3.0
대사 및 영양 장애			

식욕 감소	매우 흔함	39.6	2.0
저칼륨혈증	매우 흔함	12.9	6.9
신경계 장애			
두통 ⁱ	흔함	5.9	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애			
간질성 폐질환 ^k	매우 흔함	12.9	1.0
호흡곤란	흔함	5.0	2.0
비출혈	흔함	4.0	0
피부 및 피하 조직 장애			
탈모	매우 흔함	21.8	0
발진 ^l	흔함	5.0	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

PT = 우선용어(preferred term)

^a 그룹용어 중성구 감소증은 중성구 감소증 및 중성구 수 감소의 우선용어를 포함함

^b 그룹용어 백혈구 감소증은 백혈구 감소증 및 백혈구 수 감소의 우선용어를 포함함

^c 그룹용어 혈소판 감소증은 혈소판 감소증, 혈소판 수 감소의 우선용어를 포함함

^d 그룹용어 림프구 감소증은 림프구 감소증, 림프구 수 감소의 우선용어를 포함함

^e 그룹용어 구내염은 구내염 및 입 궤양 형성의 우선용어를 포함함

^f 그룹용어 복통은 복부 불편감, 복통 및 상복부 통증의 우선용어를 포함함

^g 그룹용어 피로는 피로, 무력증 및 병감(권태)의 우선용어를 포함함

^h 그룹용어 상기도 감염은 상기도 감염, 비염, 비인두염, 인플루엔자, 인플루엔자 유사 질병, 인두염 및 후두염의 우선용어를 포함함

ⁱ 그룹용어 아미노 전이 효소 증가는 알라닌 아미노 전이 효소 증가 및 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, 감마-글루타밀 전이 효소 증가 및 간기능 이상의 우선용어를 포함함

^j 그룹용어 두통은 두통 및 편두통의 우선용어를 포함함

^k 간질성 폐질환은 약물과 관련된 ILD로 판정된 다음의 사례를 포함함: 폐염증, 간질성 폐질환, 폐독성 및 호흡 부전. 5등급으로 판정된 약물과 관련된 ILD 사례가 한 건 보고되었음

^l 그룹용어 발진은 발진 및 반상-구진 발진의 우선용어를 포함함

3) 국소 진행성 또는 전이성 위암

① 안전성 프로파일 요약

이 약의 안전성은 DESTINY-Gastric01 연구의 국소 진행성 또는 전이성 HER2 양성 위 또는 위식도접합부 선암종 환자 187명을 대상으로 평가하였다. 환자는 3주에 1회 이 약 6.4 mg/kg (n=125) 또는 의사가 선택한 화학요법(2주에 한 번 이리노테칸 150 mg/m² (n=55) 또는 1주에 한 번 3주간 파클리탁셀 80 mg/m² (n=7))을 최소 1회 투여 받았다. 이 약의 치료 기간의 중앙값은 4.6개월(범위: 0.7-29.7)이었고, 의사가 선택한

화학요법의 치료 기간의 중앙값은 2.8개월(범위: 0.5-13.1)이었다: 이리노테칸 투여군의 중앙값 2.8개월(범위: 0.5-11.3), 파클리탁셀 투여군의 중앙값 4.6개월(범위: 0.9-13.1).

이 약 투여군과 의사가 선택한 치료제 투여군은 연구 집단 특성이 유사하였다. 연령의 중앙값은 66세(범위 28-82), 남성 76%, 아시아인 100%, 그리고 49%는 ECOG 전신수행 상태(ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)가 0이었고, 51%는 ECOG PS가 1 이었다. 이번 연구에서 스크리닝 시 간질성 폐질환 및/또는 간질성 폐질환 치료 이력이 있는 환자와 임상적으로 유의한 심장 질환 이력이 있는 환자는 제외하였다.

이 약 6.4 mg/kg으로 치료한 환자에서 발생한 가장 흔한 이상반응(빈도 \geq 20%)는 중성구 감소증(64.8%), 구역(63.2%), 식욕 감소(60.8%), 빈혈(57.6%), 피로(55.2%), 혈소판 감소증(40.0%), 백혈구 감소증(38.4%), 설사(32.8%), 구토(26.4%), 변비(24.8%), 발열(24.8%), 림프구 감소증(23.2%) 및 탈모(22.4%)이었다. 가장 흔한 NCI CTCAE v.4.03 3등급 이상의 부작용(빈도 $>$ 2%)은 중성구 감소증(51.2%), 빈혈(38.4%), 백혈구 감소증(20.8%), 식욕 감소(16.8%), 혈소판 감소증(11.2%), 림프구 감소증(12.0%), 피로(8.8%), 구역(5.6%), 발열성 중성구 감소증(4.8%), 저칼륨혈증(4.0%), 간기능 이상(3.2%), 혈액알칼리 인산 분해 효소의 증가(3.2%), 설사(2.4%), 탈수(2.4%), 아스파르트산 아미노전이 효소 증가(2.4%), 폐렴(2.4%) 및 간질성 폐질환(2.4%) 이었다. 치명적 결과를 초래한 이상반응은 폐렴이었고 1명의 환자에서 발생하였다(0.8%).

이 약 6.4 mg/kg으로 치료한 환자의 56.8%에서 이상반응으로 인한 투여 일시중단이 발생하였다. 투여 일시중단과 관련하여 가장 빈번하게 발생한 이상반응($>$ 2%)은 중성구 감소증(28.0%), 빈혈(12.0%), 식욕 감소(8.8%), 백혈구 감소증(8.8%), 피로(7.2%), 간질성 폐질환(4.8%), 폐렴(4.8%), 혈소판 감소증(4.0%), 상기도 감염(4.0%), 림프구 감소증(3.2%), 설사(2.4%) 및 저칼륨혈증(2.4%) 이었다. 이 약으로 치료한 환자의 30.4%에서 용량 감소가 발생하였다. 용량 감소와 관련된 가장 빈번하게 발생한 이상반응($>$ 2%)은 중성구 감소증(12.8%), 식욕 감소(9.6%), 피로(8.0%), 구역(5.6%), 및 발열성 중성구 감소증(2.4%) 이었다. 이 약으로 치료한 환자의 12.0 %에서 이상반응으로 인한 치료 중단이 발생하였다. 영구 중단과 관련된 가장 빈번한 이상반응($>$ 2%)은 간질성 폐질환(6.4%) 이었다.

② 이상반응 표

이 약 6.4 mg/kg을 최소 1회 이상 투여 받은 국소 진행성 또는 전이성 HER2 양성 위 또는 위식도접합부 선암종 환자 125명에게서 나타난 이상반응은 아래 표 5에 제시되어 있다. 이상반응은 MedDRA 신체기관계분류(SOC) 및 빈도의 카테고리에 따라 기재되었다. 빈도 카테고리는 매우 흔함(\geq 1/10), 흔함(\geq 1/100 ~ $<$ 1/10), 흔하지 않음(\geq 1/1,000 ~ $<$ 1/100), 드뭇함(\geq 1/10,000 ~ 1/1,000), 매우 드뭇함($<$ 1/10,000) 및 알려지지

않음(활용 가능한 데이터로부터 추정이 불가능함)으로 정의된다. 각 빈도 범주 내에서 이상반응은 중증도가 감소하는 순서대로 기재하였다.

표 5. 이 약 6.4 mg/kg으로 치료한 국소 진행성 또는 전이성 HER2 양성 위 또는 위식도접합부 선암종 환자에서 발생한 이상반응

MedDRA 신체기관계분류(SOC)/우선용어 또는 그룹용어	DESTINY Gastric-01	
	이 약	
	N=125	
	빈도	모든 등급 ^a 3-4등급 ^a (%)
		(%)
혈액 및 림프계 장애		
중성구 감소증 ^b	매우 흔함 64.8	51.2
빈혈 ^c	매우 흔함 57.6	38.4
백혈구 감소증 ^d	매우 흔함 38.4	20.8
림프구 감소증 ^e	매우 흔함 23.2	12.0
혈소판 감소증 ^f	매우 흔함 40.0	11.2
발열성 중성구 감소증	흔함 4.8	4.8
위장관 장애		
구역	매우 흔함 63.2	5.6
구토	매우 흔함 26.4	0
설사	매우 흔함 32.8	2.4
복통 ^g	매우 흔함 15.2	0.8
변비	매우 흔함 24.8	0
구내염 ^h	매우 흔함 11.2	1.6
전신 장애 및 투여부위 병태		
피로 ⁱ	매우 흔함 55.2	8.8
발열	매우 흔함 24.8	0
말초 부종	매우 흔함 11.2	0
간담도 장애		
간기능 이상	흔함 8.8	3.2
감염 및 기생충 감염		
상기도 감염 ⁱ	매우 흔함 16.8	0.8
폐렴	매우 흔함 10.4	2.4
손상, 중독 및 시술 합병증		
주입 관련 반응 ^k	흔함 1.6	0
임상 검사		
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	흔함 9.6	2.4
알라닌 아미노 전이 효소 증가	흔함 7.2	1.6
혈액 빌리루빈 증가	흔함 8.0	0.8
혈액 알칼리 인산 분해 효소 증가	흔함 8.8	3.2
대사 및 영양 장애		
저칼륨 혈증	흔함 8.0	4.0
식욕 감소	매우 흔함 60.8	16.8
탈수	흔함 6.4	2.4
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		
간질성 폐질환 ^l	매우 흔함 12.8	2.4
호흡곤란	흔하지 않 0.8	0

기침	음 혼합	4.8	0
비출혈	혼합	3.2	0
피부 및 피하조직 장애			
탈모	매우 혼합	22.4	0
소양증	혼합	8.0	0
발진 ^m	혼합	5.6	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

PT = 우선용어(preferred term)

^a NCI CTCAE v5.0(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0)

^b 중성구 감소증은 중성구 감소증 및 중성구 수 감소의 우선용어를 포함함

^c 빈혈은 빈혈, 헤모글로빈 감소, 적혈구 용적률 감소 및 적혈구 수 감소의 우선용어를 포함함

^d 백혈구 감소증은 백혈구 감소증, 백혈구(white blood cell) 수 감소의 우선용어를 포함함

^e 림프구 감소증은 림프구 감소증, 림프구 수 감소의 우선용어를 포함함

^f 혈소판 감소증은 혈소판 감소증, 혈소판 수 감소의 우선용어를 포함함

^g 복통은 복통, 복부 불편감, 위장관 통증, 하복부 통증 및 상복부 통증의 우선용어를 포함함

^h 구내염은 구내염, 아프타성 궤양, 입 궤양 형성, 구강 점막 미란 및 구강 점막 물집 형성의 우선용어를 포함함

ⁱ 피로는 피로, 무력증 및 병감(권태)의 우선용어를 포함함

^j 상기도 감염은 상기도 감염, 인플루엔자 및 인플루엔자 유사 질병, 비인두염, 인두염, 부비동염, 및 비염의 우선용어를 포함함

^k 주입 관련 반응의 우선 용어의 사례를 포함함

^l 간질성 폐질환은 약물과 관련된 간질성 폐질환으로 판정된 다음의 사례를 포함함; 폐염증, 간질성 폐질환 및 폐렴

^m 발진은 발진, 농포성 발진 및 반상-구진 발진의 우선용어를 포함함

4) 면역원성

모든 치료용 단백질과 마찬가지로 면역원성의 가능성이 있다. 임상 연구에서 평가된 5.4mg/kg 그리고 6.4mg/kg 용량 전반에서, 평가 가능한 환자의 2.2% (70/3124)에서 이 약으로 치료한 후 트라스투주맙데록스테칸에 대한 항체가 생성되었다. 트라스투주맙데록스테칸 투여 후 발생한 중화 항체의 발생율은 0.1% (3/3124)이었다. 항체 발생과 이 약의 약동학, 안전성 및/또는 유효성 면에서 명백한 영향은 없었다.

5. 일반적 주의

1) 간질성 폐질환/폐염증

이 약의 투여 후 간질성 폐질환 및/또는 폐염증의 사례가 보고되었다(‘4. 이상사례’ 참조). 치명적 결과가 관찰되었다.

환자는 기침, 호흡곤란, 발열 및/또는 새로 발생하거나 악화되는 호흡기 증상을 즉시 보고해야 한다. 환자에게 간질성 폐질환/폐염증의 징후와 증상이 있는지 모니터링 해야 한다. 간질성 폐질환/폐염증의 증거는 즉시 조사해야 한다. 간질성 폐질환/폐염증이 의심되는 환자는 방사성 촬영으로 평가해야 한다. 호흡기내과 전문의와 상의하는 것을 고려해야 한다. 무증상(1등급) 간질성 폐질환/폐염증의 경우, 코르티코스테로이드 치료(예: 프레드니솔론 0.5 mg 이상/kg/일 또는 이에 상응하는 것)를 고려한다. 이 약의 투여는 0등급으로 회복될 때까지 보류해야 하며, 용법·용량의 표 2의 지침에 따라 재개될 수 있다(용법·용량 참조).

증상이 있는 간질성 폐질환/폐염증(2등급 이상)의 경우, 즉시 전신 코르티코스테로이드 치료(예: 프레드니솔론 1 mg 이상/kg/일 또는 이에 상응하는 것)를 시작하고, 최소 14일 동안 계속한 후, 적어도 4주 동안 용량을 점진적으로 감소한다.

증상이 있는 간질성 폐질환/폐염증(2등급 이상) 진단을 받은 환자는 이 약의 투여를 영구적으로 중단해야 한다(용법·용량 참조). 간질성 폐질환/폐염증의 이력 또는 중등도 또는 중증 신장장애가 있는 환자는 간질성 폐질환/폐염증의 발병 위험이 증가할 수 있으며, 주의하여 모니터링하여야 한다(용법·용량 참조).

여러 종양 유형에 대한 임상 연구에서 이 약 5.4 mg/kg을 투여 받은 환자(N=2335)의 11.8%에서 독립된 검토에 의해 판정된 간질성 폐질환이 발생하였다. 처음 발생까지의 시간 중앙값은 5.5개월(범위: 0.9~31.5)이었다. 대부분의 간질성 폐질환 사례는 1등급(2.8%) 및 2등급(7.3%)이었다. 3등급 사례는 환자의 0.7%에서 발생하였고, 4등급 사례는 발생하지 않았다. 5등급 사례는 환자의 1.0%에서 발생하였다.

여러 종양 유형에 대한 임상 연구에서 이 약 6.4 mg/kg을 투여 받은 환자(N=669)의 17.9%에서 독립된 검토에 의해 판정된 간질성 폐질환이 발생하였다. 대부분의 간질성 폐질환 사례는 1등급(4.9%) 및 2등급(9.4%)이었다. 3등급 사례는 1.3%에서 발생하였고, 4등급 사례는 환자의 0.1%에서 발생하였다. 5등급 사례는 환자의 2.1%에서 발생하였다. 기존에 간질성 폐질환이 있었던 한 명의 환자는 이 약 투여 후 악화되어 5등급 간질성 폐질환이 되었다. 첫 번째 발생까지의 시간의 중앙값은 4.2개월이었다(범위: -0.5 ~ 21.0).

2) 중성구 감소증

이 약의 임상 연구에서 발열성 중성구 감소증을 포함한 중성구 감소증 사례가 보고되었다. 이 약의 투여를 시작하기 전 및 각 용량을 투여하기 전, 임상적으로 지시한 대로 전체 혈구 수를 모니터링해야 한다. 중성구 감소증의 중증도에 따라, 이 약의 투여 일시중단 또는 용량 감소가 요구될 수 있다(용법·용량 참조).

여러 종양 유형에 대한 임상 연구에서 이 약 5.4 mg/kg을 투여 받은 환자(N=2335)의 35.1%에서 중성구 감소증이 보고되었고, 18.0%는 3등급 또는 4등급을 나타내었다. 발현 시간의 중앙값은 42일(범위: 1일 ~ 31.9개월)이었고, 첫 번째 사례의 기간의 중앙값은 21일(범위: 1일 ~ 17.1개월)이었다. 발열성 중성구 감소증은 환자의 1%에서 보고되었다(용법·용량 참조).

여러 종양 유형에 대한 임상 연구에서 이 약 6.4 mg/kg을 투여 받은 환자(N=669)의 43.5%에서 중성구 감소증이 보고되었고, 28.7%는 3등급 또는 4등급을 나타내었다. 발현 시간의 중앙값은 16일(범위: 1일 ~ 24.8개월)이었고, 첫 번째 사례의 기간의 중앙값은 9일(범위: 2일 ~ 17.2개월)이었다. 발열성 중성구 감소증은 환자의 3.0%에서 보고되었다(용법·용량 참조).

3) 좌심실 기능 부전

항 HER2 치료제에서 좌심실 박출률(LVEF) 감소가 관찰되었다. LVEF는 이 약의 투여를 시작하기 전 및 임상적 증상에 따라 치료 중 정기적으로 평가되어야 한다. LVEF 감소는 투여 일시중단을 통해 관리되어야 한다. 40% 미만의 LVEF 또는 베이스라인으로부터 20% 초과 절대치 감소가 확인되면, 이 약의 투여는 영구적으로 중단되어야 한다. 증상이 있는 울혈성 심부전 환자에서 이 약은 투여는 영구적으로 중단되어야 한다(용법·용량 참조).

여러 종양 유형에 대한 임상 연구에서 이 약 5.4 mg/kg을 투여 받은 환자(N=2335) 중 108명(4.6%)에서 LVEF 감소가 보고되었다.

여러 종양 유형에 대한 임상 연구에서 이 약 6.4 mg/kg을 투여 받은 환자(N=669) 중 12명(1.8%)에서 LVEF 감소가 보고되었다.

치료를 시작하기 전에 LVEF가 50% 미만인 환자에서는 이 약의 치료가 연구되지 않았다.

4) 배태아독성

이 약은 임산부에게 투여 시 태아에게 해를 끼칠 수 있다. 시판 후 보고서에서 임신 중 HER2 수용체 길항제인 트라스투주맙을 사용한 결과, 치명적인 폐 형성 저하증(pulmonary hypoplasia), 골격 이상, 신생아 사망을 초래하는 양수과소증의 사례가 나타났다. 동물에서의 결과 및 이 약의 작용기전을 바탕으로 이 약의 성분인 토포이소머라아제(Topoisomerase) I 억제제는 임산부에게 투여 시 태아에게 해를 끼칠 수도 있다(7. 임부 및 수유부에 대한 투여 참조).

이 약의 투여를 시작하기 전, 임신 가능성이 있는 여성의 임신 상태를 확인해야 한다. 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려야 한다. 임신 가능성이 있는 여성에게는 이 약을 투여하는 동안 및 이 약의 마지막 투여 후 최소 7개월 동안 효과적인 피임을 하도록 권고해야 한다. 임신 가능성이 있는 여성 상대가 있는 남성 환자는 이 약을 투여하는 동안 및 이 약의 마지막 투여 후 최소 4개월 동안 효과적인

피임을 하도록 권고해야 한다(7. 임부 및 수유부에 대한 투여 참조).

6. 상호작용

1) 다른 의약품이 이 약의 약동학에 미치는 영향

OATP1B/CYP3A의 이중 억제제인 리토나비르 또는 강력한 CYP3A 억제제인 이트라코나졸과 병용 투여한 결과, 이 약 또는 방출된 토포이소머라아제 I 억제제의 노출에 임상적으로 의미 있는 증가를 초래하지 않았다. OATP1B 또는 CYP3A 억제제 약물과 이 약의 병용 투여 시, 용량 조절이 필요하지 않다. P-glycoprotein (P-gp), MATE2-K, MRPI 또는 BCRP 수송체 억제제인 약물과 임상적으로 의미 있는 상호작용은 기대되지 않는다.

2) 이 약이 다른 의약품의 약동학에 미치는 영향

시험관 내 연구에 따르면 이 약의 토포이소머라아제 I 억제제는 주요 CYP450 효소를 억제하거나 유도하지 않는다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 남성 및 여성의 피임

임신 가능성이 있는 여성은 이 약으로 치료하는 동안 및 마지막 투여 후 최소 7개월 동안 효과적인 피임법을 사용하여야 한다. 임신 가능성이 있는 여성 상대가 있는 남성은 이 약으로 치료하는 동안 및 마지막 투여 후 최소 4개월 동안 효과적인 피임법을 사용하여야 한다.

2) 임부

이 약은 임산부에게 투여 시 태아에게 해를 끼칠 수 있다. 임산부에게 이 약의 투여는 활용 가능한 데이터가 없다. 그러나 시판 후 보고서에서 임신 중 HER2 수용체 길항제인 트라스투주맙을 사용한 결과, 치명적인 폐 형성 저하증(pulmonary hypoplasia), 골격 이상, 신생아 사망을 초래하는 양수과소증의 사례가 나타났다. 동물에서의 결과 및 이 약의 작용기전을 바탕으로 이 약의 성분인 토포이소머라아제 I 억제제는 임산부에게 투여 시 태아에게 해를 끼칠 수도 있다(‘13. 전문가를 위한 정보’ 내 ‘4)독성시험 정보’ 참조).

임산부에게 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않으며, 환자들은 임신하기 전 이 약의 태아에 대한 잠재적인 위험을 인지하여야 한다. 임신한 여성은 즉시 의사에게 알려야 한다. 이 약으로 치료하는 동안 또는 마지막 투여 후 7개월 이내에 여성이 임신하게 될 경우, 면밀한 모니터링이 권고된다.

3) 수유부

이 약이 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 많은 의약품들이 모유로 분비되고 모유 수유 시 중대한 이상 반응의 잠재성이 있기 때문에, 여성들은 이 약으로

치료를 시작하기 전 모유 수유를 중단해야 한다. 여성은 치료를 마친 후 7개월 후에 수유를 시작할 수 있다.

4) 임신 가능성이 있는 여성

임신 가능성이 있는 여성의 임신 여부는 이 약 투여를 시작하기 전 확인되어야 한다.

5) 수태능

이 약의 수태능에 대한 연구는 수행되지 않았다. 동물 독성 연구 결과에 따르면, 이 약은 수컷의 생식력과 수태능을 손상시킬 수 있다. 트라스투주맙데록스테칸 또는 대사물이 정액에서 발견되는지의 여부는 알려져 있지 않다. 치료를 시작하기 전에 남성 환자들은 정자 저장에 대한 상담을 받도록 권고받아야 한다. 남성 환자는 치료기간 내내 및 이 약의 최종 투여 후 적어도 4개월 동안 정자를 동결하거나 기증해서는 안 된다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 소아 집단에서 사용되지 않았기 때문에 어린이와 18세 이하의 청소년에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

여러 종양 유형에 대한 임상 연구에서 이 약 5.4 mg/kg을 투여 받은 환자 2335명 중 28.9 %는 65세 이상, 6.3%는 75세 이상이었다. 65세 이상 환자에서 관찰된 3~4등급 이상반응의 발생률은 47.8%였으며 젊은 환자에서는 42.7 %였다.

여러 종양 유형에 대한 임상 연구에서 이 약 6.4 mg/kg을 투여 받은 환자 669명 중 39.2%는 65세 이상, 7.6%는 75세 이상이었다. 관찰된 3등급, 4등급 이상반응의 발생률은 젊은 환자(62.2%) 및 65세 이상 환자(59.9%)에서 유사하였다.

집단 약동학 분석은 연령이 이 약의 약동학에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않는다는 것을 보여준다.

10. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여에 대한 정보는 없다. 과량투여 시 환자를 모니터링하고 적절한 보조 관리를 제공해야 한다.

11. 적용상의 주의

투약 오류를 예방하기 위해, 조제 및 투여 중인 약품이 이 약(트라스투주맙데록스테칸)이며, 트라스투주맙 또는 트라스투주맙엠탄신이 아닌지를 확인하기 위해 바이알 라벨을 확인하는 것이 중요하다.

화학요법 의약품의 조제에 적합한 절차를 사용해야 한다. 다음의 재구성 및 희석 절차에는 적절한 무균 기법을 사용해야 한다.

1) 재구성

- 희석하기 직전에 재구성한다.
- 1회 투여 시(full dose) 1개 이상의 바이알이 필요할 수 있다. 투여 용량(mg), 필요한 이 약 재구성 용액의 총 양 및 필요한 이 약 바이알의 개수(용법·용량 참조)를 계산한다.
- 멸균 주사기를 사용하여 각각의 100 mg 바이알에 주사용수 5 mL를 서서히 주입한 후 재구성하여, 최종 농도를 20 mg/mL로 한다.
- 완전히 녹을 때까지 바이알을 부드럽게 돌린다. 흔들지 않는다.
- 미생물학적 관점에서 제품은 즉시 사용해야 한다. 즉시 사용하지 않을 경우 화학적 및 물리학적 사용 중 안정성은 2°C~8°C에서 최대 48시간 동안 입증되었다. 재구성한 바이알을 냉장고에서 2°C~8°C로 차광하여 보관한다. 얼리지 않는다.
- 제품에는 보존제가 함유되어 있지 않다. 24시간 냉장 보관 후 사용하지 않은 이 약은 폐기해야 한다.

2) 희석

- 바이알 재구성부터 투여 종료까지의 최대 시간은 24시간을 초과하지 않아야 한다. 보관 시간이 이 최대시간을 초과하면 폐기한다.
- 멸균 주사기를 사용하여, 계산된 양을 바이알로부터 취한다. 재구성된 용액의 미립자 및 변색 여부를 검사한다. 용액은 투명하고 무색에서 옅은 황색이어야 한다. 눈에 보이는 입자가 관찰되거나 용액이 흐리거나 변색된 경우에는 사용하지 않는다.
- 5% 덱스트로스용액 100 mL를 함유한 주입용 백에 계산된 양만큼 재구성한 이 약을 넣어 희석한다. 염화나트륨 용액을 사용해서는 안 된다(호환성 연구가 없는 경우, 이 약을 다른 약과 혼합해서는 안 된다. 주입용 염화나트륨 용액은 미립자 형성을 유발할 수 있으므로 재구성 또는 희석에는 사용해서는 안 된다). 폴리염화비닐 또는 폴리올레핀(에틸렌 및 폴리프로필렌의 공중합체)으로 만든 주입용 백이 권장된다.
- 주입용 백을 부드럽게 뒤집어 용액을 완전히 혼합한다. 흔들지 않는다.
- 빛으로부터 보호하기 위해 주입백을 차광한다.
- 즉시 사용하지 않을 경우, 조제 및 주입을 포함하여 실온에서 최대 4시간까지 또는 냉장고에서 2°C~8°C로 최대 24시간까지 차광하여 보관한다. 얼리지 않는다.
- 바이알에 남아있는 미사용 분은 폐기한다.

3) 투여

- 조제된 주입 용액을 냉장 보관(2°C~8°C) 한 경우, 투여 전 차광하여 실온과 평형

을 이루는 것을 권장한다.

- 폴리올레핀 또는 폴리부타디엔으로 만든 인퓨전 세트(infusion set)를 사용하여 정맥 주입하여야 한다.
- 이 약은 0.20 또는 0.22 micron 인-라인 폴리에테르설폰(Polyethersulfone, PES) 또는 폴리설폰(Polysulfone, PS) 필터를 사용하여 정맥 주입으로 투여한다. 급속 정맥 주입(Intravenous push or bolus)으로 투여해서는 안 된다.
- 빛으로부터 보호하기 위해 주입백을 차광한다.
- 이 약과 다른 약물을 혼합하거나 동일한 정맥 라인을 통해 다른 약품을 투여해서는 안 된다.

4) 폐기

재구성된 제품은 보존제가 없으며 일회용으로 사용해야 한다. 바이알에 남아있는 미사용 분은 모두 폐기해야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 재구성 전까지 바이알을 냉장 보관(2°C~8°C)한다.
- 2) 얼리지 않는다.
- 3) 화학적 및 물리학적 사용 중 안정성은 2° C~8° C에서 최대 48시간 동안 입증되었다.
- 4) 미생물학적 관점에서 제품은 즉시 사용해야 한다. 즉시 사용하지 않을 경우, 사용 전까지 사용 중 보관 시간과 조건은 사용자의 책임이며, 통제되고 밸리데이션된 무균 상태에서 재구성을 수행하지 않는 한, 일반적으로 2° C ~8° C에서 24시간 이하이다.
- 5) 희석한 용액은 즉시 사용하는 것이 권장된다. 즉시 사용하지 않을 경우, 5% 텍스트로스 용액이 든 주입용 백에서 희석되어 재구성된 용액은 실온에서 재구성 및 주입 시간을 포함하여 최대 4시간 동안 보관하거나 2° C~8° C에서 최대 24시간 동안 차광하여 냉장 보관할 수 있다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 작용기전

이 약(트라스투주맙데록스테칸)은 HER2 표적 항체 약물 복합체(ADC, Antibody Drug Conjugate)이다. 항체는 테트라펩타이드 기반의 분리형 링커에 의해 결합되어 있는 토포이소머라아제 I 억제제인 데록스테칸에 부착되어 있는 인간화된 항 HER2 면역글로블린G1(IgG1)이다. 항체 약물 복합체는 혈장에서 안정적이다. 종양 세포의 HER2에 결합 후 트라스투주맙데록스테칸은 내재화되어, 종양 세포에서 과다발현되는 리

소좀 효소에 의해 세포 내 링커 절단이 진행된다. 약물 방출 즉시, 세포막을 투과할 수 있는 토포이소머라아제 I 억제제는 DNA 손상과 세포 사멸을 유발한다. Exatecan 파생물인 토포이소머라아제 I 억제제는 이리노테칸의 활성 대사체인 SN38보다 약 10배 더 강력하다.

(2) 약리학적 효과

트라스투주맙데록스테칸의 반복 투여(3주마다 6.4 mg/kg)는 HER2 발현 전이성 유방암 환자 51명을 대상으로 한 공개, 단일 연구에서 QTc 간격에 임상적으로 의미 있는 영향을 나타내지 않았다.

2) 약동학적 정보

(1) 분포

집단 약동학 분석에 따르면 트라스투주맙데록스테칸의 중심 구획(Vc)의 분포량은 2.68L로 추정되었다. 시험관 내 연구에서 토포이소머라아제 I 억제제의 사람 혈장 단백질 평균 결합률은 약 97%였다. 시험관 내 연구에서 토포이소머라아제 I 억제제의 혈액 대 혈장 농도 비율은 약 0.6이었다.

(2) 생체 내 변환

트라스투주맙데록스테칸은 리소좀 효소에 의한 세포 내 절단이 진행되어 활성 토포이소머라아제 I 억제제를 방출하게 된다. 인간화된 HER2 면역글로블린G1 단일클론 항체는 내인성 면역글로블린과 동일한 방식으로 이화 경로를 통해 작은 펩타이드와 아미노산으로 분해될 것으로 예상된다. 인간의 간 마이크로솜에서의 시험관 내 대사 연구는 토포이소머라아제 I 억제제가 주로 산화 경로를 통해 CYP3A4에 의해 대사되며 UGT 또는 기타 CYP 효소에 의한 유의한 대사를 거치지 않음을 나타낸다.

(3) 배설

전이성 HER2 양성 또는 HER2 저발현 유방암 환자 및 HER2 돌연변이가 있는 비소세포폐암 환자에서 트라스투주맙데록스테칸의 정맥 투여 후 집단 약동학 분석에 따르면, 트라스투주맙데록스테칸의 제거율은 0.4 L/일, 토포이소머라아제 I 억제제의 제거율은 18.4 L/h로 추정되었다. 트라스투주맙데록스테칸의 소실 반감기(t1/2) 중앙값은 5.4-5.7일이었고, 방출된 토포이소머라아제 I 억제제의 걸보기 t1/2 중앙값은 약 5.4-6.1일이었다. 시험관 내 시험에서 토포이소머라아제 I 억제제는 P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 및 BCRP의 기질이였다. 5.4 mg/kg 및 6.4 mg/kg 용량에서 트라스투주맙데록스테칸의 중등도의 축적이 관찰되었다(Cycle 1에 비해 Cycle 3에서 약 35%-39%).

토포이소머라아제 I 억제제를 랫드에 정맥 투여한 결과, 주요 배설 경로는 간담도 경로를 통한 대변 배설이었다. 토포이소머라아제 I 억제제는 소변, 대변 및 담즙에서 가장 많이 발견되었다. 트라스투주맙데록스테칸 (6.4 mg/kg)을 원숭이에게 단회 정맥 투여한 후, 소변 및 대변에서 미변화 토포이소머라아제 I 억제제가 가장 많이 발견

되었다.

(4) 선형성/비-선형성

정맥 투여 시 트라스투주맙데록스테칸 및 방출되는 토포이소머라아제 I 억제제의 노출은 낮은 또는 중등도의 개체간 변동성을 보이며, 3.2 mg/kg-8.0 mg/kg (권장용량의 약 0.6 ~ 1.5배) 용량 범위에서 비례하여 증가하였다.

(5) 특수집단

집단 약동학 분석에 따르면, 연령(20-96세), 인종, 민족성, 성별 및 체중은 트라스투주맙데록스테칸 또는 방출된 토포이소머라아제 I 억제제의 노출에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않았다.

① 신장애 환자

신장애 환자를 대상으로 한 연구는 수행되지 않았다. 경증(크레아티닌 제거율[CLCr] ≥ 60 및 < 90 mL/min) 또는 중등도(CLCr ≥ 30 및 < 60 mL/min) 신장애 환자(Cockcroft Gault로 추정)를 포함한 집단 약동학 분석에 근거하여, 방출된 토포이소머라아제 I 억제제의 약동학은 정상 신장 기능(CLCr ≥ 90 mL/min)과 비교하였을 때 경증에서 중등도의 신기능 장애에 의해 영향을 받지 않았다.

② 간장애 환자

간장애 환자를 대상으로 한 연구는 수행되지 않았다. 집단 약동학 분석에 따르면 AST 및 총 빌리루빈 수치가 높을수록 토포이소머라아제 I 억제제의 제거율이 낮아졌다. 이러한 변화의 영향은 임상적으로 유의미하지 않을 것으로 예상된다.

(6) 약물 상호작용 연구

① 다른 약물이 트라스투주맙데록스테칸의 약동학에 미치는 영향

시험관 내 연구에 따르면 토포이소머라아제 I 억제제는 주로 CYP3A4에 의해 대사되며, 다음 수송체의 기질이다: P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 및 BCRP. OATP1B/CYP3A의 이중 억제제인 리토나비르의 병용투여(2주기의 17일째부터 3주기의 21일째까지 1일 2회 200 mg)는 트라스투주맙데록스테칸의 노출(AUC)을 19%, 방출된 토포이소머라아제 I 억제제의 노출을 22% 증가시켰다.

강력한 CYP3A 억제제인 이트라코나졸의 병용 투여(2주기의 17일째부터 3주기의 21일째까지 1일 2회 200 mg)는 트라스투주맙데록스테칸의 노출(AUC)을 11%, 방출된 토포이소머라아제 I 억제제의 노출을 18% 증가시켰다. 이러한 변화의 영향은 임상적으로 유의미하지 않을 것으로 예상된다.

P-gp, MATE2-K, MRP1 또는 BCRP 수송체 억제제인 약물과 임상적으로 관련된 상호작용은 예상되지 않는다.

② 트라스투주맙데록스테칸이 다른 약물의 약동학에 미치는 영향

시험관 내 연구에 따르면 토포이소머라아제 I 억제제는 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 및 3A를 포함한 주요 CYP450 효소를 억제하거나 유도하지 않는다. 시험

관 내 연구에 따르면 토포이소머라아제 I 억제제는 OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, P-gp, BCRP 또는 BSEP 수송체를 억제하지 않지만, IC50 값으로 각각 12.7 및 14.4 $\mu\text{mol/L}$ 를 보이며 OAT1 및 OATP1B1에는 억제효과가 있었는데, 이는 3주마다 5.4 mg/kg 용량으로 투여되는 토포이소머라아제 I 억제제의 정상 상태의 C_{max} (0.02 $\mu\text{mol/L}$) 보다 유의하게 높다. OAT1 또는 OATP1B1 운반체 기질인 약물과 임상적으로 유의미한 약물 상호작용은 예상되지 않는다.

3) 임상시험 정보

(1) 전이성 유방암

① DESTINY-Breast03

이 약의 유효성 및 안전성은 3상, 무작위 배정, 다기관, 공개, 활성 대조 연구 (DESTINY-Breast03)에서 입증되었다.

연구는 전이성 질병에 대해 이전에 트라스투주맙과 타산 요법을 투여받았거나 보조 요법(adjuvant therapy)을 받는 도중 또는 완료 후 6개월 이내에 재발된 절제 불가능한 또는 전이성 HER2 양성 유방암 성인 환자를 포함하였다. 보관된 유방암 검체가 HER2 IHC 3+ 또는 ISH 양성으로 정의되는 HER2 양성을 보여야 했다. 연구는 스테로이드 치료를 필요로 하는 간질성 폐질환/폐염증 병력 또는 스크리닝 시 간질성 폐질환/폐염증이 있는 환자, 치료받지 않았고 증상이 있는 뇌전이가 있는 환자, 임상적으로 유의한 심장 질환 병력이 있는 환자, 전이성 환경에서 이전에 항-HER2 항체-약물 복합체로 치료받은 적이 있는 환자를 제외하였다. 환자는 3주에 한 번씩 이 약 5.4 mg/kg (N=261) 또는 트라스투주맙엠탄신 3.6 mg/kg (N=263)을 정맥 내 주입 투여받도록 1:1로 무작위 배정되었다. 무작위 배정은 호르몬 수용체 상태, 이전 퍼투주맙 치료 및 내장 질환(visceral disease)의 병력에 따라 층화하였다. 질병 진행, 사망, 동의서 철회 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 치료를 시행하였다.

1차 유효성 평가 변수는 RECIST v1.1에 기초하여 눈가림된 독립 중앙 검토(BICR)를 통해 평가된 무진행 생존기간(PFS)이었다. 전체 생존(OS)은 주요 2차 평가변수였다.

치료군 간 인구통계 및 베이스라인 질병 특성은 유사하였다. 524명의 무작위 배정된 환자 중 연령의 중앙값은 54세(범위 20-83)였고, 여성 99.6%, 아시아인 59.9%, 백인 27.3%, 흑인 또는 아프리카계 미국인 3.6%, ECOG 전신 수행 상태 0(62.8%) 또는 1(36.8%), 호르몬 수용체 상태 양성 51.9%, 내장 질환(visceral disease)의 존재 73.3%, 베이스라인의 뇌전이 존재 15.6%였다. 253명(48.3%)의 환자가 전이성 환경에서 이전에 한 가지 이상의 전신 치료를 받았다. 전이성 질병에 대해 이전에 치료를 받지 않은 환자 비율은 9.5%였다.

245개 사례(최종 분석이 계획된 총 사례 수의 73%)에 기초하여 PFS에 대해 사전에 명시된 중간분석에서, 연구는 트라스투주맙엠탄신에 비해 이 약에 무작위 배정된 환자에서 BICR에 의한 PFS가 통계적으로 유의하게 개선되었음을 입증하였다. 전체 생

존기간(OS) 분석(자료 마감 시점 2022년 7월 25일)에서도, 연구는 OS가 통계적으로 유의하게 개선되었음을 입증하였다. 이 OS 분석 시점에 BICR에 의한 업데이트된 PFS가 제공되었다. 유효성 결과는 표 6에 요약되어 있다.

표 6. DESTINY-Breast03의 유효성 결과

	이 약 (5.4 mg/kg) N=261	트라스투주맙엠탄신 (3.6 mg/kg) N=263
유효성 평가변수		
BICR에 의한 PFS ^a		
사례 수 (%)	87 (33.3)	158 (60.1)
중앙값, 개월 (95% CI)	NR (18.5, NE)	6.8 (5.6, 8.2)
위험비(HR) (95% CI)		0.28 (0.22, 0.37)
p-value		p < 0.000001 [†]
전체 생존(OS) ^b		
사례 수 (%)	72 (27.6)	97 (36.9)
중앙값, 개월 (95% CI)	NR (40.5, NE)	NR (34.0, NE)
위험비(HR) (95% CI)		0.64 (0.47, 0.87)
p-value ^c		p=0.0037
BICR에 의한 PFS(업데이트됨) ^b		
사례 수 (%)	117 (44.8)	171 (65.0)
중앙값, 개월 (95% CI)	28.8 (22.4, 37.9)	6.8 (5.6, 8.2)
위험비(HR) (95% CI)		0.33 (0.26, 0.43)

CI = 신뢰구간; NR= 도달하지 않음(not reached), NE=추정 불가능(not estimable), HR=위험비(hazard ratio)

[†] 소수점 이하 6자리 수로 제시됨

^a 자료 마감 시점 2021년 5월 21일

^b 사전 계획된 OS 중간분석의 자료 마감 시점 2022년 7월 25일

^c p-value는 Stratified Log-rank 검정 기준. 유효성 경계값인 0.013을 넘었음

② DESTINY-Breast02

이 약의 유효성 및 안전성은 절제 불가능한 또는 전이성 HER2 양성 유방암 환자를 등록한 3상, 무작위 배정, 다기관, 공개, 활성 대조 연구(DESTINY-Breast02)에서 평가되었다.

연구는 이전의 트라스투주맙 엠탄신에 저항성 또는 불응성인 절제 불가능한 또는 전이성 HER2 양성 유방암 성인 환자를 포함하였다. HER2 IHC 3+ 또는 ISH 양성으로 정의된 HER2 양성을 확인하기 위해 보관된 유방 종양 샘플이 요구되었다. 이 연구는 스테로이드 치료를 필요로 하는 간질성 폐질환/폐염증 병력이 있거나 스크리닝 시 간질성 폐질환/폐염증이 있는 환자, 치료받지 않거나 증상이 있는 뇌전이가 있는 환자, 임상적으로 유의한 심장 질환 병력이 있는 환자는 제외하였다. 환자들은 이 약 5.4 mg/kg을 3주에 1회 정맥 투여하거나 (N=406) 의사가 선택한 화학요법 (N=202, 트라스투주맙 + 카페시타빈 또는 라파티닙 + 카페시타빈)을 투여하도록 2:1

로 무작위 배정되었다. 무작위배정은 호르몬 수용체 상태, 이전 퍼투주맙 치료, 내장 질환(visceral disease)의 병력에 따라 층화하였다. 질병 진행, 사망, 동의서 철회 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 치료를 시행하였다.

1차 유효성 평가 변수는 RECIST v1.1에 기초하여 눈가림된 독립 중앙 검토(BICR)에 의해 평가된 무진행 생존기간(PFS)이었다. 전체 생존(OS)은 주요 2차 평가변수였다.

치료군 간 인구통계 및 베이스라인 질병 특성은 유사하였다. 무작위 배정된 608명의 환자 중 연령의 중앙값은 54세(범위 22~88)였고, 여성 99.2%, 백인 63.2%, 아시아인 29.3%, 흑인 또는 아프리카계 미국인 2.8%였다. 환자의 ECOG 전신 수행 상태 0 (57.4%) 또는 1 (42.4%)이었다. 호르몬 수용체 상태는 양성 58.6%였고, 내장 질환(visceral disease)의 존재 78.3%, 베이스라인에서 뇌전이 존재 18.1%였고, 환자의 4.9%가 전이성 환경에서 이전에 한 가지 이상의 전신 치료를 받았다.

연구는 의사가 선택한 화학요법에 비해 이 약에 무작위 배정된 환자에서 OS 및 BICR에 의해 평가된 PFS 가 통계적으로 유의하게 개선되었음을 입증하였다.

유효성 결과는 표 7에 요약되어 있다.

표 7. DESTINY-Breast02의 유효성 결과

유효성 평가변수	이 약 N=406	의사가 선택한 화학요법 N=202
BICR에 의한 PFS 사례 수 (%)	200 (49.3)	125 (61.9)
중앙값, 개월 (95% CI)	17.8 (14.3, 20.8)	6.9 (5.5, 8.4)
위험비(HR) (95% CI)		0.36 (0.28, 0.45)
p-value		p<0.000001†
전체 생존 (OS) 사례 수 (%)	143 (35.2)	86 (42.6)
중앙값, 개월 (95% CI)	39.2 (32.7, NE)	26.5 (21.0, NE)
위험비(HR) (95% CI)		0.66 (0.50, 0.86)
p-value ^a		p=0.0021

CI = 신뢰구간; NE=추정 불가능(not estimable)

† 소수점 이하 여섯번째 자리까지 표시함.

^a p-value는Stratified Log-rank 검정 기준. 유효성 경계값인 0.004를 넘었음.

③ DESTINY-Breast01

이 약의 유효성 및 안전성은 2상, 단독 투여, 공개, 다기관 연구(DESTINY-Breast01)에서 입증되었다. 연구는 트라스투주맙염탄신(100%), 트라스투주맙(100%), 퍼투주맙(65.8%)을 포함하여 2개 이상의 항 HER2 요법을 투여 받은 절제 불가능한 또는 전이성 HER2 양성 유방암 성인 환자를 포함하였다. HER2 IHC 3+ 또는 ISH 양성으로 정의된 HER2 양성을 확인하기 위한 보관된 유방 종양 검체가 요구되었다. 이 연구는 스크리닝 단계에서 간질성 폐질환 또는 간질성 폐질환의 치료 이력이 있는 환자와 임상적으로 유의한 심장 질환 이력이 있는 환자는 제외하였다. 질병 진행, 사망,

동의서 철회 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 이 약 5.4mg/kg을 3주에 1회 정맥 투여하였다. 1차 유효성 평가 변수는 RECIST v1.1에 기초하여 ICR에 의해 평가된 ITT군의 확정 객관적 반응률(confirmed ORR)이었다. 반응 기간(DOR, Duration of Response) 및 무진행 생존기간(PFS, Progression Free Survival)은 추가적인 평가 변수였다.

DESTINY-Breast01 (n=184)에 참여한 시험대상자의 베이스라인 인구통계 및 질병 특성은 다음과 같다; 연령 중앙값: 55세(범위 28~96); 여성(100%); 백인(54.9%); 아시아인(38.0%); 흑인 또는 아프리카계 미국인(2.2%); ECOG 전신 수행 상태 0(55.4%) 또는 1(44.0%); 호르몬 수용체 상태(양성: 52.7%); 내장 질환(visceral disease)의 존재(91.8%); 전이성 환자의 경우 이전 치료 약제수의 중앙값: 5(범위: 2~17); 이전 퍼투주맙 치료(65.8%); 표적 병변 지름의 합계(<5cm: 42.4%, ≥5cm: 50.0%).

유효성 결과는 아래 표 8에 요약되어 있다.

표 8. DESTINY-Breast01의 ICR에 의한 유효성 결과(Intent-to-Treat 군)

유효성 평가변수	DESTINY-Breast01 (n=184)
확정 객관적 반응률(95% CI)	60.9% (53.4, 68.0)
완전 반응(CR)	6.0%
부분 반응(PR)	54.9%
안정 병변(SD)	36.4%
질병 진행(PD)	1.6%
평가 불가능	1.1%
반응 기간 중앙값, 개월(95% CI)*	14.8 (13.8, 16.9)
반응기간 6개월 이상(95% CI) [†]	81.3% (71.9, 87.8)
무진행 생존 중앙값, 개월(95% CI) [†]	16.4 (12.7, NR)

ORR 95% CI : Clopper-Pearson 방법을 사용하여 계산됨

CI = 신뢰구간

95% Cis = Brookmeyer-Crowley 방법을 사용하여 계산됨.

*DOR은 11.1개월의 추적기간의 중앙값을 기준으로 함.

† 카플란-마이어 추정치 기준,

NR = 도달하지 않음(not reached)

※ 해당 적응증은 중앙의 객관적반응률 결과에 근거하여 신속심사하였음

이 약 투여 결과 이전의 퍼투주맙 치료와 호르몬 수용체 상태에 관계없이 일관된 항종양 활동이 관찰되었다. DESTINY-Breast01에서 이전 퍼투주맙 치료를 받은 환자 하위군의 확정 ORR은 65% (95% CI: 55, 73), 이전 퍼투주맙 치료를 받지 않은 환자 하위군의 확정 ORR은 54% (95% CI: 41, 67)이었다. 베이스라인에서 호르몬 수용체 양성인 환자 하위군의 확정 ORR은 58% (95% CI: 47, 68), 베이스라인에서 HR-인 환자 하위군의 확정 ORR은 66% (95% CI: 55, 76)이었다.

④ DESTINY-Breast06

이 약의 유효성 및 안전성은 중앙 검사실에서 평가된 PATHWAY/VENTANA 항

HER2/neu(4B5)로 측정되는 HER2 저발현(IHC 1+ 또는 IHC 2+/ISH-) 또는 HER2 초저 발현 진행성 또는 전이성 HR+ 유방암 성인 환자 866명이 무작위 배정된 3상, 무작위 배정, 다기관, 공개 연구 Study DESTINY-Breast06에서 평가되었다. HER2 초저발현(세포막이 염색된 IHC 0, 이 연구에서는 IHC>0<1+로 기술됨)은 10% 이하의 종양 세포에서 관찰되는 희미하고 불완전한 세포막의 HER2 염색으로 정의된다. 환자는 (a) 전이성 환경에서 이전에 최소 2가지의 내분비 요법 또는 (b) 전이성 환경에서 1가지 내분비 요법 도중 질병이 진행되었고 전이성 환경에서 보조 내분비 요법 시작 후 24개월 이내 또는 CDK 4/6 억제제와 병용한 1차 내분비 요법 시작 후 6개월 이내에 질병 진행을 보인 경우 적합했다. 선행 또는 보조요법 환경에서 이전에 화학요법을 받은 환자는 무질환 기간이 12개월보다 긴 경우 적합했다. 이 연구에서는 진행성 또는 전이성 질병에 대해 이전에 화학요법을 받은 환자, 스크리닝 시 스테로이드 치료 또는 ILD/폐염증 치료를 요하는 ILD/폐염증 과거력이 있는 환자, 조절되지 않거나 유의한 심혈관계 질환 환자, 치료를 받지 않은 뇌 전이 및 증후성 뇌 전이가 있는 환자 또는 ECOG 전신수행 상태가 >1인 환자가 제외되었다.

환자는 이 약 5.4mg/kg(N=436)을 3주에 한 번 정맥 내 주입 투여받거나 의사가 선택한 단일제 화학요법(N=430, 카페시타빈 60%, 알부민 결합 파클리탁셀 24% 또는 파클리탁셀 16%)을 투여받도록 1:1로 무작위 배정되었다. 무작위 배정은 이전의 CDK4/6 억제제 사용(사용 또는 미사용), 비전이성 환경에서 이전의 탁산 사용(사용 또는 미사용), 종양 샘플의 HER2 IHC 상태(IHC 2+/ISH- 또는 IHC 1+ 또는 IHC>0<1+)에 따라 층화되었다. 이 약은 질병 진행, 사망, 동의서 철회 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 투여되었다.

1차 유효성 결과는 RECIST v1.1에 기반하여 BICR에 의해 평가된 HER2 저발현 유방암 환자의 PFS로 측정하였다. 주요 2차 유효성 결과는 전체 집단(HER2 저발현 및 HER2 초저발현)에서 RECIST v1.1에 기초하여 BICR에 의해 평가된 PFS, HER2 저발현 환자의 OS, 전체 집단의 OS로 측정하였다. ORR, DOR 및 환자 성과 보고(PRO)는 2차 평가변수였다.

전체 집단에서 인구통계 및 베이스라인 종양 특성은 치료군 간에 유사하였다. 866명의 무작위 배정된 환자 중 연령의 중앙값은 57세(범위: 28 ~ 87)였고, 65세 이상 31%, 여성 99.9%, 백인 53%, 아시아인 35%, 흑인 또는 아프리카계 미국인 1%였다. 환자의 베이스라인 ECOG 전신수행 상태는 0(59%) 또는 1(39%)이었고, IHC>0<1+ 18%, IHC 1+ 55%, IHC 2+/ISH- 27%, 간 전이 67%, 폐 전이 32%, 8%는 뇌 전이 8%, 골 단독 전이 3%였다. 환자가 전이성 환경에서 이전에 받은 내분비 요법의 중앙값은 2회(범위: 1 ~ 5)였으며, 1회 17%, 2회 68%였다. 환자의 89%가 전이성 환경에서 CDK4/6i 치료와 병용하여 이전 내분비 요법을 받았고, 41%는 비전이성 환경에서 이전에 탁산을 사용하였다.

이 연구는 HER2 저발현 코호트와 전체 집단 모두에서 화학요법에 비해 이 약에 무작위 배정된 환자에서 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 PFS의 개선을 입증하였다. 전체 생존(OS) 데이터는 분석 시점에 제한적이었다(39%). 유효성 결과는 표 9에 요약되어 있다.

표 9. DESTINY-Breast06의 유효성 결과

유효성 평가변수	HER2 저발현		전체 집단 (HER2 저발현 및 HER2 초저발현)	
	이 약 (N=359)	화학요법 (N=354)	이 약(N=436)	화학요법 (N=430)
BICR에 의한 무진행 생존(PFS)				
사례 수(%)	225 (62.7)	232 (65.5)	269 (61.7)	271 (63.0)
중앙값, 개월(95% CI)	13.2 (11.4, 15.2)	8.1 (7.0, 9.0)	13.2 (12.0, 15.2)	8.1 (7.0, 9.0)
위험비(HR) (95% CI)	0.62 (0.52, 0.75)		0.64 (0.54, 0.76)	
p-value	<0.0001		<0.0001	
전체 생존(OS)				
사례 수(%)	136 (37.9)	146 (41.2)	161 (36.9)	174 (40.5)
중앙값, 개월(95% CI)	28.9 (25.7, 33.7)	27.1 (23.5, 29.9)	28.9 (26.4, 32.7)	27.4 (23.9, 29.9)
위험비(HR) (95% CI)	0.83 (0.66, 1.05)		0.81 (0.66, 1.01)	
p-value	0.1299		검정되지 않음*	
12개월 생존율 (95% CI) [†]	87.6% (83.7, 90.6)	81.7% (77.1, 85.4)	87.0% (83.5, 89.9)	81.1% (77.0, 84.6)
18개월 생존율 (95% CI) [†]	74.0% (68.9, 78.3)	69.6% (64.3, 74.3)	74.8% (70.3, 78.8)	68.7% (63.8, 73.1)
BICR에 의한 확정 객관적 반응률[i]				
n(%)	203 (56.5)	114 (32.2)	250 (57.3)	134 (31.2)
95% CI	51.2, 61.7	27.4, 37.3	52.5, 62.0	26.8, 35.8
완전 반응(CR) n(%)	9 (2.5)	0	13 (3.0)	0
부분 반응(PR)	194 (54.0)	114 (32.2)	237 (54.4)	134 (31.2)

n(%)

BICR에 의한 반응 기간

중양값, 개월(95% CI) 14.1 (11.8, 15.9) 8.6 (6.7, 11.3) 14.3 (12.5, 15.9) 8.6 (6.9, 11.5)

CI = 신뢰구간

*HER2 저발현 집단의 OS p-value가 사전에 명시된 유효성 경계를 넘지는 않았으므로 ITT 집단의 OS는 검정되지 않음.

† 카플란-마이어 추정치 기준

HER2 발현(IHC>0<1+, IHC 1+, IHC 2+/ISH-), 이전의 CDK4/6 억제제 사용(사용 또는 미사용), 비전이성 환경에서 이전의 탁산 사용(사용 또는 미사용), 전이성 환경에서 이전 내분비 요법 횟수를 포함하여 사전에 명시된 여러 하위군에서 일관된 PFS 유익성이 관찰되었다.

HER2 초저발현 하위군의 PFS 중앙값은 이 약에 무작위 배정된 환자의 경우 13.2개월(95% CI: 9.8, 17.3), 화학요법에 무작위 배정된 환자의 경우 8.3개월(95% CI: 5.8, 15.2)이었고 위험비는 0.78(95% CI: 0.50, 1.21)이었다. 확인된 객관적 반응률은 이 약과 화학요법에 무작위 배정된 환자에서 각각 61.8%(95% CI: 50.0, 72.8) 및 26.3%(95% CI: 16.9, 37.7)였다. 반응 기간 중앙값은 이 약과 화학요법에 무작위 배정된 환자에서 각각 14.3개월(95% CI: 9.2, 20.7) 및 14.1개월(95% CI: 5.9, 추정 불가능)이었다.

⑤ DESTINY-Breast04

이 약의 유효성 및 안전성은 절제 불가능한 또는 전이성 HER2 저발현 유방암 성인 환자 557명을 등록한 3상, 무작위 배정, 다기관, 공개 연구 Study DESTINY-Breast04에서 평가되었다. 이 연구에는 호르몬 수용체 양성(HR+) 환자 494명과 호르몬 수용체 음성(HR-) 환자 63명으로 2개의 코호트가 포함되었다. HER2 저발현은 중앙 실험실에서 평가된 PATHWAY/VENTANA 항 HER-2/neu(4B5)로 측정되는 IHC 1+ 또는 IHC 2+/ISH-로 정의되었다. 환자는 전이성 환경에서 화학요법을 받았거나 보조 화학요법을 받는 도중 또는 완료 후 6개월 이내에 재발했어야 했다. HR+이었던 환자는 내분비 요법을 최소 1회 받았거나 내분비 요법에 적합하지 않았어야 했다. 환자는 이 약 5.4 mg/kg(N=373)을 매 3주 정맥 내 주입으로 투여 받거나 의사가 선택한 화학요법(N=184, 에리블린 51.1%, 카페시타빈 20.1%, 젬시타빈 10.3%, 알부민 결합 파클리탁셀 10.3% 또는 파클리탁셀 8.2%)을 투여 받도록 2:1로 무작위 배정되었다. 무작위 배정은 중앙 검체의 HER2 IHC 상태(IHC 1+ 또는 IHC 2+/ISH-), 전이성 환경에서 이전 화학요법 약제수(1 또는 2) 및 HR 상태/이전의 CDK4/6i 치료(이전에 CDK 4/6 억제제로 치료한 HR+, 이전에 CDK 4/6 억제제로 치료하지 않은 HR+, 또는 HR-)에 의해 층화되었다. 질병 진행, 사망, 동의서 철회 또는 허용할 수 없는 독성

이 나타날 때까지 치료를 시행하였다. 이 연구는 스테로이드 치료를 필요로 하는 간질성 폐질환/폐염증 병력 또는 스크리닝 시 간질성 폐질환/폐염증이 있는 환자와 임상적으로 유의한 심장 질환이 있는 환자를 제외하였다. 또한, 치료받지 않거나 증상이 있는 뇌전이가 있는 환자 또는 ECOG PS가 >1인 환자도 제외하였다.

1차 유효성 평가 변수는 RECIST v1.1에 기초하여 BICR에 의해 평가된 HR+ 유방암 환자의 PFS였다. 주요 2차 유효성 평가 변수는 전체 집단(모든 무작위 배정된 HR+ 환자와 HR- 환자)에서 RECIST v1.1에 기초하여 BICR에 의해 평가된 PFS, HR+ 환자의 OS 및 전체 집단의 OS였다. ORR, DOR, 환자 성과 보고(PRO, Patient Reported Outcomes)는 2차 평가 변수였다.

치료군 간 인구통계 및 베이스라인 종양 특성은 유사하였다. 557명의 무작위 배정된 환자 중 연령의 중앙값은 56.5세(범위 28.4 ~ 80.5)였고, 23.5%가 65세 이상이었으며, 여성 99.6%, 남성 0.4%, 백인 47.9%, 아시아인 40.0%, 흑인 또는 아프리카계 미국인 1.8%였다. 환자의 전신수행 상태는 베이스라인에서 0(54.8%) 또는 1(45.2%)이었고, IHC 1+ 57.6%, IHC 2+/ISH- 42.4%, 간 전이 69.8%, 폐 전이 32.9%, 뇌전이 5.7%였다. 전이성 환경에서, 환자들은 이전 전신 요법 약제수의 중앙값은 3(범위: 1 ~ 9)이었고, 57.6%가 이전에 1가지 이상의 화학요법을 받았으며, 40.9%가 이전에 2가지의 화학요법을 받았고, 조기 진행 환자(선행/보조요법 환경에서 진행됨) 3.9%였다. HR+ 환자의 경우 이전 내분비 요법 약제수의 중앙값은 2(범위: 0 ~ 9)였고, 70%가 이전에 CDK4/6i 치료를 받았다.

이 연구는 HR+ 코호트와 전체 집단에서 화학요법에 비해 이 약에 무작위 배정된 환자의 OS와 PFS가 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미하게 개선되었음을 입증하였다.

유효성 결과는 표 10에 요약되어 있다.

표 10. DESTINY-Breast04의 유효성 결과

유효성 평가변수	HR+ 코호트		전체 집단 (HR+ 코호트와 HR- 코호트)	
	이 약 (N=331)	화학요법 (N=163)	이 약 (N=373)	화학요법 (N=184)
전체 생존기간 사례 수 (%)	126 (38.1)	73 (44.8)	149 (39.9)	90 (48.9)
중앙값, 개월 (95% CI)	23.9 (20.8, 24.8)	17.5 (15.2, 22.4)	23.4 (20.0, 24.8)	16.8 (14.5, 20.0)
위험비(HR) (95% CI)	0.64 (0.48, 0.86)		0.64 (0.49, 0.84)	
p-value	0.0028		0.001	

BICR에 의한 무진행 생존기간

사례 수 (%)	211 (63.7)	110 (67.5)	243 (65.1)	127 (69.0)
중양값, 개월 (95% CI)	10.1 (9.5, 11.5)	5.4 (4.4, 7.1)	9.9 (9.0, 11.3)	5.1 (4.2, 6.8)
위험비(HR) (95% CI)	0.51 (0.40, 0.64)		0.50 (0.40, 0.63)	
p-value	<0.0001		<0.0001	

CI = 신뢰구간

HR 상태, 이전의 CDK4/6i 치료, 이전 화학요법 약제수, IHC 1+ 및 IHC 2+/ISH- 상태를 포함하여 사전에 명시된 하위군에서 일관된 OS 및 PFS 이익이 관찰되었다. HR- 하위군에서 이 약에 무작위 배정된 환자의 OS 중양값은 18.2개월(95% CI: 13.6, 추정 불가능)인데 비해, 화학요법에 무작위 배정된 환자의 OS 중양값은 8.3개월(95% CI: 5.6, 20.6)이었고, 위험비는 0.48(95% CI: 0.24, 0.95)이었다. PFS 중양값은 이 약에 무작위 배정된 환자에서 8.5개월(95% CI: 4.3, 11.7)였고 화학요법에 무작위 배정된 환자에서 2.9개월(95% CI: 1.4, 5.1)이었으며, 위험비는 0.46(95% CI: 0.24, 0.89)였다.

(2) 절제 불가능한 또는 전이성 비소세포폐암

이 약은 DESTINY-Lung01과 2가지 용량으로 수행한 Destiny-Lung02에서 평가되었다. DESTINY-Lung02의 매 3주 정맥 내 주입되는 권장 용량 5.4 mg/kg이 아래에 기술되어 있다.

이 약의 유효성 및 안전성은 2상, 무작위 배정, 2개군, 다기관 연구에서 평가되었다. 이 연구에는 백금 기반 화학요법제를 포함하여야 하는 이전의 항암요법을 최소 1회 받은, HER2 돌연변이가 있는 전이성 비소세포폐암 성인 환자가 포함되었다. 환자는 종양 검체의 HER2 활성화(ERBB2) 돌연변이 유무에 따라 이 약의 치료 대상으로 선정되었다. 활성화된 HER2 돌연변이가 있는 비소세포폐암을 진단하기 위해, 해당 지역에서 검증된 검사법(차세대 염기서열 분석(NGS), Polymerase chain reaction, 질량 분석법)을 사용하였다. T-DXd 5.4mg/kg 코호트에 등록된 대상자들의 가용한 보관된 및/또는 새로 수집된 종양조직의 포르말린 고정 파라핀 포매(FFPE) 과정을 거친 샘플은 회고적으로 중앙검사기관에서 Oncomine Dx Target Test (ODxT Test)로 검사를 진행하였다. 환자는 매 3주 이 약 5.4 mg/kg 또는 6.4 mg/kg을 투여 받도록 2:1로 각각 무작위 배정되었다. 무작위 배정은 이전의 항 예정된 세포사멸 수용체-1(programmed cell death receptor-1, PD-1) 및/또는 항 예정된 세포사멸 리간드-1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1) 치료를 받은 환자와 그러한 치료를 받지 않은 환자에 의해 층화되었다. 질병 진행, 사망, 동의서 철회 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 치료를 시행하였다. 이 연구는 스테로이드 치료를 필요로 하는 간질성 폐질환/폐염증 병력 또는 스크리닝 시 간질성 폐질환/폐염증이 있는 환자와 임상적으로 유의한 심장 질환이 있는 환자를 제외하였다. 또한, 치료받지 않고

증상이 있는 뇌전이가 있는 환자 또는 ECOG PS가 >1인 환자도 제외하였다.
 주요 유효성 평가 변수는 RECIST 1.1로 BICR에 의해 평가된 확정 ORR이었다. DOR, PFS 및 OS는 2차 평가 변수였다.

인구통계 및 베이스라인 질병 특성은 다음과 같았다. 연령 중앙값 59.4세(범위: 31 ~ 84), 여성(63.7%), 아시아인(63.7%), 백인(22.5%) 또는 기타(13.7%), ECOG 전신 수행 상태 0(28.4%) 또는 1(71.6%). 97.1%가 ERBB2 인산화효소 영역에 돌연변이가 존재하였고, 2.9%가 세포 외 영역에 돌연변이가 존재하였다. 34.3%가 안정적인 뇌전이가 존재하였고, 46.1%가 과거 흡연자였고, 현재 흡연자는 없었다. 21.6%가 이전에 폐 절제술을 받았다. 전이성 환경에서 32.4%가 이전에 2가지 이상의 전신 요법을 받았고, 100%가 백금 기반 요법을 받았고, 73.5%가 항 PD-1/PD-L1 요법을 받았으며, 50.0%가 이전에 백금 요법과 항 PD-1/PD-L1 요법을 병용 투여 받았다.

유효성 결과는 표 11에 요약되어 있다. 초기 반응까지의 시간의 중앙값은 1.8개월(범위: 1.2 ~ 7.0개월)이었다.

표 11. DESTINY-Lung02의 유효성 결과

	DESTINY-Lung02
유효성 평가변수	5.4 mg/kg
	N=102
확정 객관적 반응률 n (%)	50 (49.0)
(95% CI)*	(39.0, 59.1)
완전 반응 n (%)	1 (1.0)
부분 반응	49 (48.0)
반응 기간	16.8 (6.4, NE)
중앙값, 개월(95% CI)†	

*ORR 95% CI calculated using Clopper-Pearson method

CI = 신뢰구간, NE = 추정 불가능(not estimable)

†95% CI: Brookmeyer-Crowley 방법을 사용하여 계산됨

(3) 국소 진행성 또는 전이성 위암

이 약의 유효성 및 안전성은 한국 및 일본에서 수행된 2상, 다기관, 공개, 무작위 배정 연구에서 입증되었다(DESTINY-Gastric01). 이 연구에는 트라스투주맙, 플루오로피리미딘 억제 및 백금 약제를 포함하여 최소 2개 이상의 치료를 받은 국소 진행성 또는 전이성 HER2 양성 위 또는 위식도접합부 선암종 성인 환자가 포함되었다. 환자는 이 약(n=126) 또는 의사가 선택한 화학요법(이리노테칸(n=55) 또는 파클리탁셀(n=7)) 중 하나를 투여받기 위하여 2:1로 무작위 배정되었다. 무작위 배정은 HER2 상태(IHC 3+ 또는 IHC2+/ISH 양성), ECOG 전신수행 상태(0 또는 1) 및 지역(일본 또는 한국)에 의해 층화되었다. 이 약은 6.4mg/kg를 3주에 한번 정맥주입으로 투여하였다. 이리노테칸 단독요법은 2주에 한 번 정맥주입으로 150mg/m² 투여하였다. 파클

리타셀 단독요법은 매주 정맥주입으로 80mg/m² 투여하였다. IHC 3+ 또는 IHC 2+/ISH 양성으로 정의된 HER2 양성을 중앙에서 확인하기 위하여, 중앙 샘플이 요구되었다. 이 연구는 스크리닝 단계에서 간질성 폐질환 및/또는 간질성 폐질환 치료 이력이 있는 환자, 임상적으로 유의한 심장질환 이력이 있는 환자, 활성 뇌전이가 있는 환자는 제외하였다. 질병 진행, 사망, 동의서 철회 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 치료를 시행하였다. 1차 유효성 평가 변수는 RECIST v1.1에 기초하여 ICR에 의해 평가된 객관적 반응률(ORR)이었다. 전체 생존(OS)은 주요 2차 평가 변수였다. 무진행 생존기간(PFS), 반응 기간(DOR) 및 확정 객관적 반응률(confirmed ORR)은 추가적인 2차 평가변수였다.

치료군 간 인구통계 및 베이스라인 질병 특성은 유사하였다. 188명의 환자 중 연령의 중앙값은 66세(범위 28~82)였고, 남성 76%, 아시아인 100% 였다. 환자의 ECOG 전신 수행 상태 0(49%) 또는 1(51%)이었다. 87%는 위 선암종, 13%는 위식도접합부암 선암종, 76%는 IHC 3+, 23%는 IHC 2+/ISH 양성, 65%는 수술 불가능한 진행성 암, 35%는 수술 후 재발암, 54%는 간전이, 29%는 폐전이였다. 대상 병변의 지름 합계는 47%에서 5cm 미만, 30%에서 5cm 이상에서 10cm 미만, 17%에서 10cm 이상이었다. 국소 진행성 또는 전이성 환경에서 55%는 이전 두 가지, 45%는 이전 3가지 이상의 치료를 받았다.

일차 분석 결과, 화학요법 치료군과 비교하여 이 약 투여군에서 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 ORR 및 OS의 개선을 나타내었다. 트라스투주맙을 포함한 요법을 투여 받지 않은 환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다. 일차 분석과 업데이트된 분석으로부터의 유효성 결과는 표 12에 요약되어 있다.

표 12. DESTINY-Gastric01의 유효성 결과(Intent-to-Treat군 분석)

유효성 평가변수	일차 분석 (자료 마감 시점 2019년 11월 8일)		업데이트된 분석 (자료 마감 시점 2020년 6월 3일)	
	이 약 N=126	의사가 선택한 화학요법 N=62	이 약 N=126	의사가 선택한 화학요법 N=62
전체 생존 기간(OS)*	12.5	8.4	12.5	8.9
중앙값, 개월 (95% CI) [†]	(9.6, 14.3)	(6.9, 10.7)	(10.3, 15.2)	(6.4, 10.4)
위험비(HR)(95% CI) [‡]	0.59 (0.39, 0.88)		0.60 (0.42, 0.86)	

Stratified		p=0.0097		p=0.0051**	
무진행 생존(PFS) [§]	Log-rank p-value [†]				
중양값, 개월		5.6	3.5 (2.0,	5.6	3.5
(95% CI) [†]		(4.3,	4.3)	(4.3,	(2.0,
		6.9)		6.9)	4.3)
위험비(HR)(95% CI) [†]		0.47 (0.31, 0.71)		0.47 (0.31, 0.71)	
객관적 반응률(ORR) [§]					
n (%)		61	8 (12.9)	61	8
		(48.4)	(12.9)	(48.4)	(12.9)
95% CI [¶]		(39.4,	(5.7,	(39.4,	(5.7,
		57.5)	23.9)	57.5)	23.9)
p-value ^{†, #}		p<0.0001		P<0.0001**	
완전 반응(CR)		11 (8.7)	0 (0.0)	11 (8.7)	0 (0.0)
n (%)					
부분 반응(PR)		50	8 (12.9)	50	8
n (%)		(39.7)	(12.9)	(39.7)	(12.9)
안정 병변(SD)		46	30 (48.4)	47	30
n (%)		(36.5)	(48.4)	(37.3)	(48.4)
질병 진행(PD)		15	18 (29.0)	15	18
n (%)		(11.9)	(29.0)	(11.9)	(29.0)
평가 불가(Not Evaluable) n (%)		4 (3.2)	6 (9.7)	3 (2.4)	6 (9.7)
확정 객관적 반응률(ORR) [§]					
n (%)		51	7 (11.3)	50	7
		(40.5)	(11.3)	(39.7)	(11.3)
95% CI [¶]		(31.8,	(4.7,	(31.1,	(4.7,
		49.6)	21.9)	48.8)	21.9)
p-value ^{†, #}		p<0.0001		p<0.0001**	
완전 반응(CR)		10 (7.9)	0 (0.0)	10 (7.9)	0 (0.0)
n (%)					
부분 반응(PR)		41	7 (11.3)	40	7
n (%)		(32.5)	(11.3)	(31.7)	(11.3)
안정 병변(SD)		55	31 (50.0)	57	31
n (%)		(43.7)	(50.0)	(45.2)	(50.0)
질병 진행(PD)		15	18 (29.0)	15	18
n (%)		(11.9)	(29.0)	(11.9)	(29.0)
평가 불가(Not Evaluable) n (%)		5 (4.0)	6 (9.7)	4 (3.2)	6 (9.7)

Evaluable) n				
(%)				
확정 반응 지속 기간(DOR) [§]				
중앙값, 개월	11.3	3.9 (3.0,	12.5	3.9
(95% CI) [†]	(5.6, NE)	4.9)	(5.6, NE)	(3.0, 4.9)

CI = 신뢰구간; NE = 추정 불가능 (not estimable)

*전체 생존기간(OS)은 통계적으로 유의미한 객관적 반응률(ORR) 결과에 따라 평가함.

[†]카플란-마이어 추정치에 따른 중앙값; Brookmeyer-Crowley 방법을 사용하여 계산된 중앙값의 95% 신뢰구간

[‡]지역별로 층화함.

[§]독립 중앙 검토(ICR)의 평가

[¶]95% 정확 이항 신뢰구간

[#]Cochran-Mantel-Haenszel test 기준

**설명 목적으로 제공된 Nominal P-값. OS 및 확정되지 않은 ORR에 대한 일차 분석에서 통계적 유의성이 확립되었음.

4) 독성시험 정보

(1) 동물 독성학 및/또는 약리학

6주 반복투여 독성연구에서 랫드에 트라스투주맙데록스테칸 197mg/kg (AUC 기준 임상 용량 5.4mg/kg의 약 31배)까지 용량으로 3주에 한 번 투여하였다. 장, 림프/혈액 기관(흉부, 림프절, 골수), 신장, 피부, 고환 및 앞니에서 독성이 관찰되었다. 고환 및 앞니 변화를 제외하고, 관찰된 모든 변화는 9주 간의 회복 기간 후 모두 가역적이었다.

3개월 반복투여 독성연구에서 원숭이에게 트라스투주맙데록스테칸 30mg/kg(AUC 기준 임상 용량 5.4mg/kg의 약 9배)까지 용량으로 3주에 한 번 투여하였다. 장, 고환, 피부, 골수, 신장, 및 폐에서 독성이 관찰되었다. 폐독성은 최대 용량(30mg/kg)에서 관찰되었고, 조직병리학적으로 3개월 회복기간 후 가역성을 보이는 발포성 폐포 대식세포 및 초점성 폐포 및/또는 간질성 염증의 집합으로 특징지어졌다. 피부와 신장을 제외한 다른 장기에서 관찰된 변화도 3개월간의 회복기간 후 가역성 또는 가역성 쪽으로 경향을 나타내었다.

(2) 변이원성/발암성

트라스투주맙데록스테칸의 토포이소머라아제 I 억제제 성분은 생체 내 시험의 랫드 골수 미세핵 분석 및 시험관 내 시험의 중국 햄스터 폐염색체 이상 분석에서 모두 염색체 이상유발을 보였고, 시험관 내 시험의 박테리아 복귀 돌연변이 시험에서 변이원성은 유발하지 않았다.

트라스투주맙데록스테칸으로 발암성 연구는 수행되지 않았다.

(3) 수태능 장애 및 최기형성

트라스투주맙데록스테칸으로 수행된 수태능 연구는 없다. 일반적인 동물 독성연구 결과에 따르면 트라스투주맙데록스테칸은 남성의 생식력과 수태능을 손상시킬 수 있다.

트라스투주맙데록스테칸으로 수행된 동물 생식력 또는 발달 독성 연구는 없다. 일반적인 동물 독성연구 결과에 따르면 트라스투주맙데록스테칸과 토포이소머라아제 I 억제제 성분은 빠르게 분열하는 세포(림프/조혈기관, 장 또는 고환)에 독성을 나타내었고, 토포이소머라아제 I 억제제는 배아독성과 최기형성의 잠재성을 나타내는 유전 독성이 있었다.

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
신청일자	2025.04.11.	2025.04.14.
보완요청일자	2025.05.23.	2025.05.01.
보완접수일자	2025.12.09.	2025.12.09.
최종처리일자	2026.01.19.	2025.12.11.

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[심사자 종합의견]

- 용량 설정의 타당성
 - 임상 3상 임상시험에서 사용한 용량이며 기허가 적응증에서 사용한 용법·용량과 동일함
- 환자군의 배정은 인구통계, 질병 특성 등에서 비교적 균등하게 배정되었음
 - HER2 초저발현 및 HER2 저발현 환자 진단을 위한 동반진단기기를 식약처에 허가신청하였으며 허가 후 동반진단 관련 사항을 용법·용량 항에 명시할 예정임
- 유효성의 타당성
 - HER2 초저발현 또는 저발현 및 HR 양성 진행성 또는 전이성 유방암 환자로 내분비요법을 받았으며 화학요법을 받은 적 없는 환자가 대상이며 의사선택 세포독성항암제(파클리탁셀, nab-파클리탁셀, 카페시타빈 대비 시험약의 우월성을 입증하는 3상 임상시험을 제출하였음
 - 1차 평가변수인 PFS 측면에서 HR값의 유의한 연장(중앙값 0.64, 0.54, 0.76)을 보였으며 하위군 분석 시 HER2 염색성, 이전 CDK4/6 억제제 사용여부, 치료차수, 대조군 항암제 종류와 무관하게 시험군에 유리한 경향을 나타냄
 - HER2 초저발현 환자의 경우, HR의 상한이 1을 상회하였으나 환자수가 적고 가정한 분석이 아니며 Kaplan-Meier Plot의 분명한 분리, OS, ORR, DOR 등 2차 평가변수의 일관된 긍정적 경향성을 고려하여 추가 보완을 요구하지 않음
 - 2차 평가변수인 OS 측면에서 성숙도가 낮아 유의한 차이를 보이지 않았으나 보조적 변수인 PFS2의 임상적으로 유의한 개선을 고려하였을 때, 생존기간 연장에 긍정적 영향이 있을 것으로 예상됨
- 안전성의 타당성
 - 동일용량, 단독투여 통합분석군과 시험군을 비교했을 때, COVID-19 발생을 제외한 이상사례의 발생율, 중증도 측면에서 차이를 보이지 않았음. 코로나의 경우, 팬더믹 상황에 의한 것으로 시험약과 연관성은 없을 것으로 예상됨
 - 시험군이 대조군에 비해 높은 빈도로 발생한 이상사례는 구토, 탈모, 구역 등이었으며 3/4등급의 경우, 중성구감소증이 더 많이 발생하였음
 - Study DB-06의 두 치료군 모두에서 사망결과를 초래한 TEAEs가 발생한 환자의 비율은 낮았음. T-DXd 군에서 보고된 사망결과와 관련된 TEAEs는 폐혈증과 간질성 폐질환으로 각각 2명의 환자에서 보고되었음. Study DB-06의 T-DXd 군과 안전성 통합군 간 사망결과를 동반한 TEAEs의 유사한 발생률이 관찰되었음.

[약어 및 정의]

Abbreviation or special term	Explanation
ADA	anti-drug antibody
ADC	antibody-drug conjugate
ADR	adverse drug reaction
AE	adverse event
AESI	adverse event of special interest
ASCO/CAP	American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists
BC	breast cancer
BICR	blinded independent central review
BOR	best overall response
CDK 4/6	cyclin-dependent kinase 4 and 6
CI	confidence interval
COVID-19	coronavirus disease 2019
CSR	clinical study report

Abbreviation or special term	Explanation
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTD	common technical document
Ctrough	observed lowest concentration before the next dose is administered
DAR	drug-to-antibody ratio
DB-06	D967OC00001; DESTINY-Breast06
DCO	data cut-off
DoR	duration of response
DXd	the released payload (MAAA-1181a)
EAIR	exposure-adjusted incidence rate
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ER	estrogen receptor
ESMO	European Society for Medical Oncology
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
gBRCAm	germline breast cancer mutation
GHS	Global Health Status
GI	gastrointestinal
HER2	human epidermal growth factor receptor 2
HR	hazard ratio
HRQoL	health-related quality of life
ICH	International Council for Harmonisation
ICR	independent central review
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
IHC	immunohistochemistry
ILD	interstitial lung disease
ISH	in situ hybridization
IRT	interactive response technology
ITT	intent-to-treat
IV	intravenous
LV	left ventricular
LVEF	left ventricular ejection fraction
mAb	monoclonal antibody
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mTOR	mammalian target of rapamycin
MTP	multiple testing procedure
NA	not applicable
NAb	neutralizing antibody
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NE	not evaluable
NSCLC	non-small cell lung cancer
ORR	objective response rate
OS	overall survival
PFS	progression-free survival
PFS2	time to second progression or death
PgR	progesterone receptor
PI3-K	phosphoinositide 3-kinase
PIK3CA	phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha protein coding
PK	pharmacokinetic(s)
PopPK	population PK
PRO	Patient Reported Outcomes
PT	preferred term
Q3W	every 3 weeks

Abbreviation or special term	Explanation
QLQ	Quality of Life (questionnaire)
RECIST v1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1
SAE	serious adverse event
SAP	Statistical Analysis Plan
SCE	Summary of Clinical Efficacy (CTD Module 2.7.4)
SCS	Summary of Clinical Safety (CTD Module 2.7.3)
SMQ	Standardized MedDRA Query
SoC	standard of care
T-DXd	trastuzumab deruxtecan, DS-8201a, Enhertu [®] , fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (US)
TEAE	treatment-emergent adverse event
TPC	treatment of physician's choice
US	United States of America
vs	versus

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- International Nonproprietary Name: 트라스투주맙데룩스테칸
- 제안 적응증 : 절제불가능한 또는 전이성 환경에서의 환자의 단일요법
 - 이전에 전이성 환경에서 한 가지 이상의 내분비 요법을 받은 HER2 저발현 (IHC 1+ 또는 IHC 2+/ISH-) 또는 HER2 초저발현(세포막이 염색된 IHC 0)유방암 환자의 치료
- 작용기전 : HER2 표적 항체이자 topoisomerase I inhibitor 결합체(아래 참조)

1.2. 기원 및 개발경위

- DXd ADCs는 임상적으로 검증된 deruxtecan 기술을 활용하며, 이 기술에는 혈장 안정적, 선택적 절단 가능 링커와 강력한 topoisomerase I inhibitor 페이로드인 DXd(exatecan의 파생물)가 포함된다 (Nakada et al 2019, Ogitani et al 2016a, Okajima et al 2021, Hashimoto et al 2019, Koganemaru et al 2019, Haratani et al 2020, Chen et al 2023, Cortés et al 2022, Modi et al 2022).
- DXd ADCs는 선택적 종양 세포 사멸을 유도하고 topoisomerase I inhibitor 페이로드에 대한 전신 노출을 줄이도록 특별히 설계되었다(Nakada et al 2019, Ogitani et al 2016a, Okajima et al 2021, Hashimoto et al 2019, Koganemaru et al 2019, Haratani et al 2020, Chen et al 2023, Cortés et al 2022, Modi et al 2022, Ogitani et al 2016). 온전한 DXd ADCs는 혈장 내 장기 안정성을 나타낸다. tetrapeptide 기반 절단 가능 링커와 페이로드는 혈장에서 안정적이다(Nakada et al 2019, Ogitani et al 2016a, Koganemaru et al 2019). 안정적인 링커는 순환 중 페이로드 방출을 최소화하여 표적 외 독성의 위험을 감소시킨다(Nakada et al 2019, Ogitani et al 2016a, Hashimoto et al 2019, Koganemaru et al 2019, Haratani et al 2020). 링커는 종양 세포에서 전형적으로 상향 조절되는 리소좀성 효소에 의해 선택적으로 절단된다. 방출된 페이로드는 세포막 투과성이며, 이를 통해 DXd ADC 내재화 및 링커 절단 후 방관자 항종양 효과가 발생하여 표적 및 주변 종양 세포를 모두 제거할 수 있다(Nakada et al 2019, Ogitani et al 2016a, Okajima et al 2021, Hashimoto et al 2019, Koganemaru et al 2019, Haratani et al 2020, Chen et al 2023, Cortés et al 2022, Modi et al 2022, Ogitani et al 2016).

- HER2 표적 mAb는 종양 세포 표면에서 발현되는 표적인 HER2에 선택적으로 결합한다(Ogitani et al 2016a, Okajima et al 2021, Hashimoto et al 2019). ADC는 종양 세포에 의해 내재화되며, 이때 일반적으로 종양 세포에서 상향조절되는 세포 내 리소좀성 효소가 tetrapeptide 기반 링커를 선택적으로 절단한다(Ogitani et al 2016a, Hashimoto et al 2019). DXd 페이로드의 세포의 세포질로 방출된다(Ogitani et al 2016a, Hashimoto et al 2019). 방출된 페이로드는 세포 핵으로 들어가 topoisomerase I를 억제한다(Ogitani et al 2016a, Hashimoto et al 2019, Ogitani et al 2016).

1.3. 신형 적응증 개요 및 치료법

- BC 환자 중 약 80%~85%는 BC 가이드라인에서 ASCO/CAP HER2 검사에 의해 권장된 점수에 따라 HER2 음성으로 분류되는 종양을 가지고 있다(Giuliani et al 2016, Tarantino et al 2023). 기존에 HER2 음성 BCs로 간주되는 범위 내에서, IHC 2+/ISH- 및 IHC 1+부터 HER2 IHC 1+ 발현보다 낮거나 HER2 발현이 없고 ASCO/CAP 가이드라인에 의해 권장되는 점수에 따라 IHC 0으로 확인되는 종양에 이르기까지 종양에는 다양한 HER2 발현이 존재한다(Wolff et al 2018). HER2 IHC가 1+보다 낮지만 검출 가능한 HER2 염색, ie, 10% 이하의 암세포에 있는 막의 희미한 부분 염색이 있는 종양을 HER2 초저발현 종양이라고 한다.
 - 원발성 또는 전이성 호르몬 수용체 양성 HER2 음성 BC에 대한 시험 중에서 증례의 약 60%~65%가 HER2 저발현이었고 약 20%~25%가 HER2 초저발현이었다(Chen et al 2023, Denkert et al 2021, Mehta 2024, Viale et al 2023, Module 5.3.5.1의 CSR, IEMT 0166).
- 호르몬 수용체 양성, HER2 음성 전이성 BC 환자의 최적 치료 순서는 1차 내분비 요법 + CDK 4/6 억제제, 이후 후속 표적 요법(eg, mTOR 또는 PI3-K 억제제[PIK3CA 돌연변이 종양의 경우])을 병용하는 후속 내분비 요법의 사용으로 간주된다(NCCN 2024, Gennari et al 2021, Cardoso et al 2020).
 - 화학요법이 권장되는 경우 여러 가지 요인을 근거로 단일제와 병용요법 중에서 결정하여 요법을 개인화한다. 일반적으로 순차 단일제 요법이 병용요법보다 선호된다(Cardoso et al 2009, NCCN 2024, Cancer Facts and Figures 2024). 전이성 질환에 대해 이전에 0~1가지 화학요법을 받은 호르몬 수용체 양성, HER2 음성 BC 환자에게 단일제 화학요법을 사용했을 때 PFS 중앙값은 약 6~7개월이었으며 OS 중앙값은 약 20~25개월이었다(O' Shaughnessy et al 2021a, O' Shaughnessy et al 2021b, Robert et al 2011, Baselga et al 2017).
 - 전이성 세팅에서 이전에 화학요법을 받았거나 보조 화학요법 중 또는 완료 후 6개월 이내에 질병 재발이 발생한 절제 불가능 또는 전이성 HER2 저발현(IHC 1+ 및 IHC 2+/ISH-) BC 환자에서 T-DXd는 이제 호르몬 수용체 상태와 상관없이 승인된 옵션이다.
- 호르몬 수용체 양성, HER2 음성 전이성 BC 환자는 일반적으로 1차 내분비 요법 + CDK 4/6 억제제 치료에서 PFS 중앙값 25~28개월, OS 중앙값 54~67개월로 우수한 결과를 경험한다(Finn et al 2016, Finn et al 2022, Hortobagyi et al 2018, Hortobagyi et al 2022, Johnston et al 2019, Goetz et al 2022). 그러나 CDK 4/6 억제제 노출 후 2차 치료 세팅에서 현재 이용 가능한 치료 옵션으로는 중등도의 PFS 유의성만 관찰되었다. CDK 4/6 억제제와 병용한 내분비 요법에서 질병 진행 후 추가 내분비 요법 +/- 표적 제제를 투여받은 호르몬 수용체 양성, HER2 음성 진행성/전이성 BC 환자를 대상으로 한 시험에서 PFS 중앙값은 약 2~6개월이다(Turner et al 2023, Bidard et al 2022, Kalinsky, et al 2024).
 - 여러 차수의 내분비요법 +/- 표적 요법에서 질병이 진행되었거나 이전에 보조 화학요법 또는 1차 내분비 요법에서 질병이 급속히 진행된 BC 환자의 경우, 화학요법을 이용한 치료가 적절한 옵션일 수 있다. 그러나 이 세팅에서 단일제 화학요법은 제한적인 유효성/유의성(이전에 0~1가지 화학요법을 받은 환자의 PFS 중앙값이 약 6~7개월)을 보여주며, 혈액학적 독성, 오심, 구토, 탈모증 및 피부

반응을 포함한 유의한 AEs와도 관련되었다(O' Shaughnessy et al 2021a, O' Shaughnessy et al 2021b, Robert et al 2011).

- 또한 후향적 실제 데이터도 전이성 세팅에서 1차 내분비 요법+CDK 4/6 억제제 이후 화학요법을 받은 환자의 화학요법에 대한 PFS 중앙값이 약 4-5개월로 비교적 짧음을 입증했다(Martin et al 2022, Karacin et al 2023). 이 후향적 시험에서는 내분비요법 + CDK 4/6 억제제에서 암이 빠르게 진행된 환자를 대상으로 추가 내분비 요법 대신 화학요법이 선택된 것으로 관찰되었다(Karacin et al 2023).

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 간질성 폐질환/폐염증, 중성구 감소증, 좌심실 기능부전 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험 승인

승인번호	승인일자	임상시험 제목
32799	2020.07.08.	전이암에 대한 내분비요법 중에 질병이 진행된 HER2 저발현, 호르몬 수용체 양성 유방암 환자를 대상으로 Trastuzumab Deruxtecan (T DXd)을 시험자가 선택한 화학요법과 비교 평가하기 위한 제3상, 무작위배정, 다기관, 공개라벨 임상시험 (DESTINY Breast06)

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(허가국 : 유럽)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상 1상 0건, 2상 0건, 3상 1건 제출

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 DESTINY Breast06임

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계 임상시험 (번호/ 저널명)	임상시험 제목 및 디자인	투여용량					평가항목
		시험치료명	용량 제형	단위용량강도	용량 수준	투여 경로	
3상 [DESTINY Breast06]	전이암에 대한 내분비요법 중에 질병이 진행한 HER2 저발현, 호 르몬 수용체 양성 유방암 환자를 대상으로 Trastuzumab Deruxtecan (T DXd)을 시험자가 선택한 화학요법과 비교 평가하 기 위한 제3상, 무작위배정, 다기 관, 공개라벨 임상시험	T-DXd (DS- 8201a) ^a	바이알	점적주입액용 농축분말 100 mg/vial	5.4 mg/kg	정맥	1차 : PFS 2차 : OS, ORR, PROs
		파클리탁셀	바이알	여러 가지	80 mg/m ²	정맥	
		카페시타빈	경구	Capecitabine 500 mg 필름코팅경 및 Capecitabine 150 mg 필름코팅경	1000 또는 1250 mg/m ²	경구	
		nab- 파클리탁셀	바이알	여러 가지	100 mg/m ²	정맥	

a T-DXd(DS-8201a)의 라벨 텍스트에는 해당 승인된 시험 마스터 라벨 문서에서 합의된 제품명에 따라 “DS-8201a” 가 표시됨. 이 전환 기간 동안에는 이러한 화합물의 모든 명명 규칙이 올바른 것으로 간주됨.

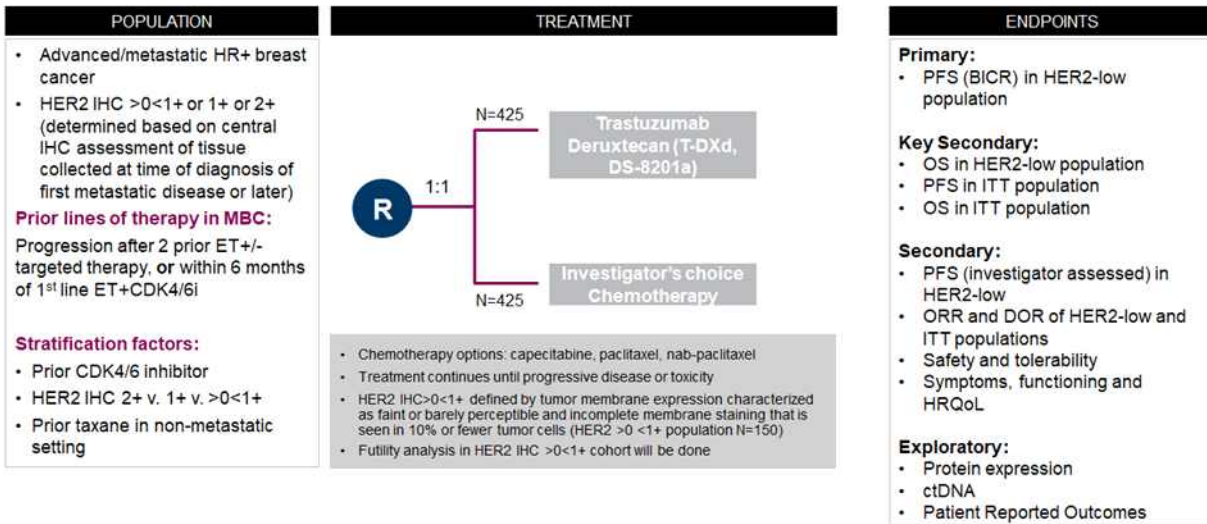
6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) 임상시험설계

(1) 일반사항

Study DB-06은 제3상, 공개임상(임상시험 의뢰자-눈가림), 다기관, 무작위배정 시험으로, (a) 전이성 세팅에서 이전에 받은 최소 2가지의 내분비 요법 또는 (b) 전이성 세팅에서 이전에 받은 1가지 내분비 요법에서 질병이 진행되었고 전이성 세팅에서 보조 내분비 요법 시작 후 24개월 이내 또는 CDK 4/6 억제제와 병용한 1차 내분비 요법 시작 후 6개월 이내에 질병 진행을 보인 진행성 또는 전이성, HER2 저발현 또는 HER2 초저발현, 호르몬 수용체 양성 BC 환자를 대상으로 시험자가 선택한 단일제 화학요법 (capecitabine, paclitaxel 또는 nab-paclitaxel)과 비교하여 T-DXd의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 시험이었다(Figure 1).

Figure 1 Study DB-06 – Study Design



약 850명의 환자가 이 시험에 무작위배정되도록 계획되었다. HER2 IHC 2+/ISH- 및 IHC 1+(HER2 저발현)군에 환자 700명, 세포막이 염색된 IHC 0(이 연구에서는 HER2 IHC > 0 < 1+로 기술됨, HER2 초저발현)군에 환자 150명. HER2 저발현 모집단의 각 하위군에 대한 적절한 대표성을 보장하기 위해, 각 HER2 IHC군(IHC 1+ 및 IHC 2+/ISH-) 환자 최소 240명이 두 치료군(치료군당 환자 약 120명) 모두에 걸쳐 무작위배정되도록 계획되었다.

이전에 사전 CDK 4/6 억제제 요법을 받은 환자가 HER2 저발현 모집단의 대다수를 차지하도록 하기 위해 이전에 CDK 4/6 억제제(eg, palbociclib, abemaciclib 또는 ribociclib)를 사용한 요법을 받은 적이 없는 343명(환자 700명 중 49%) 이하의 환자가 무작위배정되도록 계획되었다; 유사한 비율로 이전에 CDK 4/6 요법을 받은 적이 없는 환자가 HER2 초저발현 모집단에 무작위배정되도록 계획되었다.

환자는 IRT를 사용하여 T-DXd 5.4mg/kg 또는 시험자가 선택한 단일제 화학요법(capecitabine, paclitaxel 또는 nab-paclitaxel)을 사용한 치료에 1:1 비율로 무작위로 배정되었고 RECIST 1.1에 정의된 질병 진행, 허용 불가 독성 또는 동의 철회가 발생하거나 특정 중단 기준이 충족될 때까지 시험 치료를 받았다. 참고로 anthracyclines는 전이성 세팅에서 흔히 사용되지만 이러한 제제와 관련하여 치료 기간을 제한하는 심독성 누적 위험으로 인해 대조군에 적합한 선택지로 간주되지 않았다. 질병 진행까지의 치료 지속을 수반하는 DB-06 임상시험 설계와 사전 보조/보조 세팅에서 anthracyclines의 사용(이로 인해 전이성 세팅에서 사용이 제한됨)을 감안할 때, anthracyclines 를 대조약으로 선택하는 것은 이들 제제의 최대 평생 누적 용량 상한으로 인해 환자가 시험 등록에서 잠재적으로 배제될 수 있으므로 적합하지 않다고 간주되었다.

환자는 진행성 또는 전이성 호르몬 수용체 양성 HER2 저발현(IHC 1+ 및 IHC 2+/ISH-) 또는 HER2 초저발현(IHC > 0 <1+) BC가 병리학적으로 문서화되어 있어야 했다. HER2 저발현 및 HER2 초저발현 컷오프(PATHWAY/VENTANA 항 HER2/neu(4B5) 토끼 단클론 1차 항체 시스템)를 조사하기 위해 HER2 IHC 분석을 사용하여 ASCO/CAP 가이드라인에 따라 중앙 검사실 검사에서 HER2 발현을 측정했다(Aggarwal et al 2014, Allison et al 2020).

본 연구에서 사용된 ASCO/CAP 검사 지침 및 명명법은 표 6에 제시하였다. HER2 수용체 상태에 따라 분류된 HR+ 유방암은 그림 3을 참조한다.

표 6 ASCO-CAP HER2 2018 검사 가이드라인 및 본 임상시험에서 사용되는 용어

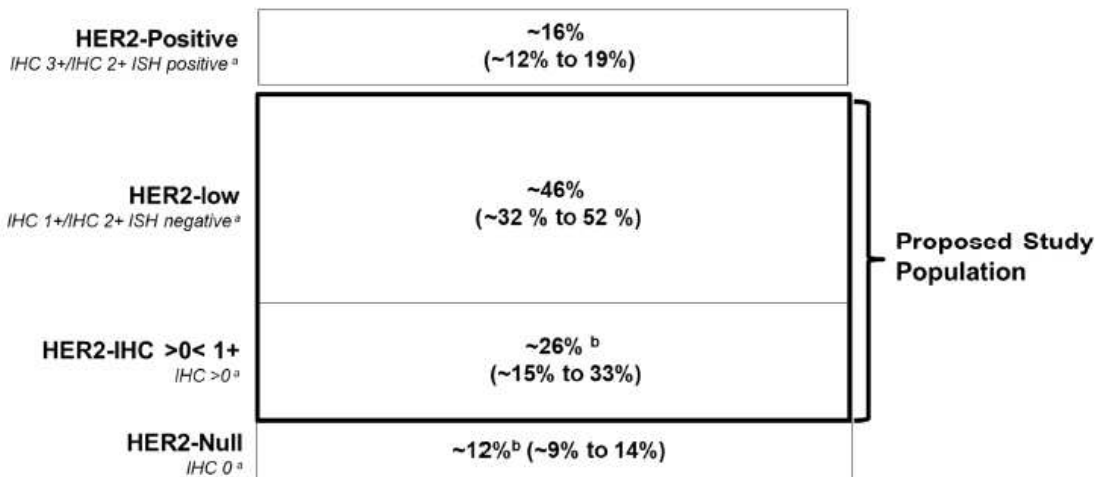
HER2 IHC 검사 결과	IHC 염색 패턴			ASCO-CAP 가이드라인에 따른 HER2 상태	이 계획서에서 사용된 용어
	염색 강도	세포막 염색	빈도		
IHC 3+	강	테두리까지 완전하게 염색됨	중양세포의 10% 초과	HER 양성 (IHC 2+는 ISH+로 간주해야 한다)	HER 양성 (IHC 2+는 ISH+로 간주해야 한다) ^a
IHC 2+ ^b	약 내지 중	완전하게 염색됨	중양 세포의 10% 초과		
IHC 1+	희미함/간신 히 식별됨	불완전하게 염색됨	중양 세포의 10% 초과	HER2 음성 (IHC 2+는 ISH-로 간주해야 한다; IHC 1+과 IHC 0 은 ISH- 또는 검사 미실시로 간주해야 한다)	HER 저발현 (IHC 2+는 ISH-로 간주해야 한다; IHC 1+은 ISH- 또는 검사 미실시로 간주해야 한다)
IHC 0	희미함/간신 히 식별됨	불완전하게 염색됨	중양 세포의 0% 초과, 10% 이하		
	염색 부위가 관찰되지 않음				HER2 IHC>0<1+ (ISH- 또는 검사 미실시로 간주해야 한다)
					HER2 미검출

ASCO-CAP = American Society of Clinical Oncology-College of American Pathologists; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IHC = immunohistochemistry; ISH = in situ hybridization.

^a HER2 양성 환자는 본 임상시험에 등록되지 않을 것이다.

^b IHC 검사에서 이 정의로 판정할 수 없는 이례적인 HER2 염색 패턴이 관찰될 수도 있다. 임상 환경에서는 이런 패턴이 드물며 만약 관찰되면 "모호한 IHC 2+"로 간주해야 한다. 예를 들어, 빛빔 특정 유방암 아형은 IHC 검사에서 중 내지 강 강도이지만 불완전하게(기저측면 또는 측면만) 염색되면서도 "HER2 증폭"으로 판정될 수 있다. 또, IHC 검사에서 세포막 테두리가 강 강도로 염색되었지만 염색된 종양세포 자체가 10% 이하(이질적이거나 양이 제한적)인 사례도 있다. 이 경우는 "모호한 IHC 2+"로 간주할 수 있으며, 이와 상이한 HER2 양성 염색 백분율을 보이는 다른 예시도 있을 수 있다.

그림 3 호르몬 수용체(HR) 양성 유방암의 HER2 수용체 상태 별 소분류



HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IHC = immunohistochemistry; ISH = in situ hybridization.

^a 가이드라인에 따른 표준 HER2 IHC 분석 및 ISH 분석. 유병률은 [Owens et al, 2004], [Lambein et al, 2013], 내부 자료(요청 시 제공 가능)를 토대로 추정함.

^b 데이터가 부족한 탓에 신뢰도가 낮음

(2) 통계적 방법

본 임상시험에서는 시험대상자 약 850 명이 무작위배정된다(HER2 IHC 2+/ISH- 및 IHC 1+ [즉, HER2 저발현] 환자 700 명, HER2 IHC>0<1+ 환자 150 명). HER2 저발현(IHC 2+/ISH- 및 IHC 1+) 계층에 총 700 명의 시험대상자가 무작위배정되고 나면 이 계층의 모집이 종결될 것이다. 이 시점에, 표본크기 목표

150 명이 채워지지 않은 경우 아스트라제네카는 HER2 IHC>0<1+ 집단의 모집을 중지할지 여부를 결정할 것이다.

시험대상자 약 850 명이 시험치료에 무작위배정될 수 있도록 스크리닝 실패율 약 40%를 고려하여 약 1417 명의 환자가 스크리닝될 것이다.

본 임상시험은 HER2 저발현 집단에서의 PFS 측면에서 치료군 간 통계적으로 유의한 차이를 증명하기에 적절한 검정력을 갖추고 있다. 두 치료군 모두 지수적 분포를 보인다는 가정하에, 양측 유의수준 5%에서 PFS 사건 총 456 건(데이터성숙도 65%)을 바탕으로 HER2 저발현 집단에서 위험비 0.55(PFS 중앙값이 5.5 개월에서 10 개월로 길어짐)를 최소 95% 이상의 검정력으로 감지할 수 있을 것이다.

HER2 저발현 집단에서의 PFS 가 유의한 경우, 이어서 HER2 저발현 집단에서의 OS 측면에서도 통계적으로 유의한 차이를 적절한 검정력으로 증명할 수 있을 것이다. 두 차례의 OS 중간 분석을 고려하면, 두 치료군 모두 지수적 분포를 보인다는 가정하에 양측 알파값 3.5%에서 HER2 저발현 집단에서 위험비 0.77(OS 중앙값이 20.5 개월에서 26.6 개월로 길어짐)를 80%의 검정력으로 감지하기 위해서는 OS 사건 총 521 건이 필요할 것이다. OS 최종 분석 시점에 데이터성숙도가 74%라 가정하면, HER2 저발현 집단에 시험대상자 약 700 명이 무작위배정되어야 한다. HER2 저발현 집단의 시험대상자 700 명 외에 HER2 IHC>0<1+ 발현 시험대상자 약 150 명이 무작위배정되어, 본 임상시험에 무작위배정되는 총 시험대상자 수는 대략 850 명이 될 것이다.

5% 양측 알파 수준에서 집단별 제1종 오류율을 강하게 통제하기 위해 Figure 1에 표시된 것처럼 SAP에 명시된 게이트키퍼 전략을 포함한 MTP를 1차 및 주요 2차 평가 변수 전반에서 사용했다.

PFS에 대한 최종 분석(DCO: 2024년 3월 18일)은 457건의 BICR PFS 사건이 HER2 저발현 모집단 내 결합된 T-DXd 및 화학요법군(64% 성숙도)에서 보고된 후 실시되었다. PFS HR은 T-DXd 치료에 유리했고 5% 알파 수준에서 통계적으로 유의했다.

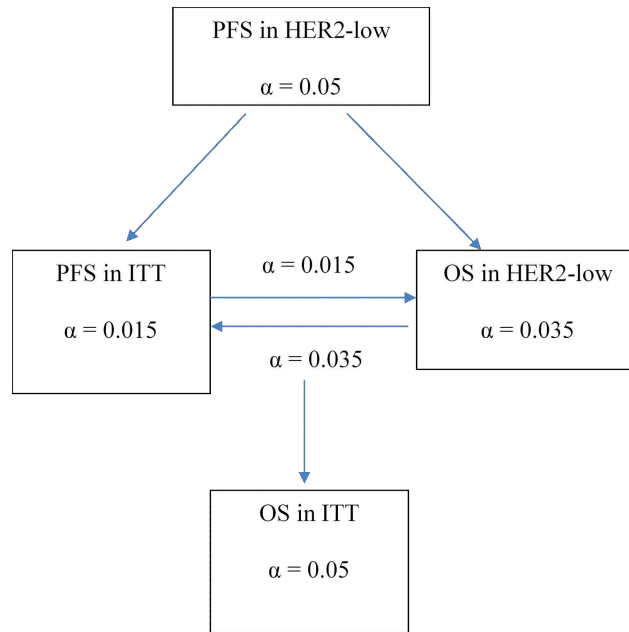
따라서 MTP에 따라 5% 알파를 재사용하고 분할하여 ITT 모집단(알파: 1.5%) 및 HER2 저발현 모집단(알파: 3.5%)에서 PFS를 검정했다.

ITT 모집단의 PFS HR은 T-DXd 치료에 유리했고 1.5% 알파 수준에서 통계적으로 유의했다. 따라서 MTP에 따라 1.5% 알파를 재사용하여 5% 수준에서 HER2 저발현 모집단의 OS를 검정했다.

HER2 저발현 모집단의 OS 데이터는 사건 수가 총 282건(39.6% 성숙도)으로 충분하지 않았다. HER2 저발현 모집단의 OS가 T-DXd 치료에 유리한 경향을 보였으나, 이는 사전에 규정된 통계적 유의성 역치를 넘지 않았다. OS 데이터는 추가적으로 추적관찰할 것이다.

MTP에 따라 HER2 저발현 모집단의 OS p-값이 중간 유효성 경계를 넘지는 않았으므로 ITT 모집단의 OS는 검정되지 않았다.

Figure 1 Multiple Testing Procedure



2) 등록된 환자군 정보

(1) 선정기준(임상시험계획서 중 일부 발췌)

2 다음의 유방암이 병리학적으로 입증된 환자:

- (a) 진행성 내지 전이성
- (b) HER2 저발현 내지 발현 음성의 기왕력. 검증된 검사법으로 분석했을 때 IHC 2+/ISH- 또는 IHC 1+ (ISH- 혹은 검사 미실시) 또는 IHC 0 (ISH- 혹은 검사 미실시)로 정의됨.
- (c) 암 전이 이후 실시된 중앙 실험실 검사의 결과가 HER 저발현이거나 HER2 IHC 발현 상태 >0<1+인 환자(선정기준 3 번 참고)
- (d) 이전에 ASCO/CAP 가이드라인에 따른 HER2 양성(IHC 3+ 또는 ISH+)으로 보고된 적이 없는 환자
- (e) 전이암이 ASCO/CAP 가이드라인에 따른 HR 양성(ER 및/또는 PgR 양성[즉, ER 혹은 PgR ≥1%])으로 증명된 환자(Hammond et al, 2010). 암 전이 발생 이후 ER/PgR 관찰 결과가 여럿인 경우, 가장 최근의 검사 결과를 토대로 적합성을 판정한다.

6 다음 중 하나:

- (a) 전이암에 대한 1 차 선택 내분비요법+CDK4/6 저해제 치료 후 6 개월 이내에 질병이 진행했고 시험자의 판단으로 다음 치료로서 화학요법이 적절하다고 여겨지는 환자; 또는
- (b) 이전에 전이암에 대해 표적화요법제(CDK4/6 저해제, mTOR 저해제, PI3-K 저해제 등)를 병용하거나 병용하지 않은 최소 두 차수 이상의 내분비요법 치료 중에 질병이 진행한 환자.

이전 두 차수 이상의 내분비요법 요건과 관련해 다음 사항을 유념한다:

- ☞ 전이암에 대한 CDK4/6 저해제 단일요법 치료는 하나의 치료 차수로 인정된다.
- ☞ 보조 내분비요법 치료를 개시한 지 첫 24 개월 이내에 질병이 재발하는 경우, 이 치료는 하나의 치료 차수로 인정된다; 이런 환자들에게는 전이암에 대한 한 차수 내분비요법 경험만 요구된다.
- ☞ 보조 내분비요법 치료 한 코스를 도중에 중단하거나 완료한 후 질병이 진행되는 경우, 이 치료는 하

나의 치료 차수로 간주되지 않는다.

☞ PARP 저해제 단일약제 투여는 하나의 내분비요법 치료 차수로 간주되지 않는다.

☞ 참고: 투여 일정 변경, 한 약제의 투여 영구중단/재개, 질병진행 없이 내분비요법 처방에 표적화제제 추가(예: 현재의 아로마타제 저해제 처방에 CDK4/6 저해제를 더함)는 하나의 치료 차수로 간주되지 않는다.

7 진행되었거나 전이된 유방암에 대한 화학요법 치료 경험이 없는 환자.

선행보조요법 또는 보조요법으로서 화학요법을 투여 받았던 환자는 12 개월 넘게 무질병 기간(전신 화학요법 완료 후 암 진행이나 전이로 진단되기까지의 시간으로 정의됨)이 지속되었다면 임상시험 참여가 허용된다.

(2) 인구통계

총 866명의 환자가 시험 치료에 무작위배정되었다; 436명의 환자는 T-DXd, 430명의 환자는 화학요법에 무작위배정되었고, 이들 중 434명의 T-DXd 환자와 417명의 화학요법 환자가 시험 치료를 투여받았다. 화학요법군(11명[2.6%])에서 무작위배정되었으나 동의 철회로 인해 치료를 받지 않은 환자 수의 비율은 T-DXd군(1명[0.2%])에 비해 더 높았다.

최종 PFS 분석의 DCO(2024년 3월 18일) 당시, 환자의 14.0%가 무작위배정된 치료를 계속 받고 있었다: T-DXd군의 20.5% 및 화학요법군의 7.2%.

DCO 당시 화학요법군(387명[92.8%])에서 시험 치료를 중단한 환자의 비율은 T-DXd군(345명[79.5%])에 비해 더 높았다. 동의 철회로 인해 시험을 종료한 환자 수는 T-DXd군(10명[2.3%])이 화학요법군(40명 [9.3%])에 비해 더 적었다. 두 치료군 모두에서 시험 참여를 중단한 주요 사유는 사망 때문이었다. 치료 중단 횟수 및 사유는 임상시험 실시에 대한 어떠한 우려도 제기하지 않았다.

Study DB-06에서 환자의 층화 인자 포함 인구통계, 베이스라인 질병 특성 및 이전 질병 관련 치료 방식은 T-DXd군과 화학요법군 간에 균형을 이루었고 진행성 또는 전이성 BC가 있는 성인 환자의 의도된 표적집단을 대표했다.

중양 검사실 데이터에 따라 무작위배정된 환자의 대다수가 HER2 저발현(81.7%; IHC 1+ 및 IHC 2+/ISH-)이었으며, 시험 적격성 기준에 따라 환자의 추가 17.6%가 HER2 초저발현(IHC > 0 < 1+)이었다. 대다수 (90.3%)의 환자는 BICR에 의한 측정 가능한 질병이 있었고 97.6%는 시험자 평가에 의한 측정 가능한 질병이 있었다(환자의 3.0%는 골에 국한된 질환이 있음). 선정 기준 2e를 위반하여 중요한 임상시험 계획서 이탈로 보고된 1명의 환자를 제외한 모든 환자는 호르몬 수용체 양성(ER과 PgR 중 하나가 양성이거나 둘 다 양성)이었다. 또한 신규(de-novo) IV기 질환이 있는 환자 비율(T-DXd: 30.5% vs 화학요법: 30.7%)과 베이스라인 시점에 간 전이가 있는 환자 비율(T-DXd: 67.9% vs 화학요법: 65.8%)은 군 간에 유사했다.

Table 5 Demographic Characteristics - Study DB-06

		ITT Population		HER2-low Population		HER2 IHC > 0 < 1+ Population	
		T-DXd (N = 436)	Chemotherapy (N = 430)	T-DXd (N = 359)	Chemotherapy (N = 354)	T-DXd (N = 76)	Chemotherapy (N = 76)
Age (years)	N	436	430	359	354	76	76
	Mean	58.2	58.2	58.1	58.1	58.6	58.5
	SD	11.46	10.92	11.29	10.90	12.31	11.07
	Median	58.0	57.0	58.0	57.0	58.0	57.5
	Min	28	32	28	32	33	34
	Max	87	83	87	83	85	82
Age group (years) n (%)	< 65	302 (69.3)	297 (69.1)	252 (70.2)	244 (68.9)	49 (64.5)	53 (69.7)
	≥ 65	134 (30.7)	133 (30.9)	107 (29.8)	110 (31.1)	27 (35.5)	23 (30.3)
Sex n (%)	Male	0	1 (0.2)	0	1 (0.3)	-	-
	Female	436 (100)	429 (99.8)	359 (100)	353 (99.7)	76 (100)	76 (100)
Race n (%)	Black or African-American	4 (0.9)	3 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.8)	3 (3.9)	0
	American Indian or Alaska Native	1 (0.2)	0	1 (0.3)	0	0	0
	Asian	154 (35.3)	151 (35.1)	122 (34.0)	127 (35.9)	32 (42.1)	24 (31.6)
	White	231 (53.0)	230 (53.5)	194 (54.0)	186 (52.5)	36 (47.4)	44 (57.9)
	Other	7 (1.6)	12 (2.8)	6 (1.7)	10 (2.8)	1 (1.3)	2 (2.6)
	Not reported	39 (8.9)	34 (7.9)	35 (9.7)	28 (7.9)	4 (5.3)	6 (7.9)

Table 6 Baseline Disease Characteristics - Study DB-06

		Number (%) of patients					
		ITT Population		HER2-low Population		HER2 IHC > 0 < 1+ Population	
		T-DXd	Chemotherapy	T-DXd	Chemotherapy	T-DXd	Chemotherapy
		(N = 436)	(N = 430)	(N = 359)	(N = 354)	(N = 76)	(N = 76)
AJCC stage at diagnosis of breast cancer n (%)	Stage IV	133 (30.5)	132 (30.7)	111 (30.9)	104 (29.4)	22 (28.9)	28 (36.8)
ER expression at baseline n (%) ^a	<1%	4 (0.9)	2 (0.5)	3 (0.8)	2 (0.6)	1 (1.3)	0
	1-10%	17 (3.9)	12 (2.8)	15 (4.2)	11 (3.1)	2 (2.6)	1 (1.3)
	>10%	364 (83.5)	355 (82.6)	301 (83.8)	288 (81.4)	62 (81.6)	67 (88.2)
	Negative ^b	-	-	-	-	-	-
	Positive ^b	51 (11.7)	61 (14.2)	40 (11.1)	53 (15.0)	11 (14.5)	8 (10.5)
ER and PgR expression at baseline, combined n (%) ^{a, c}	ER-, PR-	1 (0.2)	0	-	-	1 (1.3)	0
	ER+, PR-	167 (38.3)	181 (42.1)	141 (39.3)	152 (42.9)	26 (34.2)	29 (38.2)

		Number (%) of patients					
		ITT Population		HER2-low Population		HER2 IHC > 0 < 1+ Population	
		T-DXd	Chemotherapy	T-DXd	Chemotherapy	T-DXd	Chemotherapy
		(N = 436)	(N = 430)	(N = 359)	(N = 354)	(N = 76)	(N = 76)
	ER-, PR+	3 (0.7)	2 (0.5)	3 (0.8)	2 (0.6)	-	-
	ER+, PR+	253 (58.0)	237 (55.1)	206 (57.4)	193 (54.5)	46 (60.5)	44 (57.9)
	ER+, PR missing	12 (2.8)	10 (2.3)	9 (2.5)	7 (2.0)	3 (3.9)	3 (3.9)
	ER missing, PR+	-	-	-	-	-	-
	ER missing, PR missing	-	-	-	-	-	-
HER2 expression at baseline by central laboratory n (%) ^d	IHC 0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.3)	-	-
	IHC > 0 < 1+	76 (17.4)	76 (17.7)	-	-	76 (100.0)	76 (100.0)
	IHC 1+	239 (54.8)	234 (54.4)	238 (66.3)	234 (66.1)	-	-
	IHC 2+/ISH-	117 (26.8)	118 (27.4)	117 (32.6)	118 (33.3)	-	-
	IHC 2+	3 (0.7)	1 (0.2)	3 (0.8)	1 (0.3)	-	-
Measurable disease at baseline by BICR ^e n (%)	Yes	393 (90.1)	389 (90.5)	326 (90.8)	324 (91.5)	67 (88.2)	65 (85.5)
	No	43 (9.9)	41 (9.5)	33 (9.2)	30 (8.5)	9 (11.8)	11 (14.5)
Measurable disease at baseline by Investigator assessment ^f n (%)	Yes	426 (97.7)	419 (97.4)	350 (97.5)	344 (97.2)	75 (98.7)	75 (98.7)
	No	10 (2.3)	11 (2.6)	9 (2.5)	10 (2.8)	1 (1.3)	1 (1.3)
Bone-only disease at baseline by Investigator assessment ^g n (%)	Yes	13 (3.0)	13 (3.0)	11 (3.1)	10 (2.8)	2 (2.6)	3 (3.9)
	No	423 (97.0)	417 (97.0)	348 (96.9)	344 (97.2)	74 (97.4)	73 (96.1)
Endocrine resistance at baseline ^h n (%)	Primary	128 (29.4)	140 (32.6)	105 (29.2)	116 (32.8)	23 (30.3)	24 (31.6)
	Secondary	308 (70.6)	288 (67.0)	254 (70.8)	236 (66.7)	53 (69.7)	52 (68.4)
	Missing	0	2 (0.5)	0	2 (0.6)	-	-
ECOG performance status at screening ⁱ	(0) Normal activity	252 (57.8)	257 (59.8)	207 (57.7)	218 (61.6)	44 (57.9)	39 (51.3)
	(1) Restricted activity	178 (40.8)	163 (37.9)	148 (41.2)	128 (36.2)	30 (39.5)	35 (46.1)
	(2) In bed less than or equal to 50% of the time	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0	1 (1.3)
	Missing	5 (1.1)	9 (2.1)	3 (0.8)	8 (2.3)	2 (2.6)	1 (1.3)

^a The most recent results available at study entry are summarized.

^b 'Positive' and 'Negative' categories used when the percentage of tumor cells demonstrating positive nuclear staining was not available for ER/PR.

- ^c ER/PR+ correspond to the results '1 to 10%', '> 10%' and 'Positive' and ER/PR- correspond to the results '< 1%' and 'Negative'.
- ^d In 4 patients with HER2 IHC 2+, ISH was not evaluable per central lab. In 2 patients the final baseline HER2 IHC score per central lab was HER2 IHC 0; IPDs were reported for all 6 patients.
- ^e Measurable disease defined as having at least one measurable lesion, not previously irradiated, which is \geq 10 mm in the longest diameter (LD) (except lymph nodes which must have short axis \geq 15 mm), with CT or MRI and which is suitable for accurate repeated measurements by BICR.
- ^f Measurable disease defined as having at least one measurable lesion, not previously irradiated, which is \geq 10 mm in the longest diameter (LD) (except lymph nodes which must have short axis \geq 15 mm), with CT or MRI and which is suitable for accurate repeated measurements by Investigator assessment.
- ^g 'Bone and locomotor' as only site of disease, with 'Bone' as the only anatomical location of target and non-target lesions by Investigator assessment.
- ^h Primary endocrine resistance was defined as: relapse while on the first 2 years of adjuvant endocrine therapy, or progressive disease within first 6 months of first line endocrine therapy for metastatic breast cancer, while on endocrine therapy. Secondary (acquired) endocrine resistance was defined as: relapse while on adjuvant endocrine therapy but after the first 2 years, or relapse within 12 months of completing adjuvant endocrine therapy, or PD > 6 months after initiating endocrine therapy for metastatic breast cancer, while on endocrine therapy (ESO-ESMO ABC Guidelines)
- ⁱ ECOG performance status at screening is derived as the last observed measurement prior to or on randomization. All 14 patients with missing ECOG status at baseline had ECOG 0 or 1 recorded in the eCRF within 6 days of randomization.

Table 7 Previous Disease Related Treatment Modalities – Study DB-06

	Number (%) of patients					
	ITT Population		HER2-low Population		HER2 IHC > 0 < 1+ Population	
	T-DXd	Chemothe rapy	T-DXd	Chemothe rapy	T-DXd	Chemothe rapy
	(N = 436)	(N = 430)	(N = 359)	(N = 354)	(N = 76)	(N = 76)
Previous treatment modalities						
Median (range) number of prior lines of ET in the metastatic setting	2.0 (1 - 4)	2.0 (1 - 5)	2.0 (1 - 5)	2.0 (1 - 5)	2.0 (1 - 4)	2.0 (1 - 5)
Number of patients with at least one prior line of endocrine therapy in the metastatic setting ^a	435 (99.8)	428 (99.5)	358 (99.7)	352 (99.4)	76 (100)	76 (100)
Number of prior lines of ET in the metastatic setting						
1	65 (14.9)	82 (19.2)	54 (15.1)	67 (19.0)	11 (14.5)	15 (19.7)
1 prior line and time to progression from start of ET + CDK4/6i \leq 6 months	37 (8.5)	40 (9.3)	33 (9.2)	33 (9.4)	4 (5.3)	7 (9.2)
Remaining patients with 1 prior line	28 (6.4)	42 (9.8)	21 (5.9)	34 (9.7)	7 (9.2)	8 (10.5)
2	295 (67.8)	288 (67.3)	242 (67.6)	236 (67.0)	52 (68.4)	52 (68.4)
\geq 3	75 (17.2)	58 (13.6)	62 (17.3)	49 (13.9)	13 (17.1)	9 (11.8)
Number of patients with at least one prior line of ET + CDK4/6i in the metastatic setting	388 (89.0)	385 (89.5)	318 (88.6)	316 (89.3)	69 (90.8)	69 (90.8)
Number of prior lines of ET + CDK4/6i in the metastatic setting ^b						
0	48 (11.0)	44 (10.3)	41 (11.4)	37 (10.5)	7 (9.2)	7 (9.2)

Previous treatment modalities	Number (%) of patients					
	ITT Population		HER2-low Population		HER2 IHC > 0 < 1+ Population	
	T-DXd	Chemotherapy	T-DXd	Chemotherapy	T-DXd	Chemotherapy
	(N = 436)	(N = 430)	(N = 359)	(N = 354)	(N = 76)	(N = 76)
1	353 (81.0)	358 (83.4)	292 (81.3)	293 (83.0)	60 (78.9)	65 (85.5)
2	35 (8.0)	27 (6.3)	26 (7.2)	23 (6.5)	9 (11.8)	4 (5.3)
Hormonal therapy + targeted therapy (other than CDK4/6i)	143 (32.8)	127 (29.5)	120 (33.4)	105 (29.7)	22 (28.9)	22 (28.9)
Hormonal therapy + mTORi	104 (23.9)	102 (23.7)	89 (24.8)	81 (22.9)	15 (19.7)	21 (27.6)
Hormonal therapy + PIK3CAi	24 (5.5)	12 (2.8)	19 (5.3)	11 (3.1)	5 (6.6)	1 (1.3)
Hormonal therapy + PARPi	3 (0.7)	5 (1.2)	2 (0.6)	5 (1.4)	0	0
Hormonal therapy + Other	16 (3.7)	11 (2.6)	14 (3.9)	11 (3.1)	2 (2.6)	0
Adjuvant/Neoadjuvant setting prior treatment(s) ^c	291 (66.7)	281 (65.3)	240 (66.9)	237 (66.9)	51 (67.1)	44 (57.9)
Hormonal therapy	275 (63.1)	256 (59.5)	227 (63.2)	218 (61.6)	48 (63.2)	38 (50.0)
Cytotoxic chemotherapy	228 (52.3)	234 (54.4)	192 (53.5)	196 (55.4)	36 (47.4)	38 (50.0)
Taxane	179 (41.1)	177 (41.2)	151 (42.1)	151 (42.7)	28 (36.8)	26 (34.2)
Anthracycline	197 (45.2)	206 (47.9)	167 (46.5)	173 (48.9)	30 (39.5)	33 (43.4)
Cyclophosphamide	203 (46.6)	213 (49.5)	175 (48.7)	178 (50.3)	28 (36.8)	35 (46.1)
5-FU	79 (18.1)	73 (17.0)	68 (18.9)	56 (15.8)	11 (14.5)	17 (22.4)
Capecitabine	4 (0.9)	2 (0.5)	3 (0.8)	2 (0.6)	1 (1.3)	0
Other	33 (7.6)	20 (4.7)	25 (7.0)	15 (4.2)	8 (10.5)	5 (6.6)

^a Percentages have been computed on the number of patients with at least one prior line of endocrine therapy in the metastatic setting

^b Percentages have been computed on the number of patients with at least one prior line in the metastatic setting.

^c Therapies reported are not mutually exclusive.

3) 유효성 결과

(1) 유효성 요약

Table 9 Summary of Efficacy Outcome Variables - Study DB-06 (ITT Population)

	ITT Population		HER2-low Population		HER2 IHC > 0 < 1+ Population	
	T-DXd	Chemotherapy	T-DXd	Chemotherapy	T-DXd	Chemotherapy
	(N = 436)	(N = 430)	(N = 359)	(N = 354)	(N = 76)	(N = 76)
Median duration of follow-up (range)	18.6 (0.1, 40.5)	17.8 (0.0, 42.9)	19.0 (0.1, 40.5)	18.3 (0.0, 42.9)	17.2 (3.4, 32.7)	16.1 (0.0, 38.1)
PFS by BICR						

	ITT Population		HER2-low Population		HER2 IHC > 0 < 1+ Population	
	T-DXd	Chemotherapy	T-DXd	Chemotherapy	T-DXd	Chemotherapy
	(N = 436)	(N = 430)	(N = 359)	(N = 354)	(N = 76)	(N = 76)
Total events, n (%)	269 (61.7)	271 (63.0)	225 (62.7)	232 (65.5)	44 (57.9)	39 (51.3)
Median PFS (95% CI) (months) ^a	13.2 (12.0, 15.2)	8.1 (7.0, 9.0)	13.2 (11.4, 15.2)	8.1 (7.0, 9.0)	13.2 (9.8, 17.3)	8.3 (5.8, 15.2)
HR (95% CI)	0.64 (0.54, 0.76) ^b		0.62 (0.52, 0.75) ^c		0.78 (0.50, 1.21) ^b	
P-value (2-sided)	< 0.0001 ^d		< 0.0001 ^c		-	
PFS by Investigator						
Total events, n (%)	315 (72.2)	341 (79.3)	263 (73.3)	284 (80.2)	52 (68.4)	57 (75.0)
Median PFS (95% CI) (months) ^a	13.1 (11.2, 13.4)	7.0 (6.3, 7.5)	12.8 (11.1, 13.2)	7.0 (6.4, 7.5)	14.6 (9.5, 15.4)	6.8 (4.6, 9.4)
HR (95% CI)	0.51 (0.44, 0.60) ^b		0.50 (0.42, 0.60) ^c		0.60 (0.41, 0.88) ^b	
P-value (2-sided) [nominal]	< 0.0001 ^d		< 0.0001 ^f		-	
Interim OS						
Total events, n (%)	161 (36.9)	174 (40.5)	136 (37.9)	146 (41.2)	25 (32.9)	28 (36.8)
Median OS (95% CI) (months) ^a	28.9 (26.4, 32.7)	27.4 (23.9, 29.9)	28.9 (25.7, 33.7)	27.1 (23.5, 29.9)	29.5 (27.9, NE)	27.4 (19.4, NE)
HR (95% CI) ^b	0.81 (0.66, 1.01)		0.83 (0.66, 1.05)		0.75 (0.43, 1.29)	
P-value (2-sided)	-		0.1299 ^g		-	
Overall survival rate at 12 months (%)	87.0 (83.5, 89.9)	81.1 (77.0, 84.6)	87.6 (83.7, 90.6)	81.7 (77.1, 85.4)	84.0 (73.6, 90.6)	78.7 (67.1, 86.5)
Overall survival rate at 18 months (%)	74.8 (70.3, 78.8)	68.7 (63.8, 73.1)	74.0 (68.9, 78.3)	69.6 (64.3, 74.3)	79.5 (68.3, 87.2)	63.9 (50.3, 74.7)
ORR by BICR						
Number (%) of patients with response ^h	268 (61.5)	158 (36.7)	217 (60.4)	134 (37.9)	51 (67.1)	24 (31.6)
Odds ratio (95% CI) ⁱ	2.76 (2.10, 3.64)		2.51 (1.86, 3.41)		4.42 (2.27, 8.86)	
P-value (2-sided) [nominal]	< 0.0001		< 0.0001		-	
Confirmed ORR by BICR						
Number (%) of patients with response ^j	250 (57.3)	134 (31.2)	203 (56.5)	114 (32.2)	47 (61.8)	20 (26.3)
Odds ratio (95% CI) ⁱ	2.98 (2.26, 3.94)		2.74 (2.02, 3.73)		4.54 (2.31, 9.20)	
P-value (2-sided) [nominal]	< 0.0001		< 0.0001		-	
ORR by Investigator Assessment						
Number (%) of patients with response ^h	268 (61.5)	167 (38.8)	217 (60.4)	143 (40.4)	50 (65.8)	24 (31.6)
Odds ratio (95% CI) ⁱ	2.52 (1.92, 3.32)		2.26 (1.68, 3.05)		4.17 (2.14, 8.32)	
P-value (2-sided) [nominal]	< 0.0001		< 0.0001		-	
Confirmed ORR by Investigator Assessment						
Number (%) of patients with response ^j	245 (56.2)	132 (30.7)	203 (56.5)	115 (32.5)	41 (53.9)	17 (22.4)
Odds ratio (95% CI) ⁱ	2.91 (2.20, 3.85)		2.71 (2.00, 3.68)		4.07 (2.04, 8.38)	
P-value (2-sided) [nominal]	< 0.0001		< 0.0001		-	
DoR by BICR ^k						
Median (95% CI) (months)	13.7 (11.8, 15.4)	7.3 (6.0, 10.8)	13.6 (11.1, 15.4)	7.3 (5.7, 10.6)	13.7 (8.7, 20.7)	11.4 (5.9, NE)
PFS2 ^l						
Number of events (%) ^m	228 (52.3)	278 (64.7)	191 (53.2)	239 (67.5)	37 (48.7)	39 (51.3)

	ITT Population		HER2-low Population		HER2 IHC > 0 < 1+ Population	
	T-DXd	Chemotherapy	T-DXd	Chemotherapy	T-DXd	Chemotherapy
	(N = 436)	(N = 430)	(N = 359)	(N = 354)	(N = 76)	(N = 76)
Median PFS2 (95% CI) (months) ^a	20.3 (18.9, 23.8)	14.7 (13.5, 15.9)	20.0 (18.9, 23.8)	14.5 (12.9, 15.5)	20.3 (16.8, 27.9)	16.4 (12.8, 32.3)
HR (95% CI) ^b	0.62 (0.52, 0.74)		0.59 (0.49, 0.72)		0.81 (0.52, 1.28)	
P-value (2-sided) [nominal]	< 0.0001 ^d		< 0.0001 ^d		-	

^a Calculated using the Kaplan-Meier technique. CI for median was derived based on Brookmeyer-Crowley method.

^b The HR and CI were calculated using a Cox proportional hazards model with no stratification factors.

^c The hazard ratio and CI were calculated using a stratified Cox proportional hazards model, adjusting for prior CDK4/6i use (yes vs no) and HER2 IHC expression (IHC 1+ vs IHC 2+/ISH-) and ties handled by Efron approach. A hazard ratio < 1 favors T-DXd to be associated with a longer event time than Investigator's choice chemotherapy.

^d The p-value was calculated using a log-rank test, with no stratification factors.

^e The p-value was calculated using a stratified log-rank test, adjusting for prior CDK4/6i use (yes vs no) and HER2 IHC expression (IHC 1+ vs IHC 2+/ISH-). A p-value < 0.05 is significant.

^f The p-value was calculated using a stratified log-rank test, adjusting for prior CDK 4/6 inhibitor use (yes vs no) and HER2 IHC expression (IHC 1+ vs IHC 2+/ISH-).

^g The p-value was calculated using a log-rank test, with no stratification factors. In HER2-low, a p-value < 0.0046 is significant.

^h Responses include unconfirmed responses.

ⁱ An odds ratio > 1 favors T-DXd. The odds ratio and CI in the ITT and HER2-low populations were calculated using a logistic regression model adjusting for prior CDK4/6i use (yes vs no) and HER2 IHC expression (IHC > 0 < 1+ vs IHC 1+ vs IHC 2+/ISH- for ITT, IHC 1+ vs IHC 2+/ISH- for HER2-low) as covariates in the model. No covariates were included for HER2-ultralow population.

^j Responses include confirmed responses only.

^k Duration of response was the time from the first documentation of CR/PR (including unconfirmed response) until the date of first documented progression, or death in the absence of progression. Patients who had not progressed or died were censored at their PFS censoring date. Median calculated using Kaplan-Meier technique.

^l Second progression was determined by the Investigator according to local standard clinical practice.

^m Patients alive and for whom a second disease progression had not been observed were censored at the earliest of: date of study termination, date last known alive, data cut-off or, if a patient had not had a first subsequent therapy, the date last known not to have received a first subsequent therapy.

(2) 무진행생존

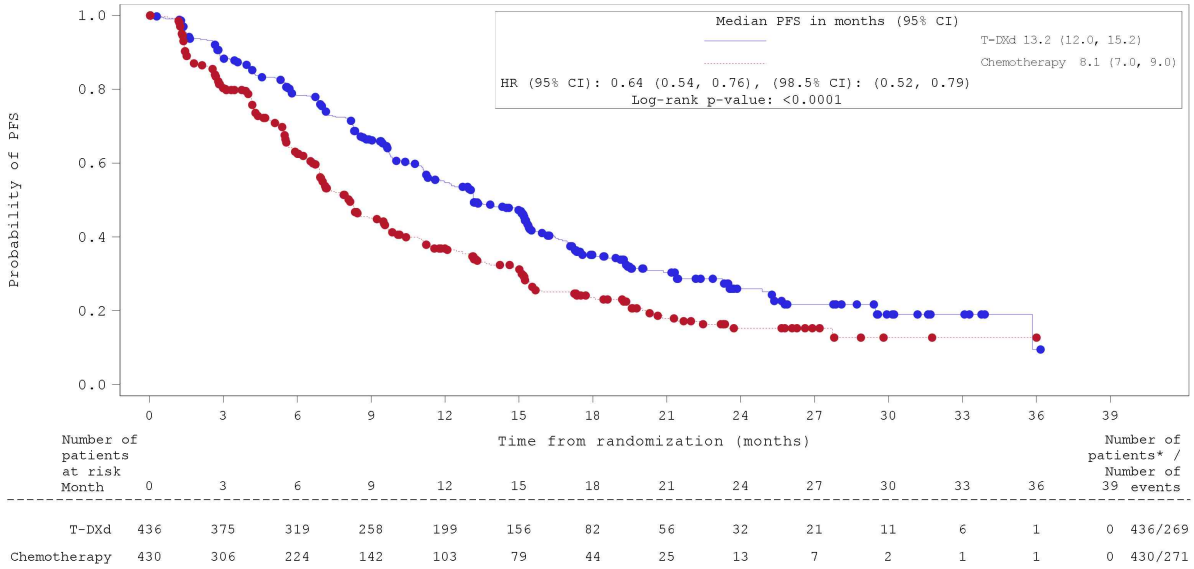
① 전체군

T-DXd 치료는 전이성 세팅에서 ET 시 질병이 진행된 진행성 또는 전이성 HER2 저발현(IHC 1+ 및 IHC 2+/ISH-) 및 HER2 IHC > 0 < 1+ 수용체 양성 BC 환자가 포함된 ITT 모집단에서 현재 단일제 화학요법의 표준요법에 비해 BICR에서 평가한 PFS의 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 개선을 입증했다(HR: 0.64; 95% CI: 0.54, 0.76; p < 0.0001; Table 9). 이는 화학요법에 비해 T-DXd에서 추정되는 질병 진행 또는 사망 위험의 36% 감소에 해당한다.

PFS 중앙값은 T-DXd의 경우 13.2개월(95% CI: 12.0, 15.2)이었고 화학요법의 경우 8.1개월(95% CI: 7.0, 9.0)이었다(Table 9 및 Figure 4).

시각적으로 확인했을 때, T-DXd에 유리한 PFS 곡선의 조기 및 지속적인 분리가 있었으며, 이는 임상시험 전반에 걸쳐 유지되었다(Figure 4).

Figure 4 Progression-free Survival by BICR, Kaplan-Meier Plot - Study DB-06 (ITT Population)



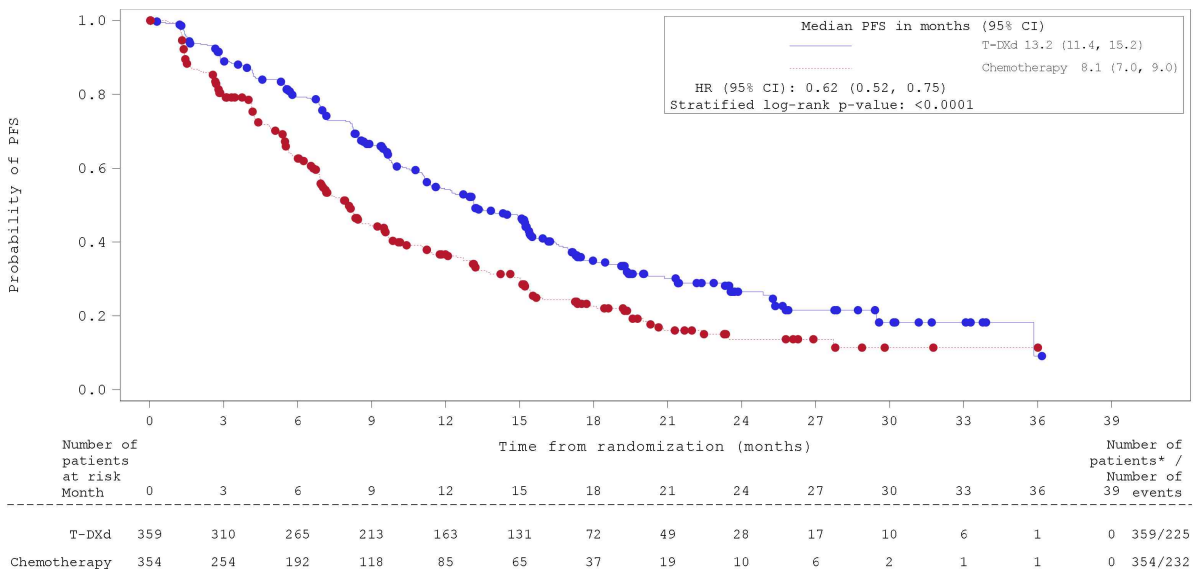
② HER2 저발현 모집단

Study DB-06이 일차 목적을 충족했으므로, T-DXd는 HER2 저발현(IHC1+ 및 IHC2 +/ ISH-) 호르몬 수용체 양성 BC 환자에서 화학요법과 비교하여 BICR에서 평가한 PFS의 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 개선을 입증했다(HR: 0.62; 95% CI: 0.52, 0.75; p < 0.0001).

PFS 중앙값은 T-DXd의 경우 13.2개월(95% CI: 11.4, 15.2)이었고 화학요법의 경우 8.1개월(95% CI: 7.0, 9.0)이었다(Table 9 및 Figure 5).

시각적으로 확인했을 때, T-DXd에 유리한 PFS 곡선의 조기 및 지속적인 분리가 있었으며, 이는 임상시험 전반에 걸쳐 유지되었다(Figure 5).

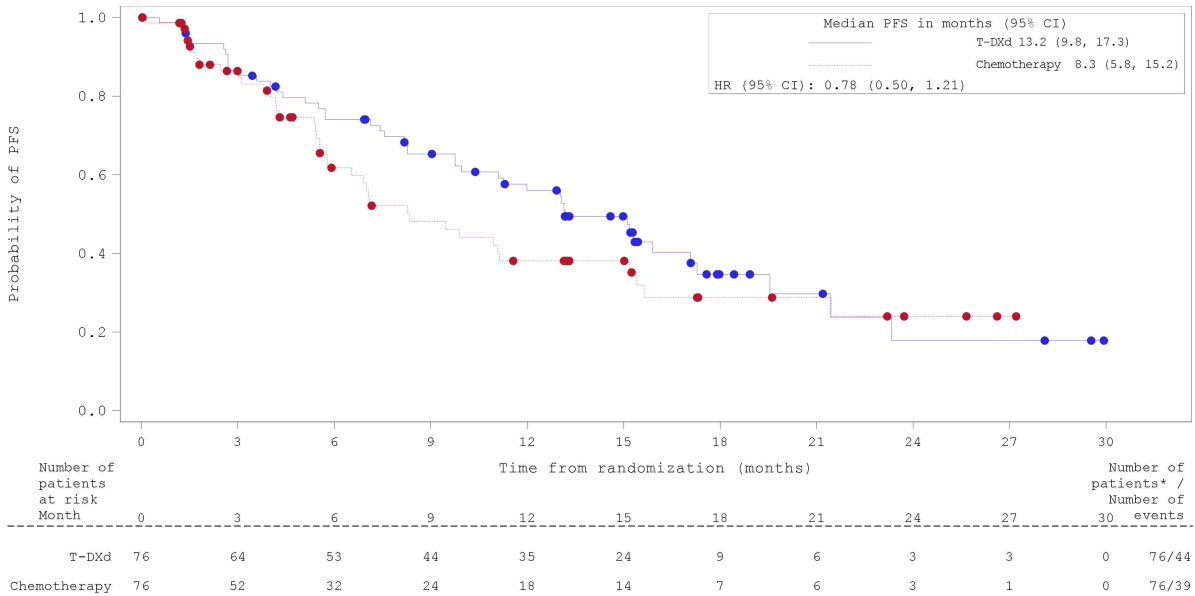
Figure 5 Progression-free Survival by BICR, Kaplan-Meier plot (HER2-low Population)



③ HER2 IHC > 0 < 1+ 모집단

HER2 저발현 환자에서 관찰된 BICR에서 평가한 PFS의 임상적으로 의미 있는 개선은 화학요법에 비해 T-DXd로 치료받은 HER2 IHC > 0 < 1+ 호르몬 수용체 양성 BC 환자에서 일관되게 관찰되었다(HR: 0.78; 95% CI: 0.50, 1.21 Table 9). PFS 중앙값은 T-DXd의 경우 13.2개월(95% CI: 9.8, 17.3), 화학요법군의 경우 8.3개월(95% CI: 5.8, 15.2)이었다. 동의 철회로 인한 중도절단은 T-DXd 군 환자 2명(2.6%)과 화학요법군 환자 7명(9.2%)에서 발생했다. 분석 당시 무진행 상태였던 환자의 백분율은 T-DXd 군에서 30.3%, 화학요법군에서 27.6%였다

Figure 6 Progression-free Survival by BICR, Kaplan-Meier plot (HER2 IHC > 0 < 1+ Population)

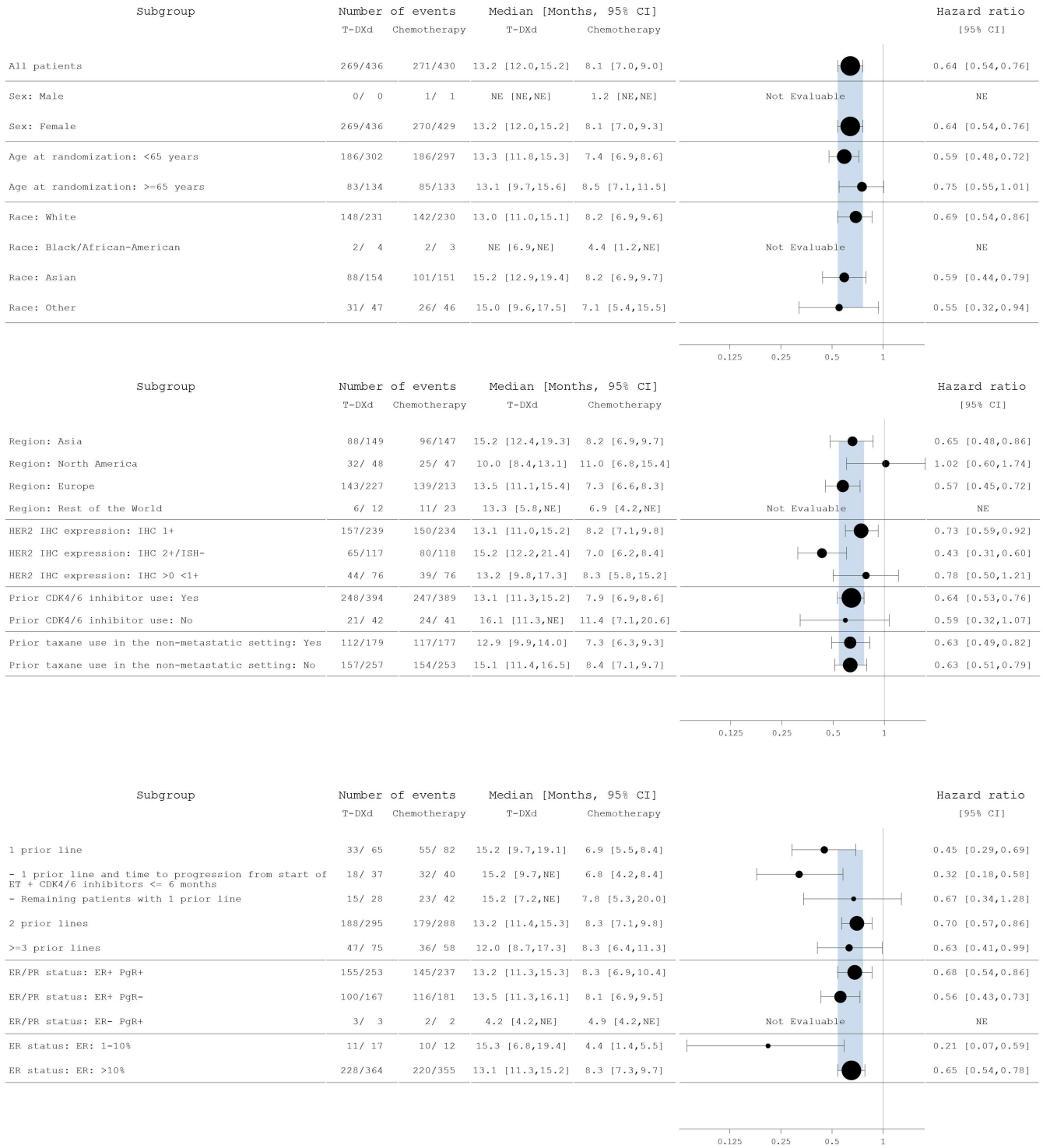


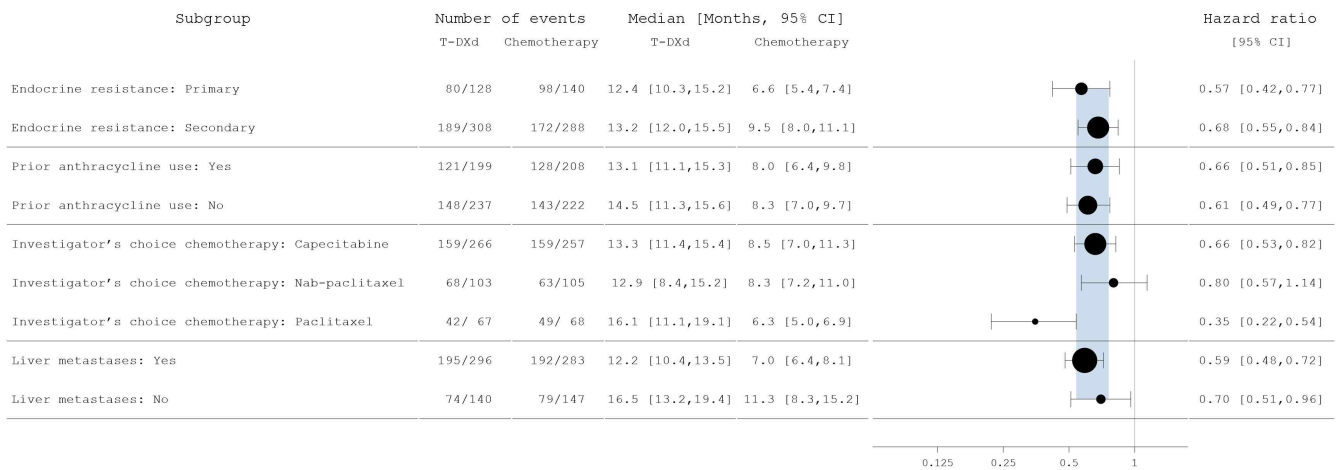
④ 하위군 분석

잠재적 또는 예상된 예후 인자 전반에서 치료 효과의 일관성을 평가하기 위해 사전에 정의된 하위군에서 BICR에 의한 PFS 분석을 실시했다. 이 시험이 개별 하위군 내에서 유효성을 평가할 수 있는 검정력이 없으며 이러한 분석에서 조사되는 하위군 수가 고려되지 않았는 점을 감안하여, 이러한 결과는 주의하여 해석해야 하며, 표본 크기가 작은 하위군에서는 특히 더 주의해야 한다.

화학요법에 비해 T-DXd가 제공한 PFS 유익성은 HR < 1로 HER2 상태(IHC > 0 < 1+, IHC 1+, IHC 2+/ISH-), 비전이성 세팅에서 이전 taxane 사용(예 또는 아니요), 비전이성 세팅에서 이전 anthracycline 사용, 이전 CDK4/6i 사용(예 또는 아니요) 및 이전 내분비 요법 차수를 포함한 사전에 규정된 여러 하위군 전체에서 일관되게 관찰되었다(Figure 15).

Figure 15 Forest Plot of Progression-free Survival by BICR by Subgroup (ITT Population)





Hazard ratio (T-DXd: Investigator's choice chemotherapy), 95% CI for HR.

A hazard ratio < 1 favors T-DXd and is associated with a longer progression-free survival than Investigator's choice chemotherapy.

For the analysis on all patients, the hazard ratio and confidence interval were calculated using a Cox proportional hazards model with no stratification and ties handled by Efron approach.

For the analysis in each subgroup, the hazard ratio and confidence interval were calculated using a Cox proportional hazards model with no stratification and ties handled by Efron approach.

Hazard ratio was not calculated in case of less than 20 events across both treatment groups in a subgroup.

Size of circle is proportional to the number of events.

Grey band represents the 95% confidence interval for the overall (all patients) hazard ratio.

Progression was determined by BICR according to RECIST 1.1.

Primary endocrine resistance was defined as: relapse while on the first 2 years of adjuvant endocrine therapy, or progressive disease within first 6 months of first line endocrine therapy for metastatic breast cancer, while on endocrine therapy. Secondary (acquired) endocrine resistance was defined as: relapse while on adjuvant endocrine therapy but after the first 2 years, or relapse within 12 months of completing adjuvant endocrine therapy, or PD > 6 months after initiating endocrine therapy for metastatic breast cancer, while on endocrine therapy.

(3) 전체생존

① 전체군

OS에 대한 데이터는 최초 OS 중간 분석 시점(DCO: 2024년 3월 18일)에 충분하지 않았다(335건의 사건 /866명의 환자; 성숙도 38.7%). 추적관찰 기간 중앙값은 T-DXd 군에서 18.6개월이었고 화학요법군에서 17.8개월이었다.

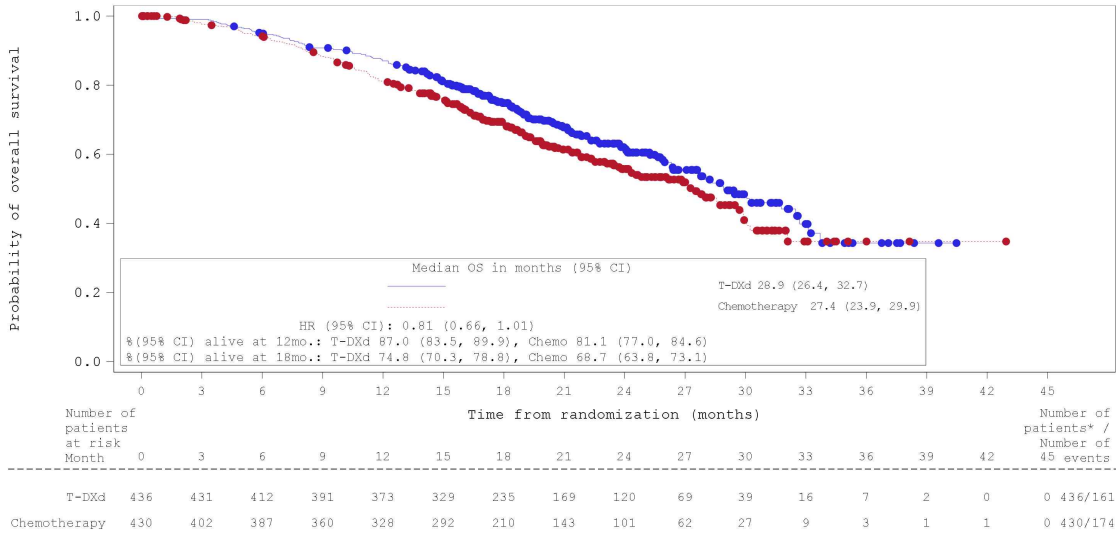
ITT 모집단에서 OS의 중간 결과는 화학요법에 비해 T-DXd 군에 유리하게 긍정적인 경향을 보였다(HR: 0.81; 95% CI: 0.66, 1.01). OS 중앙값은 T-DXd의 경우 28.9개월(95% CI: 26.4, 32.7)이었고 화학요법의 경우 27.4개월(95% CI: 23.9, 29.9)이었다(Table 9 및 Figure 10 참조).

무작위배정 후 12개월 시점에 생존한 환자의 백분율은 T-DXd 군의 경우 87.0%(95% CI: 83.5, 89.9) vs 화학요법군의 경우 81.1%(95% CI: 77.0, 84.6)였다. 무작위배정 후 18개월 시점에 생존한 환자의 백분율은 T-DXd 군의 경우 74.8%(95% CI: 70.3, 78.8) vs 화학요법군의 경우 68.7%(95% CI: 63.8, 73.1)였다(Table 9).

요법을 중단한 환자의 백분율은 T-DXd 군(79.1%)이 화학요법군(90%)에 비해 더 낮았다. 이와 유사하게, 중단 후 후속 암 요법을 받은 환자의 백분율은 T-DXd 군(65.1%)이 화학요법군(76.3%)에 비해 더 낮았다.

T-DXd 사용을 포함한 후속 ADC 사용은 T-DXd 군 환자의 4.6% 및 화학요법군 환자의 20.9%에서 문서화되었다(첫 번째 후속 요법의 경우 T-DXd 군 환자의 1.8% 및 화학요법군 환자의 9.3%).

Figure 10 Overall survival, Kaplan-Meier Plot (ITT Population)



② HER2 저발현 모집단

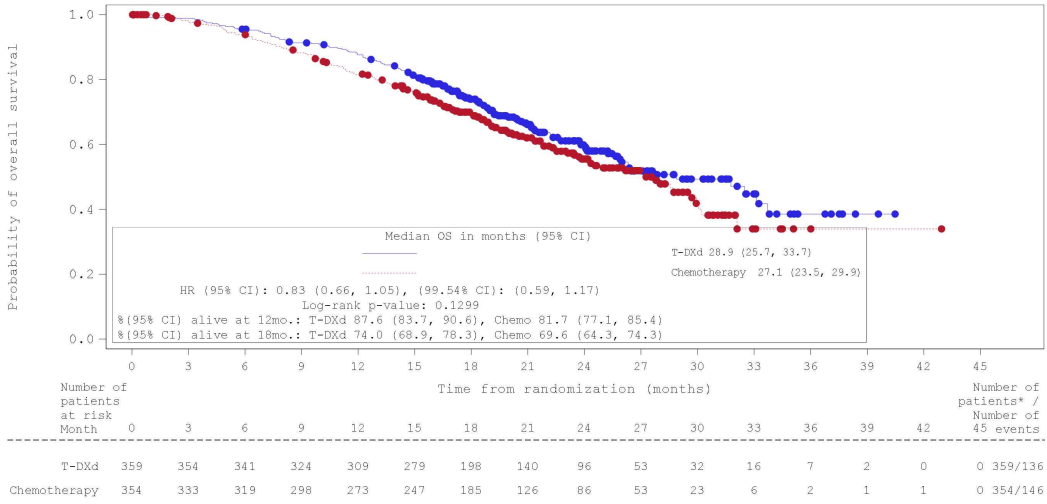
OS에 대한 데이터는 첫 번째 OS 중간 분석 시점(DCO: 2024년 3월 18일)에 충분하지 않았다(성숙도 39.6%; 정보 분획 54%[(282건의 사건/521명의 환자]). 추적관찰 기간 중앙값은 T-DXd 군에서 19.0개월이었고 화학요법군에서 18.3개월이었다.

OS 결과는 화학요법군에 비해 T-DXd 군에 유리하게 긍정적인 경향을 보였다(OS HR: 0.83; 95% CI, 0.66, 1.05; p=0.1299는 이 중간 분석에서 사전에 규정된 유효성 경계 0.0046을 넘지 않음). OS 중앙값은 T-DXd의 경우 28.9개월(95% CI: 25.7, 33.7)이었고 화학요법의 경우 27.1개월(95% CI: 23.5, 29.9)이었다. OS가 치료군 간 통계적으로 유의한 차이를 입증하지는 않았지만, OS 위험비 0.83은 수치적으로 T-DXd에 유리했다(Table 9 및 Figure 11).

무작위배정 후 12개월 시점에 여전히 생존했던 환자는 T-DXd 군이 87.6%(95% CI: 83.7, 90.6) vs 화학요법군이 81.7%(95% CI: 77.1, 85.4)였다. 무작위배정 후 18개월 시점에 여전히 생존했던 환자는 T-DXd 군이 74.0%(95% CI: 68.9, 78.3) vs 화학요법군이 69.6%(95% CI: 64.3, 74.3)였다.

요법을 중단한 환자의 백분율은 T-DXd 군(79.7%)이 화학요법군(91.2%)에 비해 더 낮았다. 이와 유사하게, 중단 후 후속 암 요법을 받은 환자의 백분율은 T-DXd 군(65.5%)이 화학요법군(76.6%)에 비해 더 낮았다. T-DXd 사용을 포함한 후속 ADC 사용은 T-DXd 군 환자의 4.5% 및 화학요법군 환자의 22.6%에서 문서화되었다(첫 번째 후속 요법의 경우 T-DXd 군 환자의 1.7% 및 화학요법군 환자의 9.9%).

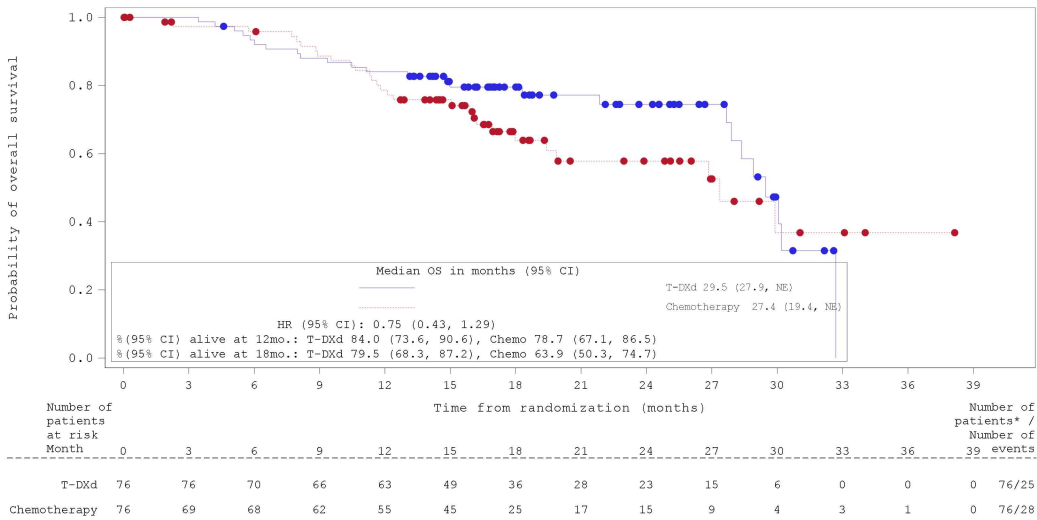
Figure 11 Overall Survival, Kaplan-Meier Plot (HER2-low Population)



③ HER2 IHC > 0 < 1+ 모집단

화학요법에 비해 T-DXd 사용 시 HER2 IHC > 0 < 1+ 모집단에서 OS 유익성과 관련하여 긍정적인 경향이 관찰되었다(HR: 0.75[95% CI: 0.43, 1.29]); Figure 12. OS 중앙값은 HER2 저발현 환자에서 T-DXd의 경우 29.5개월(95% CI: 27.9, NE)이었고 화학요법의 경우 27.4개월(95% CI: 19.4, NE)이었다.

Figure 12 Overall survival, Kaplan-Meier plot (HER2 IHC > 0 < 1+ Population)



(4) 환자보고결과

EORTC QLQ-C30 증상 척도의 경우, 모든 시점에서 오심/구토, 제7주 후 식욕 부진, 제19주까지 변비에 대해 차이가 관찰되었으며, 3개 척도 모두 T-DXd 군이 화학요법군에 비해 더 높은 악화를 보였다. EORTC QLQ-C30 오심/구토의 경우, 관찰된 베이스라인 대비 악화는 T-DXd 군에서 제7주~제13주에 임상적으로 의미가 있었으며(≥10점의 절대 변화로 정의됨) 식욕 부진의 경우 제10주~제13주에 임상적으로 의미가 있었다. 통증의 경우 T-DXd 군에서 개선이 관찰되었는데, 모든 시점에서 치료군 간에 베이스라

인 대비 평균 변화의 차이가 관찰되었고 전반적으로 화학요법 대비 T-DXd에 유리했다. 이러한 T-DXd 군의 통증 개선은 제25주~제28주에 임상적으로 의미 있는 역치인 10점에 도달했다.

EORTC QLQ-BR45의 경우, 증상 척도 차이가 T-DXd에 유리하게 관찰되었는데, T-DXd 군에서 팔 증상, 유방 증상 및 내분비 요법 증상의 개선이 약간 더 높게 관찰되었고 화학요법군에서는 피부 점막증의 악화가 더 높게 관찰되었다. 베이스라인 대비 피부 점막 증상의 악화는 화학요법군에서 제10주 이후 및 전체적으로 임상적으로 의미가 있었다(절대 변화 ≥ 10 점). T-DXd 군에서도 내분비 성적 증상의 악화가 약간 더 높게 관찰되었다.

다른 EORTC QLQ-C30 및 EORTC QLQ-BR45 척도에 대한 31주 동안의 베이스라인 대비 평균 변화 중에 T-DXd 군 또는 화학요법군에서 임상적으로 의미 있는(≥ 10 점의 절대 변화로 정의됨) 변화는 없었다.

4) 안전성 결과

(1) 안전성 결과 모집단에 대한 설명

2개 안전성 통합군의 모집단은 다음과 같다:

- T-DXd 5.4mg/kg 유방암 통합군: 이 통합군은 병기 및 치료 차수 전반에 걸쳐 BC에서 T-DXd 5.4mg/kg의 안전성 및 내약성을 평가한 시험 7건의 환자 1,741명으로 구성된다.
- T-DXd 5.4mg/kg 모든 종양 유형 통합군: 이 통합군은 다양한 종양 유형, 병기 및 치료 차수 전반에 걸쳐 T-DXd 5.4mg/kg의 안전성 및 내약성을 평가한 시험 11건의 환자 2,335명으로 구성된다. Study DESTINY Lung-05(한 가지 이상의 치료를 받는 중 또는 받은 후 질병이 진행된 HER2 돌연변이 전이성 NSCLC 환자에서 T-DXd의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 공개임상, 단일군, 2상 시험)는 상기 통합 기준을 충족했음에도 불구하고 ISS SAP 완결 시점에 T-DXd 5.4mg/kg 모든 종양 유형 통합군에 실수로 포함되지 않았다. 이 시험은 중국(n = 72)에서만 실시되었고, 새로운 안전성 위험은 확인되지 않았다. 이 누락은 계획된 제출 내에서 관련 통합군에 영향을 미칠 가능성이 매우 낮다.

(2) 이상사례

T-DXd 군의 치료기간 중앙값은 화학요법군보다 더 길었다(각각 11.02 개월 및 5.62 개월). RDI 중앙값은 두 치료군 모두에서 $>90\%$ 였으며, 이는 두 치료 모두 내약성이 우수했음을 나타낸다. T-DXd 5.4mg/kg 유방암 통합군에서 T-DXd에 대한 노출의 치료기간 중앙값은 10.58 개월(범위: 0.2~45.1)이었고 T-DXd 5.4mg/kg 모든 종양 유형 통합군에서 T-DXd에 대한 노출의 치료기간 중앙값은 8.97 개월(범위: 0.2~45.1)이었다.

전체적으로 표적집단에서 T-DXd 5.4mg/kg Q3W와 관련하여 보고된 TEAEs의 특성과 발생률은 T-DXd의 확립된 안전성 프로파일과 일치했다. TEAEs는 일반적으로 관리 가능했으며 T-DXd는 일반적으로 내약성이 우수했다. Study DB-06의 T-DXd 군과 안전성 통합군을 비교했을 때 새롭거나 예상하지 못한 안전성 소견은 확인되지 않았다.

Study DB-06의 거의 모든 환자가 시험 과정 중 최소 1건의 TEAE를 경험했으며, 그 중 대부분은 중대하지 않았다(Table 10). 환자 중 약 절반이 최소 1건의 ≥ 3 등급 TEAE를 보고했지만 대부분의 사건에는 시험약 중단이 필요하지 않았다(ie, 환자가 시험약 투여를 지속할 수 있는 능력에 영향을 미치지 않았음). 유사한 비율의 T-DXd 군 및 화학요법군 환자가 시험자에 의해 시험약과 관련 가능성이 있는 것으로 간주된 TEAE를 한 건 이상 경험했다.

Table 10 Overview of Treatment-emergent Adverse Events (Safety Analysis Set)

	Number (%) of Patients			
	Study DB-06		Supportive Safety Pools	
	T-DXd 5.4 mg/kg (N = 434)	Chemotherapy (N = 417)	T-DXd 5.4 mg/kg BC Pool (N = 1741)	T-DXd 5.4 mg/kg All Tumor Types Pool (N = 2335)
Patients with any TEAE	429 (98.8)	397 (95.2)	1730 (99.4)	2317 (99.2)
TEAE with CTCAE Grade \geq 3	229 (52.8)	185 (44.4)	941 (54.0)	1280 (54.8)
TEAE associated with an outcome of death	11 (2.5)	6 (1.4)	56 (3.2)	96 (4.1)
TEAE associated with study drug discontinuation	62 (14.3)	39 (9.4)	307 (17.6)	376 (16.1)
TEAE associated with study drug interruption	210 (48.4)	160 (38.4)	794 (45.6)	1039 (44.5)
TEAE associated with dose reduction	107 (24.7)	161 (38.6)	417 (24.0)	532 (22.8)
Drug-related TEAE	417 (96.1)	373 (89.4)	1689 (97.0)	2208 (94.6)
Drug-related TEAE with CTCAE Grade \geq 3	176 (40.6)	131 (31.4)	750 (43.1)	971 (41.6)
Drug-related TEAE associated with an outcome of death	5 (1.2)	0	20 (1.1)	28 (1.2)
Drug-related TEAE associated with study drug discontinuation	56 (12.9)	33 (7.9)	266 (15.3)	317 (13.6)
Drug-related TEAE associated with study drug interruption	127 (29.3)	103 (24.7)	563 (32.3)	688 (29.5)
Drug-related TEAE associated with dose reduction	94 (21.7)	155 (37.2)	383 (22.0)	489 (20.9)
Treatment-emergent SAE	88 (20.3)	67 (16.1)	429 (24.6)	652 (27.9)
SAE with CTCAE Grade \geq 3	68 (15.7)	54 (12.9)	332 (19.1)	522 (22.4)
SAE associated with an outcome of death	11 (2.5)	6 (1.4)	56 (3.2)	96 (4.1)
SAE associated with study drug discontinuation	24 (5.5)	11 (2.6)	105 (6.0)	134 (5.7)
SAE associated with study drug interruption	24 (5.5)	27 (6.5)	133 (7.6)	203 (8.7)
SAE associated with dose reduction	12 (2.8)	8 (1.9)	48 (2.8)	73 (3.1)
Drug-related SAE	46 (10.6)	24 (5.8)	208 (11.9)	281 (12.0)
Drug-related SAE with CTCAE Grade \geq 3	35 (8.1)	19 (4.6)	144 (8.3)	203 (8.7)
Drug-related SAE associated with an outcome of death	5 (1.2)	0	20 (1.1)	28 (1.2)
Drug-related SAE associated with study drug discontinuation	21 (4.8)	7 (1.7)	81 (4.7)	94 (4.0)
Drug-related SAE associated with study drug interruption	8 (1.8)	6 (1.4)	46 (2.6)	62 (2.7)
Drug-related SAE associated with dose reduction	10 (2.3)	6 (1.4)	38 (2.2)	60 (2.6)

(3) 흔하게 발생한 이상사례

COVID-19는 Study DB-06의 T-DXd군에서 T-DXd 5.4mg/kg BC 통합군 또는 T-DXd 5.4mg/kg 모든 종양 유형 통합군에 비해 현저하게 더 높은 발생률로 보고된 유일한 TEAE였다. 이 결과는 Study DB-06이 COVID-19 팬데믹 기간 동안 실시된 반면 통합군에 포함된 많은 시험이 팬데믹 이전에 임상시험자 등록

을 완료했다는 점을 감안할 때, 예상하지 못했던 바는 아니다. 또한, T-DXd 군의 새로운 호흡기 증상이 있는 모든 환자에 대해 ILD 검사의 일환으로 실시되는 임상시험 계획서 필수 COVID-19 검사가 T-DXd 군에서 COVID-19 TEAE의 더 높은 발생률에 기여했을 수 있다.

Table 11 Adverse Events Reported in $\geq 10\%$ of Patients in Either Treatment Arm of Study DB-06, by Preferred Term (Safety Analysis Set)

	Number (%) of Patients			
	Study DB-06		Supportive Safety Pools	
	T-DXd 5.4 mg/kg (N = 434)	Chemotherapy (N = 417)	T-DXd 5.4 mg/kg BC Pool (N = 1741)	T-DXd 5.4 mg/kg All Tumor Types Pool (N = 2335)
Patients with any TEAE	429 (98.8)	397 (95.2)	1730 (99.4)	2317 (99.2)
Nausea	303 (69.8)	126 (30.2)	1294 (74.3)	1660 (71.1)
Alopecia	210 (48.4)	87 (20.9)	729 (41.9)	844 (36.1)
Anaemia	159 (36.6)	107 (25.7)	598 (34.3)	825 (35.3)
Diarrhoea	148 (34.1)	114 (27.3)	529 (30.4)	703 (30.1)
Vomiting	146 (33.6)	49 (11.8)	713 (41.0)	870 (37.3)
Constipation	137 (31.6)	62 (14.9)	594 (34.1)	741 (31.7)
Aspartate aminotransferase increased	117 (27.0)	44 (10.6)	394 (22.6)	476 (20.4)
Fatigue	117 (27.0)	83 (19.9)	587 (33.7)	753 (32.2)
Decreased appetite	114 (26.3)	48 (11.5)	529 (30.4)	715 (30.6)
COVID-19	106 (24.4)	52 (12.5)	209 (12.0)	282 (12.1)
Asthenia	99 (22.8)	71 (17.0)	342 (19.6)	462 (19.8)
Neutrophil count decreased	99 (22.8)	66 (15.8)	397 (22.8)	506 (21.7)
Alanine aminotransferase increased	93 (21.4)	48 (11.5)	317 (18.2)	388 (16.6)
White blood cell count decreased	79 (18.2)	53 (12.7)	324 (18.6)	384 (16.4)
Neutropenia	76 (17.5)	63 (15.1)	264 (15.2)	343 (14.7)
Headache	74 (17.1)	42 (10.1)	319 (18.3)	370 (15.8)
Cough	69 (15.9)	38 (9.1)	262 (15.0)	325 (13.9)
Platelet count decreased	61 (14.1)	15 (3.6)	296 (17.0)	385 (16.5)
Stomatitis	57 (13.1)	37 (8.9)	228 (13.1)	287 (12.3)
Hypokalaemia	56 (12.9)	15 (3.6)	201 (11.5)	271 (11.6)
Pyrexia	52 (12.0)	30 (7.2)	223 (12.8)	293 (12.5)
Dysgeusia	51 (11.8)	24 (5.8)	157 (9.0)	182 (7.8)
Dyspepsia	50 (11.5)	20 (4.8)	202 (11.6)	245 (10.5)
Blood alkaline phosphatase increased	48 (11.1)	17 (4.1)	165 (9.5)	193 (8.3)
Abdominal pain	45 (10.4)	35 (8.4)	199 (11.4)	266 (11.4)
Epistaxis	44 (10.1)	15 (3.6)	187 (10.7)	213 (9.1)
Oedema peripheral	36 (8.3)	59 (14.1)	146 (8.4)	186 (8.0)
Arthralgia	32 (7.4)	45 (10.8)	188 (10.8)	223 (9.6)

	Number (%) of Patients			
	Study DB-06		Supportive Safety Pools	
	T-DXd 5.4 mg/kg (N = 434)	Chemotherapy (N = 417)	T-DXd 5.4 mg/kg BC Pool (N = 1741)	T-DXd 5.4 mg/kg All Tumor Types Pool (N = 2335)
Peripheral sensory neuropathy	12 (2.8)	49 (11.8)	82 (4.7)	100 (4.3)
Palmar-plantar erythro-dysaesthesia syndrome	4 (0.9)	146 (35.0)	25 (1.4)	28 (1.2)

치료 기간의 차이에 대해 보정했을 때, Study DB-06에서 TEAE를 경험한 환자의 전체 EAIR은 T-DXd 군에서 0.98 및 화학요법군에서 1.51이었다(Table 12).

Study DB-06의 2개 치료군 간에 최소 0.1의 다음과 같은 EAIR 차이가 관찰되었다:

T-DXd 군의 더 높은 EAIR: 오심, 탈모증, 구토 및 아스파르테이트 아미노전이효소 증가

화학요법군의 더 높은 EAIR: 말초부종, 관절통, 말초 감각 신경병증, 손발바닥 홍반성 감각 이상 증후군
Study DB-06의 T-DXd군에서 EAIRs는 각각의 2개 안전성 통합군과 유사했으나, 예외적으로 T-DXd군에서는 COVID-19에 대해 EAIR이 더 높았다.

Table 12 Exposure-adjusted Incidence Rate of Adverse Events Reported in $\geq 10\%$ of Patients in Either Treatment Arm of Study DB-06, by Preferred Term (Safety Analysis Set)

	Number (%) of Patients			
	Study DB-06		Supportive Safety Pools	
	T-DXd 5.4 mg/kg (N = 434)	Chemotherapy (N = 417)	T-DXd 5.4 mg/kg BC Pool (N = 1741)	T-DXd 5.4 mg/kg All Tumor Types Pool (N = 2335)
Total patient-years of exposure	438.5	263.5	1880.2	2235.2
Overall EAIR	0.98	1.51	0.92	1.04
EAIR by PT				
Nausea	0.69	0.48	0.69	0.74
Alopecia	0.48	0.33	0.39	0.38
Anaemia	0.36	0.41	0.32	0.37
Diarrhoea	0.34	0.43	0.28	0.31
Vomiting	0.33	0.19	0.38	0.39
Constipation	0.31	0.24	0.32	0.33
Aspartate aminotransferase increased	0.27	0.17	0.21	0.21
Fatigue	0.27	0.31	0.31	0.34
Decreased appetite	0.26	0.18	0.28	0.32
COVID-19	0.24	0.20	0.11	0.13
Asthenia	0.23	0.27	0.18	0.21
Neutrophil count decreased	0.23	0.25	0.21	0.23

	Number (%) of Patients			
	Study DB-06		Supportive Safety Pools	
	T-DXd 5.4 mg/kg (N = 434)	Chemotherapy (N = 417)	T-DXd 5.4 mg/kg BC Pool (N = 1741)	T-DXd 5.4 mg/kg All Tumor Types Pool (N = 2335)
Alanine aminotransferase increased	0.21	0.18	0.17	0.17
White blood cell count decreased	0.18	0.20	0.17	0.17
Neutropenia	0.17	0.24	0.14	0.15
Headache	0.17	0.16	0.17	0.17
Cough	0.16	0.14	0.14	0.15
Platelet count decreased	0.14	0.06	0.16	0.17
Stomatitis	0.13	0.14	0.12	0.13
Hypokalaemia	0.13	0.06	0.11	0.12
Pyrexia	0.12	0.11	0.12	0.13
Dysgeusia	0.12	0.09	0.08	0.08
Dyspepsia	0.11	0.08	0.11	0.11
Blood alkaline phosphatase increased	0.11	0.06	0.09	0.09
Abdominal pain	0.10	0.13	0.11	0.12
Epistaxis	0.10	0.06	0.10	0.10
Oedema peripheral	0.08	0.22	0.08	0.08
Arthralgia	0.07	0.17	0.10	0.10
Peripheral sensory neuropathy	0.03	0.19	0.04	0.04
Palmar-plantar erythro-dysaesthesia syndrome	0.01	0.55	0.01	0.01

Table 37에 Study DB-06 환자의 $\geq 10\%$ 에서 보고된 모든 ADRs와 환자의 $\geq 2\%$ 에서 보고된 3등급 또는 4등급 ADRs가 제시되어 있다.

Table 37 Common Adverse Drug Reactions Reported in $\geq 10\%$ of Patients with Any Event or $\geq 2\%$ of Patients with Events of Grade 3 or 4 in the T-DXd Arm of Study DB-06, by MedDRA System Organ Class and Preferred Term/Grouped Term in Study DB-06 (Safety Analysis Set)

MedDRA System Organ Class Preferred Term/Grouped Term	T-DXd 5.4 mg/kg (N = 434)					Chemotherapy (N = 417)				
	Frequency ^a	Number (%) of Subjects				Frequency ^a	Number (%) of Subjects			
		CTCAE Grade			SAE		CTCAE Grade			SAE
		All Grades	Grade 3 or 4	Grade 5			All Grades	Grade 3 or 4	Grade 5	
Patients with any ADR	--	428 (98.6)	193 (44.5)	3 (0.7)	39 (9.0)	--	370 (88.7)	118 (28.3)	0	20 (4.8)
Blood and lymphatic system disorders										
Neutropenia ^b	Very Common	169 (38.9)	96 (22.1)	0	1 (0.2)	Very Common	128 (30.7)	71 (17.0)	0	0
Anemia ^b	Very Common	162 (37.3)	38 (8.8)	0	3 (0.7)	Very Common	110 (26.4)	18 (4.3)	0	1 (0.2)

MedDRA System Organ Class Preferred Term/Grouped Term	T-DXd 5.4 mg/kg (N = 434)					Chemotherapy (N = 417)				
	Frequency ^a	Number (%) of Subjects				Frequency ^a	Number (%) of Subjects			
		CTCAE Grade			SAE		CTCAE Grade			SAE
		All Grades	Grade 3 or 4	Grade 5			All Grades	Grade 3 or 4	Grade 5	
Leukopenia ^b	Very Common	105 (24.2)	31 (7.1)	0	0	Very Common	70 (16.8)	25 (6.0)	0	0
Thrombocytopenia ^b	Very Common	86 (19.8)	20 (4.6)	0	1 (0.2)	Common	21 (5.0)	1 (0.2)	0	0
Lymphopenia ^b	Very Common	47 (10.8)	14 (3.2)	0	0	Common	16 (3.8)	2 (0.5)	0	0
Gastrointestinal disorders										
Nausea	Very Common	303 (69.8)	9 (2.1)	0	3 (0.7)	Very Common	126 (30.2)	2 (0.5)	0	1 (0.2)
Diarrhoea	Very Common	148 (34.1)	10 (2.3)	0	1 (0.2)	Very Common	114 (27.3)	11 (2.6)	0	3 (0.7)
Vomiting	Very Common	146 (33.6)	6 (1.4)	0	3 (0.7)	Very Common	49 (11.8)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
Constipation	Very Common	137 (31.6)	3 (0.7)	0	1 (0.2)	Very Common	62 (14.9)	2 (0.5)	0	2 (0.5)
Abdominal pain ^b	Very Common	86 (19.8)	2 (0.5)	0	0	Very Common	58 (13.9)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
Stomatitis ^b	Very Common	64 (14.7)	0	0	0	Very Common	46 (11.0)	2 (0.5)	0	0
Dyspepsia	Very Common	50 (11.5)	0	0	0	Common	20 (4.8)	0	0	0
General disorders and administration site conditions										
Fatigue ^b	Very Common	229 (52.8)	19 (4.4)	0	1 (0.2)	Very Common	166 (39.8)	10 (2.4)	0	0
Pyrexia	Very Common	52 (12.0)	1 (0.2)	0	0	Common	30 (7.2)	0	0	2 (0.5)
Hepatobiliary disorders										
Transaminases increased ^b	Very Common	159 (36.6)	18 (4.1)	0	1 (0.2)	Very Common	63 (15.1)	2 (0.5)	0	0
Infections and infestations										
Upper respiratory tract infection ^b	Very Common	81 (18.7)	0	0	0	Common	39 (9.4)	0	0	0
Investigations										
Blood alkaline phosphatase increased	Very Common	48 (11.1)	2 (0.5)	0	0	Common	17 (4.1)	1 (0.2)	0	0
Metabolism and nutrition disorders										
Decreased appetite	Very Common	114 (26.3)	6 (1.4)	0	2 (0.5)	Very Common	48 (11.5)	2 (0.5)	0	1 (0.2)
Hypokalaemia ^b	Very Common	57 (13.1)	20 (4.6)	0	5 (1.2)	Common	17 (4.1)	6 (1.4)	0	1 (0.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders										
Musculoskeletal pain ^b	Very Common	102 (23.5)	2 (0.5)	0	3 (0.7)	Very Common	94 (22.5)	8 (1.9)	0	4 (1.0)
Nervous system disorders										
Headache ^b	Very Common	76 (17.5)	2 (0.5)	0	0	Very Common	43 (10.3)	0	0	0
Dysgeusia	Very Common	51 (11.8)	1 (0.2)	0	0	Common	24 (5.8)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders										
Cough	Very Common	69 (15.9)	0	0	0	Common	38 (9.1)	0	0	0
Interstitial lung disease ^c	Very Common	49 (11.3)	3 (0.7)	3 (0.7)	11 (2.5)	Uncommon	1 (0.2)	0	0	0
Epistaxis	Very Common	44 (10.1)	0	0	0	Common	15 (3.6)	1 (0.2)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders										

MedDRA System Organ Class Preferred Term/Grouped Term	T-DXd 5.4 mg/kg (N = 434)					Chemotherapy (N = 417)					
	Frequency ^a	Number (%) of Subjects				SAE	Frequency ^a	Number (%) of Subjects			
		CTCAE Grade			SAE			CTCAE Grade			SAE
		All Grades	Grade 3 or 4	Grade 5				All Grades	Grade 3 or 4	Grade 5	
Alopecia	Very Common	210 (48.4)	0	0	0	Very Common	87 (20.9)	2 (0.5)	0	0	

^a Within each pool, frequency was defined as follows: Very Common \geq 1/10 subjects; Common \geq 1/100 to < 1/10 patients; Uncommon \geq 1/1000 to < 1/100 patients; Rare \geq 1/10000 to < 1/1000 patients; Very rare < 1/10000 patients.

^b Interstitial lung disease (AESI) includes PTs of bronchiectasis, interstitial lung disease, lower respiratory tract infection, pneumonia, pneumonia bacterial, pneumonitis, and pulmonary toxicity. These events were adjudicated as ILD and related to use of T-DXd.

Table 38은 BC 3+ T-DXd 5.4 mg/kg 통합군 및 T-DXd 5.4 mg/kg 모든 종양 유형 통합군 환자의 \geq 10%에서 보고된 모든 ADRs와 환자의 \geq 2%에서 보고된 3등급 또는 4등급 ADRs를 제시한다.

Table 38 Common Adverse Drug Reactions Reported in \geq 10% of Patients with Any Event or \geq 2% of Patients with Events of Grade 3 or 4 in the T-DXd 5.4 mg/kg Breast Cancer Pool or the T-DXd 5.4 mg/kg All Tumor Types Pool, by MedDRA System Organ Class and Preferred Term/Grouped Term (Safety Analysis Set)

MedDRA System Organ Class Preferred Term/Grouped Term	T-DXd 5.4 mg/kg BC Pool (N = 1741)					T-DXd 5.4 mg/kg All Tumor Types Pool (N = 2335)					
	Frequency ^a	Number (%) of Subjects				SAE	Frequency ^a	Number (%) of Subjects			
		CTCAE Grade			SAE			CTCAE Grade			SAE
		All Grades	Grade 3 or 4	Grade 5				All Grades	Grade 3 or 4	Grade 5	
Patients with any ADR	--	1721 (98.9)	776 (44.6)	20 (1.1)	220 (12.6)	--	2294 (98.2)	1032 (44.2)	32 (1.4)	330 (14.1)	
Blood and lymphatic system disorders											
Neutropenia ^b	Very Common	633 (36.4)	323 (18.6)	0	4 (0.2)	Very Common	819 (35.1)	420 (18.0)	0	8 (0.3)	
Anemia ^b	Very Common	611 (35.1)	159 (9.1)	0	17 (1.0)	Very Common	838 (35.9)	246 (10.5)	0	28 (1.2)	
Leukopenia ^b	Very Common	413 (23.7)	119 (6.8)	0	0	Very Common	501 (21.5)	139 (6.0)	0	0	
Thrombocytopenia ^b	Very Common	406 (23.3)	84 (4.8)	0	5 (0.3)	Very Common	539 (23.1)	127 (5.4)	0	13 (0.6)	
Lymphopenia ^b	Very Common	193 (11.1)	80 (4.6)	0	0	Common	222 (9.5)	91 (3.9)	0	0	
Gastrointestinal disorders											
Nausea	Very Common	1294 (74.3)	89 (5.1)	0	17 (1.0)	Very Common	1660 (71.1)	115 (4.9)	0	25 (1.1)	
Vomiting	Very Common	713 (41.0)	42 (2.4)	0	23 (1.3)	Very Common	870 (37.3)	55 (2.4)	0	35 (1.5)	
Constipation	Very Common	594 (34.1)	8 (0.5)	0	5 (0.3)	Very Common	741 (31.7)	15 (0.6)	0	8 (0.3)	
Diarrhoea	Very Common	529 (30.4)	36 (2.1)	0	5 (0.3)	Very Common	703 (30.1)	58 (2.5)	0	12 (0.5)	
Abdominal pain ^b	Very Common	355 (20.4)	16 (0.9)	0	5 (0.3)	Very Common	455 (19.5)	24 (1.0)	0	13 (0.6)	
Stomatitis ^b	Very Common	259 (14.9)	10 (0.6)	0	2 (0.1)	Very Common	325 (13.9)	11 (0.5)	0	2 (0.1)	
Dyspepsia	Very Common	202 (11.6)	0	0	0	Very Common	245 (10.5)	1 (0.0)	0	0	
General disorders and administration site conditions											

MedDRA System Organ Class Preferred Term/Grouped Term	T-DXd 5.4 mg/kg BC Pool (N = 1741)					T-DXd 5.4 mg/kg All Tumor Types Pool (N = 2335)					
	Frequency ^a	Number (%) of Subjects				SAE	Frequency ^a	Number (%) of Subjects			
		CTCAE Grade			SAE			CTCAE Grade			SAE
		All Grades	Grade 3 or 4	Grade 5				All Grades	Grade 3 or 4	Grade 5	
Fatigue ^b	Very Common	990 (56.9)	130 (7.5)	0	10 (0.6)	Very Common	1292 (55.3)	182 (7.8)	0	21 (0.9)	
Pyrexia	Very Common	223 (12.8)	6 (0.3)	0	11 (0.6)	Very Common	293 (12.5)	10 (0.4)	0	16 (0.7)	
Hepatobiliary disorders											
Transaminases increased ^b	518 (29.8)	67 (3.8)	0	3 (0.2)	Very Common	622 (26.6)	81 (3.5)	0	3 (0.1)	0	
Infections and infestations											
Upper respiratory tract infection ^b	339 (19.5)	3 (0.2)	0	4 (0.2)	Very Common	380 (16.3)	3 (0.1)	0	4 (0.2)	0	
Investigations											
Weight decreased	Very Common	246 (14.1)	8 (0.5)	0	1 (0.1)	Very Common	300 (12.8)	12 (0.5)	0	1 (0.0)	
Metabolism and nutrition disorders											
Decreased appetite	Very Common	529 (30.4)	29 (1.7)	0	4 (0.2)	Very Common	715 (30.6)	42 (1.8)	0	7 (0.3)	
Hypokalaemia ^b	Very Common	208 (11.9)	63 (3.6)	0	12 (0.7)	Very Common	279 (11.9)	89 (3.8)	0	13 (0.6)	
Musculoskeletal and connective tissue disorders											
Musculoskeletal pain ^b	Very Common	456 (26.2)	15 (0.9)	0	14 (0.8)	Very Common	551 (23.6)	21 (0.9)	0	19 (0.8)	
Nervous system disorders											
Headache ^b	Very Common	329 (18.9)	5 (0.3)	0	2 (0.1)	Very Common	381 (16.3)	5 (0.2)	0	3 (0.1)	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders											
Cough	Very Common	262 (15.0)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	Very Common	325 (13.9)	2 (0.1)	0	1 (0.0)	
Interstitial lung disease ^c	Very Common	217 (12.5)	14 (0.8)	16 (0.9)	61 (3.5)	Very Common	276 (11.8)	17 (0.7)	23 (1.0)	77 (3.3)	
Epistaxis	Very Common	187 (10.7)	0	0	0	Common	213 (9.1)	2 (0.1)	0	1 (0.0)	
Skin and subcutaneous tissue disorders											
Alopecia	Very Common	729 (41.9)	3 (0.2)	0	0	Very Common	844 (36.1)	3 (0.1)	0	0	

^a Within each pool, frequency was defined as follows: Very Common \geq 1/10 subjects; Common \geq 1/100 to $<$ 1/10 patients; Uncommon \geq 1/1000 to $<$ 1/100 patients; Rare \geq 1/10000 to $<$ 1/1000 patients; Very rare $<$ 1/10000 patients.

^b Interstitial lung disease (AESI) includes PTs of bronchiectasis, interstitial lung disease, lower respiratory tract infection, pneumonia, pneumonia bacterial, pneumonitis, and pulmonary toxicity. These events were adjudicated as ILD and related to use of T-DXd.

(4) 최대 CTCAE \geq 3등급 이상사례

전체적으로 \geq 3등급 TEAE를 경험한 환자의 비율은 T-DXd 군에서 52.8% 및 화학요법군에서 44.4%였다 (Table 13).

Study DB-06 치료군 중 하나에서 최소 5%의 환자가 보고한 \geq 3등급 TEAEs 중, 중성구 수 감소 PT는 T-DXd 군에서 현저하게 더 높은(ie, \geq 5pp) 발생률로 보고되었으며, 손발바닥 홍반성 감각 이상 증후군 (capecitabine의 알려진 영향)은 화학요법군에서 현저하게 더 높은 발생률로 보고되었다. T-DXd 군에서 빈혈의 발생률은 화학요법군에 비해 두 배가 넘게 더 높았다(각각 8.8% 및 4.3%).

Table 13 Adverse Events of CTCAE Grade 3 or Higher Reported in $\geq 5\%$ of Patients in Either Treatment Arm in Study DB-06, by Preferred Term (Safety Analysis Set)

	Number (%) of Patients			
	Study DB-06		Supportive Safety Pools	
	T-DXd 5.4 mg/kg (N = 434)	Chemotherapy (N = 417)	T-DXd 5.4 mg/kg BC Pool (N = 1741)	T-DXd 5.4 mg/kg All Tumor Types Pool (N = 2335)
Patients with any TEAE Grade ≥ 3	229 (52.8)	185 (44.4)	941 (54.0)	1280 (54.8)
Neutrophil count decreased	60 (13.8)	36 (8.6)	208 (11.9)	268 (11.5)
Anaemia	38 (8.8)	18 (4.3)	158 (9.1)	245 (10.5)
Neutropenia	37 (8.5)	35 (8.4)	122 (7.0)	160 (6.9)
White blood cell count decreased	25 (5.8)	20 (4.8)	102 (5.9)	117 (5.0)
Palmar-plantar erythro-dysaesthesia syndrome	0	31 (7.4)	1 (0.1)	1 (0.0)

(5) 사망 결과와 관련된 이상사례

Study DB-06의 두 치료군 모두에서 사망 결과를 초래한 TEAEs가 발생한 환자의 비율은 낮았다(Table 15). T-DXd 군에서 1명이 넘는 환자가 보고한 사망 결과와 관련된 TEAEs는 패혈증과 간질성 폐질환으로 각각 2명의 환자에서 보고되었다.

사망 결과와 관련된 TEAEs의 환자-년당 EAIR은 T-DXd 군(0.02)과 화학요법군(0.03) 간에 유사했다.

Study DB-06의 T-DXd 군에서 사망 결과를 초래한 TEAE가 발생한 환자 중, 시험자는 5명에서 발생한 TEAEs를 T-DXd와 관련 가능성이 있는 것으로 간주했다: 간질성 폐질환 2명, 전신 건강 상태 악화, 중성구 감소성 패혈증, 패혈증 각 1명.

Table 15 Adverse Events Associated with an Outcome of Death Reported in a Least One Patient in Either Treatment Arm of Study DB-06, by Preferred Term (Safety Analysis Set)

	Number (%) of Patients			
	Study DB-06		Supportive Safety Pools	
	T-DXd 5.4 mg/kg (N = 434)	Chemotherapy (N = 417)	T-DXd 5.4 mg/kg BC Pool (N = 1741)	T-DXd 5.4 mg/kg All Tumor Types Pool (N = 2335)
Patients with any TEAE associated with an outcome of death	11 (2.5)	6 (1.4)	56 (3.2)	96 (4.1)
Interstitial lung disease	2 (0.5)	0	3 (0.2)	3 (0.1)
Sepsis	2 (0.5)	1 (0.2)	4 (0.2)	6 (0.3)
COVID-19 pneumonia	1 (0.2)	0	1 (0.1)	3 (0.1)
Cerebrovascular accident	1 (0.2)	0	1 (0.1)	3 (0.1)
Death	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.1)	7 (0.3)

	Number (%) of Patients			
	Study DB-06		Supportive Safety Pools	
	T-DXd 5.4 mg/kg (N = 434)	Chemotherapy (N = 417)	T-DXd 5.4 mg/kg BC Pool (N = 1741)	T-DXd 5.4 mg/kg All Tumor Types Pool (N = 2335)
General physical health deterioration	1 (0.2)	0	3 (0.2)	3 (0.1)
Meningoencephalitis bacterial	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.0)
Neutropenic sepsis	1 (0.2)	0	1 (0.1)	2 (0.1)
Peritonitis	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.0)
Cardiac arrest	0	1 (0.2)	0	2 (0.1)
Haemorrhage intracranial	0	1 (0.2)	0	0
Pleural effusion	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.0)
Pulmonary embolism	0	1 (0.2)	0	1 (0.0)

(6) 특별 관심대상 이상사례

① 간질성폐질환/폐염증

ILD/폐염증은 T-DXd 임상 프로그램의 중요한 규명된 위해성이다. 판정된 약물 관련 ILD 증례의 대부분은 1등급 또는 2등급이었으며 징후 및 증상(eg, 기침, 발열, 호흡 곤란)에 대한 모니터링, 주의 깊은 모니터링과 적절한 개입을 통한 사전 사건 관리(용량 조절, 치료[코르티코스테로이드 포함] 및 지지 요법 포함)와 같은 기존 ILD 가이드라인을 따라 일반적으로 관리 가능했다.

잠재적 ILD/폐염증의 모든 증례가 ILD AC에 제출되었다(Table 33). Study DB-06에서 판정된 약물 관련 ILD는 T-DXd 군의 환자 49명(11.3%)에서 보고된 데 비해 화학요법군에서는 환자 1명(0.2%)에서 보고되었다.

T-DXd 군의 대다수 증례는 1등급 또는 2등급이었고, 3명의 환자에서 3등급 사건이 발생했으며, 4등급 사건이 발생한 환자는 없었다. 3명의 환자에서 사망 결과와 관련된 판정된 약물 관련 ILD가 발생했다(모두 간질성 폐질환 PTs였음).

Table 33 Overview of Adjudicated Drug-related ILD (Safety Analysis Set)

Adjudication Result and CTCAE Grade by Adjudication Committee	Number (%) of Patients			
	Study DB-06		Supportive Safety Pools	
	T-DXd 5.4 mg/kg (N = 434)	Chemotherapy (N = 417)	T-DXd 5.4 mg/kg BC Pool (N = 1741)	T-DXd 5.4 mg/kg All Tumor Types Pool (N = 2335)
Total number of patients with events adjudicated by the ILD AC	75 (17.3)	5 (1.2)	299 (17.2)	379 (16.2)
Adjudicated as ILD				
Any grade	52 (12.0)	1 (0.2)	226 (13.0)	286 (12.2)
1	10 (2.3)	0	54 (3.1)	68 (2.9)
2	36 (8.3)	1 (0.2)	139 (8.0)	175 (7.5)

Adjudication Result and CTCAE Grade by Adjudication Committee	Number (%) of Patients			
	Study DB-06		Supportive Safety Pools	
	T-DXd 5.4 mg/kg (N = 434)	Chemotherapy (N = 417)	T-DXd 5.4 mg/kg BC Pool (N = 1741)	T-DXd 5.4 mg/kg All Tumor Types Pool (N = 2335)
3	3 (0.7)	0	14 (0.8)	17 (0.7)
4	0	0	1 (0.1)	1 (0.0)
5	3 (0.7)	0	18 (1.0)	25 (1.1)
≥ 3	6 (1.4)	0	33 (1.9)	43 (1.8)
Adjudicated as drug-related ILD				
Any grade	49 (11.3)	1 (0.2)	217 (12.5)	276 (11.8)
1	7 (1.6)	0	51 (2.9)	65 (2.8)
2	36 (8.3)	1 (0.2)	136 (7.8)	171 (7.3)
3	3 (0.7)	0	14 (0.8)	17 (0.7)
4	0	0	0	0
5	3 (0.7)	0	16 (0.9)	23 (1.0)
≥ 3	6 (1.4)	0	30 (1.7)	40 (1.7)
Adjudicated as not drug-related ILD				
Any grade	3 (0.7)	0	9 (0.5)	10 (0.4)
1	3 (0.7)	0	4 (0.2)	4 (0.2)
2	0	0	3 (0.2)	4 (0.2)
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0
5	0	0	2 (0.1)	2 (0.1)
≥ 3	0	0	2 (0.1)	2 (0.1)
Adjudicated as not ILD	23 (5.3)	4 (1.0)	72 (4.1)	92 (3.9)
Pending adjudication ^{a, b}				
Any grade	0	0	1 (0.1)	1 (0.0)
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	1 (0.1)	1 (0.0)
4	0	0	0	0
5	0	0	0	0
≥ 3	0	0	1 (0.1)	1 (0.0)

- 베이스라인 신기능:

판정된 약물 관련 ILD의 발생률은 정상 신기능 환자에서 13.5%(25/185명), 경증 장애 환자에서 7.4%(14/190명), 중등도 장애 환자에서 17.5%(10/57명)였다.

≥ 3등급 사건의 발생률은 신기능 범주 전반에서 낮았고 유사했다: 정상 신기능 환자 3명(1.6%), 경증 장애 환자 1명(0.5%), 중등도 장애 환자 2명(3.5%).

- 지리적 지역:

판정된 약물 관련 ILD의 발생률은 아시아 환자에서 12.8%(19/148명), 북미 환자에서 10.6%(5/47명), 유럽 환자에서 11.0%(25/227명), RoW 환자에서 0/12명(0%)이었다. RoW 범주에는 환자가 12명뿐이었고 이들

환자 중 판정된 약물 관련 ILD가 발생한 환자가 없다는 점을 고려하여 지역 간 차이를 신중하게 해석해야 한다.

Table 34 Characteristics of Events of ILD Adjudicated as Drug-related ILD (Safety Analysis Set)

	Number (%) of Patients			
	Study DB-06		Supportive Safety Pools	
	T-DXd 5.4 mg/kg (N = 434)	Chemotherapy (N = 417)	T-DXd 5.4 mg/kg BC Pool (N = 1741)	T-DXd 5.4 mg/kg All Tumor Types Pool (N = 2335)
Time to first onset of adjudicated drug-related ILD (days) ^a				
n	49	1	217	276
Mean	242.4	121.0	229.9	214.0
Std Dev	206.17	NA	179.03	175.37
Median	141.0	121.0	170.0	166.5
Minimum maximum	37, 835	121, 121	26, 960	26, 960
Time to first onset of investigator-reported ILD for adjudicated drug-related ILD (days) ^b				
n	49	1	217	276
Mean	264.3	121.0	266.3	246.1
Std Dev	223.25	NA	199.66	192.24
Median	168.0	121.0	212.0	204.0
Minimum maximum	38, 892	121, 121	26, 1163	19, 1163
Duration of first ILD event (days) ^{c, d}				
n	22	1	136	173
Mean	92.5	33.0	88.0	79.9
Std Dev	64.62	NA	86.97	80.80
Median	81.5	33.0	50.0	48.0
Minimum maximum	7, 226	33, 33	1, 395	1, 395
Outcome of the worst ILD event ^e				
Not Recovered/Not Resolved	23 (46.9)	0	61 (28.1)	83 (30.1)
Recovered/Resolved	20 (40.8)	1 (100)	117 (53.9)	146 (52.9)
Recovering/Resolving	3 (6.1)	0	12 (5.5)	14 (5.1)
Recovered/Resolved with Sequelae	2 (4.1)	0	10 (4.6)	10 (3.6)
Fatal	1 (2.0) ^f	0	11 (5.1)	16 (5.8)
Ongoing	0	0	1 (0.5)	1 (0.4)
Missing/Unknown	0	0	5 (2.3)	6 (2.2)

T-DXd 5.4mg/kg BC 통합군에서 ILD 사건에 대해 31.3%의 환자가 항생제를 투여받았고, 69.6%의 환자가 스테로이드를 투여받았으며, 27.2%의 환자는 스테로이드와 항생제를 모두 병용투여받았다.

T-DXd 5.4mg/kg 모든 중앙 유형 통합군에서 ILD 사건에 대해 32.2%의 환자가 항생제를 투여받았고, 70.7%의 환자가 스테로이드를 투여받았으며, 27.9%의 환자가 스테로이드와 항생제를 모두 병용투여받았다.

② 좌심실 기능부전

Study DB-06에서 T-DXd 군 환자 35명(8.1%)과 화학요법군 환자 16명(3.8%)이 TEAE로 보고된 LV 기능부전의 AESI를 경험했다(Table 35). T-DXd 군의 대다수 증례는 1등급(0.2%) 또는 2등급(7.1%)이었고, 환

자 3명(0.7%)이 3등급 사건을 보고했으며, 4등급 또는 5등급 사건은 보고되지 않았다. T-DXd군의 환자 0명과 화학요법군의 환자 3명(0.7%)이 심부전 사건을 경험했다(2등급, 3등급, 4등급 각각 1명).

LV 기능부전 AESI의 최초 사건 발생까지의 시간 중앙값은 T-DXd 군에서 168.0일(범위: 42~698일), 화학요법군에서 145.0일(범위: 43~511일)이었다. Study DB-06 T-DXd 군의 결과는 T-DXd 5.4mg/kg BC 통합군(중앙값: 168.0일, 범위: 1~698일) 및 T-DXd 5.4mg/kg 모든 종양 유형 통합군(중앙값: 167.5일, 범위: 1~792일)의 결과와 유사했다.

사건이 해소됨인 환자에서 LV 기능부전 AESI의 최초 사건 기간 중앙값은 T-DXd 군에서 88.5일(범위: 8~449일), 화학요법군에서 120.0일(범위: 28~301일)이었다(Module 5.3.5.3의 통합 안전성 결과, Table 2.7.4.2.6.7 참조). Study DB-06 T-DXd 군의 결과는 T-DXd 5.4mg/kg BC 통합군(중앙값: 85.0일, 범위: 8~449일) 및 T-DXd 5.4mg/kg 모든 종양 유형 통합군(중앙값: 81.0일, 범위: 2~449일)의 결과와 유사했다.

사건은 Study DB-06의 T-DXd 군 환자 2명에서 시험약 중단과 관련이 있었으며 두 환자 모두에서 해소되었다.

LV 기능부전 AESI가 TEAE로 보고된 T-DXd 군 환자 35명 중, 환자 21명(60.0%)은 사건이 해소되었고 환자 1명(2.9%)은 후유증과 함께 해소되었으며 T-DXd의 시험 DCO를 기준으로 환자 13명(37.1%)은 해소되지 않았다. LV 기능부전을 TEAE로 보고한 화학요법군 환자 16명 중 환자 8명(50.0%)은 사건이 해소되었고 환자 3명(18.8%)은 해소 중이었으며 시험 DCO를 기준으로 환자 5명(31.3%)은 해소되지 않았다. Study DB-06 T-DXd 군의 결과는 T-DXd 5.4mg/kg BC 통합군(해소됨 64.0%, 후유증과 함께 해소됨 1.1%, 해소되지 않음 28.1%) 및 T-DXd 5.4mg/kg 모든 종양 유형 통합군(해소됨 62.0%, 후유증과 함께 해소됨 0.9%, 해소되지 않음 31.5%)의 결과와 유사했다.

Table 35 Events of Left Ventricular Dysfunction Reported in Any Patient in Either Treatment Arm of Study DB-06 (Safety Analysis Set)

MedDRA Preferred Term CTCAE Grade	Number (%) of Patients			
	Study DB-06		Supportive Safety Pools	
	T-DXd 5.4 mg/kg (N = 434)	Chemotherapy (N = 417)	T-DXd 5.4 mg/kg BC Pool (N = 1741)	T-DXd 5.4 mg/kg All Tumor Types Pool (N = 2335)
Patients with LV dysfunction	35 (8.1)	16 (3.8)	89 (5.1)	108 (4.6)
1	1 (0.2)	0	11 (0.6)	14 (0.6)
2	31 (7.1)	13 (3.1)	69 (4.0)	80 (3.4)
3	3 (0.7)	2 (0.5)	9 (0.5)	13 (0.6)
4	0	1 (0.2)	0	1 (0.0)
5	0	0	0	0
≥ 3	3 (0.7)	3 (0.7)	9 (0.5)	14 (0.6)
Ejection fraction decreased	35 (8.1)	12 (2.9)	84 (4.8)	99 (4.2)
1	1 (0.2)	0	8 (0.5)	10 (0.4)
2	31 (7.1)	11 (2.6)	68 (3.9)	79 (3.4)
3	3 (0.7)	1 (0.2)	8 (0.5)	10 (0.4)
4	0	0	0	0

MedDRA Preferred Term CTCAE Grade	Number (%) of Patients			
	Study DB-06		Supportive Safety Pools	
	T-DXd 5.4 mg/kg (N = 434)	Chemotherapy (N = 417)	T-DXd 5.4 mg/kg BC Pool (N = 1741)	T-DXd 5.4 mg/kg All Tumor Types Pool (N = 2335)
5	0	0	0	0
≥ 3	3 (0.7)	1 (0.2)	8 (0.5)	10 (0.4)
Left ventricular dysfunction	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)	3 (0.1)
1	0	0	2 (0.1)	2 (0.1)
2	0	1 (0.2)	0	0
3	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.0)
4	0	0	0	0
5	0	0	0	0
≥ 3	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.0)
Cardiac failure	0	3 (0.7)	3 (0.2)	5 (0.2)
1	0	0	1 (0.1)	2 (0.1)
2	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.0)
3	0	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
4	0	1 (0.2)	0	0
5	0	0	0	0
≥ 3	0	2 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.1)

Study DB-06에서 베이스라인 및 베이스라인 후 LVEF 값이 둘 다 있었던 T-DXd 군 환자의 14.6%가 2등급 LVEF 감소에 대한 실험실 기준을 충족했고, 0.8%가 3등급 감소에 대한 기준을 충족했다. 두 치료군 모두에서 베이스라인 후 안정 LVEF가 < 20%인 환자는 없었다(Table 36).

Study DB-06의 T-DXd 군 결과는 최악의 3등급에서 베이스라인의 ≥ 90%로 회복된 T-DXd 군 환자의 비율이 2개 안전성 통합군에 비해 더 높은 것을 제외하고 2개 안전성 통합군 결과와 유사했다. 이러한 결과는 이 평가에서 시험대상자 수가 적다는 점을 고려하여 주의해서 해석해야 한다.

Table 36 Summary of LVEF Values, Based on ECHO/MUGA Scan Data (Safety Analysis Set)

LVEF Parameter Criteria	Number (%) of Patients			
	Study DB-06		Supportive Safety Pools	
	T-DXd 5.4 mg/kg (N = 434)	Chemotherapy (N = 417)	T-DXd 5.4 mg/kg BC Pool (N = 1741)	T-DXd 5.4 mg/kg All Tumor Types Pool (N = 2335)
Patients with worst LVEF CTCAE grade post baseline, n (%)				
Nonmissing n ^a	396	332	1617	2075
Grade 2	58 (14.6)	26 (7.8)	246 (15.2)	296 (14.3)
Patients with LVEF measurement after worst grade	42	15	188	213
Recovered from worst	35 (83.3)	10 (66.7)	146 (77.7)	164 (77.0)

LVEF Parameter Criteria	Number (%) of Patients			
	Study DB-06		Supportive Safety Pools	
	T-DXd 5.4 mg/kg (N = 434)	Chemotherapy (N = 417)	T-DXd 5.4 mg/kg BC Pool (N = 1741)	T-DXd 5.4 mg/kg All Tumor Types Pool (N = 2335)
grade to \geq 90% of baseline, n (%) ^{b,c}				
Grade 3	3 (0.8)	2 (0.6)	14 (0.9)	15 (0.7)
Patients with LVEF measurement after worst grade	2	2	11	12
Recovered from worst grade to \geq 90% of baseline, n (%) ^{b,c}	2 (100)	1 (50.0)	7 (63.6)	7 (58.3)
LVEF measurements at baseline				
n	432	417	1738	2332
Mean	63.6	63.1	63.9	63.9
Std Dev	6.16	5.79	6.20	6.10
Median	63.0	63.0	64.0	64.0
Minimum, maximum	50, 81	50, 83	50, 86	50, 86
40% to 49%	0	0	0	0
20% to 39%	0	0	0	0
< 20%	0	0	0	0
Lowest LVEF measurement post baseline				
n	398	332	1620	2078
Mean	59.6	61.2	60.1	60.3
Std Dev	5.49	5.41	5.70	5.74
Median	60.0	61.0	60.0	60.0
Minimum, maximum	24, 79	42, 76	24, 79	24, 80
40% to 49%	11 (2.5)	6 (1.4)	46 (2.6)	52 (2.2)
20% to 39%	1 (0.2)	0	3 (0.2)	3 (0.1)
< 20%	0	0	0	0
Change from baseline to lowest post-baseline measurement				
n	396	332	1617	2075
Mean	-4.0	-1.9	-3.9	-3.7
Std Dev	5.63	5.42	5.53	5.48
Median	-3.0	-1.0	-3.0	-3.0
Minimum, maximum	-38, 14	-25, 19	-38, 18	-38, 18
10% to 19% decrease in absolute value	55 (12.7)	22 (5.3)	228 (13.1)	275 (11.8)
\geq 20% decrease in absolute value	3 (0.7)	2 (0.5)	13 (0.7)	14 (0.6)
Highest LVEF measurement post-baseline				
n	398	332	1620	2078

LVEF Parameter Criteria	Number (%) of Patients			
	Study DB-06		Supportive Safety Pools	
	T-DXd 5.4 mg/kg (N = 434)	Chemotherapy (N = 417)	T-DXd 5.4 mg/kg BC Pool (N = 1741)	T-DXd 5.4 mg/kg All Tumor Types Pool (N = 2335)
Mean	65.7	65.0	66.6	66.2
Std Dev	5.78	6.11	6.25	6.25
Median	65.0	65.0	66.0	66.0
Minimum, maximum	50, 81	49, 84	43, 90	43, 90
Change from baseline to highest post-baseline measurement				
n	396	332	1617	2075
Mean	2.1	1.9	2.6	2.3
Std Dev	5.63	5.42	5.75	5.73
Median	2.0	2.0	2.0	2.0
Minimum, maximum	-27, 22	-25, 26	-27, 24	-27, 24
10% to 19% increase in absolute value	37 (8.5)	19 (4.6)	174 (10.0)	211 (9.0)
≥ 20% increase in absolute value	2 (0.5)	2 (0.5)	8 (0.5)	9 (0.4)

(7) 면역원성

통합 데이터세트의 결과를 기반으로 한 ADA 유병률(베이스라인 또는 베이스라인 후 ADA 양성 백분율)은 8.4%(모든 고형암 통합군 T-DXd 5.4mg/kg)~9.2%(모든 유방암 통합군 5.4mg/kg T-DXd 통합군)였다. ADA 양성 환자의 대부분은 베이스라인에서만 ADA 양성이었다(모든 고형암 통합군 T-DXd 5.4mg/kg의 5.0% 및 모든 유방암 통합군 5.4mg/kg T-DXd 통합군의 5.3%). ADA 발생률(치료 후 발생한 ADA 양성 백분율)은 통합군 전반에서 낮았다(모든 고형암 통합군 T-DXd 5.4mg/kg의 2.1% 및 모든 유방암 통합군 5.4mg/kg T-DXd 통합군의 2.6%). 총 3명의 환자가 치료 후 발생한 NAb 검사에서 양성이었다(모든 고형암 통합군 T-DXd 5.4mg/kg의 0.1% 및 모든 유방암 통합군 5.4mg/kg T-DXd 통합군의 0.2%).

(8) 연령의 영향

연령군별 TEAE의 전체 요약(안전성 분석군)은 표 50에 제시되어 있다.

Table 50 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events by Age Group (Safety Analysis Set)

Parameter	< 65 years				≥ 65 years			
	Study DB-06		Supportive Safety Pools		Study DB-06		Supportive Safety Pools	
	T-DXd 5.4 mg/kg (N = 302)	Chemotherapy (N = 286)	T-DXd 5.4 mg/kg BC Pool (N = 1320)	T-DXd 5.4 mg/kg All Tumor Types Pool (N = 1661)	T-DXd 5.4 mg/kg (N = 132)	Chemotherapy (N = 131)	T-DXd 5.4 mg/kg BC Pool (N = 421)	T-DXd 5.4 mg/kg All Tumor Types Pool (N = 674)

Parameter	< 65 years				≥ 65 years			
	Study DB-06		Supportive Safety Pools		Study DB-06		Supportive Safety Pools	
	T-DXd 5.4 mg/kg (N = 302)	Chemo-therapy (N = 286)	T-DXd 5.4 mg/kg BC Pool (N = 1320)	T-DXd 5.4 mg/kg All Tumor Types Pool (N = 1661)	T-DXd 5.4 mg/kg (N = 132)	Chemo-therapy (N = 131)	T-DXd 5.4 mg/kg BC Pool (N = 421)	T-DXd 5.4 mg/kg All Tumor Types Pool (N = 674)
Duration of treatment (months) ^a								
Median	11.45	5.52	10.82	9.66	10.50	7.36	9.95	8.10
Minimum, maximum	0.7, 33.3	0.1, 26.9	0.2, 44.0	0.2, 44.0	0.4, 39.6	0.2, 35.9	0.4, 45.1	0.4, 45.1
Patients with any TEAE	301 (99.7)	272 (95.1)	1313 (99.5)	1651 (99.4)	128 (97.0)	125 (95.4)	417 (99.0)	666 (98.8)
TEAEs with worst CTCAE Grade ≥ 3 ^b	154 (51.0)	115 (40.2)	686 (52.0)	865 (52.1)	75 (56.8)	70 (53.4)	255 (60.6)	415 (61.6)
Treatment-emergent SAEs	52 (17.2)	38 (13.3)	299 (22.7)	408 (24.6)	36 (27.3)	29 (22.1)	130 (30.9)	244 (36.2)
TEAEs associated with study drug discontinuation	38 (12.6)	23 (8.0)	211 (16.0)	244 (14.7)	24 (18.2)	16 (12.2)	96 (22.8)	132 (19.6)
TEAEs associated with study drug interruption	152 (50.3)	101 (35.3)	588 (44.5)	724 (43.6)	58 (43.9)	59 (45.0)	206 (48.9)	315 (46.7)
TEAEs associated with dose reduction	75 (24.8)	98 (34.3)	308 (23.3)	371 (22.3)	32 (24.2)	63 (48.1)	109 (25.9)	161 (23.9)
TEAEs associated with an outcome of death ^c	5 (1.7)	2 (0.7)	37 (2.8)	50 (3.0)	6 (4.5)	4 (3.1)	19 (4.5)	46 (6.8)
Patients with any drug-related TEAE ^d	295 (97.7)	256 (89.5)	1284 (97.3)	1586 (95.5)	122 (92.4)	117 (89.3)	405 (96.2)	622 (92.3)
Drug-related TEAEs with worst CTCAE Grade ≥ 3 ^b	116 (38.4)	82 (28.7)	545 (41.3)	659 (39.7)	60 (45.5)	49 (37.4)	205 (48.7)	312 (46.3)
Drug-related treatment-emergent SAEs	27 (8.9)	14 (4.9)	143 (10.8)	172 (10.4)	19 (14.4)	10 (7.6)	65 (15.4)	109 (16.2)
Drug-related TEAEs associated with study drug discontinuation	37 (12.3)	19 (6.6)	180 (13.6)	205 (12.3)	19 (14.4)	14 (10.7)	86 (20.4)	112 (16.6)
Drug-related TEAEs associated with study drug interruption	90 (29.8)	67 (23.4)	412 (31.2)	475 (28.6)	37 (28.0)	36 (27.5)	151 (35.9)	213 (31.6)
Drug-related TEAEs associated with dose reduction	65 (21.5)	95 (33.2)	287 (21.7)	347 (20.9)	29 (22.0)	60 (45.8)	96 (22.8)	142 (21.1)
Drug-related TEAEs associated with an outcome of death ^c	2 (0.7)	0	13 (1.0)	14 (0.8)	3 (2.3)	0	7 (1.7)	14 (2.1)

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

HER2 발현에 대한 현지 검사와 중앙 검사 간 일치도 데이터의 사후 분석

Study DB-06에 적합한 환자는 HER2 음성 상태(IHC 0[ISH- 또는 비검사], IHC 1+[ISH- 또는 비검사] 또는 IHC 2+/ISH-) 이력이 있는 환자에 한했다. 그러나 DB-06에서 환자의 선정 및 무작위배정은 PATHWAY/VENTANA 항 HER2(4B5) IUO 분석을 사용한 HER2 초저발현(IHC > 0 < 1+) 또는 HER2 저발현(IHC 1+ 및 IHC 2+/ISH-) 상태와 IHC 2+ 증례의 경우 제조업체 요건에 따른 승인된 HER2 ISH 분석에 대한 전향적 중앙 검사실 평가에 기반했다.

eCRF에 있는 유효한 현지 HER2 검사 결과와 보고된 중앙 검사 결과가 모두 있는 증례에 대해 전체적인 과거(현지) vs 중앙 HER2 일치도 데이터가 요약되었으며 Table 8에 제시되어 있다. HER2 IHC 0 점수는 중앙 검사 결과에 대해 2개의 범주(‘세포막 염색이 없는 IHC 0’ 또는 ‘세포막이 염색된 IHC 0, DB-06에서 IHC > 0 < 1+에 기술됨’)로 구분되었으나, 이는 현재 표준 임상 지침에 속하지 않기 때문에 현지 검사 결과에 대해서는 구분되지 않았지만, 이들 2개 범주는 ASCO/CAP 가이드라인의 IHC 0 범주 내에 기술되어 있다(Wolff et al 2023). 따라서 HER2 초저발현(세포막이 염색된 IHC 0)에 대한 현지 점수와 중앙 점수 간의 일치도를 제공할 수 없다. 이전의 과거(현지) HER2 저발현(IHC 1+ 또는 IHC 2+/ISH-) 결과가 있는 증례 중, 중앙 HER2 검사에 의해 78.7%(999/1,270)의 증례가 HER2 저발현으로 결정되었으며 이는 DB-04 스크리닝 시 77.6%로 관찰된 바와 일치한다(Garrido et al. 2023). 검사 방법론의 차이, 더 낮은 발현 구간에서 HER2 점수를 결정하는 데 있어 현지 병리학자에 대한 교육 부족, 환자 내 중앙 비균질성은 HER2 발현에 대한 현지 평가와 중앙 평가 간의 관찰된 차이에 영향을 미칠 수 있다. HER2 양성 점수에 대한 현지 vs 중앙의 일치도가 시간 경과에 따라 뚜렷한 개선을 보였던(이후 시험에서는 HER2 상태의 초기 불일치율 52.4%가 8.4%로 감소됨) trastuzumab 승인 후 HER2 검사 경험에 기반하여(Pfzitzner et al. 2018), 더 많은 병리학자가 훈련 및 교육을 받고 HER2 저발현 및 HER2 초저발현 평가가 표준 정기적 임상 진료가 되어 지침에 포함됨에 따라, HER2 저발현 및 HER2 초저발현 점수 판정이 개선될 것으로 예상된다. 이러한 예상과 일치하듯이, 훈련 후 HER2 저발현 점수 판정이 개선된 것으로 확인되었다(Ruschoff et al. 2023).

Table 8 Concordance of Local and Central HER2 status in DB-06

HER2 Local	HER2 central						Total
	Absent membrane staining	IHC 0	IHC 1+	IHC 2+ /ISH-	IHC 2+ /ISH+	IHC 3+	
		With membrane staining HER2-ultralow (IHC > 0 < 1+)					
IHC 0	123	140	70	15	1	0	349
IHC 1+ / HER2-I	45	146	534	83	1	1	810
IHC 2+ low / ISH-	20	50	146	236	6	2	460
IHC 2+ / ISH+	0	2	3	3	0	0	8
IHC 3+	1	1	0	0	0	0	2
Total	189	339	753	337	8	3	1629

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 심사자 종합적 검토의견 참조

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국, 유럽 등 적응증 추가 승인

	신청품목	미국 허가사항	유럽 허가사항
적응증 추가일자	-	2025.01.27	2025.03.31
효능·효과	<p>절제불가능한 또는 전이성 환경에서의 환자의 단일요법</p> <ul style="list-style-type: none"> • 이전에 전이성 환경에서 한 가지 이상의 내분비 요법을 받은 HER2 저발현 (IHC 1+ 또는 IHC 2+/ISH-) 또는 HER2 초저발현(세포막이 염색된 IHC0)유방암 환자의 치료 	<ul style="list-style-type: none"> • adult patients with unresectable or metastatic <ul style="list-style-type: none"> o Hormone receptor (HR)-positive, HER2-low (IHC 1+ or IHC 2+/ISH-) or HER2-ultralow (IHC 0 with membrane staining) breast cancer, as determined by an FDA-approved test, that has progressed on one or more endocrine therapies in the metastatic setting. 	<p>Enhertu as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic</p> <ul style="list-style-type: none"> • hormone receptor (HR)-positive, HER2-low or HER2-ultralow breast cancer who have received at least one endocrine therapy in the metastatic setting and who are not considered suitable for endocrine therapy as the next line of treatment

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국다이어씨산교(주)	허가일	2026.01.19.
제품명	엔허투주100mg(트라스투주맙데룩스테칸)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v6.1
주성분 및 함량	1 바이알(616.97 밀리그램) 트라스투주맙데룩스테칸 107 밀리그램		
효능·효과	<p>1. 이전에 한 가지 이상의 항 HER2 기반의 요법을 투여 받은 절제 불가능한 또는 전이성 HER2 양성 유방암 환자의 치료</p> <p>2. 절제불가능한 또는 전이성 환경에서의 환자의 단일요법</p> <ul style="list-style-type: none"> • 이전에 전이성 환경에서 한 가지 이상의 내분비 요법을 받은 HER2 저발현 (IHC 1+ 또는 IHC 2+/ISH-) 또는 HER2 초저발현(세포막이 염색된 IHC0)유방암 환자의 치료 • 이전에 전이성 환경에서 전신 요법을 받았거나 보조 화학요법(adjuvant chemotherapy)을 받는 도중 또는 완료 후 6개월 이내에 재발한 절제 불가능한 또는 전이성 HER2 저발현 (IHC 1+ 또는 IHC 2+/ISH-) 유방암 환자의 치료. 호르몬 수용체 양성(HR+) 유방암 환자는 내분비 요법을 추가로 받았거나 내분비 요법에 부적합해야 한다. <p>3. 종양에 활성화된 HER2(ERBB2)돌연변이가 있고 이전에 백금 기반 화학요법을 포함한 전신 요법을 받은 절제 불가능한 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료</p> <p>이 약의 유효성은 반응을 및 반응기간에 근거하였으며 이 약의 유효성을 치료적 확증시험에서 입증한 자료는 없다.</p> <p>4. 이전에 항 HER2 치료를 포함하여 두 개 이상의 요법을 투여 받은 국소 진행성 또는 전이성 HER2 양성 위 또는 위식도접합부 선암종의 치료</p>		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		

- 간질성 폐질환/폐염증 - 발열성 중성구 감소증을 포함한 중성구 감소증	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동	- 첨부문서(안) - 환자용 사용설명서 - 전문가용 설명자료
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 좌심실 기능부전 - 배태아 독성	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동	- 첨부문서(안) - 환자용 사용설명서 - 전문가용 설명자료
3. 중요한 부족정보		
- 중증 간장애 환자에 대한 투여	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동	- 첨부문서(안)
- 장기 안전성	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동	-

* 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)