

의약품 품목변경허가 보고서

접수일자		2026.03.06.		접수번호		20260048710	
변경신청사항		효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항, 허가조건					
신청인 (회사명)		한국다이어찌산교(주)					
제 품 명		엔허투주100mg(트라스투주맙데루스테칸)					
주성분명 (원료의약품등록 번호)		트라스투주맙데루스테칸					
제조/수입 품목		☐ 제조 ☒ 수입		전문/일반		☒ 전문 ☐ 일반	
제형/함량		제형 : 용액용동결건조분말주사제 함량 : 1바이알 (616.97 밀리그램) 중 트라스투주맙데루스테칸 107 밀리그램					
기 허가 사항	허가일자	2022.09.19					
	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 유방암 환자 선정 IHC 1+ 이거나 IHC 2+/ISH- 종양 상태를 기준으로, 절제 불가능한 또는 전이성 HER2 저발현 유방암 치료를 위해 환자를 선정한다. 절제 불가능한 또는 전이성 비소세포폐암 환자 선정 활성화된 HER2(ERBB2) 돌연변이 여부를 기준으로, 절제 불가능한 또는 전이성 비소세포폐암 치료를 위해 환자를 선정한다.					

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

전처치

이 약은 지연성 오심 그리고/또는 구토를 유발한다(사용상의 주의사항의 '4. 이상사례' 참조). 오심 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 덱사메타손 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.

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.

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. 이상 사례에 따른 용량 조절

이상사례	중증도	치료 용량 조절
간질성 폐질환 (ILD)/폐염증	증상이 없는 간질성 폐질환/폐염증(1등급)	0등급으로 회복될 때까지 투여 중단 후, • 발생일로부터 28일 이내에 회복된 경우, 용량 유지 • 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)
	증상이 있는 간질성 폐질환/폐염증(2등급 이상)	• 영구적 투여 중단

		폐질환/폐염증(2등급 이상)	• 간질성 폐질환/폐염증이 의심되는 즉시 코르티코스테로이드 치료를 시작(5. 일반적 주의 참조)
		3 등급 ($1.0-0.5 \times 10^9/L$ 미만)	• 2등급 이하로 회복될 때까지 투여 중단, 그 다음 같은 용량으로 투여
		4등급($0.5 \times 10^9/L$ 미만)	• 2등급 이하로 회복될 때까지 투여 중단 • 그 다음 한 단계 용량 감소(표 1 참조)
		절대 중성구 수 $1 \times 10^9/L$ 미만이고 체온 $38.3^\circ C$ 초과 또는 1시간 이상 $38^\circ C$ 이상의 체온 지속	• 회복될 때까지 투여 중단 • 그 다음 한 단계 용량 감소(표 1 참조)
		3등급($25 - 50 \times 10^9/L$ 미만)	• 1등급 또는 그 이하로 회복될 때까지 투여 중단, 그 다음 같은 용량으로 투여
		4등급($25 \times 10^9/L$ 미만)	• 1등급 또는 그 이하로 회복될 때까지 투여 중단 • 한 단계 용량 감소(표 1 참조)
		LVEF가 45% 초과 이고 투여 전 수치 에서 10~20% 절대 치 감소한 경우	• 투여 지속
		LVEF 40~45%	투여 전 수치에서 10% 미만 절대치 감 소한 경우
		투여 전 수치에서 10~20% 절대 치 감소 한 경우	• 투여 중단 • 3주 이내에 LVEF 평가 반복 • LVEF가 투여 전 수치에서 10% 이내로 회복되지 않으면, 영구적인 투여 중단 • LVEF가 투여 전 수치에서 10% 이내로 회복되 면, 동일 용량으로 투여 개시
		LVEF가 40% 미만 또는 투여 전 수치 에서 20% 초과 절 대치 감소한 경우	• 투여 중단 • 3주 이내에 LVEF 평가 반복 • LVEF가 40% 미만 또는 투여 전 수치에서 20% 초과의 절대치 감소가 확인되면, 영구적인 투여 중 단
		증상이 있는 율혈성 심부전	• 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 $\leq$ ULN이면서 모든 AST $>$ ULN, 또는 총 빌리루빈 $> 1.5 \times$ ULN이면서 모든 AST) 간장애 환자에게는 용량 조절이 필요하지 않다. 중등도(총 빌리루빈 $> 1.5 \sim 3 \times$ ULN이면서 모든 AST) 간장애 환자의 용량 조절에 대해 권고하기에 데이터가 충분하지 않다. 중증(총 빌리루빈 $> 3 \sim 10 \times$ ULN이면서 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.		
변경 허가 사항	변경허가일자	2026.04.30.		
	효능·효과	불임 참조		
	용법·용량	불임 참조		
	사용상의 주의사항	불임 참조		
	허가조건	불임 참조		
국외 허가현황		[최초 허가] 미국(FDA) : 2019.12.20., 유럽(EMA) : 2021.1.18. [유방암 1차 추가] 미국(FDA) : 2025.12.15. [위암 2차 추가] 미국(FDA) : 2021.01.15., 유럽(EMA) : 2022.12.12.		
허가부서		바이오의약품허가과	허가담당자	방재석 심사원, 도희정 연구관, 박현정 과장
심사부서		(안유) 유전자제조합의약품과 (위해성관리계획) 바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유) 전설희 주무관, 권오석 연구관, 김호정 과장 (위해성관리계획) 안새롬 심사원,

			천세경 사무관, 안광수 과장
GMP* 평가부서	해당없음	GMP 담당자	해당없음

* 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. 절제 불가능한 또는 전이성 유방암

- 1) 절제 불가능한 또는 전이성 HER2 양성(IHC3+ 또는 ISH+) 유방암 환자에서의 1차 치료로서 퍼투주맙과의 병용요법
- 2) 이전에 한 가지 이상의 항 HER2 기반의 요법을 투여 받은 절제 불가능한 또는 전이성 HER2 양성(IHC3+ 또는 ISH+) 유방암 환자의 치료
- 3) 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.

2. 절제 불가능한 또는 전이성 비소세포폐암

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.

3. 국소 진행성 또는 전이성 위암

이전에 트라스투주맙 기반의 요법을 투여 받은 국소 진행성 또는 전이성 HER2 양성 위 또는 위식도접합부 선암종의 치료

○ 용법·용량

HER2 양성 전이성 유방암 환자 선정

확인된 HER2 양성 상태(IHC 3+ 또는 ISH+)를 기준으로, 절제 불가능한 또는 전이성 HER2 양성 유방암 치료를 위해 이 약 또는 이 약과 퍼투주맙의 병용요법으로 치료할 환자를 선정한다.

전이성 HER2 저발현 또는 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 비소세포폐암 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 덱사메타손 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.

1. 절제 불가능한 또는 전이성 유방암

1) 단독요법

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) 병용요법

퍼투주맙과 병용투여 시 이 약의 권장 용량은 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 매 3주 1회(21일 주기), 주입 간 약 30분 간격을 두고 5.4 mg/kg을 정맥 내 주입하는 것이다.

• 제1주기, 제1일차: 이 약 5.4 mg/kg을 투여한 후 퍼투주맙 840 mg을 별도의 정맥 주입으로 투여한다.

• 후속 주기, 제1일차: 이 약 5.4 mg/kg을 투여한 후 퍼투주맙 420 mg을 별도의 정맥 주입으로 투여한다.

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.

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.

이 약과 퍼투주마의 병용요법

이 약의 보류, 용량 조절 또는 투여 중단은 표 2를 참조한다. 퍼투주마의 용량 조절은 권장되지 않으며 퍼투주마는 단독 투여하지 않는다.

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
간질성 폐질환(ILD)/폐염증	증상이 없는 간질성 폐질환/폐염증(1등급)	0등급으로 회복될 때까지 투여 중단 후, - 발생일로부터 28일 이내에 회복된 경우, 용량 유지 - 발생일로부터 28일이 지난 후 해결된 경우, 한 단계 용량 감소(표1 참조) - 간질성 폐질환/폐염증이 의심되는 즉시 코르티코스테로이드 치료를 고려(5. 일반적 주의 참조)
	증상이 있는 간질성 폐질환/폐염증(2등급이상)	- 영구적 투여 중단 - 간질성 폐질환/폐염증이 의심되는 즉시 코르티코스테로이드 치료를 시작(5. 일반적 주의 참조)
중성구 감소증	3등급($1.0-0.5 \times 10^9/L$ 미만)	2등급 이하로 회복될 때까지 투여 중단, 그 다음 같은 용량으로 투여.
	4등급($0.5 \times 10^9/L$ 미만)	2등급 이하로 회복될 때까지 투여 중단 - 그 다음 한 단계 용량 감소(표1 참조)
발열성 중성구 감소증	절대 중성구 수 $1 \times 10^9/L$ 미만이고 체온 $38.3^\circ C$ 초과 또는 1시간 이상 $38^\circ C$ 이상의 체온 지속	- 회복될 때까지 투여 중단 - 그 다음 한 단계 용량 감소(표1 참조)
혈소판 감소증	3등급($25-50 \times 10^9/L$ 미만)	1등급 또는 그 이하로 회복될 때까지 투여 중단, 그 다음 같은 용량으로 투여
	4등급($25 \times 10^9/L$ 미만)	1등급 또는 그 이하로 회복될 때까지 투여 중단 - 한 단계 용량 감소(표1 참조)
좌심실 박출률 감소	LVEF가 45% 초과이고 투여 전 수치에서 10~20% 절대치 감소한 경우	투여 지속
	LVEF 40~45% 투여 전 수치에서 10% 미만 절대치 감소한 경우	- 투여 지속 3주 이내에 LVEF 평가 반복

		투여 전 수치에서 10~20% 절대치 감소한 경우	• 투여 중단 • 3주 이내에 LVEF 평가 반복 • LVEF가 투여 전 수치에서 10% 이내로 회복되지 않으면, 영구적인 투여 중단 • LVEF가 투여 전 수치에서 10% 이내로 회복되면, 동일 용량으로 투여 개시
	LVEF가 40% 미만 또는 투여 전 수치에서 20% 초과 절대치 감소한 경우		• 투여 중단 • 3주 이내에 LVEF 평가 반복 • LVEF가 40% 미만 또는 투여 전 수치에서 20% 초과와 절대치 감소가 확인되면, 영구적인 투여 중단
	증상이 있는 울혈성 심부전		• 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.

간장장애

경증(총 빌리루빈 $\leq$ ULN이면서 모든 AST $>$ ULN, 또는 총 빌리루빈 $> 1 \sim 1.5$ x ULN이면서 모든 AST) 간장장애 환자에게는 용량 조절이 필요하지 않다. 중등도(총 빌리루빈 $> 1.5 \sim 3$ x ULN이면서 모든 AST) 간장장애 환자의 용량 조절에 대해 권고하기에 데이터는 제한적이다. 중증(총 빌리루빈 > 3 x ULN이면서 모든 AST) 간장장애 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(트라스투주맙데룩스테칸)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

단독요법

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 일반적 주의 항에 기술된 통합 안전성 집단(pooled safety population)이 평가되었다(N=3057). 이 약에 대한 노출 기간의 중앙값은 9.9개월(범위: 0.2 ~ 76.0)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 일반적 주의 항에 기술된 통합 안전성 집단이 평가되었다(N=669). 이 약에 대한 노출 기간의 중앙값은 5.8개월(범위: 0.7 ~ 41)이었다.

이 약 5.4 mg/kg과 퍼투주맙의 병용요법

절제 불가능한 또는 전이성 유방암 환자에서 이 약 5.4 mg/kg의 용량과 퍼투주맙을 병용하여 최소 1회 투여 받은 환자들에 대하여 일반적 주의 항에 기술된 통합 안전성 집단이 평가되었다(N=431). 노출 기간의 중앙값은 22개월(범위: 0.3 ~ 44.5)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), DESTINY-Breast07 (n=110), DESTINY-Breast12 (n=504) 및 DESTINY-PanTumor01 (n=20)의 절제 불가능한 또는 전이성 유방암 환자 2355명의 통합 분석에서 평가되었다. 치료 기간의 중앙값은 11.3개월(범위: 0.2 ~ 76.0)이었다.

통합 연구 집단의 특성은 다음과 같았다. 연령의 중앙값은 55.3세(범위: 22 ~ 96)였고, 여성 99.6%, 백인 59.1%, 아시아인 31.7%, 흑인 또는 아프리카계 미국인 2.1%였고, 60.0%는 ECOG 전신수행 상태(ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)가 0이었고, 39.6.7%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(72.9%), 피로(59.2%), 탈모(39.2%), 구토(38.9%), 중성구 감소증(36.3%), 변비(35.5%), 빈혈(33.6%), 설사(31.3%), 아미노 전이 효소 증가(28.4%), 식욕 감소(28.2%), 근골격 통증(26.9%), 혈소판 감소증(21.9%), 상기도 감염(21.7%), 백혈구 감소증(21.1%) 및 복통(20.2%)이었다. 통합 연구에서, 가장 흔한 중대한 이상반응(빈도 $>$ 1%)은 간질성 폐질환(3.3%), 구토(1.2%)이었다. 환자 18명(0.8%)이 사망을 초래하는 이상반응을 나타내었으며, 17명(0.9%)이 간질성 폐질환으로 인해 발생하였고, 1명(0.0%)이 발열성 중성구 감소증으로 인해 발생하였다.

이 약으로 치료한 환자의 33.0%에서 이상반응으로 인한 투여 일시중단이 발생하였다. 투여 일시중단과 관련하여 가장 빈번하게 발생한 이상반응($>$ 2%)은 중성구 감소증(14.1%), 빈혈(4.2%), 피로(4.2%), 상기도 감염(4.1%), 백혈구 감소증(3.5%), 혈소판 감소증(2.9%), 발열(2.1%) 및 간질성 폐질환(2.6%)이었다. 이 약으로 치료한 환자의 21.6%에서 용량 감소가 발생하였다. 용량 감소와 관련하여 가장 빈번하게 발생한 이상반응($>$ 2%)은 피로(6.4%), 구역(5.3%), 중성구 감소증(3.4%)이었다. 이 약으로 치료한 환자의 10.1%에서 이상반응으로 인한 치료 중단이 발생하였다. 영구 중단과 관련된 가장 빈번하게 발생한 이상반응($>$ 2%)은 간질성 폐질환(9.3%)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 카테고리에 따라 기재되었다. 빈도 카테고리는 매우 흔함($\geq$ 1/10), 흔함($\geq$ 1/100 ~ $<$ 1/10), 흔하지 않음($\geq$ 1/1,000 ~ $<$ 1/100), 드물($\geq$ 1/10,000 ~ $<$ 1/1,000), 매우 드물($<$ 1/10,000) 및 알려지지 않음(활용 가능한 데이터로부터 추정이 불가능함)으로 정의된다. 각 빈도 범주 내에서 이상반응은 중증도가 감소하는 순서대로 기재하였다.

표 3: 트라스투주맙데루스테칸 5.4 mg/kg으로 치료한 절제 불가능한 또는 전이성 유방암 환자에서 발생한 이상반응

MedDRA 신체기관계분류(SOC)/ 우선용어 또는 그룹용어	이 약 전이성 유방암 통합 N=2355	
	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)
혈액 및 림프계 장애		

중성구 감소증 ^a	매우 흔함	36.3	18.9
빈혈 ^b	매우 흔함	33.6	8.6
혈소판 감소증 ^d	매우 흔함	21.9	4.2
백혈구 감소증 ^c	매우 흔함	21.1	6.2
림프구 감소증 ^e	매우 흔함	10.2	4.6
발열성 중성구 감소증	흔하지 않음	0.9	0.8
각종 눈 장애			
눈 건조	흔함	5.9	0.1
시야 흐림 ^f	흔함	4.7	0
각종 위장관 장애			
구역	매우 흔함	72.9	5.1
구토	매우 흔함	38.9	2.3
변비	매우 흔함	35.5	0.5
설사	매우 흔함	31.3	2.1
복통 ^g	매우 흔함	20.2	0.7
구내염 ^h	매우 흔함	14.9	0.6
소화 불량	매우 흔함	11.7	0
복부 팽창	흔함	3.7	0
고창	흔함	2.1	0
위염	흔함	1.9	0.1
전신 장애 및 투여부위 병태			
피로 ⁱ	매우 흔함	59.2	8.1
발열	매우 흔함	14.1	0.3
간담도 장애			
아미노 전이 효소 증가 ^j	매우 흔함	28.4	3.9
감염 및 기생충 감염			
상기도 감염 ^k	매우 흔함	21.7	0.3
손상, 중독 및 시술 합병증			
주입 관련 반응 ^l	흔함	1.1	0
임상 검사			
체중 감소	매우 흔함	12.6	0.5
혈액 알칼리 인산 분해 효소 증가	흔함	8.4	0.4
혈액 빌리루빈 증가 ^m	흔함	7.9	0.7
혈액 크레아티닌 증가	흔함	2.4	0.3
대사 및 영양 장애			
식욕 감소	매우 흔함	28.2	1.4
저칼륨혈증 ⁿ	매우 흔함	11.0	3.3

탈수	흔함	2.1	0.3
근골격 및 결합 조직 장애			
근골격 통증 ^o	매우 흔함	26.9	0.8
각종 신경계 장애			
두통 ^p	매우 흔함	19.7	0.4
어지러움	흔함	9.8	0.3
미각 이상	흔함	8.7	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애			
기침	매우 흔함	16.3	0
간질성 폐질환 ^q	매우 흔함	13.1	0.8
비출혈	매우 흔함	10.0	0
호흡곤란	흔함	9.0	0.6
피부 및 피하 조직 장애			
탈모	매우 흔함	39.2	0.3
발진 ^r	흔함	9.4	0.1
소양증	흔함	4.7	0
피부 과다색소침착 ^s	흔함	3.2	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 용적을 감소 및 적혈구 수 감소의 우선용어를 포함함

^c 그룹용어 백혈구 감소증은 백혈구 감소증, 백혈구 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 반응의 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 통

증, 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, 기관지 확장증, 과민성 폐염증, 폐 침윤, 폐 혼탁, 림프관염, 기질성 폐렴, 폐렴, 세균성 폐렴, 진균성 폐렴, 폐섬유증, 방사선 폐염증, 비정형 폐렴, 기관지염 및 호흡 부전 및 폐 종괴(pulmonary mass). 일부 연구는 판정을 실시하지 않았으며 간질성 폐질환 그룹용어에서 제외되었다. 간질성 폐질환 그룹용어에 대한 T-DXd 5.4 mg/kg 유방암 통합군의 환자 수는 1851명이었다. 5등급으로 판정된 약물과 관련된 간질성 폐질환 사례는 ILD, 폐염증, 호흡 부전, 급성 호흡 부전, 폐섬유증 및 림프관염이었다.

^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

이 약 5.4 mg/kg과 퍼투주맙의 병용요법

퍼투주맙과 병용한 이 약 5.4 mg/kg의 안전성은 DESTINY-Breast07(n=50) 및 DESTINY-Breast09(n=381)의 절제 불가능한 또는 전이성 유방암 환자 431명을 대상으로 한 통합 분석에서 평가되었다. 치료 기간 중앙값은 22개월(범위 0.3 ~ 44.5)이었다.

통합 연구 집단의 특성은 다음과 같았다: 연령의 중앙값은 54세(범위: 24 ~ 85)였고, 여성 100%, 백인 40.1%, 아시아인 47.1%, 흑인 또는 아프리카계 미국인 2.6%였고, 67.5%는 동부 협력 종양학 그룹(ECOG) 전신 수행 상태가 0이었고, 32.5%는 ECOG 전신 수행 상태가 1이었다. 이번 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(74.2%), 설사(64.0%), 피로(53.4%), 중성구 감소증(49%), 탈모(47.8%), 구토(45.7%), 빈혈(40.4%), 아미노 전이 효소 증가(38.7%), 상기도 감염(32.0%), 변비(31.3%), 식욕 감소(31.3%), 백혈구 감소증(29.7%), 체중 감소(28.1%), 저칼륨혈증(26.7%), 혈소판 감소증(25.8%), 근골격 통증(23.0%), 복통(22.3%)이었다. 통합 연구에서, 가장 흔한 중대한 이상반응(빈도 $>1\%$)은 간질성 폐질환(2.3%), 설사(2.1%), 저칼륨혈증(1.9%), 발열성 중성구 감소증(1.6%), 상기도 감염(1.2%) 및 구토(1.2%)였다. 환자 4명(0.9%)이 사망을 초래하는 이상반응을 나타내었으며, 2건(0.5%)이 간질성 폐질환, 1건(0.2%)이 호흡곤란, 1건(0.2%)이 발열성 중성구 감소증으로 인해 발생하였다.

이 약 5.4 mg/kg과 퍼투주맙을 병용하여 치료한 환자의 52.0%에서 이상반응으로 인한 투여 일시중단이 발생하였다. 투여 일시중단과 관련하여 가장 빈번하게 발생한 이상반응($>2\%$)은 중성구 감소증(15.5%), 상기도 감염(12.3%), 빈혈(7.2%), 피로(7.2%), 간질성 폐질환(6.5%), 저칼륨혈증(6.3%), 설사(5.8%), 혈소판 감소증(5.3%), 백혈구 감소증(3.9%), 아미노 전이 효소 증가(3.7%), 기침(2.6%), 혈액 빌리루빈 증가(2.3%), 식욕 감소(2.1%), 발열(2.1%), 구토(2.1%)였다. 이 약 5.4 mg/kg과 퍼투주맙을 병용하여 치료한 환자의 38.1%에서 용량 감소가 발생하였다. 용량 감소와 관련된 가장 빈번한 이상반응($>2\%$)은 피로(11.6%), 중성구 감소증(7.4%), 구역(6.5%), 설사(6.0%), 간질성 폐질환(3.2%), 혈소판 감소증(3.2%), 구토(3.0%), 아미노 전이 효소 증가(2.8%), 체중 감소(2.3%), 발열성 중성구 감소증(2.1%)이었다. 이 약 5.4 mg/kg과 퍼투주맙을 병용하여 치료한 환자의 13.5%에서 이상반응으로 인한 약물의 영구 중단이 발생하였다. 영구 중단과 관련된 가장 빈번하게 발생한 이상반응($>2\%$)은 간질성 폐질환/폐염증(6.0%)이었다.

DESTINY-Breast07 및 DESTINY-Breast09에서 관찰된 흔한 이상반응은 표 4에 요약되어 있다.

표 4. DESTINY-Breast07 및 DESTINY-Breast09에서 트라스투주맙데록스테칸 5.4 mg/kg을 퍼투주맙과 병용하여 치료받은 HER2 양성 환자에서 발생한 흔한 이상반응($\geq 10\%$ 모든 등급 또는 $\geq 2\%$ 3등급 또는 4등급)

이상반응	엔허투주 5.4 mg/kg +퍼투주맙 N= 431		THP* N=382	
	모든 등급 %	3등급 또는 4등급 %	모든 등급 %	3등급 또는 4등급 %
혈액 및 림프계 장애				
중성구 감소증 ^a	49.0	24.8	47.1	34.6
빈혈 ^b	40.4	10.7	46.9	4.2
백혈구 감소증 ^c	29.7	5.1	32.7	18.6
혈소판 감소증 ^d	25.8	7.0	6.0	1.0
림프구 감소증 ^e	12.8	3.9	6.5	1.0
발열성 중성구 감소증	2.6	2.3	3.9	3.9
각종 눈 장애				
눈 건조	10.4	0	6.0	0
각종 위장관 장애				
구역	74.2	4.9	33.8	0.3
설사	64.0	7.4	61.5	5.8
구토	45.7	2.1	18.1	0.5
변비	31.3	0.2	11.8	0
복통 ^f	22.3	0.2	13.4	0
구내염 ^g	17.4	1.2	16.5	1.3
소화 불량	11.8	0	6.0	0
전신 장애 및 투여 부위 병태				
피로 ^h	53.4	7.2	42.1	2.1
발열	15.1	0	17.8	1.0
간담도 장애				
아미노 전이 효소 증가 ⁱ	38.7	5.3	27.7	2.6
감염 및 기생충 감염				

상기도 감염 ^l	32.0	1.6	30.1	0.5
임상 검사				
체중 감소	28.1	2.8	11.3	0.8
혈액 알칼리 인산 분해 효소 증가	11.1	0.2	8.1	0.5
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	31.3	2.1	17.8	0.8
저칼륨혈증 ^k	26.7	13.2	12.0	2.6
근골격 및 결합 조직 장애				
근골격 통증 ^l	23.0	0.9	32.7	0.3
각종 신경계 장애				
두통 ^m	19.0	0.2	13.9	0
어지러움	12.5	0.2	9.9	0
미각 이상	11.8	0	8.6	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
기침	16.0	0.2	13.1	0
간질성 폐질환 ⁿ	12.3	0.2	1.0	0
피부 및 피하 조직 장애				
탈모	47.8	0	52.6	0.5
발진 ^o	16.5	0.5	21.7	0.3
소양증	10.7	0.2	10.5	0.3

* THP = 탁산[도세탁셀또는파클리탁셀], 트라스투주맙및퍼투주맙

^a 중성구 감소증, 중성구 수 감소를 포함함

^b 빈혈, 적혈구 용적률 감소, 헤모글로빈 감소, 적혈구 수 감소의 우선용어를 포함함

^c 백혈구 감소증, 백혈구 수 감소를 포함함

^d 혈소판 수 감소, 혈소판 감소증을 포함함

^e 림프구 수 감소, 림프구 감소증을 포함함

^f 복부불편감, 복통, 하복부 통증, 상복부 통증, 위장관 통증을 포함함

^g 아프타성 궤양, 입 궤양 형성, 구강 점막 발진 및 구내염을 포함함

^h 무력증, 피로, 기면(lethargy), 병감(권태)을 포함함

ⁱ 알라닌 아미노 전이 효소 증가, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, 감마-글루타밀 전이 효소 증가, 간기능 이상, 고아미노 전달 효소 혈증, 간기능 시험 증가, 아미노 전이 효소 증가를 포함함

^j 인플루엔자, 인플루엔자 유사 질병, 후두염, 비인두염, 인두염, 비염, 부비동염, 상기도 감염을 포함함

^k 혈액 칼륨 감소, 저칼륨혈증을 포함함

^l 등허리 통증, 골 통증, 근육 연축, 근골격성 흉부 통증, 근골격 통증, 근육통, 경부 통증, 사지 통증을 포함함

^m 두통, 편두통을 포함함

ⁿ 간질성 폐질환(그룹용어)은 만성 폐색성 폐 질환(n=1), 간질성 폐질환(n=23), 폐렴(n=3), 폐염증(n=22)의 우선용어를 포함함 이러한 사례는 ILD로 판정되었고 이 약의 사용과 관련이 있었다.

^o 발진, 반상발진, 반상-구진발진, 소양성발진, 농포성발진을 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 $\geq$ 20%)은 오심(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 감소증(3.0%), 오심(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 폐질환/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 폐질환/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 ~ $<$ 1/10), 흔하지 않음($\geq$ 1/1,000 ~ $<$ 1/100), 드묾($\geq$ 1/10,000 ~ $<$ 1/1,000), 매우 드묾($<$ 1/10,000) 및 알려지지 않음(활용 가능한 데이터로부터 추정이 불가능함)으로 정의된다. 각 빈도 범주 내에서 이상반응은 중증도가 감소하는 순서대로 기재하였다.

표 5: 트라스투주맙데록스टे칸 5.4 mg/kg으로 치료한 DESTINY-Lung02의 절제 불가능한 또는 전이성 비소세포폐암 환자에서 발생한 이상반응

MedDRA 신체기관계분류(SOC)/ 우선 용어 또는 그룹용어	이 약 N=101
------------------------------------	--------------

	빈도	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
각종 위장관 장애			
오심	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
각종 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)

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

^b그룹용어 백혈구 감소증은 백혈구 감소증 및 백혈구 수 감소의 우선용어를 포함함

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

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

^e그룹용어 구내염은 구내염 및 입 궤양 형성의 우선용어를 포함함

^f그룹용어 복통은 복부 불편감, 복통 및 상복부 통증의 우선용어를 포함함

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

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

ⁱ그룹용어 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

^j그룹용어 두통은 두통 및 편두통의 우선용어를 포함함

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

^l그룹용어 발진은 발진 및 반상-구진 발진의 우선용어를 포함함

3) 국소 진행성 또는 전이성 위암

① 안전성 프로파일 요약

이 약 6.4 mg/kg의 안전성은 DESTINY-Gastric01 (n=125), DESTINY-Gastric02 (N=79), DESTINY-Gastric04 (N=244), DESTINY-Gastric06 (N=73) 및 DS8201-A-J101 (위암 코호트, N=25)의 국소 진행성 또는 전이성 HER2 양성 위 또는 위식도접합부 선암종 환자 546명에 대한 통합 분석으로 평가하였다. 치료 기간의 중앙값은 4.7개월(범위: 0.4-30.3)이었다.

통합 연구 집단 특성은 다음과 같았다: 연령의 중앙값은 63.8세(범위 20-84), 남성 75.6%, 아시아인 60.1%, 그리고 42.7%는 ECOG 전신수행 상태(ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)가 0이었고, 57.1%는 ECOG PS가 1 이었다. 연구에서 스테로이드 치료를 필요로 하는 간질성 폐질환/폐염증 병력 또는 스크리닝 시 간질성 폐질환/폐염증이 있는 환자와 임상적으로 유의한 심장 질환 이력이 있는 환자는 제외하였다.

통합 연구에서, 이 약 6.4 mg/kg으로 치료한 환자에서 발생한 가장 흔한 이상반응(빈도≥20%)는 구역(57.1%), 피로(54.4%), 빈혈(53.7%), 중성구 감소증(51.6%), 식욕 감소(46.2%), 백혈구 감소증(35.5%), 혈소판 감소증(35.5%), 설사(31.5%), 구토(30.6%), 아미노 전이 효소 증가(27.1%), 변비(26.0%), 및 탈모(21.1%)이었다. 가장 흔한 중대한 이상반응(빈도>1%)은 폐렴(4.4%), 식욕 감소(3.7%), 빈혈(3.5%), 간질성 폐질환(2.7%), 구토(2.6%), 혈소판 감소증(1.8%), 복통(1.6%), 발열성 중성구 감소증(1.5%), 구역(1.5%), 피로(1.5%) 및 발열(1.3%)이었다. 환자 6명(1.1%)이 사망을 초래하는 이상반응을 나타내었으며, 3명(0.5%)이 폐렴으로 인해 발생하였고, 2명(0.4%)이 간질성 폐질환으로 인해 발생하였고, 1명(0.2%)이 호흡 곤란으로 인해 발생하였다.

이 약 6.4 mg/kg으로 치료한 환자의 41.9%에서 이상반응으로 인한 투여 일시중단이 발생하였다. 투여 일시중단과 관련하여 가장 빈번하게 발생한 이상반응(>2%)은 중성구 감소증(14.7%), 빈혈(9.9%), 피로(6.2%), 간질성 폐질환(4.6%), 백혈구 감소증(4.6%), 식욕 감소(3.8%), 폐렴(3.5%), 혈소판 감소증(3.1%) 이었다. 이 약으로 치료한 환자의 28.2%에서 용량 감소가 발생하였다. 용량 감소와 관련된 가장 빈번하게 발생한 이상반응(>2%)은 중성구 감소증(7.7%), 구역(6.0%), 피로(5.7%), 식욕 감소(4.9%) 및 혈소판 감소증(4.2%) 이었다. 이 약으로 치료한 환자의 9.7%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 위식도 접합부 선암증 환자 546명에게서 나타난 이상반응은 아래 표 6에 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($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$), 드묾($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$), 매우 드묾($< 1/10,000$) 및 알려지지 않음(활용 가능한 데이터로부터 추정이 불가능함)으로 정의된다. 각 빈도 범주 내에서 이상반응은 중증도가 감소하는 순서대로 기재하였다.

표 6. 이 약 6.4 mg/kg으로 치료한 국소 진행성 또는 전이성 HER2 양성 위 또는 위식도접합부 선암증 환자에서 발생한 이상반응

MedDRA 신체기관계분류(SOC)/우선용어 또는 그룹용어	이 약 HER2 양성 위암 통합* N=546		
	빈도	모든 등급 ^a (%)	3-4등급 ^a (%)
혈액 및 림프계 장애			
빈혈 ^b	매우 흔함	53.7	26.6
중성구 감소증 ^c	매우 흔함	51.6	31.9
혈소판 감소증 ^d	매우 흔함	35.5	11.5
백혈구 감소증 ^e	매우 흔함	35.5	12.6
림프구 감소증 ^f	매우 흔함	14.5	5.9
발열성 중성구 감소증	흔함	3.1	3.1
각종 위장관 장애			
구역	매우 흔함	57.1	6.0
설사	매우 흔함	31.5	1.6
구토	매우 흔함	30.6	2.6
변비	매우 흔함	26.0	0
복통 ^g	매우 흔함	18.3	2.2
구내염 ^h	흔함	7.1	0.5
전신 장애 및 투여부위 병태			
피로 ⁱ	매우 흔함	54.4	8.8
발열	매우 흔함	16.7	0
말초 부종	흔함	8.8	0
간담도 장애			
아미노 전이 효소 증가 ^j	매우 흔함	27.1	3.5
감염 및 기생충 감염			
상기도 감염 ^k	흔함	9.7	0.4
폐렴	흔함	9.3	3.5
손상, 중독 및 시술 합병증			
주입 관련 반응 ^l	흔하지 않음	0.4	0
임상 검사			
혈액 알칼리 인산 분해 효소 증가	매우 흔함	10.1	1.1

혈액 빌리루빈 증가 ^m	흔함	8.6	0.9
대사 및 영양 장애			
식욕 감소	매우 흔함	46.2	6.6
저칼륨 혈증 ⁿ	매우 흔함	15.8	6.2
탈수	흔함	2.6	0.7
호흡기, 흉곽 및 종격 장애			
간질성 폐질환 ^o	매우 흔함	11.7	0.7
기침	흔함	9.0	0.4
호흡곤란	흔함	4.9	0.4
비출혈	흔함	3.7	0
피부 및 피하조직 장애			
탈모	매우 흔함	21.1	0
소양증	흔함	4.6	0
발진 ^p	흔함	4.2	0.2

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

PT = 우선용어(preferred term)

* 자료 마감일: 2019년 8월 1일(J101), 2020년 6월 3일(DESTINY-Gastric01), 2021년 11월 8일(DESTINY-Gastric02), 2024년 10월 24일(DESTINY-Gastric04), 2024년 2월 28일(DESTINY-Gastric06)

^a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

^b 그룹용어 빈혈은 빈혈, 헤모글로빈 감소 및 적혈구 수 감소의 우선용어를 포함함

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

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

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

^f 그룹용어 림프구 감소증은 림프구 감소증, 림프구 수 감소의 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 형성의 우선용어를 포함함

ⁱ 그룹용어 피로는 피로, 무력증, 병감(권태) 및 기면의 우선용어를 포함함

^j 그룹용어 아미노 전이 효소 증가는 아미노 전이 효소 증가, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, 알라닌 아미노 전이 효소 증가, 감마-글루타밀 전이 효소 증가, 간 기능 시험 이상, 간 기능 이상 및 고아미노 전달 효소 혈증의 우선용어를 포함함

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

^l 주입 관련 반응의 우선 용어의 사례를 포함함

^m 그룹용어 혈액 빌리루빈 증가는 혈액 빌리루빈 증가, 고빌리루빈 혈증 및 결합 빌리루빈 증가의 우선용어를 포함함

ⁿ 그룹용어 저칼륨 혈증은 저칼륨 혈증 및 혈액 칼륨 감소의 우선용어를 포함함

^o 간질성 폐질환은 약물과 관련된 간질성 폐질환으로 판정된 다음의 사례를 포함함; 폐포염, 폐염증, 간질성 폐질환, 폐렴 및 폐 독성.

^p 그룹용어 발진은 발진, 반상-구진 발진, 구진성 발진 및 소양성 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 또는 이 약 5.4 mg/kg과 퍼투주맙의 병용투여 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).

단독요법

여러 종양 유형에 대한 임상 연구에서 이 약 5.4 mg/kg을 투여 받은 환자(N=2553)의 12.4%에서 독립된 검토에 의해 판정된 간질성 폐질환이 발생하였다. 첫 번째 발생까지의 시간의 중앙값은 5.5개월이었다(범위: 0.9 ~ 40.2). 대부분의 간질성 폐질환 사례는 1등급(2.9%) 및 2등급(7.9%)이었다. 3등급 사례는 환자의 0.7%에서 발생하였고, 4등급 사례는 발생하지 않았다. 5등급 사례는 환자의 0.9%에서 발생하였다.

여러 종양 유형에 대한 임상 연구에서 이 약 6.4 mg/kg을 투여 받은 환자(N=1133)의 15.0%에서 독립된 검토에 의해 판정된 간질성 폐질환이 발생하였다. 첫 번째 발생까지의 시간의 중앙값은 4.1개월이었다(범위: -0.5 ~ 21.0). 대부분의 간질성 폐질환 사례는 1등급(3.9%) 및 2등급(8.5%)이었다. 3등급 사례는 1.0%에서 발생하였고, 4등급 사례는 환자의 0.1%에서 발생하였다. 5등급 사례는 환자의 1.6%에서 발생하였다. 기존에 간질성 폐질환이 있었던 한 명의 환자는 이 약 투여 후 악화되어 5등급 간질성 폐질환이 되었다.

이 약 5.4 mg/kg과 퍼투주맙의 병용요법

이 약 5.4 mg/kg과 퍼투주맙을 병용하여 투여 받은 환자(N=431)의 12.3%에서 간질성 폐질환이 발생하였다. 첫 번째 발생까지의 시간의 중앙값은 8.0개월이었다(범위: 0.6 ~ 33.8). 간질성 폐질환 사례는 1등급(3.9%), 2등급(7.7%) 및 3등급(0.2%)이었다. 4등급 사례는 발생하지 않았다. 5등급 사례는 환자의

0.5%에서 발생하였다.

2) 중성구 감소증

이 약 또는 이 약 5.4 mg/kg과 퍼투주맙 병용의 임상 연구에서 발열성 중성구 감소증을 포함한 중성구 감소증 사례가 보고되었다. 이 약의 투여를 시작하기 전 및 각 용량을 투여하기 전, 임상적으로 지시한대로 전체 혈구 수를 모니터링해야 한다. 중성구 감소증의 중증도에 따라, 이 약의 투여 일시중단 또는 용량 감소가 요구될 수 있다(용법·용량 참조).

단독요법

여러 종양 유형에 대한 임상 연구에서 이 약 5.4 mg/kg을 투여 받은 환자(N=3057)의 35.9%에서 중성구 감소증이 보고되었고, 18.5%는 3등급 또는 4등급을 나타내었다. 발현 시간의 중앙값은 43일(범위: 0일 ~ 51.5개월)이었고, 첫 번째 사례의 기간의 중앙값은 21일(범위: 1일 ~ 30.8개월)이었다. 발열성 중성구 감소증은 환자의 0.9%에서 보고되었다(용법·용량 참조).

여러 종양 유형에 대한 임상 연구에서 이 약 6.4 mg/kg을 투여 받은 환자(N=1133)의 45.9%에서 중성구 감소증이 보고되었고, 28.4%는 3등급 또는 4등급을 나타내었다. 발현 시간의 중앙값은 16일(범위: 1일 ~ 24.8개월)이었고, 첫 번째 사례의 기간의 중앙값은 9일(범위: 1일 ~ 17.2개월)이었다. 발열성 중성구 감소증은 환자의 2.6%에서 보고되었다(용법·용량 참조).

이 약 5.4 mg/kg과 퍼투주맙의 병용요법

이 약 5.4 mg/kg과 퍼투주맙을 병용하여 투여 받은 환자(N=431)의 49%에서 중성구 감소증이 발생하였다. 첫 번째 발생까지의 시간의 중앙값은 42일(범위: 1일 ~ 36.8개월)이었고 첫 번째 사례의 기간의 중앙값은 20일(범위: 1일 ~ 27.6개월)이었다. 중성구 감소증 사례는 1등급(6.3%) 및 2등급(17.9%)이었다. 3등급 사례는 환자의 (19.3%)에서 발생하였고, 4등급 사례는 (5.6%)에서 발생하였다. 발열성 중성구 감소증은 환자의 2.6%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).

단독요법

여러 종양 유형에 대한 임상 연구에서 이 약 5.4 mg/kg을 투여 받은 환자(N=3057) 중 181명(5.9%)에서 LVEF 감소가 보고되었다.

여러 종양 유형에 대한 임상 연구에서 이 약 6.4 mg/kg을 투여 받은 환자(N=1133) 중 23명(2.0%)에서 LVEF 감소가 보고되었다.

이 약 5.4 mg/kg과 퍼투주맙의 병용요법

이 약 5.4 mg/kg과 퍼투주맙을 병용하여 투여 받은 환자(N=431) 46명(10.7%)에서 LVEF 감소가 발생하였다.

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. 임산부의 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 잠재

적인 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. 트라스투주맙데루스테칸 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

단독요법

여러 종양 유형에 대한 임상 연구에서 이 약 5.4 mg/kg을 투여 받은 환자 3057명 중 27.1%는 65세 이상, 5.8%는 75세 이상이었다. 관찰된 3등급, 4등급 이상반응의 발생률은 65세 이상 환자에서 47.7%, 젊은 환자에서 43.8%였다.

여러 종양 유형에 대한 임상 연구에서 이 약 6.4 mg/kg을 투여 받은 환자 1133명 중 39.6%는 65세 이상, 7.9%는 75세 이상이었다. 관찰된 3등급, 4등급 이상반응의 발생률은 젊은 환자(59.5%) 및 65세 이상 환자(60.4%)에서 유사하였다.

이 약 5.4 mg/kg과 퍼투주맙의 병용요법

이 약 5.4 mg/kg과 퍼투주맙을 병용하여 투여 받은 환자(N=431) 중 17.4%는 65세 이상이었고 3%는 75세 이상이었다. 관찰된 3등급, 4등급 이상반응의 발생률은 65세 이상 환자에서 48.0%, 젊은 환자에서 54.2%였다.

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 제공해

야 한다.

11. 적용상의 주의

투약 오류를 예방하기 위해, 조제 및 투여 중인 약품이 이 약(트라스투주맙데록스테칸)이며, 트라스투주맙 또는 트라스투주맙염탄신이 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 평형을 이루는 것을 권장한다.
- 폴리에틸렌 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% 덱스트로스 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 면역글로불린G1(IgG1)이다. 항체 약물 복합체는 혈장에서 안정적이다. 종양 세포의 HER2에 결합 후 트라스투주맙데록스테칸은 내재화되어, 종양 세포에서 과다발현되는 리소좀 효소에 의해 세포 내 링커 절단이 진행된다. 약물 방출 즉시, 세포막을 투과할 수 있는 토포이소머라아제 I 억제제는 DNA 손상과 세포 사멸을 유발한다. Exatecan 파생물인 토포이소

머라아제 I 억제제는 이리노테칸의 활성 대사체인 SN38보다 약 10배 더 강력하다.

(2) 약리학적 효과

트라스투주맙데루스테칸의 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 트라스투주맙데루스테칸의 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

트라스투주맙데루스테칸은 리소좀 효소에 의한 세포 내 절단이 진행되어 활성 토포이소머라아제 I 억제제를 방출하게 된다. 인간화된 HER2 면역글로불린G1 단일클론항체는 내인성 면역글로불린(IgG)와 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 트라스투주맙데루스테칸의 정맥 투여 후 집단 약동학 분석에 따르면, 트라스투주맙데루스테칸의 제거율은 0.4 L/일, 토포이소머라아제 I 억제제의 제거율은 18.4 L/h로 추정되었다. 트라스투주맙데루스테칸의 소실 반감기(t1/2) 중앙값은 5.4-5.7일이었고, 방출된 토포이소머라아제 I 억제제의 겉보기 t1/2 중앙값은 약 5.4-6.1일이었다. 국소 진행성 또는 전이성 위 또는 위식도접합부 선암종 환자에서, 트라스투주맙 데루스테칸 청소율은 전이성 HER2 양성 유방암 환자에 비해 약 20% 더 높았다.

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 트라스투주맙데루스테칸의 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. 트라스투주맙 데루스테칸 (6.4 mg/kg)을 원숭이에게 단회 정맥 투여한 후, 소변 및 대변에서 미변화 토포이소머라아제 I 억제제가 가장 많이 발견되었다.

(4) 선형성/비-선형성

정맥 투여 시 트라스투주맙데루스테칸 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 트라스투주맙데루스테칸 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. 시험관 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 Cmax(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-Breast09

이 약과 퍼투주맙 병용요법의 유효성 및 안전성은 3상, 무작위 배정, 3개군, 다기관, 글로벌 연구인 DESTINY-Breast09에서 평가되었다. 이 연구는 중앙 실험실에서 PATHWAY/VENTANA 항 HER2/neu(4B5) 및 VENTANA HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail로 측정된 HER2 양성(ISH 3+ 또는 ISH+) 진행성 또는 전이성 유방암 성인 환자 1157명을 등록하였다.

이 연구는 진행성 또는 전이성 유방암에 대해 이전에 화학요법 또는 HER2 표적 요법을 받은 적이 없

는 절제 불가능한 또는 전이성 HER2 양성 유방암이 있는 성인 환자를 포함하였다. 환자는 (a) 신생(de novo) 전이성 유방암 질환이 있거나 (b) 진행성 또는 전이성 질병을 진단받기 6개월 전에 선행 또는 보조 화학요법 및/또는 HER2 표적 요법을 완료한 경우 적합하였다. 진행성 또는 전이성 유방암에 대해 단회의 이전 내분비 요법은 허용되었다. 이 연구는 스테로이드 치료를 필요로 하는 간질성 폐질환/폐염증 병력 또는 스크리닝 시 간질성 폐질환/폐염증이 있는 환자, 증상이 있는 뇌전이가 있는 환자 또는 ECOG 전신 수행 상태가 >1인 환자, 임상적으로 유의한 심장 질환 병력이 있는 환자를 제외하였다.

환자들은 이 약 5.4 mg/kg 단독요법(N=387), 이 약 5.4 mg/kg + 퍼투주맙(N=383) 또는 THP(탁산 [도세탁셀 또는 파클리탁셀], 트라스투주맙 및 퍼투주맙)(N=387) 매 3주 정맥(IV) 점적주입에 1:1:1로 무작위 배정되었다. 이 약 + 퍼투주맙 또는 THP를 투여받았고 HR 양성 종양이 있는 환자(N=416)는 이 약을 6주기 동안 투여한 후 또는 THP군의 경우 탁산을 중단한 후, 동시적 내분비 요법을 받는 것이 허용되었다. 이는 각각 이 약 + 퍼투주맙 병용군의 HR 양성 종양 환자 중 13.5%(n=28)와 THP군 환자의 38.3%(n=80)에서 발생하였다.

1차 유효성 평가 변수는 RECIST v1.1에 기초하여 눈가림된 독립 중앙 검토(BICR)를 통해 평가된 무진행 생존(PFS)이었다.

전체 생존(OS)은 주요 2차 평가변수였다. 시험자 평가에 기초한 PFS, 확인된 객관적 반응률(ORR) 및 반응 기간(DOR)은 2차 평가변수였다.

전체 집단에서 인구통계 및 베이스라인 질병 특성은 치료군 간에 유사하였다. 1157명의 무작위 배정된 환자 중 연령의 중앙값은 54세(범위: 20 ~ 88)였고, <65세 82%, 여성 100%, 아시아인 50%, 백인 37.2%, 흑인 또는 아프리카계 미국인 2.6%였고, 나머지는 다른 인종이었거나 인종이 알려지지 않았다. 신생(de novo) 질환 환자의 비율은 52.2%였고 재발성 질환 환자의 비율은 47.8%였다. HR 양성 종양 환자의 비율은 53.2%, HR 음성 종양 환자의 비율은 46.8%, PIK3CA 돌연변이 환자의 비율은 30.9%였다.

PFS에 대해 사전에 명시된 중간 분석에서, 연구는 THP에 비해 이 약과 퍼투주맙 병용에 무작위 배정된 환자에서 BICR에 의한 PFS가 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있게 개선되었음을 입증하였다. PFS 분석 시점에 병용군 환자의 15.1%와 THP군 환자의 17.6%가 사망하였다. 전체 생존(OS)은 성숙하지 않았다.

THP와 비교한 이 약과 퍼투주맙 병용요법의 유효성 결과는 표 7에 요약되어 있다.

표 7: DESTINY-Breast09의 유효성 결과

유효성 평가변수	이 약 5.4 mg/kg + 퍼 투 주 맙 * N=383	THP [§] N=387
BICR에 의한 무진행 생존(PFS)		
사례 수(%)	118(30.8)	172(44.4)
중앙값, 개월(95% CI)	40.7(36.5, NE)	26.9(21.8, NE)
위험비(HR)(95% CI)	0.56(0.44, 0.71)	
p-value ^{† ¶}	< 0.00001	
전체 생존(OS)		
사례 수(%)	58(15.1)	68(17.6)

유효성 평가변수	이 약 5.4 mg/kg + 퍼 투 주 막 * N=383	THP [§] N=387
중앙값, 개월(95% CI)	NE	NE
위험비(HR)(95% CI)	0.84(0.59, 1.19)	
BICR에 의한 확정 객관적 반응률(ORR)		
n(%)	326(85.1)	304(78.6)
95% CI	(81.2, 88.5)	(74.1, 82.5)
완전 반응(CR) n(%)	58(15.1)	33(8.5)
부분 반응(PR) n(%)	268(70.0)	271(70.0)
반응 기간(DOR)		
중앙값, 개월(95% CI)	39.2(35.1, NE)	26.4(22.3, NE)

CI = 신뢰구간(confidence interval); NR = 도달하지 않음(not reached); NE = 추정 불가능(not estimable)

[§] THP = 탁산[도세탁셀 또는 파클리탁셀], 트라스투주막 및 퍼투주막

* 질병 진행 전 독성으로 인해 이 약을 중단한 환자는 트라스투주막으로 연구 치료를 계속 받을 수 있었다. 이는 이 약과 퍼투주막 병용군 환자의 8.7%에서 발생하였다.

[¶] 이 자료 마감 시점(2025년 2월 26일)에 THP 대비 이 약과 퍼투주막의 병용은 우월성에 대한 중간 분석 기준(P-value <0.00043)을 이미 충족하였다. 최종 PFS 분석이 모든 치료군 전반에서 사전 정의된 PFS 사례 수가 발생한 후에 계획되어 있어, 이 약 + 위약은 최종 PFS 분석 시점까지 눈가림 상태를 유지하였다.

[†] p-value은 Stratified log-rank 검정을 사용하여 계산되었다.

② DESTINY-Breast03

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

연구는 전이성 질병에 대해 이전에 트라스투주막과 탁산 요법을 투여받았거나 보조요법(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 트라스투주막엠탄신 3.6 mg/kg (N=263)을 정맥 내 주입 투여받도록 1:1로 무작위 배정되었다. 무작위 배정은 호르몬 수용체 상태, 이전 퍼투주막 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 생존기간(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 8에 요약되어 있다.

표 8: DESTINY-Breast03의 유효성 결과

유효성 평가변수	이 약 (5.4 mg/kg) N=261	트라스투주맙엠탄신 (3.6 mg/kg) N=263
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.

^a자료 마감 시점 2021년 5월 21일

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

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

③ 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 트라스투주맵 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, 트라스투주맵 + 카페시타빈 또는 라파티닙 + 카페시타빈)을 투여하도록 2:1 로 무작위 배정되었다. 무작위배정은 호르몬 수용체 상태, 이전 퍼투주맵 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 9에 요약되어 있다.

표 9: 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-value은 층화시킨 로그 순위 검정에 근거하며, 유효성 경계 0.004를 통과함.

④ DESTINY-Breast01

이 약의 유효성 및 안전성은 2상, 단독 투여, 공개, 다기관 연구(DESTINY-Breast01)에서 입증되었다. 연

구는 트라스투주맙(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 10에 요약되어 있다.

표 10. 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%
반응기간 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: calculated using Clopper-Pearson method

CI = 신뢰구간

95% CIs = Brookmeyer-Crowley 방법을 사용하여 계산됨.

*DOR은 11.1개월의 추적기간의 중앙값을 기준으로 함.

[†] 카플란 마이어 추정치 기준.

NR = 도달하지 못함(not reached)

※ 해당 적응증은 종양의 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.

⑤ 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 초저발현 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 중앙 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), 중앙 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 11에 요약되어 있다.

표 11: DESTINY-Breast06의 유효성 결과.

유효성 평가변수	HER2 저발현		전체 집단 (HER2 저발현 및 HER2 초저발현)	
	이 약	화학요법	이 약	화학요법

	(N=359)	(N=354)	(N=436)	(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				
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) n(%)	194 (54.0)	114 (32.2)	237 (54.4)	134 (31.2)
BICR에 의한 반응 기간				
중앙값, 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), 비전 이성 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 불가)

능)이었다.

⑥ 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 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 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 의미있게 개선되었음을 입증하였다.

유효성 결과는 표 12에 요약되어 있다.

표 12: DESTINY-Breast04의 유효성 결과.

유효성 평가변수	HR+ 코호트		전체집단 (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)
중앙값, 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 중앙값은 18.2개월(95% CI: 13.6, 추정 불가능)인데 비해, 화학요법에 무작위 배정된 환자의 OS 중앙값은 8.3개월(95% CI: 5.6, 20.6)이었고, 위험비는 0.48(95% CI: 0.24, 0.95)이었다. PFS 중앙값은 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, 질량분석법))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 종양검사기관에서 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 항예정된 세포사멸 수용체-1(programmed cell death receptor-1, PD-1) 및/또는 항예정된 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 13에 요약되어 있다. 초기 반응까지의 시간의 중앙값은 1.8개월(범위: 1.2 ~ 7.0개월)이었다.

표 13. DESTINY-Lung02의 유효성 결과

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

*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

① DESTINY-Gastric04

이 약의 유효성 및 안전성은 3상, 무작위 배정, 다기관, 공개, 활성약 대조 연구인 DESTINY-Gastric04에서 평가하였다. 이 연구에는 트라스투주맙 포함 요법 중에 또는 이후 진행된 HER2 양성 국소 진행성, 절제 불가능 또는 전이성 위 또는 위식도접합부 선암종 성인 환자가 포함되었다. 환자는 이 약(N=246) 또는 라무시루맙 + 파클리탁셀(N=248) 중 하나를 투여 받도록 1:1로 무작위 배정되었다. 무작위 배정은 HER2 상태(IHC 3+ 또는 IHC 2+/ISH 양성), 지역(아시아 [중국 본토 제외] 또는 서유럽 또는 중국 본토/기타 지역), 1차 치료 시 진행까지의 시간(6개월 미만 또는 6개월 이상)에 의해 층화되었다. 이 약은 6.4 mg/kg를 3주에 한번 정맥주입으로 투여하였다. 라무시루맙은 8 mg/kg을 28일 주기의 1일째와 15일째에 정맥주입으로 투여하였다. 파클리탁셀은 80 mg/m2을 28일 주기의 1일째, 8일째, 15일째에 정맥주입으로 투여하였다. IHC 3+ 또는 IHC 2+/ISH 양성으로 정의된 HER2 양성을 현지에서 또는 중앙에서 확인하기 위하여, 종양 샘플이 요구되었다. 이 연구에서는 스테로이드 치료를 필요로 하는 간질성 폐질환/폐염증 병력 또는 스크리닝 시 간질성 폐질환/폐염증이 있는 환자, 임상적으로 유의한 심장질환 이력이 있는 환자, 활성 뇌전이가 있는 환자는 제외하였다. 질병 진행, 사망 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 치료를 시행하였다. 1차 유효성 평가 변수는 전체 생존기간(OS)이었다. 무진행 생존기간(PFS), 확정 객관적 반응률(ORR) 및 반응 지속 기간(DOR)은 2차 평가변수였다.

치료군 간 인구통계 및 베이스라인 질병 특성은 유사하였다. DESTINY-Gastric04에 등록된 494명의 환자 중 연령의 중앙값은 63.7세(범위 21.1~87.0)였고, 남성 79.4%, 백인 49.8%, 아시아인 40.1%, 흑인 또는 아프리카계 미국인 0.4% 였다. 환자의 ECOG 전신 수행 상태 0(37.4%) 또는 1(61.9%)이었다. 61.1%는 위 선암종, 38.9%는 위식도접합부 선암종이었고, 84%는 IHC 3+, 16%는 IHC 2+/ISH 양성이었다. 70%는 2개 이상의 전이 부위, 61.7%는 간전이, 6.9%는 뇌전이가 있었고, 15.6%는 이전에 면역요법을 받았다.

이 연구에서는 라무시루맙 + 파클리탁셀과 비교하여 이 약에 무작위 배정된 환자에서 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 OS 개선이 입증되었다. 유효성 결과는 표 14에 요약되어 있다.

표 14: DESTINY-Gastric04의 유효성 결과

유효성 평가변수	이 약 N=246	라무시루맙 + 파클리탁셀 N=248
전체 생존기간(OS)		
사례 수 (%)	124 (50.4)	142 (57.3)
중앙값, 개월 (95% CI)	14.7 (12.1, 16.6)	11.4 (9.9, 15.5)
위험비 (95% CI)*	0.70 (0.55, 0.90)	
p-값 [†]	p=0.0044	
시험자가 평가한 무진행 생존기간(PFS)		
사례 수 (%)	166 (67.5)	156 (62.9)
중앙값, 개월 (95% CI)	6.7 (5.6, 7.1)	5.6 (4.9, 5.8)
위험비 (95% CI)*	0.74 (0.59, 0.92)	
p-값 [†]	p=0.0074	
시험자가 평가한 확정 객관적 반응률(ORR)^{††}		
n (%)	104 (44.3)	69 (29.1)
95% CI	(37.8, 50.9)	(23.4, 35.3)
p-값 [§]	p=0.0006	
시험자가 평가한 반응 지속 기간(DOR)		
중앙값, 개월 (95% CI)	7.4 (5.7, 10.1)	5.3 (4.1, 5.7)

CI=신뢰구간

*IRT 층화 변수[HER2 상태(IHC 3+ 또는 IHC 2+/ISH+)]를 고려하여 조정된 stratified log-rank test 및 stratified Cox proportional hazards model로부터 구한 양측 p-값

[†]HER2 상태(IHC3+ 또는 IHC2+/ISH+)에 따라 층화한 log rank test를 기반으로 함

^{††}ORR 평가에 적합한 시험대상자는 중간 분석의 DCO 날짜로부터 최소 77일(즉, 2 × 6주 - 1주) 전에 무작위배정된 시험대상자였다. 확정 ORR 및 BOR은 적합한 시험대상자를 분모로 하여 계산한다: 이 약 = 235, 라무시루맙 + 파클리탁셀 = 237

[§]p-값은 HER2 상태(IHC 3+ 또는 IHC 2+/ISH+)에 대해 조정된 Cochran-Mantel-Haenszel test를 기반으로 함

② DESTINY-Gastric01

이 약의 유효성 및 안전성은 한국 및 일본에서 수행된 2상, 다기관, 공개, 무작위 배정 연구에서 입증되었다(DESTINY-Gastric01). 이 연구에는 트라스투주맙, 플루오로피리미딘 약제 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 파

클리탁셀(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. 파클리탁셀 단독요법은 매주 정맥주입으로 80mg/m² 투여하였다. IHC 3+ 또는 IHC 2+/ISH 양성으로 정의된 HER2 양성을 중앙에서 확인하기 위하여, 종양 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 평가변수였다. 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 15에 요약되어 있다.

표 15. DESTINY-Gastric01의 유효성 결과(Intent-to-Treat 군 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 선택한화 학요법 N=62
전체 생존 기간(OS)*				
중앙값, 개월(95% CI) [†]	12.5 (9.6, 14.3)	8.4 (6.9,10.7)	12.5 (10.3, 15.2)	8.9 (6.4, 10.4)
위험비(HR)(95% CI) [‡]	0.59 (0.39, 0.88)		0.60 (0.42, 0.86)	
Stratified Log-rank p-value [‡]	p=0.0097		p=0.0051**	
무진행 생존(PFS) [§]				
중앙값, 개월(95% CI) [†]	5.6 (4.3, 6.9)	3.5 (2.0, 4.3)	5.6 (4.3, 6.9)	3.5 (2.0, 4.3)
위험비(HR)(95% CI) [‡]	0.47 (0.31, 0.71)		0.47 (0.31, 0.71)	
객관적 반응률(ORR) [§]				

n (%)	61 (48.4)	8 (12.9)	61 (48.4)	8 (12.9)
95% CI [¶]	(39.4, 57.5)	(5.7, 23.9)	(39.4, 57.5)	(5.7, 23.9)
p-value ^{‡, #}	p<0.0001		P<0.0001**	
완전 반응(CR) n (%)	11 (8.7)	0 (0.0)	11 (8.7)	0 (0.0)
부분 반응(PR) n (%)	50 (39.7)	8 (12.9)	50 (39.7)	8 (12.9)
안정 병변(SD) n (%)	46 (36.5)	30 (48.4)	47 (37.3)	30 (48.4)
질병 진행(PD) n (%)	15 (11.9)	18 (29.0)	15 (11.9)	18 (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 (40.5)	7 (11.3)	50 (39.7)	7 (11.3)
95% CI [¶]	(31.8, 49.6)	(4.7, 21.9)	(31.1, 48.8)	(4.7, 21.9)
p-value ^{‡, #}	p<0.0001		p<0.0001**	
완전 반응(CR) n (%)	10 (7.9)	0 (0.0)	10 (7.9)	0 (0.0)
부분 반응(PR) n (%)	41 (32.5)	7 (11.3)	40 (31.7)	7 (11.3)
안정 병변(SD) n (%)	55 (43.7)	31 (50.0)	57 (45.2)	31 (50.0)
질병 진행(PD) n (%)	15 (11.9)	18 (29.0)	15 (11.9)	18 (29.0)
평가 불가(Not Evaluable) n (%)	5 (4.0)	6 (9.7)	4 (3.2)	6 (9.7)
확정 반응 지속 기간(DOR)[§]				
중앙값, 개월(95% CI) [†]	11.3 (5.6, NE)	3.9 (3.0, 4.9)	12.5 (5.6, NE)	3.9 (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 트라스투주맙데루스테칸 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 트라스투주맙데루스테칸 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

트라스투주맙데루스테칸의 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.

트라스투주맙데루스테칸으로 발암성 연구는 수행되지 않았다.

(3) 수태능 장애 및 최기형성

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

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

1.3 허가조건 (변경 항목만 작성)

- (위해성 관리계획) 「약사법」 제32조의 2, 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제23조의2, 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2 <붙임 2 참조>

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.5 사전검토 (해당하는 경우)

- 「약사법」 제35조의6

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료	위해성 관리 계획 자료
신청일자	2026.03.06.	2026.03.06.	2026.03.06.
보완요청일자	-	-	-
보완접수일자	-	-	-

최종처리일자	2026.04.30.	2026.04.30.	2026.04.30.
--------	-------------	-------------	-------------

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

※ [붙임1] 및 [붙임2]는 ‘[별지 1] 의약품 품목허가 보고서’를 준용하여 해당사항을 작성하고, 조건부 허가 품목의 허가조건 변경은 작성 불필요

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

- 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] 제2부 III. 당해품목 허가변경
III. 당해품목 허가변경

구 분 제출자료	1	4						5				6		7	R M P
		가	나	다	라	마	바	가*	나	다*	라	마	바		
1. 새로운 효능효과	○	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○
2. 새로운 용법용량	○	×	×	×	×	×	×	△	×	△	×	○	×	○	○
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○

* 면제사유 : 기허가된 적응증과 유사한 효능효과 및 동일한 용법·용량으로 기허가 시 제출 자료로 같음 가능

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

<유방암>

[심사자 종합의견]

- 용량 설정의 타당성
 - 3상 임상시험에서 사용한 용법용량과 동일하게 신청하였으며 기허가 유방암 적응증의 용법용량과도 일치함, 병용하는 퍼투주맙의 용법용량은 허가사항과 동일함
- 유효성의 타당성
 - 1차 평가변수는 눈가림된 독립 중앙 검토(BICR)에 의한 PFS로 표준요법 양성대조군인 THP군(탁산, 트라스투주맙 및 퍼투주맙 병용군)보다 T-DXd + pertuzumab군에서 유의한 PFS 위험비(HR) 개선을 보였음(HR: 0.56, 95% CI: 0.44-0.71, $p < 0.00001$). 이는 무진행생존기간(PFS) 중앙값 13.8개월 연장(T-DXd + pertuzumab군 40.7개월, THP군 26.9개월)에 해당함
 - 중간분석 시점에서 OS 자료는 성숙하지 않았으나(16.4% 성숙도, 29.1% 정보 분율), T-DXd + pertuzumab군에서 THP군보다 유리한 경향을 보였음 (HR: 0.84, 95% CI: 0.59, 1.19)
 - 2차 평가변수인 ORR, DCR에서도 T-DXd + pertuzumab군에서 개선된 경향을 나타냈음
- 안전성의 타당성
 - 치료 기간 중앙값은 T-DXd + pertuzumab군(21.65개월, [범위: 0.3, 44.5])에서 THP군(16.90개월, [범위: 0.7, 41.7])이나 T-DXd 5.4 mg/kg BC 통합군(11.27개월, [범위: 0.2, 76.0])보다 길었음
 - T-DXd + pertuzumab군과 T-DXd 5.4mg BC 통합군의 이상사례 발생율, 중대한 이상사례 발생율, 사망 발생 비율을 비교했을 때, 전반적인 이상반응의 양상은 유사하였음
 - 가장 흔한 이상사례는 GI, 탈모 및 혈액학적 사건이었고 가장 흔하게 보고된 3등급 이상 이상사례는

혈액학적 독성이었음.

- T DXd + pertuzumab군에서 THP군보다 더 높은 비율의 환자가 판정된 약물 관련 ILD를 보고했으나 (각각 12.1 및 1.0%), 대부분 1~2등급으로 기존 ILD 가이드라인에 따라 관리가능하였음, 5등급(사망) 사례가 발생하였으며 빈도(0.5%)는 T-DXd 5.4mg BC 통합군과 유사했음
- LV 기능부전 TEAEs의 발생률은 T-DXd + pertuzumab군(11.0%)에서 T-DXd 5.4mg BC 통합군(6.6%)보다 더 높았음. 그러나 ≥ 3 등급 사례의 비율은 T-DXd+pertuzumab군에서 2.1%, T-DXd 5.4mg BC 통합군에서 0.5% 였음.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- International Nonproprietary Name: 트라스투주맙데룩스테칸
- 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.
- DXd ADCs는 선택적 종양 세포 사멸을 유도하고 topoisomerase I inhibitor 페이로드에 대한 전신 노출을 줄이도록 특별히 설계되었다. 온전한 DXd ADCs는 혈장 내 장기 안정성을 나타낸다. tetrapeptide 기반 절단 가능 링커와 페이로드는 혈장에서 안정적이다. 안정적인 링커는 순환 중 페이로드 방출을 최소화하여 표적 외 독성의 위험을 감소시킨다. 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.
- HER2 표적 mAb는 종양 세포 표면에서 발현되는 표적인 HER2에 선택적으로 결합한다. ADC는 종양 세포에 의해 내재화되며, 이때 일반적으로 종양 세포에서 상향조절되는 세포 내 리소좀성 효소가 tetrapeptide 기반 링커를 선택적으로 절단한다. DXd 페이로드는 세포의 세포질로 방출된다. 방출된 페이로드는 세포 핵으로 들어가 topoisomerase I를 억제한다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- trastuzumab 및 taxane에 pertuzumab을 추가한 HER2 양성 mBC의 현재 1차 SoC는 CLEOPATRA 시험 결과를 기반으로 확립되었다. trastuzumab과 마찬가지로 pertuzumab은 세포 외 도메인의 별도 항원결정기에서 HER2를 결합하는 인간화 mAb이다. 항체 의존성 세포 독성 활성 외에도 pertuzumab은 HER2 활성화에 중요하다고 생각되는 과정인 HER2의 이합체화를 억제함으로써 새로운 작용기전을 추가한다. CLEOPATRA 시험은 전이성 HER2 양성 BC에 대한 1차 요법 치료로서 pertuzumab을 추가하거나 추가하지 않고 trastuzumab + docetaxel을 투여하기 위해 시험대상자를 무작위배정했다. pertuzumab의 추가는 PFS 중앙값을 12.4개월에서 18.5개월로, OS 중앙값을 40.8개월에서 56.5개월로 개선하여 전이성 질환에서 사전 항-HER2 기반 요법 또는 화학요법을 투여받지 않은 mBC 환자를 위한 새로운 SoC가 되었다.
- HER2 양성 mBC의 현재 1차 SoC인 THP는 18.5개월의 중간 수준 mPFS 유익성을 갖는다. 또한 THP는 환자를 심각한 독성에 취약하게 만든다. THP에서 질병 진행 후 HER2 양성 mBC 환자에게는 여러 치료 옵션이 있다. DB-01, DB-02 및 DB-03의 결과는 T-DXd의 유익성을 입증했는데, 이는 요법의 더 이른 차수에서 더 명백했다. 그러나 이 질병은 여전히 치료가 불가능한 상태로 남아 있으며, 특히 여러 차수의 치료를 받은 환자에서 HER2 표적 요법에 대한 내성이 자주 생긴다. 1차 요법 세팅에서는 HER2 양성 mBC 환자의 PFS를 연장하고 OS 결과를 개선해야 할 충족되지 않은 의학적 요구가 있다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 간질성 폐질환/폐염증, 중성구 감소증, 좌심실 기능부전

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험 승인

일련번호	승인일자	임상시험 제목
202100456	2021.05.17	1차 치료 대상 HER2-양성 전이성 유방암에 대해 Pertuzumab을 병용하거나 병용하지 않은 Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd)을 Taxane, Trastuzumab, Pertuzumab과 비교하기 위한 제Ⅲ상 임상시험 (DESTINY-Breast09)

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

5.2. 효력시험 (CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

시험의 종류	시험계	용법	n/군	시험번호
HER2 양성 사람 BC 세포주 BT-474에서 pertuzumab 과 병용한 T-DXd의 내재화	BT-474(HER2 양성 BC 세포주)	10 μ g/mL T-DXd + 10 μ g/mL 퍼투주맙	-	ONC4552-001
모든 조건에서 T-DXd의 내재화 신호는 약 60시간 시점에 최대치에 도달했다. T-DXd + pertuzumab의 정규화된 통합 강도는 포화 상태에서 35,377 단위였고 T-DXd 단독의 경우 20,480 단위, pertuzumab 단독의 경우 25,325 단위였다 (Figure 2-1). pertuzumab 과 병용한 T-DXd의 내재화는 단일 제제에 비해 유의하게 증가했다 (ANOVA 평가에 따른 $p < 0.001$). 이러한 결과는 pertuzumab의 존재가 HER2 양성 유방암 세포주에서의 T-DXd 내재화에 긍정적인 영향을 미칠 수 있음을 입증한다.		Figure 2-1		
마우스에서 pertuzumab 과 병용한 T-DXd의 항종양 활성	HER2 양성 사람 BC 세포주 KPL-4의 이종이식모델 마우스	T-DXd 7.5 mg/kg 단회 정맥투여 + 퍼투주맙 30 mg/kg (Day 0) and 15 mg/kg (Day 7) 2회 정맥투여	6	CY19-H0007-R10
T-DXd, pertuzumab, pertuzumab 과 병용한 T-DXd의 TGI는 제21일에 각각 72%, 48%, 96%였다. pertuzumab 과 병용한 T-DXd는 제21일에 T-DXd 또는 pertuzumab에 비해 종양 성장을 유의하게 억제했다($p = 0.0013$ 대비 T-DXd; $p < 0.0001$ 대비 pertuzumab, Dunnett 검정). 4개 군 모두에서 체중에 대한 뚜렷한 부작용은 관찰되지 않았다.		Figure 2-2 추정된 종양 용적은 평균 $\pm$ 표준오차(N = 6)로 나와 있다. 각 마우스의 예상 종양 용적은 다음 공식으로 계산되었다: 예상 종양 용적(mm³) = 0.5 $\times$ 길이 $\times$ 너비²		

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- T-DXd와 퍼투주맙의 병용투여는 약리시험에서 유방암 세포 사멸을 유도할 수 있음을 보여줌
 - 생체 외 시험에서 퍼투주맙은 T-DXd의 세포 내재화를 증가시키는 것으로 나타남
 - 생체 내 시험에서 T-DXd와 퍼투주맙의 병용투여 시 상승효과가 입증되었음

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출(미국, 효능·효과 추가됨)

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상 1상 4건, 1b상 1건, 1b/2상 1건, 2상 11건, 3상 5건, 3b/4상 1건 제출
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 DESTINY-Breast09임

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

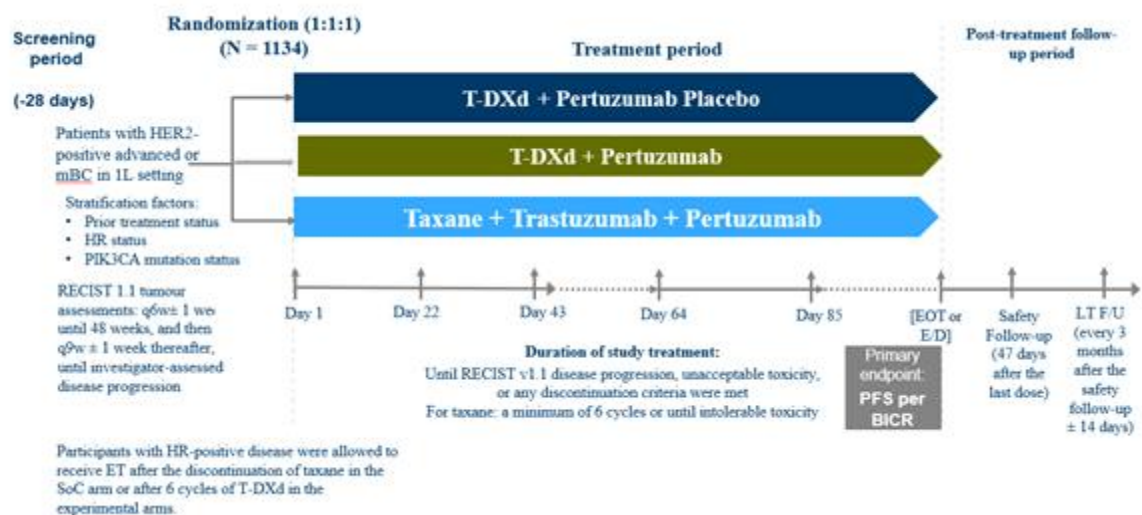
단계 임상시험 (번호/ 저널명)	임상시험 제목 및 디자인	투여용량 투여기간	평가항목
3상 DESTINY- Breast09	1차 치료 대상 HER2-양성 전이성 유방암에 대해 Pertuzumab을 병용하거나 병용하지 않은 Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd)을 Taxane, Trastuzumab, Pertuzumab과 비교하기 위한 제 III상 임상시험	아래 본문 참조	1차 : PFS(BICR) 2차 : OS PFS(INV), ORR, DOR 등

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) 임상시험설계

(1) 일반사항

① 임상시험 모식도



1L = first line; E/D = early discontinuation; EOT = end of treatment; ET = endocrine therapy; HR = hormone receptor; LT FU = long-term follow-up; q6w = every 6 weeks; q9w = every 9 weeks

② 약물 투여(임상시험계획서 중 발췌)

치료군	약물	용량과 투여 경로
A 군	T-DXd + (Pertuzumab 의) 위약	T-DXd: 5.4 mg/kg 3주에 1회 정맥 점적주입 그리고 위약: Pertuzumab 투여 시와 동일한 부피의 점적주입백에 담긴 0.9% (w/v) 생리식염수
B 군	T-DXd + Pertuzumab	T-DXd: 5.4 mg/kg 3주에 1회 정맥 점적주입 그리고 Pertuzumab: 1차 주기 제1일에 로딩 용량 840 mg을 정맥투여하고 이후 주기들에는 420 mg을 3주에 1회 정맥투여
C 군 (표준치료)	Taxane + Trastuzumab + Pertuzumab	docetaxel: 최소 6주기 동안 또는 내약불가능한 독성이 발생할 때까지 75 mg/m ² 을 3주에 1회 정맥투여 또는 paclitaxel: 최소 6주기 동안 또는 내약불가능한 독성이 발생할 때까지 80 mg/m ² 을 매주1회 정맥투여 또는 paclitaxel: 최소 6주기 동안 또는 내약불가능한 독성이 발생할 때까지 175 mg/m ² 을 정맥투여 그리고 Trastuzumab: 1차 주기 제1일에 로딩 용량 8 mg/kg을 정맥투여하고 이후 주기들에는 6 mg/kg을 3주에 1회 정맥투여 그리고 Pertuzumab: 1차 주기 제1일에 로딩 용량 840 mg을 정맥투여하고 이후 주기들에는 420 mg을 3주에 1회 투여

(2) 통계적 방법(임상시험계획서 중 발췌)

본 임상시험에서는 시험대상자 약 1134명이 T-DXd+위약 군, T-DXd+Pertuzumab 군, THP 군에 (1:1:1의 비로) 무작위배정된다. 본 임상시험의 1차 목적은 눈가림된 독립적 중앙 검토(BICR) 평가에 근거한 무진행 생존 기간(PFS)의 관점에서 T-DXd±Pertuzumab의 유효성을 THP와 비교 평가하는 것이다. 이때 예상되는 사건 수로는, 첫 24개월 이내의 추적조사 실패율이 5%이고 배정된 대로(ITT) 집단을 대상으로 한 T-DXd와 THP 간 비교 및 T-DXd+Pertuzumab과 THP 간 비교 모두 위험비가 0.70라는 가정하에, 이중 1차 평가변수에 대해 전체 알파 수준 5%(양측 검정)에서 통계적 유의성을 최소 97% 이상의 검정력으로 입증할 수 있을 것이다. 위험비 0.70는 PFS 중앙값이 THP 군의 18.7개월에서 약 8개월 연장되는 것에 해당한다.

세 치료군을 통틀어 PFS 사건 약 228건이 발생하고 각 비교마다 최소 158건 이상의 PFS 사건이 발생했을 때 PFS에 기반한 무용성을 이유로 한 조기 중단 여부를 고려할 것이다. 또한, 세 치료군을 통틀어 PFS 사건 약 399건이 발생하고 각 비교마다 최소 277건 이상의 PFS 사건이 발생했을 때 조기 성공 주장에 대한 평가를 고려할 것이다. 24개월 동안 시험대상자 모집이 비-균일하게 이뤄진다는 가정하에 무용성 분석의 데이터마감일은 첫 번째 시험대상자 무작위배정 후 대략 24개월째가 될 것이다. 중간 유효성 분석의 데이터마감일은 첫 번째 시험대상자 무작위배정 후 대략 32개월째가 될 것이다.

전체 I종 오류율을 양측 5% 수준에서 강력하게 통제하기 위해 문지기 전략을 적용한 Fallback 다중검정 절차(MTP)에 따라 T-DXd와 THP 간 그리고 T-DXd+Pertuzumab과 THP 간의 PFS 비교를 실시한다. 어느 검정에서든 관찰되는 PFS 차이가 유의하다면 임상시험이 성공적이라고 간주될 것이다. T-DXd와 THP 간 비교하는 분석에는 처음 알파값 2%를 그리고 T-DXd+Pertuzumab과 THP 간 비교하는 분석에는 처음 알파값 3%를 적용한다. 각 PFS 검정에 할당되는 알파값은 Haybittle-Peto 전략(Haybittle 1971; Peto et al 1976)에 따라 중간 분석과 최종 분석 사이에 분배될 것이다. 성공적으로 기각되는 동등 PFS 비교들 사

이에서는 소비된 알파값을 재활용할 수 있다. 중간 분석의 유의 수준은 동일하게 유지되지만 최종 분석의 유의 수준은 Haybittle-Peto 전략에 따라 전체 알파값 5%를 토대로 업데이트될 것임을 유념한다.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 선정기준(임상시험계획서 중 발췌)

2. 다음의 유방암이 병리학적으로 입증된 환자:

- (a) 진행성 또는 전이성 (완치 목적의 치료가 가능한 환자는 임상시험 참여에 적합하지 않다)
 - (b) 전이 상태에서 채취된 종양 검체를 토대로 지역에서 평가한 결과가 미국 임상종양학회-미국 병리학회(American Society of Clinical Oncology - College of American Pathologists, ASCO-CAP) 가이드라인에 따른 HER2 양성(IHC 3+ 또는 ISH+)임.
 - (c) 전이 상태에서 채취된 종양 검체를 토대로 한 전향적 종양 검사에서 HER2 양성이 확증됨.
 - (d) 지역 검사를 통해 전이 상태에서 ASCO-CAP 가이드라인에 따른 HR 양성(에스트로겐 수용체 [estrogen receptor, ER] 및/또는 프로게스테론 수용체[progesterone receptor, PgR] 양성[즉, ER 혹은 PgR $\geq 1\%$]) 또는 HR 음성으로 증명된 환자(Allison et al 2020).
 - (e) 가능한 전이 상태에서 채취된 종양 검체에서 검출되거나 검출되지 않은 PIK3CA 돌연변이가 있다고 전향적 종양 평가를 통해 확인되거나 (지역 관행에 따른) 기존 지역 검사결과 기록이 있는 환자.
4. 진행성 또는 전이성 유방암에 대한 이전 화학요법 또는 HER2 표적화 제제 치료 경험이 없는 환자 (단, 전이성 유방암에 대한 이전 내분비요법 경험은 1차까지만 허용됨). 선행보조요법 또는 보조요법으로서 화학요법제나 HER2 표적화 제제를 투여 받았던 환자는 전신 화학요법제 또는 HER2 표적화 제제 치료 완료 후 6개월(183일) 넘게 암 진행이나 전이 진단 없이 무질병 상태가 지속(DFI)되었다면 임상시험 참여가 허용된다.

(2) 인구통계

층화 인자 포함 인구통계 및 베이스라인 질병 특성은 T-DXd + pertuzumab군, THP군 간에 균형을 이루었고 HER2 양성 절제 불가능 또는 전이성 BC가 있는 성인 환자의 의도된 표적집단을 대표했다.

(Module 5.3.5.1의 Study DB-09 CSR, Table 9 및 Table 10 참조)

Table 9 Demographic Characteristics (Full Analysis Set)

	T-DXd + Pertuzumab N = 383	THP N = 387
Age (years) ^a n	383	387
Mean	53.8	54.1
SD	11.14	11.37
Median	54.0	54.0
Min	27	20
Max	85	81
Age group (years) ^a, n (%)		
< 65	315 (82.2)	315 (81.4)
≥ 65	68 (17.8)	72 (18.6)
Sex, n (%)		
Female	383 (100)	387 (100)
Race, n (%)		
Black or African American	12 (3.1)	5 (1.3)
American Indian or Alaska Native	8 (2.1)	8 (2.1)
Asian	190 (49.6)	196 (50.6)
White	138 (36.0)	146 (37.7)
Other	11 (2.9)	13 (3.4)
Not Reported	24 (6.3)	19 (4.9)
Ethnicity, n (%)		
Hispanic or Latino	43 (11.2)	57 (14.7)
Not Hispanic or Latino	331 (86.4)	319 (82.4)
Missing	9 (2.3)	11 (2.8)
Geographical region, n (%)		
Asia	188 (49.1)	191 (49.4)
West Europe and North America	87 (22.7)	78 (20.2)
Rest of the World	108 (28.2)	118 (30.5)

^a Derived age at randomization.

N Number of subjects per treatment group. SD Standard deviation. T-DXd trastuzumab deruxtecan. THP taxane, trastuzumab and pertuzumab.

n Number of subjects in analysis for a continuous variable and number of subjects per category for a categorical variable.

Table 10 Disease Characteristics at Diagnosis/Baseline (Full analysis set)

	T-DXd + Pertuzumab N = 383	THP N = 387
Primary tumor location at diagnosis of breast cancer, n (%)		
Breast	375 (97.9)	377 (97.4)
Lymph Node	8 (2.1)	10 (2.6)
Primary tumor laterality at diagnosis of breast cancer, n (%)		
Bilateral	8 (2.1)	11 (2.8)
Left	194 (50.7)	201 (51.9)
Right	174 (45.4)	168 (43.4)

Missing	8 (2.1)	9 (2.3)
Primary tumor location for patients with de novo disease at diagnosis of breast cancer ^a, n (%)		
Breast	199 (52.0)	200 (51.7)
Lymph Node	3 (0.8)	6 (1.6)
Histology type at diagnosis of breast cancer, ^an (%)		
Invasive Carcinoma (not otherwise specified)	140 (36.6)	147 (38.0)
Invasive Ductal	177 (46.2)	165 (42.6)
Tumor grade at diagnosis of breast cancer, n (%)		
Well Differentiated (G1)	16 (4.2)	13 (3.4)
Moderately differentiated (G2)	124 (32.4)	132 (34.1)
Poorly differentiated (G3)	149 (38.9)	151 (39.0)
Unassessable (Gx)	79 (20.6)	81 (20.9)
Missing	16 (4.2)	11 (2.8)
AJCC stage at diagnosis of breast cancer, n (%)		
Stage 0	7 (1.8)	7 (1.8)
Stage I	6 (1.6)	16 (4.1)
Stage IA	12 (3.1)	11 (2.8)
Stage IB	3 (0.8)	1 (0.3)
Stage II	8 (2.1)	6 (1.6)
Stage IIA	33 (8.6)	42 (10.9)
Stage IIB	31 (8.1)	32 (8.3)
Stage III	10 (2.6)	12 (3.1)
Stage IIIA	29 (7.6)	28 (7.2)
Stage IIIB	19 (5.0)	14 (3.6)
Stage IIIC	12 (3.1)	11 (2.8)
Stage IV	197 (51.4)	197 (50.9)
Missing	16 (4.2)	10 (2.6)
Estrogen receptor and progesterone receptor expression at baseline, combined ^{b,d}, n (%)		
ER +, PgR missing	1 (0.3)	1 (0.3)
ER +, PgR +	122 (31.9)	123 (31.8)
ER +, PgR-	72 (18.8)	73 (18.9)
ER-, PgR +	12 (3.1)	12 (3.1)
ER-, PgR-	176 (46.0)	178 (46.0)
HER2 expression at baseline by central laboratory ^b, n (%)		
IHC 0/ISH +	1 (0.3)	0

IHC 1 +/ISH +	5 (1.3)	2 (0.5)
IHC 2 +/ISH +	56 (14.6)	69 (17.8)
IHC 3 +	18 (4.7)	14 (3.6)
IHC 3 +/ISH +	299 (78.1)	301 (77.8)
IHC 3 +/ISH-	1 (0.3)	0
ISH +	3 (0.8)	1 (0.3)
Time (years) from diagnosis to randomisation, n (%)		
< 2	214 (55.9)	216 (55.8)
2-5	106 (27.7)	80 (20.7)
> 5	46 (12.0)	71 (18.3)
Missing	17 (4.4)	20 (5.2)
Time (days) from completion of previous anti-cancer therapy to randomisation		
n	173	174
Mean	968.2	940.0
SD	1501.97	1559.62
Median	419.0	386.5
Min	13	19
Max	8410	9257
ECOG performance status at baseline, n (%)		
(0) Normal Activity	256 (66.8)	246 (63.6)
(1) Restricted Activity	127 (33.2)	141 (36.4)

a The data source of de novo status is from the IRT.

b The most recent results available at study entry are summarized.

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

d ER +/PR + correspond to the results '1% to 10%', ' > 10%' and 'Positive', and ER-/PgR- correspond to the results '< 1%' and 'Negative'.

e the categories presented in the in-text table represent categories of > 35% of patients

n Number of patients in analysis for a continuous variable and number of patients per category for a categorical variable.

3) 유효성 결과

Study DB-09는 전이성 질환에 대해 이전에 화학요법 또는 항-HER2 기반 요법을 받은 적이 없는 HER2 양성 전이성 BC 환자를 대상으로 THP와 비교하여 BICR에서 평가한 대로 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 PFS의 개선을 입증하여 T-DXd + pertuzumab군에서 일차 목적을 충족했다.

주요 이차 평가 변수인 OS는 이 계획된 중간 분석 시점에 성숙하지 않았다; 그러나 중간 OS 자료는 THP에 비해 T-DXd + pertuzumab에 유리한 초기 경향을 보였다. 시험자 분석에 의한 PFS 결과는 BICR 분석에 의한 PFS와 일치했으며 T-DXd + pertuzumab군에서 THP에 비해 상당하고 임상적으로 의미있는 개선이 관찰되었다.

Table 14 Progression-free Survival by BICR (Full analysis set)

	T-DXd + Pertuzumab N = 383	THP N = 387
Event ^a, n (%)		
Any	118 (30.8)	172 (44.4)
RECIST progression	100 (26.1)	167 (43.2)
Target lesions ^b	26 (6.8)	47 (12.1)
Non-target Lesions ^b	14 (3.7)	27 (7.0)
New lesions ^b	44 (11.5)	83 (21.4)
Death without progression	18 (4.7)	5 (1.3)
Censored observations, n (%)		
Any	265 (69.2)	215 (55.6)
Censored RECIST progression ^c	3 (0.8)	5 (1.3)
Censored death without progression ^d	11 (2.9)	17 (4.4)
Progression free	235 (61.4)	181 (46.8)
Withdrew consent	14 (3.7)	12 (3.1)
Other	2 (0.5)	0
Progression free survival (months) ^e		
Median (95% CI)	40.7 (36.5, NC)	26.9 (21.8, NC)
Comparison of treatment arms ^{f, g} HR (95% CI)	0.56 (0.44, 0.71)	NA
(1-adjusted alpha)x100 % CI for HR	0.36, 0.85	NA
p-value	< 0.00001	NA
Median duration of follow-up in censored patients (months)	27.60	25.10
Progression-free survival rate ^h %, 95% CI		
06 months	93.0 (89.9, 95.2)	87.8 (84.0, 90.7)
12 months	85.9 (81.9, 89.1)	72.4 (67.4, 76.8)
18 months	77.8 (73.1, 81.8)	61.3 (55.9, 66.2)
24 months	70.1 (64.8, 74.8)	52.1 (46.4, 57.5)
30 months	64.9 (59.0, 70.1)	46.6 (40.6, 52.3)

a Included progression events that occurred within 2 visits of last evaluable assessment.

b Target lesions, Non-target lesions, and new lesions are not necessarily mutually exclusive categories.

c RECIST progression event occurred after 2 or more missed visits or no baseline assessment available.

d Death which occurred after 2 or more missed visits in the absence of RECIST progression.

e Calculated using the Kaplan-Meier technique. CI for median is derived based on Brookmeyer-Crowley method, and CI for survival rate is derived based on log-log transformation.

f The HR and CI were calculated using a stratified Cox proportional hazards model, adjusting for prior treatment status, hormone receptor status, and PIK3CA mutation status. Ties were handled by Efron approach.

A HR < 1 favors T-DXd ± pertuzumab arms. The adjusted alpha is 0.00043, which is the Haybittle-Peto boundary and is pre-specified.

g The p-value was calculated using a stratified log-rank test, adjusting for prior treatment status, HR status and PIK3CA mutation status. A p-value < 0.00043 is statistically significant.

Progression is determined by BICR according to RECIST 1.1.

n Number of patients in analysis. N Number of patients per treatment arm

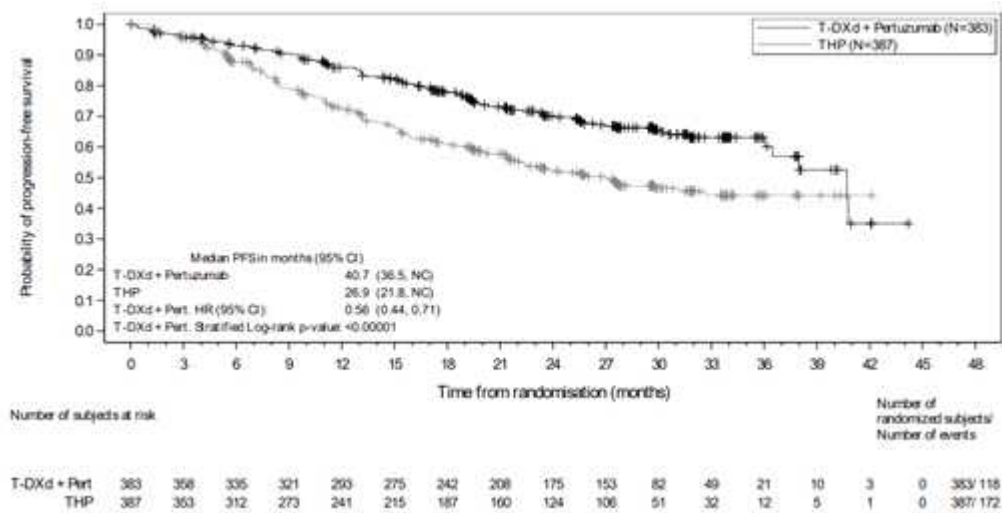
(1) PFS(BICR)

BICR에서 평가한 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 PFS 개선이 THP군에 비해 T-DXd + pertuzumab군에서 입증되었다. PFS HR은 0.56(95% CI: 0.44, 0.71; p <0.00001)으로 THP에 비해 질병 진행 또는 사망의 전체 위험성이 유의하게(44%) 감소했다. 중간 분석에서 사전에 정의된 유의성 수준은 0.00043(양측)이었다.

PFS 중앙값은 T-DXd + pertuzumab군(40.7개월[95% CI: 36.5, NC])에서 THP군(26.9개월[95% CI: 21.8,

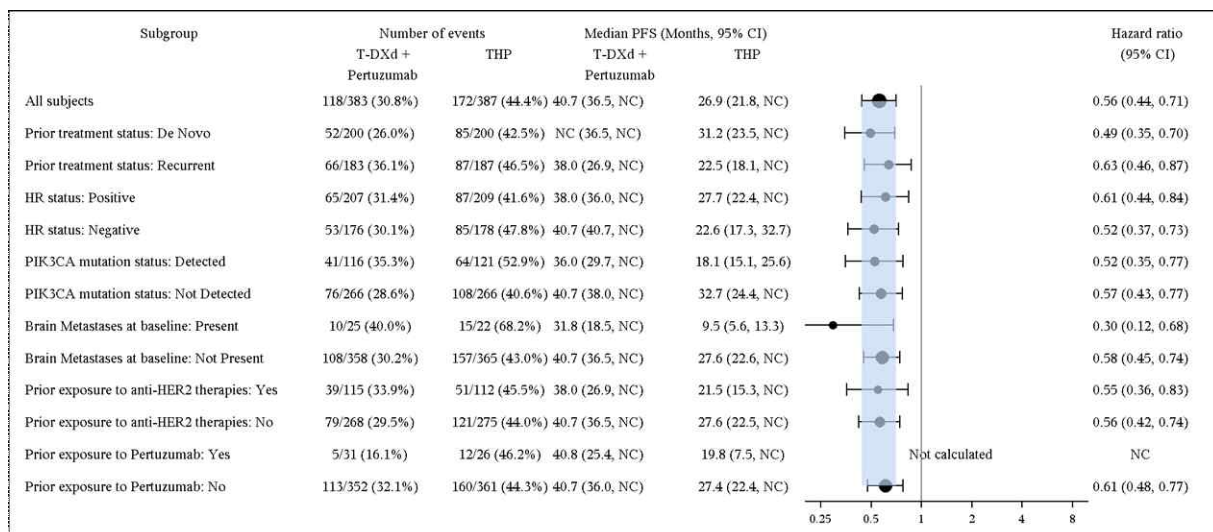
NC)보다 더 길었다. 임상적으로 의미있는 PFS 비율의 개선이 THP 대비 T-DXd + pertuzumab에서 6, 12, 18, 24개월 시점에 관찰되었다(각각 6개월 시점에 87.8% 대비 93.0%, 12개월 시점에 72.4% 대비 85.9%, 18개월 시점에 61.3% 대비 77.8%, 24개월 시점에 52.1% 대비 70.1%).

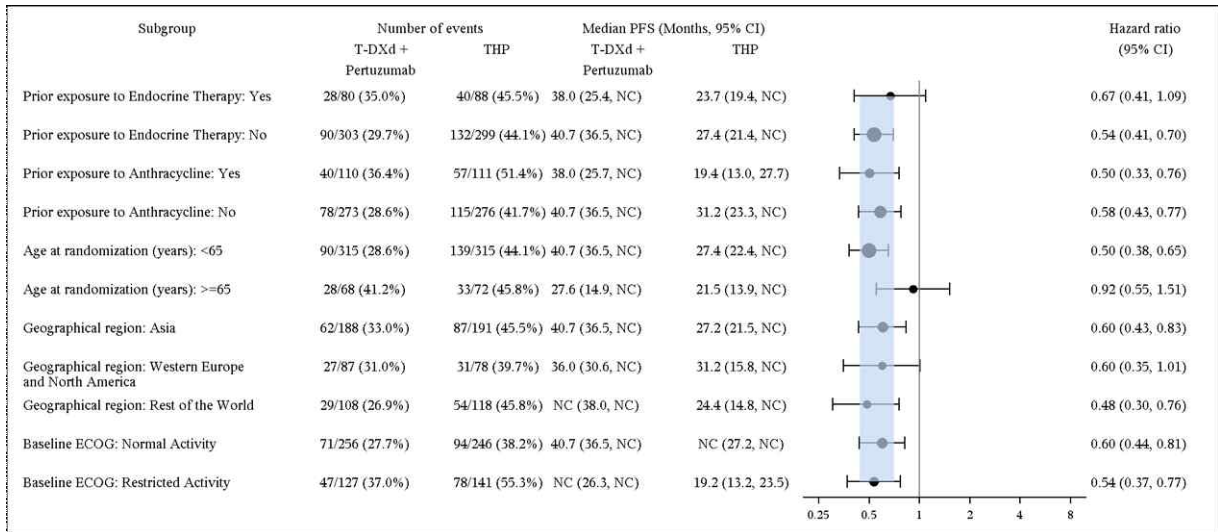
Figure 3 Progression-free Survival by BICR, KM Plot (Full Analysis Set)



임상적으로 의미있는 PFS 유익성은 증화 인자(이전 치료 상태[새로 진단 대비 재발], 호르몬 수용체 상태[호르몬 수용체 양성 대비 호르몬 수용체 음성], PIK3CA 돌연변이 상태[검출됨 대비 미검출])를 비롯하여 HR 점 추정치 <1로, T-DXd + pertuzumab군에서 THP군과 비교했을 때 사전에 규정된 모든 하위군 전반에서 일관되게 입증되었다(Figure 6).

Figure 6 Forest Plot of Progression-free Survival by BICR and by Subgroup in the T-DXd + Pertuzumab vs THP Arms (FAS)





HR (T-DXd + pertuzumab: THP) and 95% CI

A HR < 1 favors T-DXd + pertuzumab to be associated with a longer PFS than THP

For the analysis on all patients, the HR and CI were calculated using a stratified Cox proportional hazard model and ties handled by Efron approach, adjusting for prior treatment status, hormone receptor status, and PIK3CA mutation status.

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

HR 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% CI for the overall (all patients) HR.

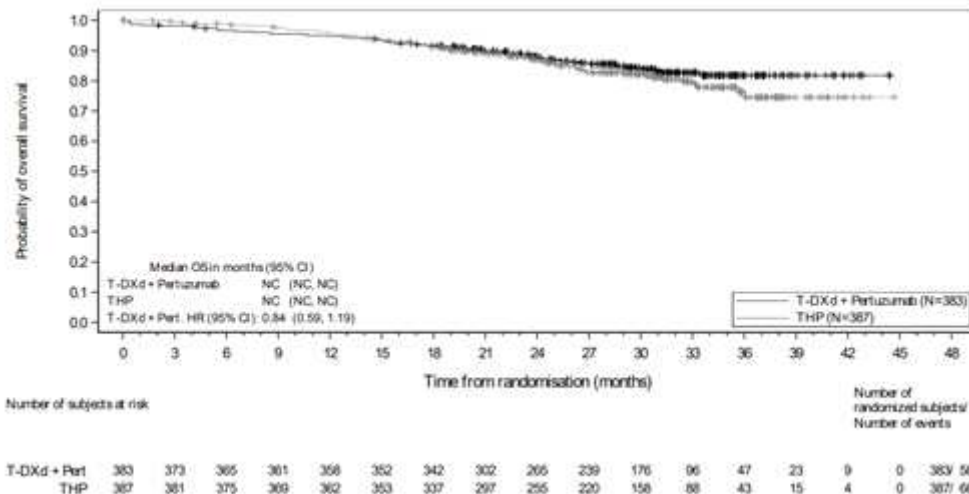
Progression was determined by BICR according to RECIST v1.1. The subgroups of stratification factors were based on eCRF/central laboratory data rather than IRT.

(2) OS

OS의 주요 이차 평가 변수는 이 계획된 중간 분석 시점(DCO: 2025년 2월 26일)에 성숙하지 않았다 (T-DXd + pertuzumab 대비 THP: 성숙도 16.4%, 정보 분획 29.1%).

OS 추적관찰 기간 중앙값은 T-DXd + pertuzumab군에서 29.47개월(범위: 0.03~44.45개월)이었고 THP군에서 28.85개월(범위: 0.07~44.68개월)이었다(Module 5.3.5.1의 Study DB-09 CSR, Table 17 참조). T-DXd + pertuzumab군에서 THP군에 비해 긍정적인 경향이 관찰되었으며(HR: 0.84[95% CI: 0.59, 1.19]) 전체 사망 위험성이 16% 감소했다(Figure 5). OS 중앙값은 어느 군에서도 도달되지 않았다.

Figure 5 Overall Survival, KM Plot (Full Analysis Set)



(3) PFS(INV)

T-DXd + pertuzumab군은 시험자가 평가한 대로 THP군에 비해 상당하고 임상적으로 의미있는 PFS 중앙값 개선을 나타냈다(HR: 0.49, 95% CI: 0.39, 0.61; 명목 p < 0.00001). PFS 중앙값은 T-DXd + pertuzumab군(40.7개월[95% CI: 36.5, NC]) 환자에서 THP군(20.7개월[95% CI: 17.3, 23.5])보다 더 길었다. 시험자 분석에 의한 PFS 결과는 BICR 분석에 의한 PFS와 일치했다.

(4) ORR, DCR

BICR에 기반한 확정 ORR은 T-DXd + pertuzumab군(85.1%)에서 THP군보다 더 높았다(78.6%; 승산비 = 1.59[95% CI 1.09, 2.32]; 명목 p = 0.015). 시험자 평가에 기반한 확정 ORR에 대해서도 유사한 결과가 관찰되었다(T-DXd + pertuzumab: 86.7% 대비 THP: 79.8%). BICR 및 시험자 분석에 의한 미확정 ORR의 결과는 확정 ORR 분석과 일치했다.

BICR에 의한 확정 CRs의 수는 T-DXd + pertuzumab군에서 THP군보다 더 높았다(각각 CRs 58건[15.1%] 대비 CRs 33건[8.5%]); 확정 PRs의 수는 두 군 모두에서 유사했다(PRs 268건[70.0%] 대비 PRs 271건[70.0%]). 시험자 평가에 기반한 CRs 또는 PRs에서 유사한 결과가 관찰되었다. BICR 및 시험자에 의한 미확정 CRs 및 PRs에서 일관된 결과가 관찰되었다.

(5) DOR

BICR에 기반한 확인된 객관적 반응률 기간의 중앙값은 T-DXd + pertuzumab군(39.2개월[95% CI: 35.1, NC])에서 THP군(26.4개월[95% CI: 22.3, NC])보다 더 길었다. 시험자 평가에서도 유사한 결과가 관찰되었다(확정 DoR 중앙값 각각 39.2개월[95% CI: 36.6, NC] 대비 21.0개월[95% CI: 18.6, 27.5]). BICR 및 시험자 분석에 의한 미확정 DoR의 결과는 확정 DoR 분석과 일치했다.

KM 추정치를 기반으로, 추정 DoR이 12개월인 확정 반응자의 백분율은 T-DXd + pertuzumab군에서 87.4%였으며 이에 비해 THP군에서는 73.5%였다. BICR에서 평가했을 때 24개월 시점에 T-DXd + pertuzumab군에서 더 높은 비율의 환자(73.3%)가 THP군(54.9%)에 비해 확정 반응자로 유지되었다. 또한, 시험자가 평가했을 때 24개월 시점에 T-DXd + pertuzumab군에서 더 높은 비율의 환자(70.0%)가 THP군(47.7%)에 비해 확정 반응자로 유지되었다. 이러한 결과는 BICR 및 시험자에 의한 미확정 반응자의 비율과 일치했다.

(6) PFS2

PFS2의 지연은 T-DXd + pertuzumab 치료에 유리하게 임상적으로 의미있었다; T-DXd + pertuzumab군 환자의 20.6%만이 DCO에 PFS2 사례를 경험한 반면 THP군의 경우 환자의 29.7%였다(HR: 0.60[95% CI: 0.45, 0.79]; 명목 p 값 = 0.00038). PFS2 중앙값은 T-DXd + pertuzumab군에서 도달되지 않은 반면 THP군에서는 36.5개월이었다.

4) 안전성 결과

시험별 각각의 안전성 통합군에서 치료받은 환자의 수는 Table 2에 나와 있다.

Table 2 Number of Patients in the Safety Pools

Study	Number of Patients Treated		
	T-DXd 5.4 mg/kg BC Pool	T-DXd 5.4 mg/kg + Pertuzumab BC Pool	T-DXd 5.4 mg/kg All Tumor Types Pool
DB-09	0	381	0
DB-01	184	0	184
DB-02	404	0	404
DB-03	257	0	257
DB-04	371	0	371
DB-06	434	0	434
DB-07	110	50	110
DB-12	504	0	504
DL-01	0	0	41
DL-02	0	0	101
DL-03	0	0	36
DL-05	0	0	72
DP-01	20	0	102
DP-02	0	0	267
J101	71	0	91
DC-02	0	0	83
Total	2355	431	3057

(1) 노출

2025년 2월 26일의 DCO를 기준으로, Study DB-09에서 치료 기간 중앙값은 T-DXd + pertuzumab군 (21.65개월[범위: 0.3, 44.5])에서 THP군(16.90개월[범위: 0.7, 41.7])에 비해 현저히 더 길었다(28.1% 차이). RDI 중앙값은 두 치료군 모두에서 >90%였으며, 이는 두 치료 모두 내약성이 우수함을 나타낸다.

(2) 이상사례 요약

Study DB-09의 거의 모든 환자가 시험 과정 중 최소 1건의 TEAE를 경험했으며, 그 중 대부분은 중대하지 않았다(Table 7). 환자 대다수가 최소 1건의 ≥ 3 등급 TEAE를 보고했지만 대부분의 사례에는 시험약 중단이 필요하지 않았다(즉, 환자가 시험 요법 투여를 지속할 수 있는 능력에 영향을 미치지 않았음).

다음 매개변수는 T-DXd + pertuzumab군과 THP 또는 T-DXd BC 통합군 간에 ≥ 10 퍼센트 포인트 차이를 보였다:

- THP군에 비해 T-DXd + pertuzumab군에서 시험약 일시 중단(전체 사례 및 약물 관련 사례) 및 용량 감량(전체 사례 및 약물 관련 사례)과 관련된 TEAEs의 발생률이 현저하게 더 높았다.
- T-DXd BC 통합군에 비해 T-DXd + pertuzumab군에서 시험약 일시 중단과 관련된 TEAEs(전체 사례 및 약물 관련 사례), 용량 감량과 관련된 TEAEs(전체 사례 및 약물 관련 사례), ≥ 3 등급 약물 관련 TEAEs의 발생률이 현저하게 더 높았다.

Study DB-09의 T-DXd + pertuzumab군에서 전체 TEAEs의 발생률과 TEAEs 범주는 T-DXd + pertuzumab BC 통합군과 유사했다.

Table 7 Overview of Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Analysis Set)

	Number (%) of Patients				
	Study DB-09		Pool		
	T-DXd 5.4 mg/kg + Pertuzumab (N = 381)	THP (N = 382)	T-DXd 5.4 mg/kg BC Pool (N = 2355)	T-DXd 5.4 mg/kg + Pertuzumab BC Pool (N = 431)	T-DXd 5.4 mg/kg All Tumor Types Pool (N = 3057)
Patients with any TEAE	380 (99.7)	378 (99.0)	2336 (99.2)	430 (99.8)	3031 (99.1)
TEAE $\geq$ Grade 3	242 (63.5)	238 (62.3)	1273 (54.1)	272 (63.1)	1688 (55.2)
Treatment-emergent SAEs	103 (27.0)	96 (25.1)	586 (24.9)	116 (26.9)	867 (28.4)
TEAE associated with an outcome of death	13 (3.4)	3 (0.8)	77 (3.3)	13 (3.0)	126 (4.1)
TEAE associated with study drug discontinuation	79 (20.7)	108 (28.3)	400 (17.0)	89 (20.6)	485 (15.9)
TEAE associated with study drug interruption	262 (68.8)	187 (49.0)	1144 (48.6)	295 (68.4)	1468 (48.0)
TEAE associated with dose reduction	175 (45.9)	76 (19.9)	589 (25.0)	182 (42.2)	739 (24.2)
Any drug-related TEAE	373 (97.9)	369 (96.6)	2270 (96.4)	422 (97.9)	2894 (94.7)
Drug-related TEAE with CTCAE Grade $\geq$ 3	209 (54.9)	200 (52.4)	1010 (42.9)	232 (53.8)	1289 (42.2)
Drug-related SAE	58 (15.2)	54 (14.1)	274 (11.6)	64 (14.8)	376 (12.3)
Drug-related TEAE associated with an outcome of death	5 (1.3)	1 (0.3)	31 (1.3)	5 (1.2)	40 (1.3)
Drug-related TEAE associated with any study drug discontinuation	73 (19.2)	104 (27.2)	344 (14.6)	79 (18.3)	407 (13.3)
Drug-related TEAE associated with any study drug interruption	201 (52.8)	107 (28.0)	755 (32.1)	224 (52.0)	922 (30.2)
Drug-related TEAE associated with any dose reduction	162 (42.5)	73 (19.1)	542 (23.0)	168 (39.0)	673 (22.0)

If relationship is missing, the AE is also considered to be related to the drug.
Percentages were calculated using the number of patients who had TEAEs as the denominator.
The pools are based on first dose received for patients in each study.

(3) 흔하게 발생한 이상사례

T-DXd + pertuzumab군과 THP군 또는 T-DXd BC 통합군 간에 ≥ 10 퍼센트 포인트 차이를 보이는 TEAEs의 발생률은 아래에 요약되어 있다:

- THP군에 비해 T-DXd + pertuzumab군에서 구역, 구토, 변비, 식욕 감소, 아스파르테이트 아미노전이효소 증가, 혈소판 수 감소, 체중 감소, 저칼륨혈증의 발생률이 현저하게 더 높았고, 말초부종 및 말초 신경병증의 발생률은 현저하게 더 낮았다. 발생률이 더 높은 모든 사례는 T-DXd의 알려진 ADRs이다.
- 치료 노출에 대해 보정했을 때 이들 PTs 대부분의 발생률은 T-DXd + pertuzumab군과 THP군 간에 유사했다.
- T-DXd BC 통합군에 비해 T-DXd + pertuzumab군에서 설사, 아스파르테이트 아미노전이효소 증가, 알라닌 아미노전이효소 증가, COVID-19, 체중 감소, 저칼륨혈증의 발생률이 현저하게 더 높았다.

Table 10 Treatment-emergent Adverse Events Reported in $\geq 10\%$ of Patients in the T-DXd 5.4 mg/kg + Pertuzumab or THP Arm of Study DB-09, by Preferred Term (Safety Analysis Set)

MedDRA Preferred Term	Number (%) of Patients				
	Study DB-09		Pool		
	T-DXd 5.4 mg/kg + Pertuzumab (N = 381)	THP (N = 382)	T-DXd 5.4 mg/kg BC Pool (N = 2355)	T-DXd 5.4 mg/kg + Pertuzumab BC Pool (N = 431)	T-DXd 5.4 mg/kg All Tumor Types Pool (N = 3057)
Patients with any TEAE	380 (99.7)	378 (99.0)	2336 (99.2)	430 (99.8)	3031 (99.1)
Nausea	286 (75.1)	129 (33.8)	1717 (72.9)	320 (74.2)	2149 (70.3)
Alopecia	183 (48.0)	201 (52.6)	922 (39.2)	206 (47.8)	1052 (34.4)
Vomiting	176 (46.2)	69 (18.1)	917 (38.9)	197 (45.7)	1116 (36.5)
Anaemia	152 (39.9)	178 (46.6)	779 (33.1)	172 (39.9)	1070 (35.0)
Diarrhoea	243 (63.8)	235 (61.5)	738 (31.3)	276 (64.0)	927 (30.3)
Constipation	124 (32.5)	45 (11.8)	837 (35.5)	135 (31.3)	1009 (33.0)
Fatigue	113 (29.7)	81 (21.2)	793 (33.7)	127 (29.5)	980 (32.1)
Neutropenia	103 (27.0)	90 (23.6)	427 (18.1)	116 (26.9)	513 (16.8)
Decreased appetite	123 (32.3)	68 (17.8)	663 (28.2)	135 (31.3)	895 (29.3)
Aspartate aminotransferase increased	126 (33.1)	65 (17.0)	494 (21.0)	135 (31.3)	627 (20.5)
Alanine aminotransferase increased	114 (29.9)	79 (20.7)	406 (17.2)	121 (28.1)	516 (16.9)
Neutrophil count decreased	105 (27.6)	101 (26.4)	467 (19.8)	113 (26.2)	628 (20.5)
Asthenia	80 (21.0)	68 (17.8)	549 (23.3)	95 (22.0)	688 (22.5)
COVID-19	105 (27.6)	83 (21.7)	370 (15.7)	128 (29.7)	486 (15.9)
White blood cell count decreased	91 (23.9)	90 (23.6)	362 (15.4)	96 (22.3)	471 (15.4)
Headache	72 (18.9)	53 (13.9)	451 (19.2)	79 (18.3)	512 (16.7)
Platelet count decreased	70 (18.4)	16 (4.2)	346 (14.7)	75 (17.4)	489 (16.0)
Pyrexia	61 (16.0)	68 (17.8)	331 (14.1)	65 (15.1)	413 (13.5)
Cough	64 (16.8)	50 (13.1)	385 (16.3)	69 (16.0)	466 (15.2)
Weight decreased	114 (29.9)	43 (11.3)	297 (12.6)	121 (28.1)	375 (12.3)
Hypokalaemia	106 (27.8)	46 (12.0)	250 (10.6)	113 (26.2)	346 (11.3)
Leukopenia	38 (10.0)	43 (11.3)	151 (6.4)	45 (10.4)	184 (6.0)
Dyspepsia	44 (11.5)	23 (6.0)	275 (11.7)	51 (11.8)	323 (10.6)
Dizziness	47 (12.3)	38 (9.9)	231 (9.8)	54 (12.5)	281 (9.2)
Stomatitis	62 (16.3)	49 (12.8)	306 (13.0)	65 (15.1)	375 (12.3)
Thrombocytopenia	39 (10.2)	9 (2.4)	186 (7.9)	47 (10.9)	245 (8.0)
Dysgeusia	48 (12.6)	33 (8.6)	205 (8.7)	51 (11.8)	232 (7.6)
Urinary tract infection	35 (9.2)	39 (10.2)	211 (9.0)	39 (9.0)	266 (8.7)
Insomnia	37 (9.7)	39 (10.2)	180 (7.6)	43 (10.0)	222 (7.3)
Blood alkaline phosphatase increased	45 (11.8)	31 (8.1)	197 (8.4)	48 (11.1)	241 (7.9)
Upper respiratory tract infection	54 (14.2)	53 (13.9)	166 (7.0)	57 (13.2)	192 (6.3)
Epistaxis	30 (7.9)	42 (11.0)	236 (10.0)	38 (8.8)	268 (8.8)
Arthralgia	53 (13.9)	58 (15.2)	279 (11.8)	56 (13.0)	321 (10.5)
Rash	57 (15.0)	62 (16.2)	155 (6.6)	60 (13.9)	180 (5.9)
Abdominal pain upper	45 (11.8)	19 (5.0)	231 (9.8)	50 (11.6)	265 (8.7)
Hypoalbuminaemia	40 (10.5)	31 (8.1)	124 (5.3)	44 (10.2)	189 (6.2)
Lymphocyte count decreased	41 (10.8)	18 (4.7)	138 (5.9)	41 (9.5)	174 (5.7)
Abdominal pain	39 (10.2)	26 (6.8)	252 (10.7)	44 (10.2)	323 (10.6)
Oedema peripheral	22 (5.8)	79 (20.7)	194 (8.2)	23 (5.3)	247 (8.1)
Myalgia	29 (7.6)	39 (10.2)	149 (6.3)	30 (7.0)	167 (5.5)
Dry eye	42 (11.0)	23 (6.0)	139 (5.9)	45 (10.4)	154 (5.0)
Peripheral sensory neuropathy	24 (6.3)	43 (11.3)	107 (4.5)	25 (5.8)	126 (4.1)
Pruritus	41 (10.8)	40 (10.5)	110 (4.7)	46 (10.7)	143 (4.7)
Neuropathy peripheral	27 (7.1)	70 (18.3)	78 (3.3)	27 (6.3)	101 (3.3)

Percentages were calculated using the number of patients in the Safety Analysis Set as the denominator.

The pools are based on tumor type and first dose received for patients in each study.

If relationship is missing, the AE is also considered to be related to the drug.

If a patient had multiple occurrences of the same PT, the patient is counted once for the specific PT. If a patient had multiple PTs, the patient is counted in each of the different PTs.

(4) CTCAE에 따른 ≥ 3 등급의 치료 후 발생한 이상사례

다음의 $\geq 5pp$ 차이가 Study DB-09 모든 치료군의 $\geq 10\%$ 에서 보고된 ≥ 3 등급 TEAEs의 TEAEs에서 관찰되었다(Table 12).

- THP군에 비해 T-DXd + pertuzumab군에서 ≥ 3 등급 빈혈 및 저칼륨혈증의 발생률이 더 높았다.
- T-DXd + pertuzumab군에 비해 THP군에서 ≥ 3 등급 중성구 수 감소 및 백혈구 수 감소 발생률이 더 높았다.
- T-DXd BC 통합군에 비해 T-DXd + pertuzumab군에서 ≥ 3 등급 중성구 감소증 및 저칼륨혈증의 발생률이 더 높았다.

Table 12 Treatment-emergent Adverse Events of CTCAE Grade 3 or Higher Reported in at Least 10% of Patients in the T-DXd 5.4 mg/kg + Pertuzumab or THP Arm of Study DB-09, by Preferred Term (Safety Analysis Set)

MedDRA Preferred Term	Number (%) of Patients				
	Study DB-09		Pool		
	T-DXd 5.4 mg/kg + Pertuzumab (N = 381)	THP (N = 382)	T-DXd 5.4 mg/kg BC Pool (N = 2355)	T-DXd 5.4 mg/kg + Pertuzumab BC Pool (N = 431)	T-DXd 5.4 mg/kg All Tumor Types Pool (N = 3057)
Patients with any Grade ≥ 3 TEAE	242 (63.5)	238 (62.3)	1273 (54.1)	272 (63.1)	1688 (55.2)
Neutropenia	58 (15.2)	65 (17.0)	206 (8.7)	67 (15.5)	246 (8.0)
Neutrophil count decreased	43 (11.3)	72 (18.8)	251 (10.7)	46 (10.7)	333 (10.9)
Anaemia	39 (10.2)	17 (4.5)	203 (8.6)	46 (10.7)	302 (9.9)
Hypokalaemia	54 (14.2)	10 (2.6)	75 (3.2)	56 (13.0)	108 (3.5)
White blood cell count decreased	14 (3.7)	48 (12.6)	112 (4.8)	15 (3.5)	138 (4.5)

Percentages were calculated using the number of patients in the Safety Analysis Set as the denominator.

The pools are based on tumor type and first dose received for patients in each study.

If a patient had multiple occurrences of the same PT, the patient is counted once for the specific PT. If a patient had multiple PTs, the patient is counted in each of the different PTs.

(5) 사망

사망 결과와 관련된 치료 후 발생한 AEs는 T-DXd + pertuzumab군(3.4%) 환자에서 THP군(0.8%)보다 ≥ 2 배 더 높은 비율로 발생했다(Table 14).

- 사망 결과와 관련된 TEAEs가 발생한 T-DXd + pertuzumab군의 환자 13명 중, 시험자는 5/13명 (38.5%)에서 사례가 시험약과 관련이 있는 것으로 간주했다: 폐염증, 호흡곤란, 열성 중성구 감소증, 패혈증, 패혈성 쇼크 각 1명.
- 빈혈은 THP군에서 사망 결과와 관련된 약물 관련 TEAE로 보고된 하나의 PT였다.
- 사망 결과를 초래한 치료 후 발생한 AEs는 T-DXd + pertuzumab군 및 T-DXd BC 통합군 환자에서 유사한 비율로 발생했다(Table 14).

Table 14 Treatment-emergent Adverse Events Associated with an Outcome of Death in At Least One Patient in the T-DXd 5.4 mg/kg + Pertuzumab or THP Arm of Study DB-09, by Preferred Term (Safety Analysis Set)

MedDRA Preferred Term	Number (%) of Patients				
	Study DB-09		Pool		
	T-DXd 5.4 mg/kg + Pertuzumab (N = 381)	THP (N = 382)	T-DXd 5.4 mg/kg BC Pool (N = 2355)	T-DXd 5.4 mg/kg + Pertuzumab BC Pool (N = 431)	T-DXd 5.4 mg/kg All Tumor Types Pool (N = 3057)
Patients with any TEAE associated with an outcome of death	13 (3.4)	3 (0.8)	77 (3.3)	13 (3.0)	126 (4.1)
Pneumonitis	1 (0.3)	0	10 (0.4)	1 (0.2)	14 (0.5)
Pneumonia	4 (1.0)	0	3 (0.1)	4 (0.9)	8 (0.3)
Pulmonary embolism	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	1 (0.0)
Septic shock	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	0
Acute kidney injury	1 (0.3)	0	1 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.1)
Anaemia	0	1 (0.3)	0	0	0
Dyspnoea	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	1 (0.0)
Fall	0	1 (0.3)	0	0	0
Febrile neutropenia	1 (0.3)	0	1 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
Hepatitis	0	1 (0.3)	0	0	0
Intestinal ischemia	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	0
Sepsis	2 (0.5)	0	4 (0.2)	2 (0.5)	6 (0.2)

Percentages were calculated using the number of patients in the Safety Analysis Set as the denominator. The pools are based on tumor type and first dose received for patients in each study. If a patient had multiple occurrences of the same PT, the patient is counted once for the specific PT. If a patient had multiple PTs, the patient is counted in each of the different PTs.

(6) 중대한 이상사례

중대한 TEAEs는 Study DB-09의 T-DXd + pertuzumab군 및 THP군과 각 안전성 통합군 환자에서 유사한 비율로 발생했다(Table 15). T-DXd + pertuzumab군에서 $\geq 2\%$ 의 환자에서 보고된 유일한 PT는 설사였다; THP군에서는 열성 중성구 감소증이었다. 중대한 TEAEs의 특정 군집은 두 치료군 모두에서 확인되지 않았다.

Table 15 Serious Treatment-emergent Adverse Events Reported in At Least 1% of Patients in the T-DXd 5.4 mg/kg + Pertuzumab or THP Arm in Study DB-09, by Preferred Term (Safety Analysis Set)

MedDRA Preferred Term	Number (%) of Patients				
	Study DB-09		Pool		
	T-DXd 5.4 mg/kg + Pertuzumab (N = 381)	THP (N = 382)	T-DXd 5.4 mg/kg BC Pool (N = 2355)	T-DXd 5.4 mg/kg + Pertuzumab BC Pool (N = 431)	T-DXd 5.4 mg/kg All Tumor Types Pool (N = 3057)
Patients with any serious TEAE	103 (27.0)	96 (25.1)	586 (24.9)	116 (26.9)	867 (28.4)
Pneumonia	7 (1.8)	5 (1.3)	39 (1.7)	8 (1.9)	61 (2.0)
Febrile neutropenia	7 (1.8)	11 (2.9)	15 (0.6)	7 (1.6)	20 (0.7)
Vomiting	5 (1.3)	3 (0.8)	29 (1.2)	5 (1.2)	45 (1.5)
Diarrhoea	8 (2.1)	7 (1.8)	10 (0.4)	9 (2.1)	17 (0.6)
Pulmonary embolism	5 (1.3)	3 (0.8)	11 (0.5)	6 (1.4)	14 (0.5)
Sepsis	5 (1.3)	3 (0.8)	14 (0.6)	5 (1.2)	28 (0.9)
COVID-19	3 (0.8)	4 (1.0)	31 (1.3)	4 (0.9)	48 (1.6)
Neutrophil count decreased	0	4 (1.0)	3 (0.1)	0	6 (0.2)
Pyrexia	1 (0.3)	4 (1.0)	14 (0.6)	2 (0.5)	20 (0.7)
Cellulitis	4 (1.0)	3 (0.8)	15 (0.6)	4 (0.9)	16 (0.5)
Hypokalaemia	7 (1.8)	0	18 (0.8)	8 (1.9)	20 (0.7)
Neutropenia	3 (0.8)	5 (1.3)	4 (0.2)	4 (0.9)	5 (0.2)

Percentages were calculated using the number of patients in the Safety Analysis Set as the denominator.

The pools are based on tumor type and first dose received for patients in each study.

If a patient had multiple occurrences of the same PT, the patient is counted once for the specific PT. If a patient had multiple PTs, the patient is counted in each of the different PTs.

(7) 중요한 안전성 쟁점

① 간질성 폐질환/폐염증

Study DB-09의 T-DXd + pertuzumab군과 THP군 간에 판정된 약물 관련 ILD에서 다음의 현저한 차이가 관찰되었다(Table 29):

- T-DXd + pertuzumab군에서 THP군보다 더 높은 비율의 환자가 판정된 약물 관련 ILD를 보고했다(각각 12.1 대비 1.0%).
- 두 치료군 모두에서 증례의 대부분은 1등급 또는 2등급이었다. ≥3등급 사례는 T-DXd + pertuzumab군 환자의 0.5%에서 보고되었다. 두 사례(폐염증 및 폐렴의 PTs) 모두 5등급 사례였다. THP군에서 ≥3등급 사례를 경험한 환자는 없었다.
- 판정된 약물 관련 ILD의 최초 사례 발생까지의 시간 중앙값(AC에 따름)은 T-DXd + pertuzumab군(210.5일)에서 THP군(294.5일)보다 더 짧았다(Table 30).
- 판정된 약물 관련 ILD의 최초 사례 중앙값 기간(시험자에 따름)은 T-DXd + pertuzumab군(60.5일)에서 THP군(16.0일)보다 더 길었다(Table 30).
- DCO를 기준으로 THP군에서 사례가 해소된 환자의 비율이 높은 것은 THP군에서 판정된 약물 관련 ILD 사례를 경험한 환자가 4명뿐임을 고려하여 신중하게 해석해야 한다(Table 31).

Table 29 Interstitial Lung Disease by Adjudicated Grade (Safety Analysis Set)

Adjudicated Outcome/ CTCAE Grade by ILD Adjudication Committee	Number (%) of Patients				
	Study DB-09		Pool		
	T-DXd 5.4 mg/kg + Pertuzumab (N = 381)	TTP (N = 382)	T-DXd 5.4 mg/kg BC Pool (N = 1851)	T-DXd 5.4 mg/kg + Pertuzumab BC Pool (N = 431)	T-DXd 5.4 mg/kg All Tumor Types Pool (N = 2553)
Total number of patients with events submitted to the ILD AC ^a	79 (20.7)	13 (3.4)	335 (18.1)	90 (20.9)	437 (17.1)
Adjudicated as ILD ^a					
Any Grade	48 (12.6)	4 (1.0)	251 (13.6)	56 (13.0)	329 (12.9)
Grade 1	17 (4.5)	2 (0.5)	60 (3.2)	17 (3.9)	76 (3.0)
Grade 2	29 (7.6)	2 (0.5)	156 (8.4)	36 (8.4)	207 (8.1)
Grade 3	0	0	15 (0.8)	1 (0.2)	19 (0.7)
Grade 4	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.0)
Grade 5	2 (0.5)	0	19 (1.0)	2 (0.5)	26 (1.0)
Grade ≥ 3	2 (0.5)	0	35 (1.9)	3 (0.7)	46 (1.8)
Adjudicated as drug-related ILD ^a					
Any Grade	46 (12.1)	4 (1.0)	242 (13.1)	53 (12.3)	317 (12.4)
Grade 1	17 (4.5)	2 (0.5)	57 (3.1)	17 (3.9)	73 (2.9)
Grade 2	27 (7.1)	2 (0.5)	153 (8.3)	33 (7.7)	201 (7.9)
Grade 3	0	0	15 (0.8)	1 (0.2)	19 (0.7)
Grade 4	0	0	0	0	0
Grade 5	2 (0.5)	0	17 (0.9)	2 (0.5)	24 (0.9)
Grade ≥ 3	2 (0.5)	0	32 (1.7)	3 (0.7)	43 (1.7)
Adjudicated as not drug-related ILD ^a					
Any Grade	2 (0.5)	0	9 (0.5)	3 (0.7)	12 (0.5)
Grade 1	0	0	4 (0.2)	0	4 (0.2)
Grade 2	2 (0.5)	0	3 (0.2)	3 (0.7)	6 (0.2)
Grade 3	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0
Grade 5	0	0	2 (0.1)	0	2 (0.1)
Grade ≥ 3	0	0	2 (0.1)	0	2 (0.1)
Adjudicated as not ILD	31 (8.1)	9 (2.4)	84 (4.5)	34 (7.9)	108 (4.2)

^a Grade as reported by ILD AC

Table includes all events that were submitted to the ILD AC.

If a patient had multiple ILD events, the grade shown is for the event with the worst grade. If a patient had both missing and non-missing CTCAE grades for a TEAE, the worst CTCAE grade was based on non-missing grade.

The pooled analysis group is based on first dose received for patients in each study.

Percentages are calculated using the number of patients in the Safety Analysis Set as the denominator. For the T-DXd 5.4 mg/kg BC Pool and the T-DXd 5.4 mg/kg All Tumor Types Pool, the denominators exclude the 504 patients from Study DB-12, as ILD events were not adjudicated in this study

Table 30 Characteristics of Adjudicated Drug-related ILD (Safety Analysis Set)

Adjudicated Outcome/ CTCAE Grade by Adjudication Committee	Number (%) of Patients				
	Study DB-09		Pool		
	T-DXd 5.4 mg/kg + Pertuzumab (N = 381)	THP (N = 382)	T-DXd 5.4 mg/kg BC Pool (N = 1851)	T-DXd 5.4 mg/kg + Pertuzumab BC Pool (N = 431)	T-DXd 5.4 mg/kg All Tumor Types Pool (N = 2553)
Time to first onset of adjudicated drug-related ILD (days) ^a					
n	46	4	242	53	317
Mean	321.4	388.5	259.1	321.7	237.1
Std Dev	274.11	220.01	220.84	260.64	210.13
Median	210.5	294.5	187.0	244.0	168.0
Minimum, maximum	17, 1028	252, 713	26, 1224	17, 1028	26, 1224
Time to first onset of investigator-reported event adjudicated as drug-related ILD (days) ^b					
n	46	4	242	53	317
Mean	345.7	390.8	300.1	350.2	275.9
Std Dev	288.32	222.35	248.53	275.26	235.40
Median	233.0	296.0	216.0	252.0	210.0
Minimum, maximum	17, 1091	252, 719	26, 1323	17, 1091	19, 1323
Duration of first ILD event (days) ^{c,d}					
n	30	3	167	36	210
Mean	140.3	33.7	115.8	130.7	102.9
Std Dev	183.06	37.74	144.07	170.88	132.25
Median	60.5	16.0	66.0	57.0	51.5
Minimum, maximum	14, 785	8, 77	1, 791	7, 785	1, 791

^a Time to first onset of adjudicated ILD (days) = onset date of first ILD event that was adjudicated as drug-related – first dose date + 1.

^b Time to first onset of investigator-reported ILD (days) = onset date of first investigator-reported ILD event that was adjudicated as drug-related – first dose date + 1.

^c Duration of first ILD = investigator-reported end date – investigator-reported onset date + 1. End date is censored for ongoing ILD.

^d Descriptive statistics are based on patients with AE start and end dates. Partial date is imputed per SAP.

Percentages were calculated using the number of patients in the Safety Analysis Set as the denominator. For the T-DXd 5.4 mg/kg BC Pool and the T-DXd 5.4 mg/kg All Tumor Types Pool, the denominators exclude the 504 patients from Study DB-12, as ILD events were not adjudicated in this study.

The pools are based on first dose received for patients in each study.

Adjudicated drug-related ILD events include all events that were adjudicated and considered to be related to study drug by the ILD AC.

Table 31 Action Taken for and Outcome of Adjudicated Drug-related ILD (Safety Analysis Set)

	Number (%) of Patients				
	Study DB-09		Pool		
	T-DXd 5.4 mg/kg + Pertuzumab (N = 381)	THP (N = 382)	T-DXd 5.4 mg/kg BC Pool (N = 1851)	T-DXd 5.4 mg/kg + Pertuzumab BC Pool (N = 431)	T-DXd 5.4 mg/kg All Tumor Types Pool (N = 2553)
Action taken for first onset of adjudicated drug-related ILD (days)					
Study drug discontinuation	22 (5.8)	0	172 (9.3)	26 (6.0)	217 (8.5)
Study drug interruption	24 (6.3)	4 (1.0)	49 (2.6)	28 (6.5)	70 (2.7)
Dose reduction	14 (3.7)	0	22 (1.2)	14 (3.2)	29 (1.1)
Outcome of the worst ILD event ^a					
Fatal	2 (4.3)	0	13 (5.4)	2 (3.8)	18 (5.7)
Not recovered/not resolved	13 (28.3)	0	60 (24.8)	13 (24.5)	85 (26.8)
Recovering/resolving	2 (4.3)	1 (25.0)	10 (4.1)	2 (3.8)	20 (6.3)
Recovered/resolved with sequelae	0	0	16 (6.6)	2 (3.8)	16 (5.0)
Recovered/resolved	29 (63.0)	3 (75.0)	138 (57.0)	34 (64.2)	172 (54.3)
Missing/unknown	0	0	5 (2.1)	0	6 (1.9)

^a The denominator for outcome of the worst ILD event is number of patients with adjudicated drug-related ILD.

The pooled analysis group is based on first dose received for patients in each study.

Percentages were calculated using the number of patients in the Safety Analysis Set as the denominator. For the T-DXd 5.4 mg/kg BC Pool and the T-DXd 5.4 mg/kg All Tumor Types Pool, the denominators exclude the 504 patients from Study DB-12, as ILD events were not adjudicated in this study.

Adjudicated drug-related ILD events include all events that were adjudicated and considered to be related to study drug by the ILD AC.

② 중성구 감소증

THP군에 비해 T-DXd + pertuzumab군에서 최초 사례 발생까지의 시간 중앙값 및 최초 사례의 중앙값 기간이 더 길었고, 시험약 일시 중단의 조치를 취한 환자의 비율이 더 높았다.

T-DXd BC 통합군에 비해 T-DXd + pertuzumab군에서 중성구 감소증(그룹용어)(전체 및 약물 관련 사례)의 발생률이 현저하게 더 높았다.

T-DXd + pertuzumab군의 중성구 감소증(그룹용어) 사례는 SAEs였거나 시험약 중단과 관련된 경우가 거의 없었고 환자 대부분에서 사례의 결과는 해소됨이었다.

Table 20 Summary of Neutropenia (Grouped Term) (Safety Analysis Set)

	Number (%) of Patients				
	Study DB-09		Pool		
	T-DXd 5.4 mg/kg + Pertuzumab (N = 381)	THP (N = 382)	T-DXd 5.4 mg/kg BC Pool (N = 2355)	T-DXd 5.4 mg/kg + Pertuzumab BC Pool (N = 431)	T-DXd 5.4 mg/kg All Tumor Types Pool (N = 3057)
Any TEAE of neutropenia (grouped term), n (%)	192 (50.4)	180 (47.1)	855 (36.3)	211 (49.0)	1098 (35.9)
TEAE Grade ≥ 3, n (%)	95 (24.9)	132 (34.6)	446 (18.9)	107 (24.8)	567 (18.5)
Drug-related TEAE, n (%)	186 (48.8)	170 (44.5)	826 (35.1)	205 (47.6)	1060 (34.7)
SAE, n (%)	3 (0.8)	9 (2.4)	7 (0.3)	4 (0.9)	11 (0.4)
Median (range) time to onset of first event (days) ^a	42.0 (1, 1121)	8.0 (-1, 846)	43.0 (0, 1567)	42.0 (1, 1121)	43.0 (0, 1567)
Median (range) duration of first event (days) ^b	19.0 (1, 839)	8.0 (2, 162)	22.0 (1, 939)	20.0 (1, 839)	21.0 (1, 939)
Outcome, n (%)					
Recovered/resolved	178 (92.7)	178 (98.9)	712 (83.3)	193 (91.5)	921 (83.9)
Recovering/resolving	3 (1.6)	1 (0.6)	30 (3.5)	3 (1.4)	44 (4.0)
Recovered/resolved with sequelae	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Not recovered/resolved	11 (5.7)	1 (0.6)	109 (12.7)	15 (7.1)	129 (11.7)
Death	0	0	0	0	0
Missing/unknown	0	0	3 (0.4)	0	3 (0.3)
Action taken, n (%)					
Study drug discontinuation	1 (0.5)	1 (0.6)	5 (0.6)	1 (0.5)	5 (0.5)
Study drug interruption	60 (31.3)	19 (10.6)	332 (38.8)	67 (31.8)	389 (35.4)
Dose reduction	31 (16.1)	15 (8.3)	79 (9.2)	32 (15.2)	101 (9.2)

^a Time to first onset (days) = date of onset of the patient's first selected TEAE - date of the first dose + 1.

^b Duration of first event (days) = date of resolution of the patient's first selected TEAE - date of onset of the patient's first selected TEAE + 1. End date is censored for ongoing AEs.

Neutropenia (grouped term) includes PTs of neutropenia and neutrophil count decreased.

Percentages for outcome and action taken are calculated using the number of patients with a TEAE of neutropenia (grouped term) as the denominator.

The pools are based on first dose received for patients in each study.

③ 좌심실 기능부전

Study DB-09에서 T-DXd + pertuzumab군 환자의 11.0% 및 THP군 환자의 7.1%가 TEAE로 보고된 LV 기능부전을 경험했다(Table 32). 치료 기간에 대해 보정했을 때, LV 기능부전에 대한 EAIR은 각각 0.06 및 0.05였다. 증례의 대다수는 1등급 또는 2등급이었으며, 3등급 사례는 각 치료군 환자에서 유사한 비율

(1.8%)로 보고되었다(Table 32). T-DXd + pertuzumab군 환자 1명(0.3%)은 4등급 사례를 보였다(만성 심부전 PT가 SAE로 보고되었으며 시험약 중단 후 해소됨). THP군에서는 4등급 사례가 없었고 두 군 모두에서 5등급 사례는 없었다.

LV 기능부전의 최초 사례 발생까지의 시간 중앙값은 T-DXd + pertuzumab군(349.0일; 범위: 14~1014일)에서 THP군(273.0일; 범위: 64~602일) 및 T-DXd BC 통합군(176.0일; 범위: 1~1476일)보다 현저하게 더 길었다.

Table 32 Overview of LV Dysfunction Events by Grade (Safety Analysis Set)

	Number (%) of Patients				
	Study DB-09		Pool		
	T-DXd 5.4 mg/kg + Pertuzumab (N = 381)	THP (N = 382)	T-DXd 5.4 mg/kg BC Pool (N = 2355)	T-DXd 5.4 mg/kg + Pertuzumab BC Pool (N = 431)	T-DXd 5.4 mg/kg All Tumor Types Pool (N = 3057)
Any patient with AESI of LV dysfunction	42 (11.0)	27 (7.1)	155 (6.6)	46 (10.7)	181 (5.9)
1	4 (1.0)	1 (0.3)	14 (0.6)	4 (0.9)	17 (0.6)
2	30 (7.9)	19 (5.0)	129 (5.5)	33 (7.7)	147 (4.8)
3	7 (1.8)	7 (1.8)	12 (0.5)	8 (1.9)	16 (0.5)
4	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	1 (0.0)
5	0	0	0	0	0
≥ 3	8 (2.1)	7 (1.8)	12 (0.5)	9 (2.1)	17 (0.6)

Percentages were calculated using the number of patients in the Safety Analysis Set as the denominator.

The pools are based on first dose received for patients in each study.

If a patient had multiple occurrences of the same PT, the patient is counted once for the specific PT by worst NCI CTCAE grade. If a patient had multiple PTs, the patient is counted in each of the different PTs.

(8) 연령의 영향

T-DXd + pertuzumab군의 노출 기간 중앙값은 <65세(n = 314) 환자에서 ≥65세(n = 67) 환자보다 현저하게 더 길었다: 각각 환자에 대해 23.46개월(범위: 0.3~44.5개월) 및 12.55개월(범위: 0.4~37.7개월).

T-DXd + pertuzumab군에서 치료 후 발생한 SAEs는 ≥65세 환자에서 <65세 환자보다 현저하게 더 높은 비율로 보고되었다.

가장 흔한 TEAEs(즉, T-DXd + pertuzumab군의 두 연령 범주 중 어느 하나에서라도 환자의 ≥20%에서 보고된 것) 가운데 다음의 현저한 차이가 <65세 환자 대비 ≥65세 환자에서 관찰되었다.

- 다음 PTs의 현저하게 더 높은 발생률이 <65세 환자에서 관찰되었다: 구역, 아스파르테이트 아미노전이효소 증가, 알라닌 아미노전이효소 증가, 두통, 혈소판 수 감소.
- 식욕 감소의 현저하게 더 높은 발생률이 ≥65세 환자에서 관찰되었다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국, 2025.12.15. 적응증 추가

<위암>

[심사자 종합의견]

- 용량 설정의 타당성
 - 3상 임상시험에서 사용한 용법용량과 동일하게 신청하였으며 기허가 위암 적응증의 용법용량과도 일치함
- 환자군의 배정은 인구통계, 질병 등에서 비교적 균등하게 배정되었음
- 유효성의 타당성
 - 1차 평가변수는 OS로 표준요법 양성대조군인 라무시루맙과 파클리탁셀 병용군보다 유의한 HR 개선을 보였음(HR 0.702, 0.550-0.896, $p=0.0044$), 이는 생존기간 3.3개월 연장(시험군 14.7개월, 대조군 11.4개월)에 해당함
 - 주요 2차 평가변수인 PFS는 시험군 6.7개월, 대조군 5.6개월, HR 0.740(0.594, 0.923)으로 통계적으로 유의한 연장($p=0.0074$)을 나타냄
 - 2차 평가변수인 ORR, DCR에서도 시험군에서 개선된 경향을 나타냈음
- 안전성의 타당성
 - 범 6.4mg 투여군과 시험군의 이상사례 발생율, 중대한 이상사례 발생율, 사망 발생 비율 등을 비교했을 때, 전반적인 이상반응의 양상은 유사하였음
 - 시험군의 노출이 약간 높았으며 가장 흔한 이상사례는 피로, GI 및 혈액학적 사건이었고 3등급 이상 TEAEs의 대다수는 혈액학적 독성이었음
 - 판정된 약물 관련 ILD가 13.9%로 자주 발생하였으나 대부분 1~2등급으로 관리가능하였고 대조군에서 사망이 보고되었음
 - 중요한 안전성 쟁점인 좌심실 기능부전, 중성구 감소증은 치료군 간 차이를 보이지 않았음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- International Nonproprietary Name: 트라스투주맙데루스테칸
- 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.
- DXd ADCs는 선택적 종양 세포 사멸을 유도하고 topoisomerase I inhibitor 페이로드에 대한 전신 노출을 줄이도록 특별히 설계되었다. 온전한 DXd ADCs는 혈장 내 장기 안정성을 나타낸다. tetrapeptide 기반 절단 가능 링커와 페이로드는 혈장에서 안정적이다. 안정적인 링커는 순환 중 페이로드 방출을 최소화하여 표적 외 독성의 위험을 감소시킨다. 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.
- HER2 표적 mAb는 종양 세포 표면에서 발현되는 표적인 HER2에 선택적으로 결합한다. ADC는 종양 세포에 의해 내재화되며, 이때 일반적으로 종양 세포에서 상향조절되는 세포 내 리소좀성 효소가 tetrapeptide 기반 링커를 선택적으로 절단한다. DXd 페이로드는 세포의 세포질로 방출된다. 방출된 페이로드는 세포 핵으로 들어가 topoisomerase I를 억제한다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 현재 승인된 2차 요법 치료에는 ramucirumab 단독요법 또는 PTX와의 병용요법과 HER2 양성 종양의 경우 T-DXd가 포함된다. ramucirumab은 2건의 확증 시험 결과를 바탕으로 진행성 위 또는 GEJ 선암 중의 2차 요법 치료에 대해 FDA의 승인을 받았다. REGARD 시험에서 Ram 단독요법을 투여받은 환자의 OS 중앙값은 5.2개월이었고 이에 비해 위약을 투여받은 환자의 경우 3.8개월이었다($p = 0.047$). RAINBOW 시험에서는 Ram + PTX의 병용요법 vs. PTX 단독요법을 평가했다. 결과에 따르면 통계적으로 유의한 OS 개선이 입증되었으며, 중앙값은 Ram + PTX군에서 9.6개월(95% CI: 8.5, 10.8), PTX 단독군에서는 7.4개월(95% CI: 6.3, 8.4; HR[95% CI]: 0.807[0.678, 0.962]; $p = 0.017$)이었다. PFS 중앙값은 병용군에서 4.4개월이었고, PTX 단독군에서는 2.9개월이었다(HR 0.635; 95% CI: 0.536, 0.752; $p < 0.0001$). ORR은 병용군에서 28%로 16%의 PTX 단독군보다 유의하게 더 높았다($p = 0.0001$).

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 간질성 폐질환/폐염증, 중성구 감소증, 좌심실 기능부전

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험 승인

일련번호	승인일자	임상시험 제목
202100289	2021.03.29	트라스투주맙(Trastuzumab)을 포함한 요법 중 또는 후에 진행된 HER2 양성 전이성 및/또는 절제 불가능한 위 또는 위식도접합부(GEJ) 선암종 시험대상자를 대상으로 한 트라스투주맙 데루스테칸(trastuzumab deruxtecan)의 제 3

	상, 다기관, 2개군, 무작위배정, 공개 임상시험(DESTINY-GASTRIC04)
--	--

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 미제출(유럽 TOC 제출했으나 효능효과 추가되지 않음)

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상 1상 0건, 2상 0건, 3상 1건 제출
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 DESTINY-GASTRIC04임

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계 임상시험 (번호/ 저널명)	임상시험 제목 및 디자인	투여용량 투여기간	평가항목
3상 DESTINY- GASTRIC04 DG-04	트라스투주맙(Trastuzumab)을 포함한 요법 중 또는 후에 진행된 HER2 양성 전이성 및/또는 절제 불가능한 위 또는 위식도접합부(GEJ) 선암종 시험대상자 를 대상으로 한 트라스투주맙 데루스테 칸(trastuzumab deruxtecan)의 제 3상, 다기관, 2개군, 무작위배정, 공개 임상 시험	T-DXd: 6.4 mg/kg IV infusion Q3W or Ram + PTX: 28-day cycles (Ram [8 mg/kg on Days 1 and 15] and PTX [80 mg/m ² on Days 1, 8, and 15])	1차 : OS 2차 : PFS, ORR, DCR 등

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) 임상시험설계

(1) 일반사항

DG-04는 trastuzumab 함유 요법 중 또는 요법 후 HER2 양성(IHC 3+ 또는 IHC 2+/ISH+로 정의됨) 전이성 및/또는 절제 불가능 위 또는 GEJ 선암종 시험대상자에서 T-DXd에 대한 3상, 다기관, 2개군, 무작위배정, 공개 임상시험이다.

현지 또는 중앙 검사를 통해 확인된 HER2 양성 위 또는 GEJ 선암종은 ASCO/CAP 기준에 따라 IHC 3+ 또는 IHC 2+/ISH 양성으로 정의되었다. 무작위배정된 494명의 시험대상자 중 477명이 시험 치료를 받았다.

시험대상자는 T-DXd 또는 Ram + PTX에 1:1 비율로 무작위배정되었다. 무작위배정은 다음 인자에 따라 층화되었다: HER2 상태(IHC 3+ vs. IHC 2+/ISH+), 지역(아시아[중국 본토 제외] vs. 서유럽 vs. 중국 본토/기타 지역), 1차 요법 치료 중 질병 진행까지의 시간(<6개월 vs. ≥6개월).

1차 평가 변수는 OS였고, 이차 유효성 평가 변수에는 PFS 및 ORR, DCR, 시험자 평가 DoR이 포함되었다.

(2) 통계적 방법

2개 치료군 간 OS 분포의 균등성은 층화된 양측 로그순위 검정과 층화된 Cox 비례 위험 모델을 사용하여 검정되었으며, 이 모형은 IRT 층화 인자: HER2 상태(IHC 3+ 또는 IHC 2+/ISH+)에 대해 조정되었다.

전반적인 제1종 오류율 0.05가 O'Brien-Fleming 경계와 함께 Lan-DeMets 알파-스펜딩 함수를 구현하여 2개의 사전 지정된 분석 전반에서 통제되었다.

중간 분석은 등록 완료 후 그리고 약 237건의 사례(최종 339건의 OS 사례 중 70%)이 달성되었을 때 트리거되었다. 임상시험 계획서에서 계획된 중간 분석 시점에 유효성의 우월성 교차 경계는 관찰된 OS 사례의 실제 수를 기반으로 한다. 중간 분석에서 관찰된 양측 p 값이 0.0228의 경계를 넘지 않았다면, 339건의 OS 사례를 기반으로 OS를 최종 분석하기 위해 임상시험이 계속되었을 것이다.

(임상시험계획서 중 발췌)

본 시험은 O' Brien-Fleming 중단 경계가 있는 Lan-DeMets 알파 분배 함수를 이용한 OS에 대한 중간 평가를 포함하는 집단 축차 설계로 계획되어 있다.

RAINBOW 시험의 결과를 근거로 Ram + PTX군에서 OS 중앙값이 10.8개월이라고 가정하면, T-DXd 투여는 지수적 모델 가정 하에 HR 0.7, 즉, Ram + PTX군의 10.8개월에서 T-DXd군의 15.4개월로 OS 중앙값의 43% 개선에 상응하는 OS 위험률의 30% 감소를 가져올 것이라는 가설이 세워진다.

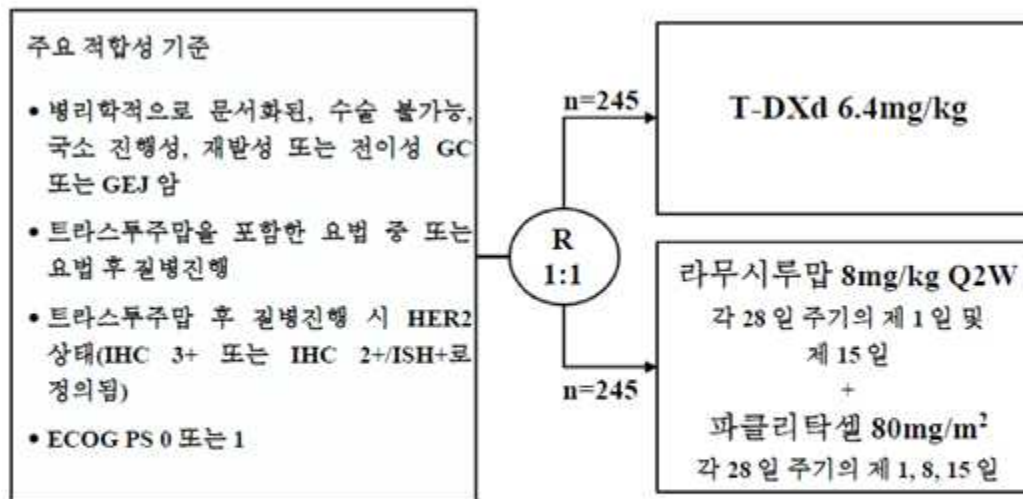
총 약 490명의 시험대상자가 무작위배정된다. 본 시험에서 일차 유효성 평가변수의 우월성을 선언할 수 있는 중간 분석은 등록 완료 후 및 약 237건(70%)의 표적 OS 사례가 문서화된 후로 계획되어 있다. 최종 OS 분석은 중간 분석에서 우월성이 입증되지 않는 경우 약 339건의 OS 사례가 문서화된 후 실시할 것이다.

339건의 OS 사례로, 본 시험은 O' Brien-Fleming 유효성 경계가 있는 Lan-DeMets 알파 분배 함수로 로그-순위 검정 및 2-look 집단 축차 설계를 이용하여 귀무가설(HR =1)을 기각하기 위해 전체 양측 유의 수준 0.05에서 OS의 HR 0.70을 검출할 약 90% 검정력을 가진다. 표본크기/검정력 계산에 East 버전 6.5를 사용했다.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 선정기준(임상시험계획서 중 시험흐름도 참조)

그림 1.1: 시험 흐름도



ECOG=미동부종양학협력그룹(Eastern Cooperative Oncology Group); GC=위암(gastric cancer); GEJ=위식도접합부(gastro-esophageal junction); HER2=인간 상피세포증식인자 수용체 2형(human epidermal growth factor receptor 2); IHC=면역조직화학(immunohistochemistry); ISH=In situ 부합법(in situ hybridization); PS=전신수행상태(performance status); Q2W=2 주마다(every 2 weeks); T-DXd=트라스투주맙 데루크스테칸(trastuzumab deruxtecan).

(2) 인구통계

Study DG-04에서 시험대상자 모집단의 인구통계 및 베이스라인 질병 특성은 진행성 또는 전이성 세팅에서 이전 1차 trastuzumab 함유 요법을 받은 HER2 양성(IHC 3+ 또는 IHC 2+/ISH+로 정의됨) 위 또는 GEJ 선암종 성인 환자를 대표했다. 전반적 임상시험 모집단은 베이스라인에 좋지 않은 예후적 특성을 보였다. 이 임상시험에 무작위배정된 대다수의 시험대상자는 HER2 상태 IHC 3+, 1차 요법 치료 중 질병 진행까지의 시간 ≥ 6 개월, ECOG PS 1, ≥ 2 개의 전이성 부위, 간 전이 병력이 있었다.

인구통계 및 베이스라인 특성은 임상진료에서 관찰된 HER2 양성 GC 환자와 일치하고 치료군 간에 양호하게 균형을 이루었으며 임상적으로 의미있는 차이는 확인되지 않았다(Table 3.2).

Table 3.2: Demographic Characteristics in Study DG-04 (FAS)

Parameter	T-DXd (N=246) n (%)	Ram + PTX (N=248) n (%)	Total (N=494) n (%)
Age (years) ^a			
n	246	248	494
Mean	61.6	63.4	62.5
Standard deviation	10.97	10.98	11.00
Median	63.2	64.3	63.7
Min, max	21.1, 84.1	31.9, 87.0	21.1, 87.0
Age group (years), n (%)			
>18 to <65	140 (56.9)	130 (52.4)	270 (54.7)
≥ 65 to <75	82 (33.3)	82 (33.1)	164 (33.2)
<65	140 (56.9)	130 (52.4)	270 (54.7)
≥ 65	106 (43.1)	118 (47.6)	224 (45.3)
<75	222 (90.2)	212 (85.5)	434 (87.9)
≥ 75	24 (9.8)	36 (14.5)	60 (12.1)
Sex, n (%)			
Male	187 (76.0)	205 (82.7)	392 (79.4)
Female	59 (24.0)	43 (17.3)	102 (20.6)
Race, n (%)			
White	116 (47.2)	130 (52.4)	246 (49.8)
Black or African American	0	2 (0.8)	2 (0.4)
Asian	101 (41.1)	97 (39.1)	198 (40.1)
Other	28 (11.4)	19 (7.7)	47 (9.5)
Multiple	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic/Latino	8 (3.3)	11 (4.4)	19 (3.8)
Non-Hispanic/Non-Latino	206 (83.7)	212 (85.5)	418 (84.6)
Unknown	32 (13.0)	25 (10.1)	57 (11.5)
Region, n (%) ^b			
Asia (including mainland China)	97 (39.4)	95 (38.3)	192 (38.9)
Europe	123 (50.0)	140 (56.5)	263 (53.2)

Parameter	T-DXd (N=246) n (%)	Ram + PTX (N=248) n (%)	Total (N=494) n (%)
Rest of world	26 (10.6)	13 (5.2)	39 (7.9)
Weight (kg)			
N	246	247	493
Mean	68.2	67.3	67.7
Standard deviation	15.72	15.53	15.62
Median	67.0	66.0	66.7
Min, max	32.9, 132.1	36.7, 123.6	32.9, 132.1
Body mass index (kg/m ²)			
N	245	245	490
Mean	23.9	23.4	23.7
Standard deviation	4.50	4.47	4.49
Median	23.6	22.8	23.2
Min, max	13.9, 43.7	14.5, 41.7	13.9, 43.7

^a Age was calculated as the number of completed years between date of birth and date of informed consent.

^b Countries included in regions: Asia = China, Hong Kong, Japan, Singapore, South Korea, Taiwan; Europe = Belgium, France, Germany, Ireland, Italy, Poland, Portugal, Romania, Spain, United Kingdom; Rest of world = Argentina, Brazil, Chile, Israel, Turkey

Percentages are calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.

DCO date: 24 Oct 2024

베이스라인 질병 특성은 치료군 전반에서 균형을 이루었으며 임상적으로 의미있는 차이는 확인되지 않았다(Table 3.3 및 Table 3.4).

Table 3.3: Baseline Disease Characteristics in Study DG-04 (FAS)

Parameter	T-DXd (N=246) n (%)	Ram + PTX (N=248) n (%)	Total (N=494) n (%)
Stratification factor 1 (HER-2 status), n (%)			
IHC 2+/ISH+	39 (15.9)	40 (16.1)	79 (16.0)
IHC 3+	207 (84.1)	208 (83.9)	415 (84.0)
Stratification factor 2 (geography), n (%)			
Asia (excluding mainland China)	57 (23.2)	60 (24.2)	117 (23.7)
Western Europe	140 (56.9)	139 (56.0)	279 (56.5)
Mainland China/rest of world	49 (19.9)	49 (19.8)	98 (19.8)
Stratification factor 3 (time to progression on first-line therapy)			
<6 Months	61 (24.8)	61 (24.6)	122 (24.7)
≥6 Months	185 (75.2)	187 (75.4)	372 (75.3)
ECOG PS, n (%)			
0	97 (39.4)	88 (35.5)	185 (37.4)
1	148 (60.2)	158 (63.7)	306 (61.9)
2	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)

Parameter	T-DXd (N=246) n (%)	Ram + PTX (N=248) n (%)	Total (N=494) n (%)
Missing	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Number of metastatic sites, n (%)			
<2	73 (29.7)	75 (30.2)	148 (30.0)
≥2	173 (70.3)	173 (69.8)	346 (70.0)
History of liver metastases, n (%)	147 (59.8)	158 (63.7)	305 (61.7)

Table 3.4: Gastric Cancer History in Study DG-04 (FAS)

Parameter	T-DXd (N=246) n (%)	Ram + PTX (N=248) n (%)	Total (N=494) n (%)
Time from initial histological diagnosis to randomization (months)			
N	246	248	494
Mean	17.5	18.1	17.8
Standard deviation	14.51	13.46	13.98
Median	12.9	13.6	13.3
Min, max	3.7, 135.1	2.2, 89.5	2.2, 135.1
Cancer type, n (%)			
GC	153 (62.2)	149 (60.1)	302 (61.1)
GEJ	93 (37.8)	99 (39.9)	192 (38.9)
Histology, n (%)			
Adenocarcinoma	245 (99.6)	248 (100)	493 (99.8)
Diffuse	25 (10.2)	19 (7.7)	44 (8.9)
Intestinal	69 (28.0)	66 (26.6)	135 (27.3)
Mixed	6 (2.4)	10 (4.0)	16 (3.2)
Unknown	145 (58.9)	153 (61.7)	298 (60.3)
Other	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Histological grade, n (%)			
Well differentiated	25 (10.2)	26 (10.5)	51 (10.3)
Moderately differentiated	99 (40.2)	96 (38.7)	195 (39.5)
Poorly differentiated	54 (22.0)	47 (19.0)	101 (20.4)
Undifferentiated	1 (0.4)	5 (2.0)	6 (1.2)
Unknown	67 (27.2)	74 (29.8)	141 (28.5)

이전 전신 암 요법은 치료군 전반에서 유사했다. 이전 약물은 2차 세팅의 시험대상자 모집단에서 예상된 대로였으며, 치료군 전반에서 유사했다. 대부분의 시험대상자가 최소 1개의 병용 약물을 투여받았다. 병용 약물은 대부분의 보고된 약물에 대해 T-DXd군과 Ram + PTX군 간에 대체로 균형을 이루었다,

3) 유효성 결과

(1) OS

T-DXd 6.4mg/kg Q3W 치료는 Ram + PTX에 비해 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 OS 개선을

초래했다(Table 3.5 및 Figure 3.1). Ram + PTX와 비교했을 때 T-DXd군은 각 시점에 연장된 OS 중앙값과 더 높은 OS 비율을 나타냈다. T-DXd군은 Ram + PTX군에 비해 사례가 발생한 시험대상자 비율이 더 낮았다. 총 266건의 OS 사례가 관찰되었으며, 정보 분획은 78.5%였다.

OS에 대한 결과는 중앙에서 HER2 검사된 시험대상자(중앙에서 검사된 HER2+ 적합성 및 현지에서 검사된 HER2+ 적합성에 대한 중앙 후향적 분석)에 대한 민감도 분석에서 전체 모집단의 OS 결과와 비교하여 일치했다.

Table 3.5: Analysis of OS in Study DG-04 (FAS)

Statistics	T-DXd (N=246)	Ram + PTX (N=248)	Difference (T-DXd vs. Ram + PTX)
Subjects (%) with events (deaths)	124 (50.4)	142 (57.3)	
Subjects (%) without events (censored)	122 (49.6)	106 (42.7)	
Alive	117 (47.6)	93 (37.5)	
Withdrawal by subject ^a	4 (1.6)	12 (4.8)	
Lost to follow-up ^a	1 (0.4)	1 (0.4)	
Stratified log-rank p-value ^b			0.0044
Stratified HR ^b			0.702
95% CI			(0.550, 0.896)
Median OS (months) (95% CI) ^c	14.7 (12.1, 16.6)	11.4 (9.9, 15.5)	
OS rate (95% CI) ^c			
3 months	94.1 (90.2, 96.5)	91.4 (87.0, 94.4)	
6 months	83.5 (78.0, 87.7)	74.4 (68.0, 79.7)	
9 months	70.3 (63.8, 76.0)	62.2 (55.1, 68.4)	
12 months	57.6 (50.3, 64.2)	48.9 (41.5, 55.9)	
18 months	39.7 (32.0, 47.3)	34.1 (26.6, 41.8)	
24 months	29.0 (21.3, 37.2)	13.9 (7.8, 21.8)	

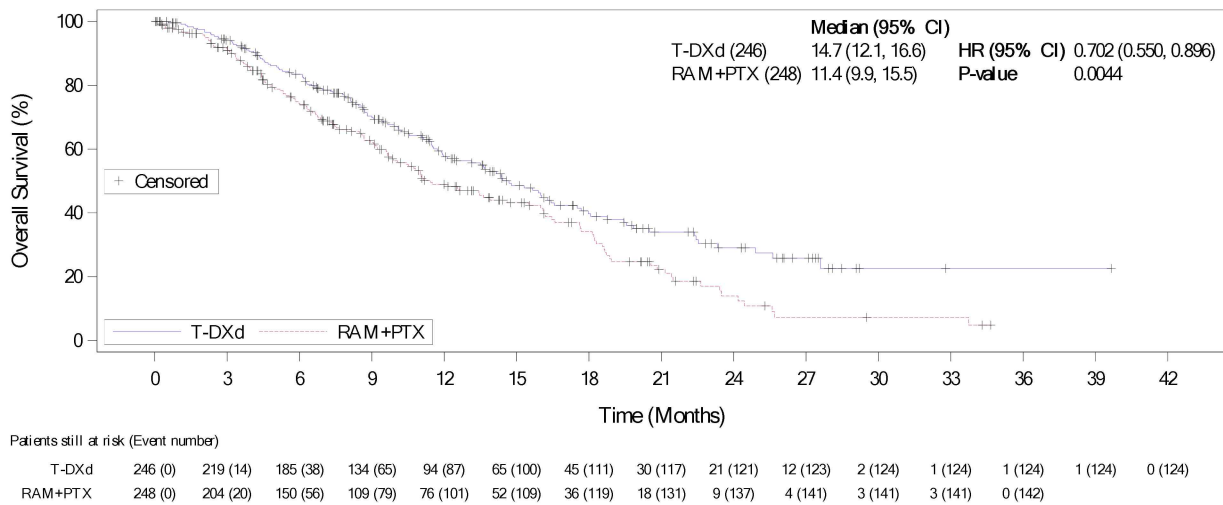
^a Censoring reasons were based on those collected from End of Study CRF page.

^b Two-sided p-value from stratified log-rank test and stratified Cox proportional hazards model adjusted for IRT stratification factor: HER2 status (IHC 3+ or IHC 2+/ISH+).

^c Median OS and OS rates at specified timepoints are from Kaplan-Meier analysis. CI for median is computed using the Brookmeyer-Crowley method; CI for OS rates is computed using the Greenwood formulation. OS is defined as the time from the date of randomization/enrollment to the date of death from any cause. If there is no death reported for a subject before the DCO for OS analysis, OS will be censored at the last contact date at which the subject is known to be alive.

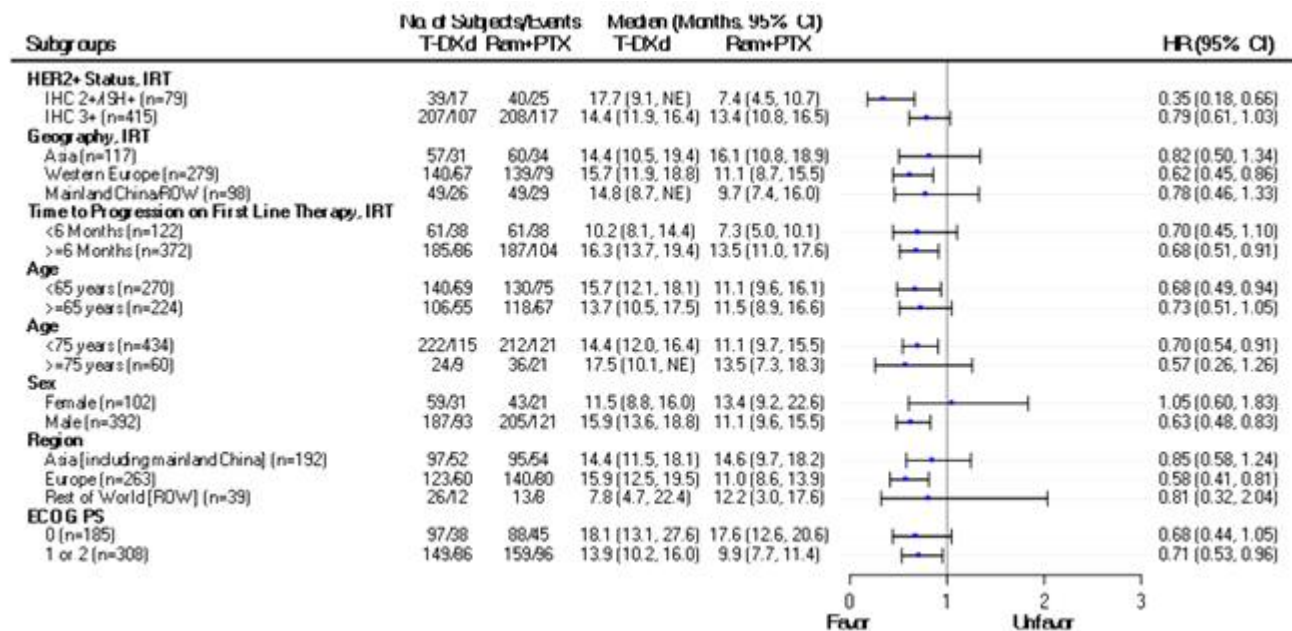
DCO date: 24 Oct 2024

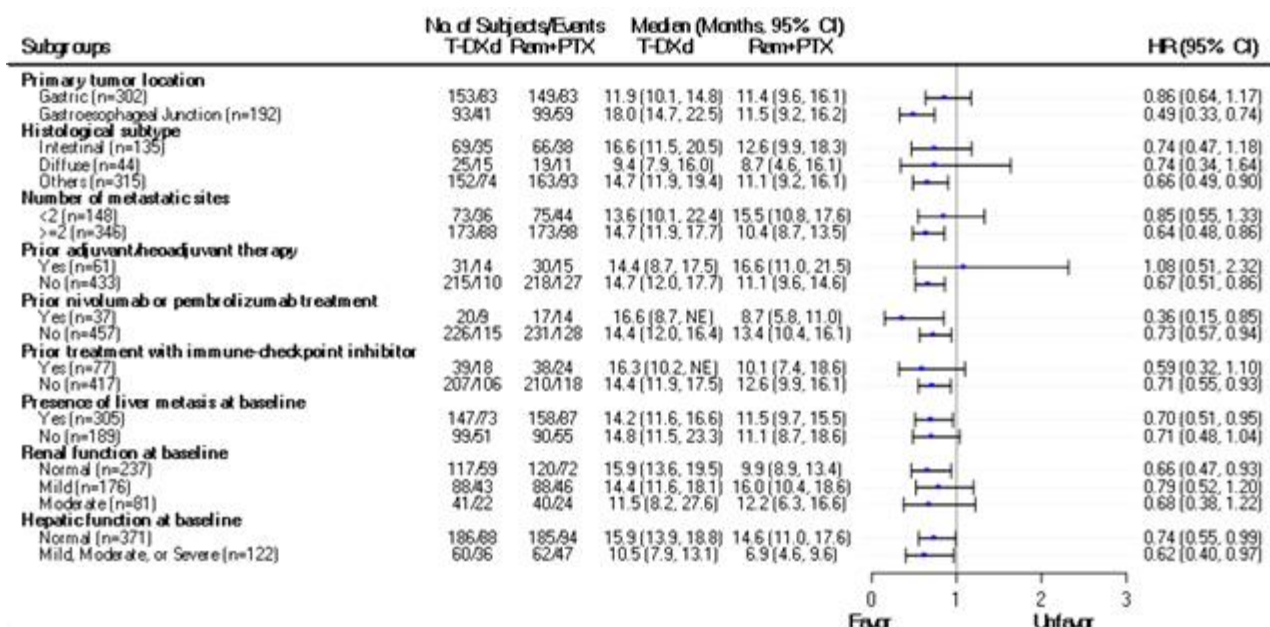
Figure 3.1: Kaplan-Meier Plot of OS by Treatment Arm in DG-04 (FAS)



OS 하위군 분석의 결과는 대체로 FAS의 OS 분석과 일치했으며, 치료 효과 HR은 HER-2 상태(IHC 3+ vs. IHC 2+/ISH+), 지리적 지역 또는 이전 1차 요법 치료 중 진행까지의 시간과 관계없이 T-DXd군에 유리했다(Figure 3.4). 그러나 일부 하위군(여성 성별, 이전의 보조[adjuvant]/신보조[neoadjuvant] 사용 등)의 적은 시험대상자 및 사례의 수로 인해 95% CIs는 넓고 크게 중첩되며, 이러한 소견은 주의하여 해석해야 한다.

Figure 3.4: Forest Plot of Treatment Comparison for OS by Subgroup in Study DG-04 (FAS)





Includes subgroups with at least 10 subjects in each arm.
 HR is from the unstratified Cox proportional hazards model.
 The median OS estimates are from the Kaplan-Meier analysis. The CI for median are computed using the Brookmeyer-Crowley method.
 DCO date: 24 Oct 2024

(2) PFS

T-DXd는 Ram + PTX에 비해 통계적으로 유의한 PFS 중앙값 개선을 입증했다. 각 시점의 PFS 비율은 T-DXd군에서 Ram + PTX군보다 더 높았다; Table 3.6).

시험자 평가 PFS의 카플란-마이어 플롯에서 T-DXd 및 Ram + PTX 곡선은 6개월 시점부터 분리를 나타냈다(Figure 3.2).

Table 3.6: PFS Based on Investigator Assessment in Study DG-04 (FAS)

Statistics	T-DXd (N=246)	Ram + PTX (N=248)	Difference (T-DXd vs. Ram + PTX)
Subject (%) with events	166 (67.5)	156 (62.9)	
Progressive disease by investigator assessment	149 (60.6)	127 (51.2)	
Death	17 (6.9)	29 (11.7)	
Subject (%) without events (censored)	80 (32.5)	92 (37.1)	
No baseline tumor assessment	0	1 (0.4)	
No post-baseline tumor assessment	12 (4.9)	27 (10.9)	
New anticancer therapy	21 (8.5)	17 (6.9)	
Missing 2 consecutive tumor assessments	5 (2.0)	6 (2.4)	
Withdrew consent	1 (0.4)	1 (0.4)	
Ongoing without progression	41 (16.7)	40 (16.1)	
Stratified log-rank p-value ^a			0.0074
Stratified HR ^a			0.740

Statistics	T-DXd (N=246)	Ram + PTX (N=248)	Difference (T-DXd vs. Ram + PTX)
95% CI			(0.594, 0.923)
Median PFS (months) (95% CI) ^b	6.7 (5.6, 7.1)	5.6 (4.9, 5.8)	
PFS rate (95% CI) ^c			
3 months	80.3 (74.5, 84.9)	76.0 (69.5, 81.2)	
6 months	52.6 (45.7, 59.1)	41.5 (34.3, 48.7)	
9 months	33.4 (26.7, 40.1)	20.4 (14.3, 27.2)	
12 months	22.9 (16.9, 29.6)	13.6 (8.4, 20.0)	
18 months	10.7 (5.9, 16.9)	7.6 (3.7, 13.4)	
24 months	9.3 (4.8, 15.6)	3.8 (0.9, 10.2)	

^a Two-sided p-value from Stratified log-rank test and stratified Cox proportional hazards model adjusted for IRT stratification factor HER2 status (IHC 3+ or IHC 2+/ISH+).

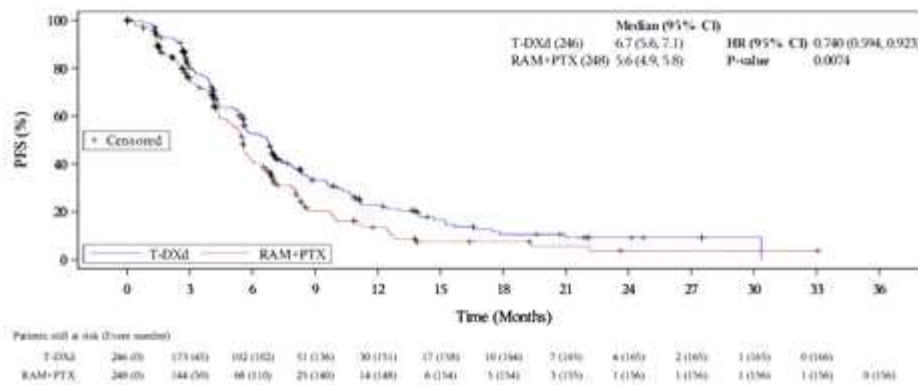
^b Median PFS is from Kaplan-Meier analysis. CI for median is computed using the Brookmeyer-Crowley method.

^c Estimate and CI for PFS rate at the specified time point are from Kaplan-Meier analysis.

PFS is defined as the time from the date of randomization to the date of the first radiographic disease progression or death due to any cause, whichever comes first. See the SAP for the handling of censored cases.

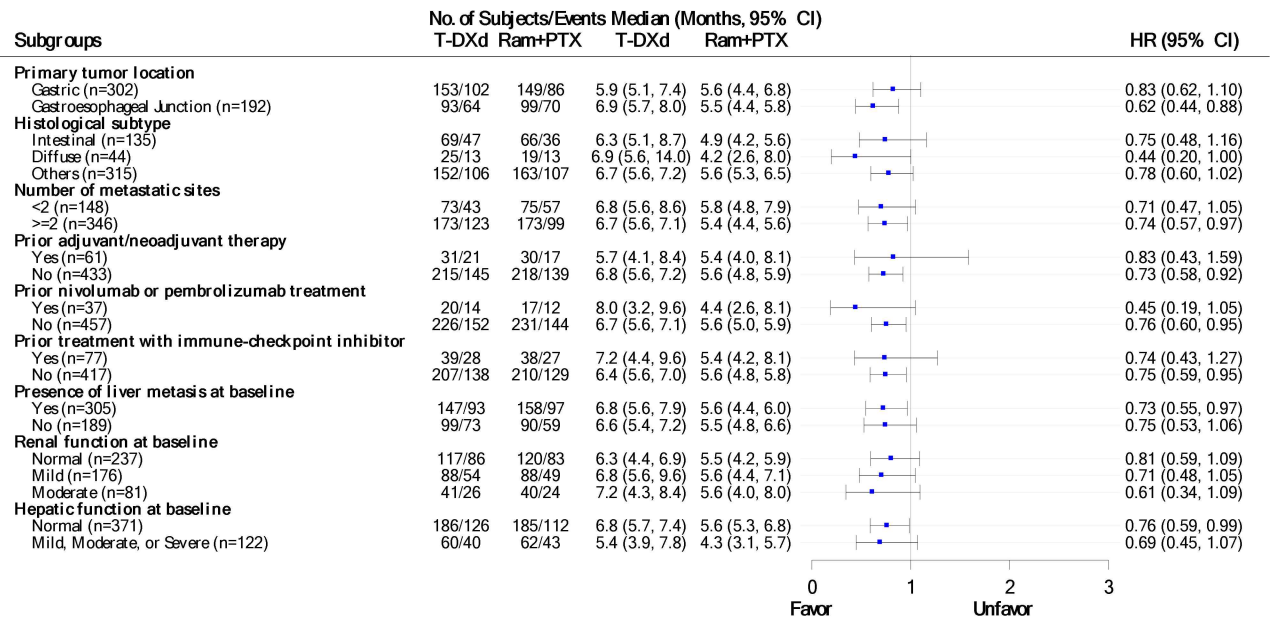
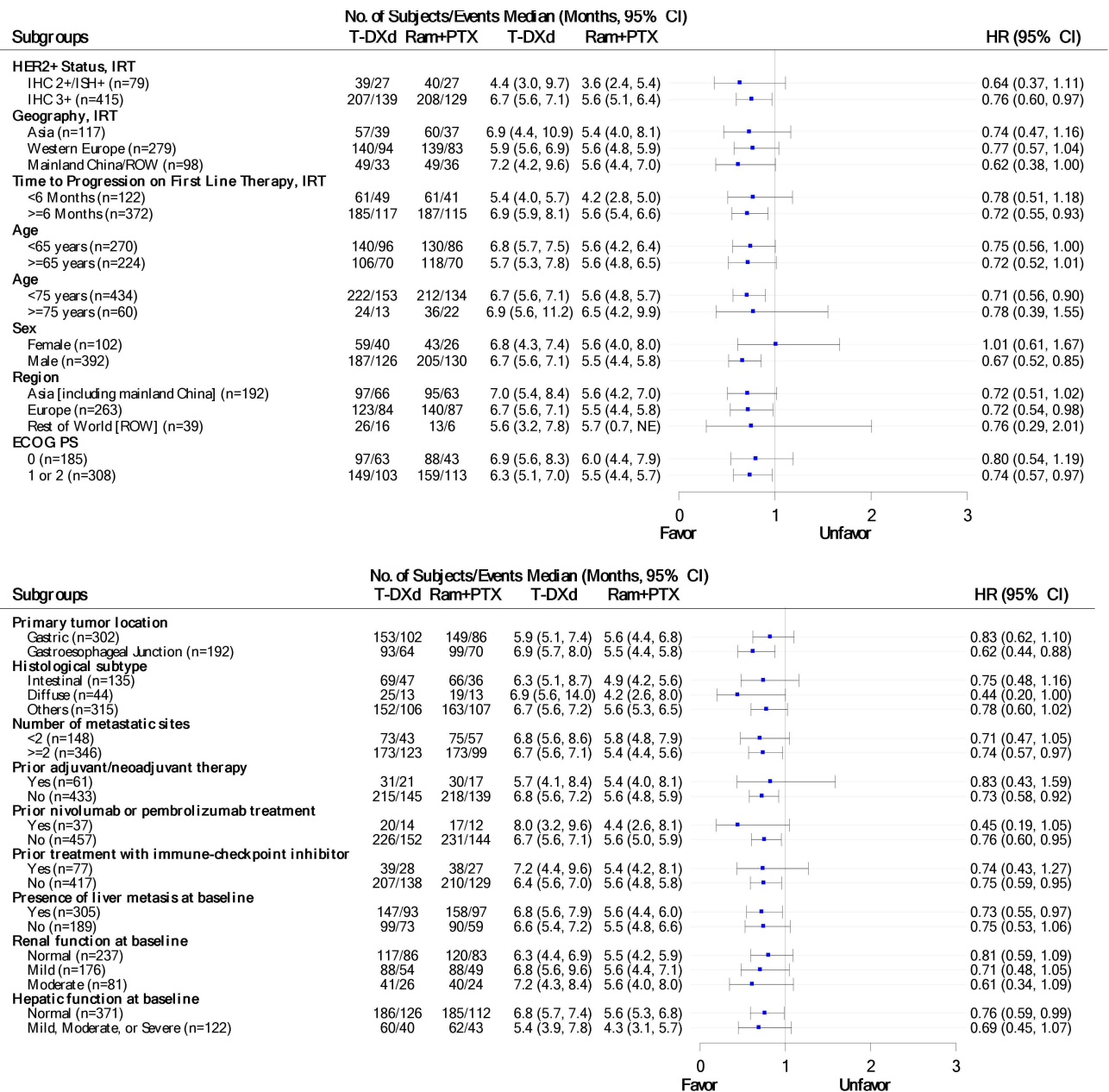
DCO date: 24 Oct 2024

Figure 3.2: Kaplan-Meier Plot of PFS by Treatment Arm in Study DG-04 (FAS)



Ram + PTX 대비 T-DXd가 제공하는 PFS에서의 유효성 유익성이 사전 지정된 주요 하위군 전반에서 일관되게 관찰되었다(Figure 3.5). 그러나 95% CIs가 크게 중첩되며, 일부 하위군 범주의 작은 표본 크기를 고려했을 때 하위군 분석은 주의하여 해석해야 한다.

Figure 3.5: Forest Plot of Treatment Comparison of PFS by Subgroup in Study DG-04 (FAS)



Includes subgroups with at least 10 subjects in each arm.

HR is from the unstratified Cox proportional hazards model.

The median PFS estimates are from the Kaplan-Meier analysis. The CI for median computed using the Brookmeyer-Crowley method.

DCO date: 24 Oct 2024

(3) ORR, DCR

T-DXd의 Ram + PTX 대비 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 개선이 시험자 평가 확정 ORR에서 관찰되었다. Ram + PTX와 비교한 T-DXd의 유익성도 시험자 평가 확정 DCR에서 관찰되었다(Table 3.7).

Table 3.7: Confirmed ORR, BOR, and DCR Based on Investigator Assessment in Study DG-04 (FAS)

Statistics	T-DXd (N=246)	Ram + PTX (N=248)	Difference (T-DXd vs. Ram + PTX)
------------	------------------	----------------------	--

Statistics	T-DXd (N=246)	Ram + PTX (N=248)	Difference (T-DXd vs. Ram + PTX)
Eligible subjects (%)	235 (95.5)	237 (95.6)	
Confirmed BOR (%)			
Complete response ^a	7 (3.0)	3 (1.3)	
Partial response	97 (41.3)	66 (27.8)	
Stable disease ^b	112 (47.7)	111 (46.8)	
Progressive disease	13 (5.5)	22 (9.3)	
Not evaluable	6 (2.6)	35 (14.8)	
Confirmed ORR (CR+PR)			
n (%)	104 (44.3)	69 (29.1)	15.1
95% CI ^{c,d}	(37.8, 50.9)	(23.4, 35.3)	(6.1, 24.2)
P-value (stratified analysis) ^e			0.0006
Disease control rate (CR + PR + SD)			
n (%)	216 (91.9)	180 (75.9)	16.0
95% CI ^{c,d}	(87.7, 95.1)	(70.0, 81.2)	(9.1, 22.9)

^a Subjects without target lesions at baseline who had CR are included.

^b Subjects without target lesions at baseline are who did not have CR or disease progression are included.

^c Based on Clopper-Pearson method for single proportion.

^d Two-sided 95% CI for the difference in ORR/DCR is based on Wald method using continuity correction.

^e P-value for the difference in ORR uses the Cochran-Mantel-Haenzel test adjusted for stratification factor: HER2 status (IHC 3+ or IHC 2+/ISH+).

ORR-eligible subjects are those who were randomized at least 77 days (i.e. 2 ×6 weeks - 1 week) before DCO date of interim analyses.

Percentage of eligible subjects is calculated using the FAS as the denominator.

Confirmed BOR, confirmed ORR, and DCR are calculated using the ORR-eligible subjects as the denominator.
DCO date: 24 Oct 2024

DoR 중앙값은 T-DXd군에서 Ram + PTX군에 비해 지속적이었으며 2.1개월 더 길었다(Table 3.8).

Table 3.8: DoR Based on Investigator Assessment in Study DG-04 (FAS)

	T-DXd (N = 246)	Ram + PTX (N = 248)
Subjects with confirmed CR/PR	104	69
Subject with events (%) ^a	62 (59.6)	52 (75.4)
Disease progression	59 (56.7)	46 (66.7)
Death	3 (2.9)	6 (8.7)
Subjects with no events (censored) (%) ^a	42 (40.4)	17 (24.6)
New anticancer therapy	10 (9.6)	4 (5.8)
Missing 2 consecutive tumor assessments	3 (2.9)	1 (1.4)
Withdrew consent	1 (1.0)	0
Ongoing without progression	28 (26.9)	12 (17.4)
DoR of confirmed CR or PR (months)		
Median (95% CI) ^b	7.4 (5.7, 10.1)	5.3 (4.1, 5.7)
DoR rate at 3 months ^c	86.3	78.8
95% CI	(77.6, 91.8)	(66.8, 86.8)

	T-DXd (N = 246)	Ram + PTX (N = 248)
DoR rate at 6 months ^c	58.4	35.7
95% CI	(47.4, 68.0)	(23.6, 47.9)
DoR rate at 9 months ^c	44.7	24.3
95% CI	(33.6, 55.2)	(14.0, 36.1)
DoR rate at 12 months ^c	29.7	15.0
95% CI	(19.4, 40.7)	(6.7, 26.4)
DoR rate at 18 months ^c	19.0	6.0
95% CI	(10.1, 30.2)	(1.2, 16.6)
DoR rate at 24 months ^c	19.0	6.0
95% CI	(10.1, 30.2)	(1.2, 16.6)

^a Percentage is calculated using number of subjects with CR/PR.

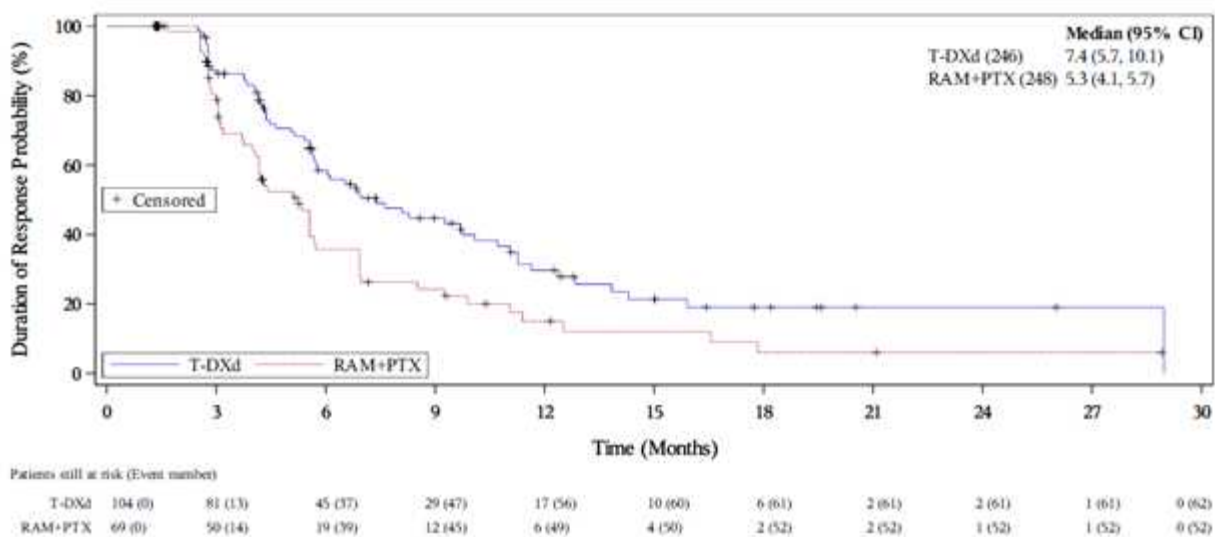
^b Median is from Kaplan-Meier Estimate. CI for median is computed using the Brookmeyer-Crowley method.

^c Estimate and CI for DoR rate at the specified time points are from Kaplan-Meier analysis.

DoR is defined as the time from date of initial response (CR or PR) to the date of disease progression or death due to any cause for subjects with a confirmed CR or PR.

DCO date: 24 Oct 2024

Figure 3.3: Kaplan-Meier Plot of DoR by Treatment Arm in Study DG-04 (FAS)



(4) Study DG-04 및 Study DG-02의 유효성 비교

T-DXd에 대한 유효성 결과는 Study DG-04 및 DG-02 간에 일치했다(Table 3.9).

Table 3.9: Efficacy Results of Studies DG-04 and DG-02 (Investigator Assessment for Tumor-related Assessments)

	Study DG-04		Study DG-02
	T-DXd (N=246)	Ram + PTX (N=248)	T-DXd (N=79)

	Study DG-04		Study DG-02
	T-DXd (N=246)	Ram + PTX (N=248)	T-DXd (N=79)
OS median (95% CI) a,b	14.7 (12.1, 16.6)	11.4 (9.9, 15.5)	12.1 (95% CI: 9.4, 15.4)
p-value	0.0044 ^c		NA
OS at 12 months ^{a,b}	57.6% (50.3, 64.2)	48.9% (41.5, 55.9)	50.6% (95% CI: 38.4, 61.5)
OS at 24 months ^{a,b}	29.0% (21.3, 37.2)	13.9% (7.8, 21.8)	NE (NE, NE)
PFS median (95% CI) a,b	6.7 (5.6, 7.1)	5.6 (4.9, 5.8)	5.5 ^d (95% CI: 4.1, 6.9) ^d
ORR (confirmed) ^c	44.3% (37.8, 50.9)	29.1% (23.4, 35.3)	36.7% (95% CI: 26.1, 48.3)
DoR median (95% CI) a,b	7.4 (95% CI: 5.7, 10.1)	5.3 (95% CI: 4.1, 5.7)	8.3 (95% CI: 4.3, 18.2)
DCR, confirmed (95% CI) ^e	91.9 (87.7, 95.1)	75.9 (70.0, 81.2)	82.3% (95% CI: 72.1, 90.0)

^a based on Kaplan Meier estimate.

^b 95% CI for medians computed using the Brookmeyer-Crowley method. CI for OS rates is computed using the Greenwood formulation.

^c Two-sided p-value from stratified log-rank test and stratified Cox proportional hazards model adjusted for IRT stratification factor: HER2 status (IHC 3+ or IHC2+/ISH+).

^d DCO 09 Apr 2021.

^e 95% CI based on Clopper-Pearson

DCO for Study DG-02 is 08 Nov 2021 unless stated otherwise.

4) 안전성 결과

Table 1.1은 현재 제출 자료에 안전성 자료를 제공하는 10건의 임상시험에 대한 개요를 DCO 날짜와 함께 제공한다.

Table 1.1: Studies Contributing Safety Data to the Current Submission

Study Number/Status	DCO Date	Study Title (Location in Module 5)	Number of Subjects Treated as of the Study DCO Date
Studies including GC subjects			
DS8201-A-U306 (DESTINY-Gastric04, DG-04) Completed	24 Oct 2021	A Phase 3, Multicenter, 2-arm, Randomized, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan in Subjects with HER2-positive Metastatic and/or Unresectable Gastric or Gastro-esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma Subjects Who Have Progressed on or After a Trastuzumab-containing Regimen (Module 5.3.5.1 [DG-04] DS8201-A-U306 CSR)	• 244 subjects treated with T-DXd 6.4 mg/kg • 233 subjects treated with Ram + PTX: 28-day cycles (Ram [8 mg/kg on Days 1 and 15] and PTX [80 mg/m² on Days 1, 8, and 15])
DS8201-A-U205 (DESTINY-Gastric02, DG-02) Completed	08 Nov 2021	A Phase 2, Open-label, Single-arm Trial of T-DXd (DS-8201a) in HER2-positive, Unresectable or Metastatic Gastric or Gastro-esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma Subjects Who Have Progressed on or After a Trastuzumab-containing Regimen	Total of 79 subjects treated with T-DXd 6.4 mg/kg
DS8201-A-J101	01 Aug	A Phase 1, Two-part, Multicenter, Nonrandomized, Open-label,	Total of 280 subjects treated with T-DXd 5.4, 6.4, or 8.0 mg/kg for a

Study Number/Status	DCO Date	Study Title (Location in Module 5)	Number of Subjects Treated as of the Study DCO Date
Completed	2019	Multiple-dose First-in-human Study of T-DXd, in Subjects With Advanced Solid Malignant Tumors	variety of tumors: 91 subjects treated with T-DXd 5.4 mg/kg 183 subjects treated with T-DXd 6.4 mg/kg 6 subjects treated with T-DXd 8.0 mg/kg Total of 25 subjects with HER2-positive GC treated with 6.4 mg/kg T-DXd
DS8201-A-J202 (DESTINY-Gastric01, DG-01) Completed	03 Jun 2020	A Phase 2, Multicenter, Open-label Study of DS-8201a in Subjects with HER2-expressing Advanced Gastric or GEJ Adenocarcinoma	Total of 169 subjects treated with T-DXd: Primary cohort (HER2-positive tumors): 125 subjects treated with T-DXd 6.4 mg/kg 62 TPC subjects (55 treated with irinotecan, 7 treated with paclitaxel) Exploratory cohorts (HER2 low-expressing tumors): 44 subjects treated with T-DXd 6.4 mg/kg
D9676C00002 (DESTINY-Gastric06, DG-06) Completed	28 Feb 2024	A Single-Arm Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Monotherapy for Patients with HER2-expressing Locally Advanced or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma Who Have Received 2 or More Prior Regimens (Module 5.3.5.2 [DG-04], DESTINY-Gastric06 CSR Synopsis)	95 subjects treated with T-DXd 6.4 mg/kg
Studies in other tumor types			
DS8201-A-U201 (DESTINY-Breast01, DB-01) Completed	08 Jun 2020	A Phase 2, Multicenter, Open-label Study of T-DXd, an Anti-HER2 ADC for HER2-positive, Unresectable and/or Metastatic BC Subjects Previously Treated With T-DM1	Total of 253 subjects treated with T-DXd: 184 subjects treated with T-DXd 5.4 mg/kg 48 subjects treated with T-DXd 6.4 mg/kg 21 subjects treated with T-DXd 7.4 mg/kg
DS8201-A-U204 (DESTINY-Lung01) Completed	03 Dec 2021	A Phase 2, Multicenter, Open-label, 2-cohort Study of T-DXd, an Anti-HER2 ADC, for HER2-overexpressing or -mutated, Unresectable and/or Metastatic NSCLC	Total of 181 subjects treated with T-DXd: Subjects with HER2-overexpressing NSCLC: 49 subjects treated with T-DXd 6.4 mg/kg (Cohort 1) 41 subjects treated with T-DXd 5.4 mg/kg (Cohort 1a) Subjects with HER2-mutant NSCLC: 91 subjects treated with T-DXd 6.4 mg/kg (Cohort 2)
DS8201-A-U2	23	A Phase 2, Multicenter, Randomized	Total of 151 HER2-mutant NSCLC

Study Number/Status	DCO Date	Study Title (Location in Module 5)	Number of Subjects Treated as of the Study DCO Date
06 (DESTINY-Lung02) Completed	Dec 2022	Study of Trastuzumab Deruxtecan in Subjects with HER2-mutated Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)	subjects treated with T-DXd: 101 subjects treated with T-DXd 5.4 mg/kg 50 subjects treated with T-DXd 6.4 mg/kg
DS8201-A-J203 (DESTINY-CRC01) Completed	28 Dec 2020	A Phase 2, Multicenter, Open-label study of DS-8201a in Subjects with HER2-expressing Advanced Colorectal Cancer	Total of 86 subjects treated with T-DXd 6.4 mg/kg: 53 subjects with HER2+ (IHC 3+ or IHC 2+/ISH+) 15 subjects with HER2 IHC 2+/ISH- 18 subjects with HER2 IHC 1+
DS8201-A-U207 (DESTINY-CRC02) Completed	01 Nov 2022	A Phase 2, Multicenter, Randomized Study of Trastuzumab Deruxtecan in Subjects with HER2-overexpressing Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer	Total of 122 HER2-overexpressing CRC subjects treated with T-DXd: 83 subjects treated with T-DXd 5.4 mg/kg 39 subjects treated with T-DXd 6.4 mg/kg

(1) 노출

Study DG-04에서 치료 기간 평균 및 중앙값은 T-DXd군에서 Ram + PTX군보다 더 길었다(각각 6.56 vs. 5.32개월 및 5.40 vs. 4.60개월; Table 1.3). T-DXd 및 Ram RDI 중앙값은 동일했으며(94.86%) PTX RDI 중앙값보다 높았다(74.39%).

Table 1.3: Summary of Exposure (Safety Analysis Set)

Parameter	Study DG-04				HER2-posit ive GC T-DXd 6.4 mg/kg Pool (N = 546)	All Tumor Types T-DXd 6.4 mg/kg Pool (N = 1133)
	T-DXd 6.4 mg/kg (N = 244)	Ram (N = 233)	PTX (N = 233)	Ram + PTX (N = 233)		
Treatment duration (months) ^a						
Mean (Std Dev)	6.56 (5.238)	4.92 (4.309)	4.97 (3.641)	5.32 (4.392)	6.27 (5.161)	7.14 (6.426)
Median	5.40	4.34	4.60	4.60	4.65	5.06
Minimum, maximum	0.7, 30.3	0.5, 34.9	0.9, 22.5	0.9, 34.9	0.4, 30.3	0.4, 41.0
Treatment duration categories (months) ^a , n (%)						
0 to ≤3	71 (29.1)	86 (36.9)	84 (36.1)	81 (34.8)	185 (33.9)	372 (32.8)
>3 to ≤6	67 (27.5)	81 (34.8)	82 (35.2)	81 (34.8)	141 (25.8)	265 (23.4)
>6 to ≤9	53 (21.7)	40 (17.2)	40 (17.2)	41 (17.6)	99 (18.1)	188 (16.6)
>9 to ≤12	20 (8.2)	13 (5.6)	17 (7.3)	16 (6.9)	53 (9.7)	107 (9.4)
>12 to ≤18	24 (9.8)	10 (4.3)	8 (3.4)	10 (4.3)	48 (8.8)	118 (10.4)

Parameter	Study DG-04				HER2-positive GC T-DXd 6.4 mg/kg Pool (N = 546)	All Tumor Types T-DXd 6.4 mg/kg Pool (N = 1133)
	T-DXd 6.4 mg/kg (N = 244)	Ram (N = 233)	PTX (N = 233)	Ram + PTX (N = 233)		
>18 to ≤24	5 (2.0)	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (0.9)	13 (2.4)	46 (4.1)
>24	4 (1.6)	2 (0.9)	0	2 (0.9)	7 (1.3)	37 (3.3)
Patient-years of exposure ^b	133.4	95.5	96.4	103.4	285.1	674.4
Number of cycles						
Mean (Std Dev)	8.8 (7.07)	5.3 (4.25)	5.1 (3.60)	5.5 (4.40)	8.5 (6.99)	9.6 (8.57)
Median	7.0	5.0	5.0	5.0	6.0	7.0
Minimum, maximum	1, 43	1, 37	1, 22	1, 37	1, 43	1, 53
Relative dose intensity ^c (%)						
Mean (Std Dev)	90.21 (12.027)	90.97 (11.210)	73.29 (19.377)	-	90.54 (11.704)	90.26 (11.614)
Median	94.86	94.86	74.39	-	94.66	94.10
Minimum, maximum	44.5, 104.5	50, 107.7	24.9, 107.2	-	44.5, 106.5	44.5, 109.3
Relative dose intensity categories ^c , n (%)						
≥90%	154 (63.1)	149 (63.9)	53 (22.7)	-	339 (62.1)	685 (60.5)
<90% to ≥80%	47 (19.3)	44 (18.9)	46 (19.7)	-	110 (20.1)	244 (21.5)
<80% to ≥60%	37 (15.2)	34 (14.6)	78 (33.5)	-	87 (15.9)	183 (16.2)
<60%	6 (2.5)	6 (2.6)	56 (24.0)	-	10 (1.8)	21 (1.9)

^a Treatment duration (months):

T-DXd = (date of the last dose - date of the first dose + 21) / 30.44

Ram = (date of the last dose - date of the first dose + 14) / 30.44

PTX = (date of the last dose - date of the first dose + 28, 21, or 14 depending on the number of dose in last cycle) / 30.44.

^b Total patient-years of exposure = sum of duration of treatment (months) / 12.

^c Relative dose intensity (%):

T-DXd = dose intensity / 6.4 (mg/kg / 3 weeks)

Ram = dose intensity / 16 (mg/kg / 4 weeks)

PTX = dose intensity / 240 (mg/m² / 4 weeks).

(2) 이상사례 요약

Study DG-04에서 T-DXd군의 모든 시험대상자와 Ram + PTX군 시험대상자의 97.9%가 최소 1건의 TEAE를 경험했다(Table 2.2).

T-DXd군에서 Ram + PTX군에 비해 현저하게 더 낮은(≥10pp 차이) 발생률의 시험약 일시 중단과 관련된 약물 관련 TEAEs가 있었다.

시험약 중단과 관련된 TEAEs(모든 사건 및 약물 관련 사건)의 발생률은 T-DXd 및 Ram + PTX군에서 유사했다. T-DXd군에서 시험약 중단과 관련된 TEAEs가 발생한 시험대상자의 발생률은 주로 판정된 약물 관련 ILD 사건에 의해 유발되었다(시험대상자 16/35명).

T-DXd군 시험대상자 총 22명(9.0%)과 Ram + PTX군 시험대상자 35명(15.0%)이 치명적 TEAEs를 경험했

다.

Study DG-04에서 T-DXd군의 결과는 HER2 양성 GC 및 모든 종양 유형 통합군의 결과와 유사했다 (Table 2.2).

Table 2.2: Overview of TEAEs (Safety Analysis Set)

Parameter	Number (%) of Subjects			
	Study DG-04		HER2-positive GC T-DXd 6.4 mg/kg Pool (N = 546)	All Tumor Types T-DXd 6.4 mg/kg Pool (N = 1133)
	T-DXd 6.4 mg/kg (N = 244)	Ram + PTX (N = 233)		
Subjects with any TEAE	244 (100)	228 (97.9)	546 (100)	1133 (100)
TEAEs with worst CTCAE Grade ≥ 3 ^a	166 (68.0)	172 (73.8)	392 (71.8)	799 (70.5)
Serious TEAEs	100 (41.0)	101 (43.3)	223 (40.8)	445 (39.3)
TEAEs associated with study drug interruption	137 (56.1)	141 (60.5)	284 (52.0)	561 (49.5)
TEAEs associated with dose reduction	77 (31.6)	87 (37.3)	165 (30.2)	344 (30.4)
TEAEs associated with study drug discontinuation	35 (14.3)	40 (17.2)	86 (15.8)	223 (19.7)
TEAEs associated with an outcome of death ^b	22 (9.0)	35 (15.0)	50 (9.2)	103 (9.1)
Subjects with any drug-related TEAE ^c	227 (93.0)	213 (91.4)	522 (95.6)	1091 (96.3)
Drug-related TEAEs with worst CTCAE Grade ≥ 3 ^a	122 (50.0)	126 (54.1)	307 (56.2)	629 (55.5)
Drug-related serious TEAEs	45 (18.4)	41 (17.6)	102 (18.7)	214 (18.9)
Drug-related TEAEs associated with study drug interruption	94 (38.5)	119 (51.1)	199 (36.4)	398 (35.1)
Drug-related TEAEs associated with dose reduction	76 (31.1)	84 (36.1)	158 (28.9)	328 (28.9)
Drug-related TEAEs associated with study drug discontinuation	28 (11.5)	31 (13.3)	58 (10.6)	164 (14.5)
Drug-related TEAEs associated with an outcome of death ^b	4 (1.6)	2 (0.9)	8 (1.5)	21 (1.9)

^a A subject was counted once at the maximum severity.

^b For specific TEAEs associated with outcome of death, refer to Table 2.9. For drug-related TEAEs associated with an outcome of death, refer to Module 5.3.5.3 ISS Table 1.2.1.17.

^c If relationship was missing, the TEAE was considered to be related to the drug.

Study DG-04에서 노출보정 TEAE 발생률은 ≥ 3 등급 TEAEs, 중대한 TEAEs, 시험약 조절과 관련된 TEAEs, 사망 결과와 관련된 TEAEs에 대해 T-DXd군에서 Ram + PTX군보다 더 낮았다(Table 2.3).

Study DG-04에서 T-DXd군의 결과는 HER2 양성 GC 및 모든 종양 유형 통합군의 결과와 유사했다(Table 2.3).

Table 2.3: Exposure-adjusted Incidence Rate of TEAEs (Safety Analysis Set)

Parameter	Study DG-04		HER2-positive GC T-DXd 6.4 mg/kg Pool (N = 546)	All Tumor Types T-DXd 6.4 mg/kg Pool (N = 1133)
	T-DXd 6.4 mg/kg (N = 244)	Ram + PTX (N = 233)		
Subjects with any TEAE, n (%)	244 (100.0)	228 (97.9)	546 (100.0)	1133 (100.0)
EAIR per 100 patient-year	3957.4	3482.9	4907.1	5735.7
Subjects with TEAEs of Grade ≥ 3 ^a , n (%)	166 (68.0)	172 (73.8)	392 (71.8)	799 (70.5)
EAIR per 100 patient-year	230.9	338.0	279.3	229.9

Parameter	Study DG-04		HER2-positive GC T-DXd 6.4 mg/kg Pool (N = 546)	All Tumor Types T-DXd 6.4 mg/kg Pool (N = 1133)
	T-DXd 6.4 mg/kg (N = 244)	Ram + PTX (N = 233)		
Subjects with any serious TEAE, n (%)	100 (41.0)	101 (43.3)	223 (40.8)	445 (39.3)
EAIR per 100 patient-year	89.3	113.0	87.8	72.2
Subjects with any TEAE associated with study drug discontinuation, n (%)	35 (14.3)	40 (17.2)	86 (15.8)	223 (19.7)
EAIR per 100 patient-year	24.3	39.7	27.3	30.9
Subjects with any TEAE associated with dose reduction, n (%)	77 (31.6)	87 (37.3)	165 (30.2)	344 (30.4)
EAIR per 100 patient-year	72.2	117.0	72.8	67.1
Subjects with any TEAE associated with study drug interruption, n (%)	137 (56.1)	141 (60.5)	284 (52.0)	561 (49.5)
EAIR per 100 patient-year	158.2	270.3	152.8	126.2
Subjects with any TEAE associated with an outcome of death, n (%)	22 (9.0)	35 (15.0)	50 (9.2)	103 (9.1)
EAIR per 100 patient-year	15.1	31.0	15.7	14.0

^a A subject was counted once at the maximum severity.

Note: EAIR = the number of subjects with at least 1 event incidence (n) divided by the sum of the patient-years of at-risk exposure over subjects in the Safety Analysis Set (patient-years of exposure). Patient-years of exposure are either 1) time to first onset of AE - first dose date + 1 if subject has the AE; 2) min (last dose date + 47, date of study discontinuation [if subject was discontinued from study], date of data cut-off) - first dose date + 1 for subjects who have no such AE.

(3) 흔하게 발생한 이상사례

Study DG-04에서 두 치료군 모두에서 가장 흔하게 보고된 TEAE는 피로였다(그룹용어; Table 2.4). T-DXd의 알려진 안전성 프로파일과 일관되게 T-DXd군에서 대다수의 TEAEs는 본질적으로 GI 또는 혈액학적이었다.

두 치료군 중 어느 하나에서 시험대상자 $\geq 10\%$ 에서 보고된 TEAEs 중, 현저하게 더 높은($\geq 10\text{pp}$ 차이) 발생률이 다음에 대해 관찰되었다:

- T-DXd군에서 오심, 식욕 감소, 아미노전이효소 증가(그룹용어), 혈소판 감소증(그룹용어), 구토, 체중 감소, 판정된 약물 관련 ILD
- Ram + PTX군에서 말초 감각 신경병증, 고혈압, 코피

Study DG-04에서 T-DXd군의 결과는 HER2 양성 GC 및 모든 종양 유형 통합군의 결과와 유사했는데, 예외로 T-DXd군에서 모든 종양 유형 통합군에 비해 현저하게 더 낮은($\geq 10\text{pp}$ 차이) 오심 TEAEs의 발생률이 있었다(Table 2.4).

Table 2.4: TEAEs Reported in $\geq 10\%$ of Subjects in Either Treatment Arm in Study DG-04, by PT/Grouped Term (Safety Analysis Set)

MedDRA PT/Grouped Term ^a	Number (%) of Subjects			
	Study DG-04		HER2-positive GC T-DXd 6.4 mg/kg Pool (N = 546)	All Tumor Types T-DXd 6.4 mg/kg Pool (N = 1133)
	T-DXd 6.4 mg/kg (N = 244)	Ram + PTX (N = 233)		
Subjects with any TEAE	244 (100)	228 (97.9)	546 (100)	1133 (100)
Fatigue	141 (57.8)	114 (48.9)	297 (54.4)	649 (57.3)
Nausea	129 (52.9)	47 (20.2)	312 (57.1)	728 (64.3)
Neutropenia	121 (49.6)	117 (50.2)	282 (51.6)	520 (45.9)
Anemia	120 (49.2)	104 (44.6)	293 (53.7)	543 (47.9)
Decreased appetite	98 (40.2)	70 (30.0)	252 (46.2)	530 (46.8)
Diarrhoea	86 (35.2)	66 (28.3)	172 (31.5)	374 (33.0)
Transaminases increased	69 (28.3)	37 (15.9)	148 (27.1)	299 (26.4)
Leukopenia	67 (27.5)	52 (22.3)	194 (35.5)	353 (31.2)
Thrombocytopenia	67 (27.5)	37 (15.9)	194 (35.5)	373 (32.9)
Constipation	66 (27.0)	43 (18.5)	142 (26.0)	319 (28.2)
Vomiting	64 (26.2)	33 (14.2)	167 (30.6)	393 (34.7)
Alopecia	61 (25.0)	62 (26.6)	115 (21.1)	329 (29.0)
Abdominal pain	56 (23.0)	50 (21.5)	100 (18.3)	177 (15.6)
Weight decreased	53 (21.7)	26 (11.2)	121 (22.2)	220 (19.4)
Hypokalemia	40 (16.4)	21 (9.0)	86 (15.8)	171 (15.1)
Hypoalbuminaemia	39 (16.0)	23 (9.9)	98 (17.9)	152 (13.4)
Pyrexia	39 (16.0)	34 (14.6)	91 (16.7)	194 (17.1)
Interstitial lung disease (adjudicated drug-related ILD)	34 (13.9)	3 (1.3)	64 (11.7)	170 (15.0)
Cough	31 (12.7)	34 (14.6)	49 (9.0)	130 (11.5)
Lymphopenia	29 (11.9)	18 (7.7)	79 (14.5)	139 (12.3)
Musculoskeletal pain	28 (11.5)	48 (20.6)	69 (12.6)	176 (15.5)
Blood alkaline phosphatase increased	25 (10.2)	16 (6.9)	55 (10.1)	104 (9.2)
Oedema peripheral	25 (10.2)	30 (12.9)	48 (8.8)	117 (10.3)
Stomatitis	17 (7.0)	35 (15.0)	39 (7.1)	135 (11.9)
Peripheral sensory neuropathy	8 (3.3)	35 (15.0)	13 (2.4)	41 (3.6)
Neuropathy peripheral	7 (2.9)	24 (10.3)	9 (1.6)	18 (1.6)
Hypertension	6 (2.5)	44 (18.9)	12 (2.2)	34 (3.0)
Epistaxis	4 (1.6)	34 (14.6)	20 (3.7)	61 (5.4)

Study DG-04에서 시험자에 의해 약물과 관련이 있는 것으로 간주된 TEAEs를 경험한 시험대상자의 비율은 2개 치료군에서 유사했다(Table 2.5). T-DXd군에서 시험약 관련 TEAEs의 대다수는 본질적으로 GI 또는 혈액학적이었다.

두 치료군 중 어느 하나에서 시험대상자 $\geq 10\%$ 에서 보고된 약물 관련 TEAEs 중, 현저하게 더 높은($\geq 10\text{pp}$ 차이) 발생률이 다음에 대해 관찰되었다:

- T-DXd군에서 피로(그룹용어), 오심, 식욕 감소, 혈소판 감소증(그룹용어), 아미노전이효소 증가(그룹용어), 구토, 판정된 약물 관련 ILD
- Ram + PTX군에서 코피, 말초 감각 신경병증, 고혈압

Study DG-04에서 T-DXd군의 결과는 HER2 양성 GC 및 모든 종양 유형 통합군의 결과와 유사했는데, 예외로 오심 및 식욕 감소 TEAEs는 T-DXd군에서 모든 종양 유형 통합군에 비해 현저하게 더 낮은($\geq 10\text{pp}$ 차이) 발생률로 보고되었다(Table 2.5).

Table 2.5: Drug-related TEAEs Reported in $\geq 10\%$ of Subjects in Either Treatment Arm in Study DG-04, by PT/Grouped Term (Safety Analysis Set)

MedDRA PT/Grouped Term	Number (%) of Subjects			
	Study DG-04		HER2-positive GC T-DXd 6.4 mg/kg Pool (N = 546)	All Tumor Types T-DXd 6.4 mg/kg Pool (N = 1133)
	T-DXd 6.4 mg/kg (N = 244)	Ram + PTX (N = 233)		
Subjects with any drug-related TEAE	227 (93.0)	213 (91.4)	522 (95.6)	1092 (96.4)
Fatigue	117 (48.0)	88 (37.8)	260 (47.6)	572 (50.5)
Neutropenia	117 (48.0)	114 (48.9)	275 (50.4)	507 (44.7)
Nausea	108 (44.3)	33 (14.2)	276 (50.5)	672 (59.3)
Anemia	76 (31.1)	77 (33.0)	201 (36.8)	403 (35.6)
Decreased appetite	71 (29.1)	42 (18.0)	207 (37.9)	454 (40.1)
Leukopenia	65 (26.6)	52 (22.3)	192 (35.2)	342 (30.2)
Thrombocytopenia	65 (26.6)	32 (13.7)	190 (34.8)	355 (31.3)
Diarrhoea	63 (25.8)	47 (20.2)	133 (24.4)	293 (25.9)
Alopecia	59 (24.2)	62 (26.6)	111 (20.3)	318 (28.1)
Transaminases increased	53 (21.7)	22 (9.4)	109 (20.0)	222 (19.6)
Vomiting	49 (20.1)	16 (6.9)	130 (23.8)	324 (28.6)
Interstitial lung disease (adjudicated drug-related ILD)	34 (13.9)	3 (1.3)	64 (11.7)	170 (15.0)
Weight decreased	27 (11.1)	9 (3.9)	66 (12.1)	127 (11.2)
Constipation	26 (10.7)	12 (5.2)	65 (11.9)	180 (15.9)
Lymphopenia	25 (10.2)	13 (5.6)	73 (13.4)	116 (10.2)
Stomatitis	12 (4.9)	33 (14.2)	29 (5.3)	117 (10.3)
Epistaxis	4 (1.6)	30 (12.9)	10 (1.8)	39 (3.4)
Peripheral sensory neuropathy	2 (0.8)	34 (14.6)	6 (1.1)	29 (2.6)
Hypertension	1 (0.4)	36 (15.5)	1 (0.2)	5 (0.4)

(4) CTCAE에 따른 ≥ 3 등급의 치료 후 발생한 이상사례

Study DG-04에서 ≥ 3 등급 TEAEs를 경험한 시험대상자의 비율은 2개 치료군에서 유사했다(Table 2.6). T-DXd군에서 ≥ 3 등급 TEAEs의 대다수는 본질적으로 혈액학적이었다.

두 치료군 중 어느 하나에서 시험대상자 $\geq 5\%$ 에서 보고된 ≥ 3 등급 TEAEs 중, 고혈압 발생률은 Ram + PTX군에서 T-DXd군에 비해 현저하게 더 높았다($\geq 10\text{pp}$ 차이).

Study DG-04에서 T-DXd군의 결과는 HER2 양성 GC 및 모든 종양 유형 통합군의 결과와 유사했다(Table 2.6).

Table 2.6: TEAEs of CTCAE Grade 3 or Higher Reported in $\geq 5\%$ of Subjects in Either Treatment Arm in Study DG-04, by PT/Grouped Term (Safety Analysis Set)

MedDRA PT/Grouped Term	Number (%) of Subjects			
	Study DG-04		HER2-positive GC T-DXd 6.4 mg/kg Pool (N = 546)	All Tumor Types T-DXd 6.4 mg/kg Pool (N = 1133)
	T-DXd 6.4 mg/kg (N = 244)	Ram + PTX (N = 233)		
Subjects with any TEAE Grade $\geq 3^a$	166 (68.0)	172 (73.8)	392 (71.8)	799 (70.5)
Neutropenia	72 (29.5)	84 (36.1)	174 (31.9)	322 (28.4)
Anemia	56 (23.0)	48 (20.6)	145 (26.6)	258 (22.8)
Thrombocytopenia	22 (9.0)	8 (3.4)	63 (11.5)	122 (10.8)
Fatigue	20 (8.2)	13 (5.6)	48 (8.8)	99 (8.7)
Hypokalemia	20 (8.2)	8 (3.4)	34 (6.2)	66 (5.8)
Leukopenia	19 (7.8)	29 (12.4)	69 (12.6)	139 (12.3)
Nausea	13 (5.3)	0	33 (6.0)	63 (5.6)
Disease progression ^b	8 (3.3)	18 (7.7)	14 (2.6)	33 (2.9)

MedDRA PT/Grouped Term	Number (%) of Subjects			
	Study DG-04		HER2-positive GC T-DXd 6.4 mg/kg Pool (N = 546)	All Tumor Types T-DXd 6.4 mg/kg Pool (N = 1133)
	T-DXd 6.4 mg/kg (N = 244)	Ram + PTX (N = 233)		
Hypertension	1 (0.4)	25 (10.7)	3 (0.5)	9 (0.8)

^a For each PT/grouped term, a subject was counted once at the maximum severity.

^b Reported according to the protocol. Disease progression could be reported as an SAE if there were no other immediate causes.

(5) 사망

Study DG-04에서 모든 사망의 일차 원인은 두 치료군 모두에서 질병 진행이었다(Table 2.8). 이상사례는 두 치료군 모두에서 일차 사망 원인으로 드물게 규명되었다(T-DXd군 시험대상자의 5.3%, Ram + PTX군 시험대상자의 6.4%).

Study DG-04에서 T-DXd군의 결과는 “질병 진행” 및 “시험 중인 질병”의 유사한 용어를 고려할 때 HER2 양성 GC 및 모든 종양 유형 통합군의 결과와 유사했다(Table 2.8).

Table 2.8: Primary Cause of Any Deaths and On-treatment Deaths (Safety Analysis Set)

Primary Cause of Death	Number (%) of Subjects			
	Study DG-04		HER2-positive GC T-DXd 6.4 mg/kg Pool (N = 546)	All Tumor Types T-DXd 6.4 mg/kg Pool (N = 1133)
	T-DXd 6.4 mg/kg (N = 244)	Ram + PTX (N = 233)		
Any death	122 (50.0)	133 (57.1)	318 (58.2)	631 (55.7)
Disease progression	102 (41.8)	105 (45.1)	221 (40.5)	438 (38.7)
Adverse event	13 (5.3)	15 (6.4)	32 (5.9)	65 (5.7)
Other	3 (1.2)	5 (2.1)	6 (1.1)	19 (1.7)
Unknown	4 (1.6)	8 (3.4)	10 (1.8)	43 (3.8)
Related to disease under investigation	0	0	48 (8.8)	65 (5.7)
Missing	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
On-treatment death	21 (8.6)	34 (14.6)	50 (9.2)	105 (9.3)
Disease progression	9 (3.7)	20 (8.6)	20 (3.7)	44 (3.9)
Adverse event	12 (4.9)	14 (6.0)	25 (4.6)	52 (4.6)
Other	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	1 (0.1)
Related to disease under investigation	0	0	4 (0.7)	7 (0.6)
Missing	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)

Study DG-04에서 사망 결과와 관련된 가장 흔한 TEAEs는 두 치료군 모두에서 질병 진행이었는데, 이는 T-DXd군에서 Ram + PTX군보다 >2배 더 낮은 발생률로 보고되었다(Table 2.9).

다음의 사망 결과와 관련된 TEAEs는 시험자에 의해 약물과 관련이 있는 것으로 간주되었다.

- T-DXd군 시험대상자 1명에서 각각 사망, 상부 위장관 출혈, 장폐색, 급사
- Ram + PTX군 시험대상자 1명에서 각각 위 천공 및 ILD

Table 2.9: TEAEs Associated with an Outcome of Death Reported in a Least 1 Subject in Either Treatment Arm of Study DG-04, by PT (Safety Analysis Set)

MedDRA PT	Number (%) of Subjects			
	Study DG-04		HER2-positive GC T-DXd 6.4 mg/kg Pool (N = 546)	All Tumor Types T-DXd 6.4 mg/kg Pool (N = 1133)
	T-DXd 6.4 mg/kg (N = 244)	Ram + PTX (N = 233)		
Subjects with TEAEs associated with outcome of death	22 (9.0)	35 (15.0)	50 (9.2)	103 (9.1)
Disease progression ^a	8 (3.3)	18 (7.7)	14 (2.6)	33 (2.9)
Death	3 (1.2)	0	5 (0.9)	5 (0.4)
Intestinal obstruction	2 (0.8)	0	3 (0.5)	4 (0.4)
Respiratory failure	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.4)	5 (0.4)
Ascites	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Dyspnoea	1 (0.4)	0	1 (0.2)	2 (0.2)
Lymphangiosis carcinomatosa	1 (0.4)	0	2 (0.4)	2 (0.2)
Pneumonia	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.5)	3 (0.3)
Sepsis	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.2)
Sudden death	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.1)
Upper gastrointestinal haemorrhage	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.2)
Adjudicated drug-related ILD ^b	0	1 (0.4)	1 (0.2)	5 (0.4)
Cardiac arrest	0	1 (0.4)	0	0
Cardio-respiratory arrest	0	1 (0.4)	0	0
Device related infection	0	1 (0.4)	0	0
Gastric perforation	0	1 (0.4)	0	0
General physical condition abnormal	0	2 (0.9)	0	1 (0.1)
Oesophageal haemorrhage	0	2 (0.9)	0	0
Tumour haemorrhage	0	2 (0.9)	0	0
Tumour perforation	0	1 (0.4)	0	0

^a Reported according to the protocol. Disease progression could be reported as an SAE if there were no other immediate causes.

^b Interstitial lung disease included all adjudicated study drug-related events by the Adjudication Committee.

(6) 중대한 이상사례

Study DG-04에서 중대한 TEAEs를 경험한 시험대상자의 비율은 2개 치료군에서 유사했다(Table 2.10).

Table 2.10: Serious TEAEs Reported in $\geq 2\%$ of Subjects in Either Treatment Arm in Study DG-04, by PT/Grouped Term (Safety Analysis Set)

MedDRA PT/Grouped Term	Number (%) of Subjects			
	Study DG-04		HER2-positive GC T-DXd 6.4 mg/kg Pool (N = 546)	All Tumor Types T-DXd 6.4 mg/kg Pool (N = 1133)
	T-DXd 6.4 mg/kg (N = 244)	Ram + PTX (N = 233)		
Subjects with any serious TEAE	100 (41.0)	101 (43.3)	223 (40.8)	445 (39.3)
Anemia	12 (4.9)	8 (3.4)	19 (3.5)	31 (2.7)
Pneumonia	10 (4.1)	8 (3.4)	24 (4.4)	38 (3.4)
Vomiting	9 (3.7)	2 (0.9)	14 (2.6)	23 (2.0)
Disease progression	8 (3.3)	18 (7.7)	14 (2.6)	33 (2.9)
Dysphagia	7 (2.9)	4 (1.7)	8 (1.5)	10 (0.9)
Febrile neutropenia	6 (2.5)	6 (2.6)	8 (1.5)	15 (1.3)
Abdominal pain	5 (2.0)	5 (2.1)	9 (1.6)	12 (1.1)
Dyspnoea	5 (2.0)	2 (0.9)	5 (0.9)	11 (1.0)

MedDRA PT/Grouped Term	Number (%) of Subjects			
	Study DG-04		HER2-positive GC T-DXd 6.4 mg/kg Pool (N = 546)	All Tumor Types T-DXd 6.4 mg/kg Pool (N = 1133)
	T-DXd 6.4 mg/kg (N = 244)	Ram + PTX (N = 233)		
Interstitial lung disease (adjudicated drug-related ILD)	5 (2.0)	3 (1.3)	15 (2.7)	50 (4.4)
Neutropenia	4 (1.6)	6 (2.6)	4 (0.7)	12 (1.1)
Upper gastrointestinal haemorrhage	4 (1.6)	6 (2.6)	5 (0.9)	8 (0.7)
Ascites	3 (1.2)	8 (3.4)	3 (0.5)	5 (0.4)
COVID-19	1 (0.4)	5 (2.1)	7 (1.3)	8 (0.7)
Gastric perforation	1 (0.4)	5 (2.1)	1 (0.2)	1 (0.1)

(7) 중요한 안전성 쟁점

① 간질성 폐질환/폐염증

Study DG-04에서 대부분의 ILD/폐염증 사건은 확립된 ILD 관리 지침에 따라 관리 가능했으며, 여기에는 징후 및 증상(예: 기침, 발열, 호흡곤란) 모니터링과 조기 중재(예: 용량 조절, 치료, 지지 요법)가 포함되었다.

T-DXd군에서 시험대상자 총 34명(13.9%)이 약물 관련 ILD로 판정된 사건을 경험했다. 대부분 1등급(2.9%) 또는 2등급(10.7%)이었다. 3등급의 판정된 약물 관련 ILD는 1명(0.4%)의 시험대상자에서 발생했다. 4등급 또는 5등급의 판정된 약물 관련 ILD 사건은 보고되지 않았다(Table 5.2)

Ram + PTX군에서 3명(1.3%)의 시험대상자가 약물 관련 ILD로 판정된 사건을 경험했다. 판정된 약물 관련 ILD 사건은 시험대상자 2명(0.9%)에서 3등급, 시험대상자 1명(0.4%)에서 5등급이었다(Table 5.2).

Table 5.2: ILD Events by Adjudication Outcome and Adjudicated Grade (Safety Analysis Set)

Adjudicated Outcome/ CTCAE Grade Reported by the AC ^a	Study DG-04		HER2-positive GC T-DXd 6.4 mg/kg Pool (N = 546)	All Tumor Types T-DXd 6.4 mg/kg Pool (N = 1133)
	T-DXd 6.4 mg/kg (N = 244)	Ram + PTX (N = 233)		
Subjects with any event of potential ILD, n (%)	48 (19.7) ^b	7 (3.0)	92 (16.8)	212 (18.7)
Adjudicated as ILD	34 (13.9)	4 (1.7)	66 (12.1)	174 (15.4)
Grade 1	7 (2.9)	0	15 (2.7)	46 (4.1)
Grade 2	26 (10.7)	0	44 (8.1)	97 (8.6)
Grade 3	1 (0.4)	2 (0.9)	4 (0.7)	12 (1.1)
Grade 4	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Grade 5	0	2 (0.9)	2 (0.4)	18 (1.6)
Grade ≥3	1 (0.4)	4 (1.7)	7 (1.3)	31 (2.7)
Adjudicated as drug-related ILD	34 (13.9) ^c	3 (1.3)	64 (11.7)	170 (15.0)
Grade 1	7 (2.9)	0	15 (2.7)	44 (3.9)
Grade 2	26 (10.7) ^c	0	43 (7.9)	96 (8.5)
Grade 3	1 (0.4)	2 (0.9)	3 (0.5)	11 (1.0)
Grade 4	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Grade 5	0	1 (0.4)	2 (0.4)	18 (1.6)
Grade ≥3	1 (0.4)	3 (1.3)	6 (1.1)	30 (2.6)

^a The ILD AC assigned grades to those events that were determined to be ILD.

^b One subject with 1 ILD event that was unable to adjudicate due to insufficient information.

^c One event adjudicated as drug-related Grade 2 ILD was not included. This event was initially reported as lung infiltration; however, subsequently it was not considered an AE by the investigator.

Study DG-04에서 판정된 약물 관련 ILD 사건의 첫 번째 발생 날짜까지의 시간 중앙값은 T-DXd군의 경우 104.0일(범위: 34 ~ 542일)이었고 Ram + PTX군의 경우 41.0일(범위: 13 ~ 58일)이었다.

Study DG-04에서 ≥ 3 등급의 판정된 약물 관련 ILDs는 T-DXd군 시험대상자(0.4%)에서 Ram + PTX군(1.3%)에 비해 더 낮은 비율로 보고 되었다(Table 2.27).

Table 2.27: Overview of Adjudicated Drug-related ILD Events (Safety Analysis Set)

Parameter	Number (%) of Subjects			
	Study DG-04		HER2-positive GC T-DXd 6.4 mg/kg Pool (N = 456)	All Tumor Types T-DXd 6.4 mg/kg Pool (N = 1133)
	T-DXd 6.4 mg/kg (N = 244)	Ram + PTX (N = 233)		
Subjects with any event adjudicated as drug-related ILD	34 (13.9)	3 (1.3)	64 (11.7)	170 (15.0)
ILD CTCAE Grade ≥ 3 ^a	1 (0.4)	3 (1.3)	6 (1.1)	30 (2.6)
Serious ILD	5 (2.0)	3 (1.3)	15 (2.7)	50 (4.4)
ILD associated with discontinuation of study drug ^b	16 (6.6)	3 (1.3)	35 (6.4)	111 (9.8)
ILD associated with dose reduction ^b	2 (0.8)	0	4 (0.7)	8 (0.7)
ILD associated with study drug interruption ^b	17 (7.0)	1 (0.4)	25 (4.6)	52 (4.6)
ILD associated with outcome of death ^c	0	1 (0.4)	2 (0.4)	18 (1.6)

^a The ILD AC assigned grades to those events that were determined to be ILD. A subject was counted once at the maximum severity.

^b Based on investigator assessment

^c Adjudicated drug-related ILD associated with death was derived based on adjudicated CTCAE Grade 5 events.

Study DG-04에서 판정된 약물 관련 ILD의 발생률은 일본 시험대상자(30.8%)가 일본 이외 국가의 시험대상자(11.9%)에 비해 현저하게 더 높은 것으로(≥ 10 -pp 차이) 관찰되었다.

Study DG-04의 T-DXd군에서 대다수의 판정된 약물 관련 ILD는 임상시험 DCO 날짜 시점에 해소되었다(Table 2.28). Ram + PTX군에서 치명적 사건 외에 1건의 판정된 약물 관련 ILD 사건은 해소되었지만 다른 사건은 해소되지 않았다.

Table 2.28: Outcome of Events Adjudicated as Drug-Related ILD (Safety Analysis Set)

Outcome of Event	Study DG-04		HER2-positive GC T-DXd 6.4 mg/kg Pool (N = 546)	All Tumor Types T-DXd 6.4 mg/kg Pool (N = 1133)
	T-DXd 6.4 mg/kg (N = 244)	Ram + PTX (N = 233)		
Subjects with any event adjudicated as drug-related ILD	34 (13.9)	3 (1.3)	64 (11.7)	170 (15.0)
Recovered/resolved	19 (55.9)	1 (33.3)	29 (45.3)	72 (42.4)
Not recovered/not resolved	11 (32.4)	1 (33.3)	22 (34.4)	63 (37.1)

Outcome of Event	Study DG-04		HER2-positive GC T-DXd 6.4 mg/kg Pool (N = 546)	All Tumor Types T-DXd 6.4 mg/kg Pool (N = 1133)
	T-DXd 6.4 mg/kg (N = 244)	Ram + PTX (N = 233)		
Recovering/resolving	1 (2.9)	0	6 (9.4)	12 (7.1)
Recovered/resolved with sequelae	2 (5.9)	0	3 (4.7)	5 (2.9)
Death	0	1 (33.3)	2 (3.1)	14 (8.2)
Missing/unknown	1 (2.9)	0	2 (3.1)	4 (2.4)

Study DG-04에서 판정된 약물 관련 ILD를 경험한 T-DXd군 시험대상자 34/244명 중 23명(67.6%)이 스테로이드를 투여받았고 7명(20.6%)이 항생제를 투여받았으며 4명(11.8%)이 스테로이드와 항생제를 모두 투여받았다.

② 중성구 감소증

중성구 감소증(그룹용어) TEAEs의 발생률 및 프로파일은 Study DG-04의 2개 치료군에서 유사했는데, 예외로 T-DXd군에서 Ram + PTX군에 비해 더 낮은 발생률의 시험약 일시 중단 및 용량 감량이 있었다 (Table 2.15).

Ram + PTX군의 시험대상자 1명은 ≥ 3 등급 중성구 감소증(그룹용어) 또는 열성 중성구 감소증(PT)이 발생한 후 14일 이내에 패혈증 사건을 경험했다.

T-DXd군 시험대상자 총 55명(22.5%)과 Ram + PTX군 58명(24.9%)은 중성구 감소증(그룹용어) 사건 발생 후 28일 이내에 과립구 콜로니 자극 인자 치료를 받았다.

Study DG-04에서 T-DXd군의 결과는 HER2 양성 GC 및 모든 종양 유형 통합군의 결과와 유사했다.

Table 2.15: Summary of Neutropenia, Grouped Term (Safety Analysis Set)

	Number (%) of Subjects			
	Study DG-04		HER2-positive GC T-DXd 6.4 mg/kg Pool (N = 546)	All Tumor Types T-DXd 6.4 mg/kg Pool (N = 1133)
	T-DXd 6.4 mg/kg (N = 244)	Ram + PTX (N = 233)		
Any TEAE of neutropenia (grouped term), n (%)	121 (49.6)	117 (50.2)	282 (51.6)	520 (45.9)
Grade ≥ 3 TEAE, n (%)	72 (29.5)	84 (36.1)	174 (31.9)	322 (28.4)
Drug-related TEAE, n (%)	117 (48.0)	114 (48.9)	275 (50.4)	507 (44.7)
SAE, n (%)	4 (1.6)	6 (2.6)	4 (0.7)	12 (1.1)
Median time to onset of first event (days)	16.0	15.0	16.0	16.0
Median duration of first event (days)	9.0	14.0	9.0	9.0
Action taken, n (%)				
Study drug discontinued	0	3 (2.6)	0	1 (0.2)
Study drug interrupted	31 (25.6)	73 (62.4)	80 (28.4)	166 (31.9)
Dose reduced	20 (16.5)	40 (34.2)	42 (14.9)	72 (13.8)

③ 좌심실 기능부전

실험실 자료의 LVEF 측정치는 NCI-CTCAE에 따라 등급이 지정되었다. 이 평가를 기반으로 T-DXd군 시험대상자 12명(6.3%) 대비 Ram + PTX군 시험대상자 7명(4.5%)은 베이스라인 후 LVEF 값이 2등급 LVEF

감소에 대한 실험실 기준을 충족했으며, T-DXd군 시험대상자 2명(1.1%) 대비 Ram + PTX군 시험대상자 1명(0.6%)은 3등급 감소 기준을 충족했다(Table 2.29). 베이스라인 후 안정 시 LVEF 값 <20%로 정의된 4 등급 감소 기준을 충족한 시험대상자는 없었다.

Table 2.29: Summary of LVEF (%), Based on ECHO/MUGA Scan Data (Safety Analysis Set)

Parameter	Number (%) of Subjects			
	Study DG-04		HER2-positive GC T-DXd 6.4 mg/kg Pool (N = 546)	All Tumor Types T-DXd 6.4 mg/kg Pool (N = 1133)
	T-DXd 6.4 mg/kg (N = 244)	Ram + PTX (N = 233)		
Subjects with worst LVEF CTCAE grade post-Baseline, n (%)				
Non-missing n ^a	190	156	444	953
Grade 2	12 (6.3)	7 (4.5)	35 (7.9)	114 (12.0)
Subjects with LVEF measurement after worst grade	4	4	17	72
Recovered from worst grade to ≥90% of baseline ^b , n (%) ^c	3 (75.0)	4 (100)	12 (70.6)	54 (75.0)
Grade 3	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (0.7)	11 (1.2)
Subjects with LVEF measurement after worst grade	1	0	1	7
Recovered from worst grade to ≥90% of baseline ^b , n (%) ^c	1 (100)	0	1 (100)	2 (28.6)
LVEF measurements at Baseline				
n	244	233	545	1131
Mean (Std Dev)	62.2 (5.56)	62.6 (5.58)	63.7 (5.95)	64.4 (6.17)
Median	62.0	62.0	64.0	64.0
Minimum, maximum	50, 81	50, 81	50, 84	50, 85
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	190	156	444	953
Mean (Std Dev)	60.3 (5.92)	61.8 (6.36)	61.9 (6.05)	61.7 (6.37)
Median	60.5	62.0	62.0	62.0
Minimum, maximum	35, 78	40, 87	35, 82	22, 82
40% to 49%	3 (1.2)	3 (1.3)	5 (0.9)	13 (1.1)
20% to 39%	1 (0.4)	0	1 (0.2)	5 (0.4)
<20%	0	0	0	0
Change from baseline to lowest post-baseline LVEF measurement				
n	190	156	444	953
Mean (Std Dev)	-2.2 (4.79)	-0.9 (5.16)	-2.1 (5.30)	-3.0 (5.91)
Median	-1.0	-1.0	-1.0	-2.0
Minimum, maximum	-22, 7	-24, 9	-27, 14	-40, 14
10% to 19% decrease in absolute value	12 (4.9)	6 (2.6)	34 (6.2)	110 (9.7)
≥20% decrease in absolute value	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	10 (0.9)

Parameter	Number (%) of Subjects			
	Study DG-04		HER2-positive GC T-DXd 6.4 mg/kg Pool (N = 546)	All Tumor Types T-DXd 6.4 mg/kg Pool (N = 1133)
	T-DXd 6.4 mg/kg (N = 244)	Ram + PTX (N = 233)		
Highest LVEF measurement post-Baseline				
n	190	156	444	953
Mean (Std Dev)	63.6 (5.84)	63.9 (6.54)	65.5 (6.10)	66.4 (6.45)
Median	63.0	64.0	65.5	66.0
Minimum, maximum	45, 84	40, 87	45, 84	34, 85
Change from baseline to highest post-baseline LVEF measurement				
n	190	156	444	953
Mean (Std Dev)	1.1 (4.97)	1.1 (5.19)	1.5 (5.44)	1.7 (5.69)
Median	1.0	1.0	2.0	1.0
Minimum, maximum	-14, 19	-24, 15	-26, 19	-34, 25
10% to 19% increase in absolute value	9 (3.7)	5 (2.1)	30 (5.5)	77 (6.8)
≥20% increase in absolute value	0	0	0	3 (0.3)

^a Non-missing n was the number of subjects with both baseline and post-baseline data. Percentages were calculated using the non-missing n as the denominator.

^b ≥90% baseline since worst grade was defined as the highest post-baseline LVEF after the measurement with worst grade that was ≥90% of the baseline LVEF value.

^c Percentages were calculated using the number of subjects having worst post-baseline LVEF at the specific grade. If there was no LVEF measurement after the worst grade of LVEF, the subject was not included in the denominator.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 효능효과 추가된 국가 : 유럽, 2022.12.12. 미국, 2021.01.15

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국다이하이산코(주)	허가일	2022.09.19
제품명	엔허투주100mg(트라스투주맙데록스테칸)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v7.0
주성분 및 함량	1 바이알 (616.97 밀리그램) 중 트라스투주맙데록스테칸 107 밀리그램		
효능·효과	1. 절제 불가능한 또는 전이성 유방암 1) 절제 불가능한 또는 전이성 HER2 양성(IHC3+ 또는 ISH+) 유방암 환자에서의 1차 치료로서 퍼투주맙과의 병용요법 2) 이전에 한 가지 이상의 항 HER2 기반의 요법을 투여 받은 절제 불가능한 또는 전이성 HER2 양성(IHC3+ 또는 ISH+) 유방암 환자의 치료 3) 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. 2. 절제 불가능한 또는 전이성 비소세포폐암 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. 3. 국소 진행성 또는 전이성 위암 이전에 트라스투주맙 기반의 요법을 투여 받은 국소 진행성 또는 전이성 HER2 양성 위 또는 위식도접합부 선암종의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
간질성 폐질환/폐염증	-일반적인 의약품 감시활동 -추가적인 의약품 감시활동	- 첨부문서(안) - 환자용 사용설명서 - 전문가용 설명자료
발열성 중성구 감소증을 포함한 중성구 감소증		
2. 중요한 잠재적 위해성		
좌심실 기능부전	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동	- 첨부문서(안) - 환자용 사용설명서 - 전문가용 설명자료
배태아 독성		
3. 중요한 부족 정보		
중증 간장애 환자에 대한 투여	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동	- 첨부문서(안)
장기 안정성	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동	-

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