의약품 품목 허가보고서

접수일자		2019.03.11.	**접수번호**	20190047898
신청구분		자료제출의약품 (□ 최초, ■ 변경)		
신 청 인 (회사명)		㈜한국얀센		
제 품 명		다잘렉스주(다라투무맙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		1 바이알 (5 mL) 당 다라투무맙 100 밀리그램 1 바이알 (20 mL) 당 다라투무맙 400 밀리그램		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		제형: 용액 주사 함량: 1 바이알 (5 mL) 당 다라투무맙 100 밀리그램 1 바이알 (20 mL) 당 다라투무맙 400 밀리그램		
최종 허가 사항	**허가일자**	2017.11.02.		
	효능·효과	붙임 1. 참조		
	용법·용량	붙임 1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8℃) 보관 사용기간 : 제조일로부터 24개월		
	허가조건	붙임 1. 참조		
국외 허가현황		FDA 허가 : 2015.11.16. EMA 허가 : 2016.05.27.		
허가부서		융복합혁신제품지원단 허가 총괄팀	**허가담당자**	유혜선, 남경탁, 오정원
심사부서		유전자재조합의약품과	**심사담당자**	권도연, 김지현, 오호정
GMP* 평가부서		해당사항 없음	**GMP 담당자**	해당사항 없음

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

조혈모세포이식이 적합하지 않고, 이전 치료 경험이 없는 다발골수종 환자에 대한 보르테조밉, 멜팔란 및 프레드니솔론과 병용요법
이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발골수종 환자에서 보르테조밉 및 덱사메타손과의 병용요법
이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발골수종 환자에서 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법
프로테아좀억제제와 면역조절제제를 포함하여 적어도 세 가지 치료를 받은 경우로서, 재발 또는 불응성 다발골수종의 치료

○ 용법·용량

이 약은 주입관련반응이 나타났을 시 응급 장비에 즉각적인 접근과 적절한 의료 지원을 할 수 있는, 자격을 갖춘 전문의료인에 의해 투여되어야 한다.
모니터링
환자는 이 약을 주입하기 전/후에 주입관련반응에 대해 면밀히 모니터링 되어야 한다.
투여방법
주입 전/후 약물을 투여해야하며, 만일 주입관련반응이 나타나는 경우 적절한 의료처치를 행해야 한다.

1. 전 처치
주입관련반응의 위험을 줄이기 위하여 아래 세 종류의 약을 매번 이 약을 주입하기 1-3시간 전에 모든 환자에게 투여한다.
1) 코르티코스테로이드 (장시간 또는 중간시간 작용형)
단독요법 시
첫 번째 및 두 번째 투여 전, 메틸프레드니솔론 100 mg 또는 이와 동등한 용량을 정맥 투여한다. 세 번째 투여부터 용량을 감량할 수 있다. (경구 또는 정맥주사 메틸프레드니솔론 60 mg)
병용요법 시
덱사메타손 20mg(또는 이와 동등한)을 이 약을 투여하기 전 매번 투여한다. 이 약 첫 번째 투여 시에는 투여 전 덱사메타손을 정맥 주사하고, 이후부터는 이 약 투여 전 경구 투여를 고려할 수 있다. 환자가 전 처치 약물로 덱사메타손을 투여받은 경우, 추가적인 기저요법으로의 코르티코스테로이드(예, 프레드니솔론)는 이 약 투여일에 투여해서는 안 된다.
2) 해열제 (경구 아세트아미노펜 650 - 1,000 mg)

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

2. 이 약의 투여

1) 새로 진단된 다발골수종

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

만 18세 이상의 성인에 대한 이 약의 권장용량은 16 mg/kg 이며, 아래 표 1의 투여 스케줄에 따라 정맥 주입한다.

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

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

[a] 3주 간격 투여 일정의 첫 번째 투여는 7주차에 한다.
[b] 4주 간격 투여 일정의 첫 번째 투여는 55주차에 한다.

병용약물의 권장 용법용량은 다음과 같다.

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

2) 재발/불응성 다발골수종

단독요법 및 레날리도마이드/덱사메타손과의 병용요법 (4주 사이클)

만 18세 이상의 성인에 대한 이 약의 권장용량은 16 mg/kg 이며, 아래 표 2의 투여 스케줄에 따라 정맥 주입한다.

[표 2] 이 약을 단독요법 및 레날리도마이드/덱사메타손과 4주 사이클 병용요법으로 투여할 경우의 투여일정

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

[a] 2주 간격 투여 일정의 첫 번째 투여는 9주차에 한다.
[b] 4주 간격 투여 일정의 첫 번째 투여는 25주차에 한다.

병용약물의 권장 용법용량은 다음과 같다.

레날리도마이드는 28일(4주)을 1 치료주기로 하여 반복투여하며, 1일~21일까지 25mg 1일 1회 경구 투여하고, 덱사메타손은 40mg/주(75세 초과 혹은 BMI 18.5 미만의 경우 20mg/주로 감량)로 경구투여 또는 정맥투여한다. 레날리도마이드와 덱사메타손의 용량조절은 해당 약물의 허가사항을 참조한다.

보르테조밉/덱사메타손과의 병용요법 (3주 사이클)

만 18세 이상의 성인에 대한 이 약의 권장용량은 16 mg/kg 이며, 아래 표 3의 투여 스케줄에 따라 정맥 주입한다.

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

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

[a] 3주 간격 투여 일정의 첫 번째 투여는 10주차에 한다.

[b] 4주 간격 투여 일정의 첫 번째 투여는 25주차에 한다.

병용약물의 권장 용법용량은 다음과 같다.

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

이 약은 0.9% 염화나트륨액으로 희석한 후 정맥 주입한다.

약을 희석한 후에 아래의 표 4의 초기 주입 속도로 정맥 주입하여야 한다.

주입속도의 단계적 증가는 주입관련반응이 없는 경우에만 고려할 수 있다.

투여를 용이하게 하기 위해, 아래 표 4에 제시된 바와 같이 제 1주 투여 시 처음 처방된 16mg/kg 용량을 이틀 연속, 즉, 제1일 및 제 2일에 걸쳐 각 8mg/kg 씩 나누어 투여할 수 있다.

표 4. 이 약(16mg/kg)의 투여 시 주입 속도

	희석용량	초기 속도 (1시간)	속도 증가[a]	최대 속도
첫 번째 투여 (제 1주)				
옵션 1 (단회 투여)				
제 1주 제 1일 (16mg/kg)	1000 mL	50 mL/hour	매시간 50 mL/hour	200 mL/hour
옵션 2 (분할 투여)				
제 1주 제 1일 (8mg/kg)	500 mL	50 mL/hour	매시간 50 mL/hour	200 mL/hour
제 1주 제 2일 (8mg/kg)	500 mL	50 mL/hour	매시간 50 mL/hour	200 mL/hour
두 번째 투여 (제 2주, 16mg/kg)[b]	500 mL	50 mL/hour	매시간 50 mL/hour	200 mL/hour
이후 투여(제 3주부터 계속, 16mg/kg)[c]	500 mL	100 mL/hour	매시간 50 mL/hour	200 mL/hour

[a] 주입속도의 단계적 증가는 주입관련반응이 없는 경우에만 고려한다.

[b] 16mg/kg 용량을 500mL로 희석하는 것은 제 1주 투여 시 주입관련반응이 없었을 때만 가능하다. 그렇지 않을 경우, 1000mL로 희석한다.

[c] 이전의 모든 투여에서 주입관련반응이 없었을 때만, '이후 투여(제 3주부터 계속)'에 명시된 초기 속도(100mL/hour)로 투여한다. 그렇지 않을 경우, 계속하여 표에 명시된 '두 번째 투여(제 2주)'의 주입 속도 지시를 따라야 한다.

투여일이 지났을 경우
계획된 투약일에 투여를 못했을 경우, 가능한 빨리 투여를 시작한다. 이에 따라 투여 일정을 조정하고, 치료 간격을 유지할 수 있도록 한다.
용량 조절
이 약의 용량 감소는 권장하지 않는다. 혈액학적 독성이 나타나는 경우 혈구 수 회복을 위해 투여 지연이 필요할 수 있다. 병용약물에 대한 투여 정보는 해당 약물의 허가사항을 참조한다.

3. 주입 후 약물
지연된 주입관련반응의 위험을 줄이기 위하여 주입 후 약물을 다음과 같이 투여한다.
단독요법 시
매번 이 약을 투여한 이후 2일 동안(주입 후 다음 날 부터 시작) 경구 코르티코스테로이드(메틸프레드니솔론 20 mg 또는 이와 동등한 용량의 중간 시간 또는 장시간 작용형 코르티코스테로이드)를 투여한다.
병용요법 시
이 약 투여 다음 날 저용량 경구 메틸프레드니솔론(20mg 이하의 용량) 또는 이와 동등한 약물 투여를 고려한다. 그러나 기저 요법(background regimen)으로 코르티코스테로이드(예, 덱사메타손, 프레드니솔론)를 이 약 투여 다음 날 투여할 경우, 추가적인 주입 후 약물은 필요하지 않을 수 있다.
만성 폐쇄성 폐질환의 병력이 있는 환자의 경우 단시간 및 장시간 작용형 기관지확장제 및 흡입용 코르티코스테로이드를 포함한 주입 후 약물의 사용을 고려한다. 초기 4번째 주입까지 환자가 주요 주입관련반응을 겪지 않는다면 의사의 판단에 따라 이 흡입용 주입 후 약물의 투여를 중단할 수 있다.

4. 주입관련반응의 관리
1-2등급(경증-중등증) 주입관련반응: 주입을 일시적으로 중단하고 적절히 증상을 치료한다. 증상이 완화되면, 이전 속도의 절반 이내 속도로 주입을 재개할 수 있다. 추가 증상이 나타나지 않으면, 치료 용량에 적절한 단위 및 주기로 최대 200mL/hr까지 주입 속도를 다시 증가시킬 수 있다. (표 4 참조)
3등급(중증) 주입관련반응: 주입을 일시적으로 중단하고, 증상을 치료하기 위한 적절한 조치를 해야 한다. 증상이 완화되면 이전 속도의 절반 이내 속도로 주입을 재개하는 것을 고려한다. 만약 환자가 추가 증상을 호소하지 않으면 적절한 용량과 간격으로 주입속도를 증량할 수 있다. (표 4 참조) 3등급에 해당하는 증상이 재발할 경우 위의 과정을 반복한다. 만약 환자가 3등급 이상의 주입관련증상이 3번 발생하면 이 약을 영구적으로 중단한다.
4등급(생명을 위협하는) 주입관련반응: 주입을 멈추고 치료를 영구적으로 중단해야 한다.

○ 사용상의 주의사항

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

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 이전에 이 약에 대한 주입관련반응 이력이 있는 환자

2) 기저요법으로 인해 유도된 호중구감소증이 있는 환자

3) 기저요법으로 인해 유도된 혈소판감소증이 있는 환자

3. 약물이상반응

1) 임상시험에서 보고된 약물이상반응

아래에 기술한 안전성 정보는 이 약(16mg/kg)에 노출된 1166명의 다발골수종 환자 자료를 바탕으로 하며, 여기에는 3 건의 3상 활성-대조 임상시험에서 이 약을 레날리도마이드 및 덱사메타손(DRd, n=283, MMY3003 시험), 보르테조밉 및 덱사메타손(DVd, n=243, MMY3004 시험), 또는 보르테조밉, 멜팔란, 프레드니솔론(D-VMP, n=346, MMY3007 시험)과 병용한 872명의 환자 및 5건의 공개-라벨 임상시험에서 이 약을 포말리도마이드 및 덱사메타손(DPd, n=103, MMY1001 시험) 또는 레날리도마이드 및 덱사메타손(n=35)과 병용요법, 혹은 이 약 단독요법(n=156)으로 투여 받은 환자가 포함되었다.

가장 빈번한(20% 이상) 약물이상반응은 주입관련반응, 피로, 구역, 설사, 근육연축, 발열, 기침, 호중구감소증, 혈소판감소증, 빈혈, 말초감각신경병증, 상기도감염이었다. 중대한 약물이상반응은 폐렴, 상기도감염, 폐부종, 독감, 발열, 설사, 심방세동이었다. 아래 표 1은 이 약을 투여 받은 환자에서 나타난 약물이상반응을 나타낸다.

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

기관계 분류	약물이상반응
감염 및 기생충 감염	폐렴+, 상기도감염+, 독감
혈액 및 림프계 이상	호중구감소증+, 혈소판감소증+, 빈혈+, 림프구감소증+
신경계 이상	말초감각신경병증, 두통
심장계 이상	심방세동
혈관계 이상	고혈압+
호흡기, 흉부 및 종격 이상	기침+, 호흡곤란+, 폐부종+
위장관계 이상	설사, 구역, 구토
근골격계 및 결합조직 이상	근육연축
전신 이상 및 투여 부위 상태	피로, 발열, 말초부종+
손상, 중독 및 투여의 합병증	주입관련반응#

* 용어 묶음을 나타냄.

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

(1) 이전 치료경험이 없는 다발골수종 환자에서 보르테조밉(V), 멜팔란(M) 및 프레드니솔론(P)과 병용투여한 임상시험에서의 약물이상반응

아래 표 2에 기술된 부작용은 MMY3007 시험에서, D-VMP군에서의 중간치료기간인 14.7개월(0~25.8개월)동안 그리고 VMP군에서는 중간치료기간인 12개월(0.1~14.9개월) 동안 나타낸 것이다. 가장 빈번한(20% 이상) 이상반응은 주입관련반응, 상기도감염 및 말초부종이었다. VMP군 대비 D-VMP군에서 적어도 2% 이상 발생한 중대한 약물이상반응은 폐렴(D-VMP 11% vs VMP 4%), 상기도감염(D-VMP 5% vs VMP 1%) 및 폐부종(D-VMP 2% vs VMP 0%)이었다.

표 2. MMY3007 시험에서 보고된 약물이상반응

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

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

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

[b] 용어 묶음을 나타냄.

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

치료기간 동안 베이스라인 대비 악화된 임상검사치는 아래 표 3과 같다.

표 3. MMY3007 시험에서의 투여 후 발생한 혈액 임상검사치 이상

	D-VMP (N=346)			VMP (N=354)		
	모든 등급(%)	3등급(%)	4등급(%)	모든 등급(%)	3등급(%)	4등급(%)
빈혈	47	18	0	50	21	0
혈소판감소증	88	27	11	88	26	16
호중구감소증	86	34	10	87	32	11
림프구감소증	85	46	12	83	44	9

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

(2) 재발/불응성 다발골수종 환자에서 레날리도마이드(R)와 병용투여한 임상시험에서의 약물이상반응

아래 표 4에 기술된 부작용은 MMY3003 시험에서, DRd군에서의 중간치료기간인 13.1개월(0~20.7개월)동안 그리고 Rd군에서는 중간치료기간인 12.3개월(0.2~20.1개월) 동안 나타낸 것이다. 가장 빈번한(20% 이상) 이상반응은 주입관련반응, 설사, 구역, 피로, 발열, 상기도감염, 근육연축, 기침 및 호흡곤란이었다. 중대한 약물이상반응은 폐렴, 상기도 감염, 독감 및 발열이었다. 약물이상반응으로 인해 DRd 군에서는 7% (n=19), Rd군에서는 8%(n=22)의 환자가 중단되었다.

표 4. MMY3003 시험에서 보고된 약물이상반응

기관계 분류	DRd (N=283)			Rd (N=281)		
약물이상반응	모든 등급(%)	3등급(%)	4등급(%)	모든 등급(%)	3등급(%)	4등급(%)
주입관련반응[a]	48	5	0	0	0	0
위장관계 이상						
설사	43	5	0	25	3	0
구역	24	1	0	14	0	0
구토	17	1	0	5	1	0

전신 이상 및 투여 부위 상태						
피로	35	6	< 1	28	2	0
발열	20	2	0	11	1	0
감염 및 기생충 감염						
독감	7	3	0	5	1	0
폐렴[b]	19	10	2	15	7	2
상기도감염[b]	65	6	< 1	51	4	0
근골격계 및 결합조직 이상						
근육연축	26	1	0	19	2	0
신경계 이상						
두통	13	0	0	7	0	0
호흡기, 흉부 및 종격 이상						
기침[b]	30	0	0	15	0	0
호흡곤란	21	3	< 1	12	1	0

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

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

[b] 용어 묶음을 나타냄.

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

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

표 5. MMY3003 시험에서의 투여 후 발생한 혈액 임상검사치 이상

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

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

(3) 재발/불응성 다발골수종 환자에서 보르테조밉(V)과 병용투여한 임상시험에서의 약물이상반응

아래 표 6에 기술된 부작용은 MMY3004 시험에서, DVd군에서의 중간치료기간인 6.5개월(0~14.8개월)동안 그리고 Vd군에서는 중간치료기간인 5.2개월(0.2~8.0개월) 동안 나타낸 것이다. 가장 빈번한(20% 이상) 이상반응은 주입관련반응, 설사, 말초부종, 상기도감염, 말초감각신경병증, 기침 및 호흡곤란이었다. 중대한 약물이상반응은 설사, 강기도감염 및 심방세동이었다. 약물이상반응으로 인해 DVd 군에서는 7% (n=18), Vd군에서는 9%(n=22)의 환자가 중단되었다.

표 6. MMY3004 시험에서 보고된 약물이상반응

기관계 분류	DVd (N=243)			Vd (N=237)		
약물이상반응	모든 등급(%)	3등급(%)	4등급(%)	모든 등급(%)	3등급(%)	4등급(%)
주입관련반응[a]	45	9	0	0	0	0
심장계 이상						
심방세동	5	1	1	2	1	0

위장관계 이상						
설사	32	3	< 1	22	1	0
구토	11	0	0	4	0	0
전신 이상 및 투여 부위 상태						
말초부종[b]	22	1	0	13	0	0
피로	16	1	0	11	1	0
감염 및 기생충 감염						
상기도감염[b]	44	6	0	30	3	< 1
신경계 이상						
말초감각신경병증	47	5	0	38	6	< 1
호흡기, 흉부 및 종격 이상						
기침[b]	27	0	0	14	0	0
호흡곤란[b]	21	4	0	11	1	0

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

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

[b] 용어 묶음을 나타냄.

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

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

표 7. MMY3004 시험에서의 투여 후 발생한 혈액 임상검사치 이상

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

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

2) 특정 이상사례

(1) 주입관련반응

임상시험(단독 또는 병용요법으로 이 약을 투여 받은 환자(n=1166))에서 치료기간 중에 환자의 40%가 첫 번째(제 1주, 16mg/kg) 주입에서 주입관련반응을 경험했다. 이 약 제 2주 주입 시 주입관련반응의 빈도는 2%였고, 그 이후 주입 시 4%이었다. 제 2주 혹은 그 이후 주입 시 3등급의 주입관련반응은 1% 미만에서 나타났다. 4등급의 주입관련반응은 2/1166(0.2%)의 환자에서 보고되었다.

주입관련반응 발생까지 시간은 중앙값 1.4시간(범위: 0-72.8시간)이었으며 주입관련반응의 37%는 투여 조정을 요했다. 16mg/kg 용량 주입 시간은 첫 투여 시 중앙값 7시간, 두 번째 투여 시 중앙값 4.2시간, 그 이후 투여에서는 중앙값 3.4시간이었다.

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

MMY1001 임상시험에서, 병용요법으로 이 약을 투여 받은 환자(n=97)들이 첫 번째(제 1주) 이 약 16mg/kg 용량을 이틀에 나누어, 즉 제 1일 및 제 2일에 각 8mg/kg

씩 투여 받았다. 모든 등급의 주입관련반응 발생률은 42%였고, 이 중 제 1주 제 1일에 주입관련반응을 경험한 환자는 36%, 제 1주 제 2일에는 4%, 그 이후 주입 시 8%이었다. 주입관련반응 발생까지 시간은 중앙값 1.8시간(범위: 0.1-5.4시간)이었다. 주입관련반응으로 인한 치료의 일시 중단 발생률은 30%였다. 주입 시간 중앙값은 제 1주 제 1일 4.2시간, 제 1주 제 2일 4.2시간, 그 이후 투여에서는 3.4 시간이었다.

(2) 감염

이 약 병용요법 연구에서 3 또는 4등급의 감염이 이 약 병용요법과 기저요법 군에서 보고되었다(DVd: 21%, Vd: 19%, DRd: 27%, Rd: 23%, D-VMP: 23%, VMP: 15%, DPd: 28%). 각 연구에서 폐렴은 가장 흔하게 보고된 중증(3 또는 4등급) 감염이었다. 감염으로 인한 치료 중단은 1%에서 5%로 보고되었다. 치명적인 감염은 대조 연구들에서 이 약 병용요법 및 활성대조군 간 전반적으로 유사한 비율로 나타났고(<2%), 주로 폐렴 및 패혈증에 기인하였다.

(3) 대상포진 바이러스 재활성화

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

3) 면역원성

이 약 단독요법 투여 환자 중 199명 또는 병용요법 투여 환자 중 412명에서 항-다라투무맙 항체 반응을 치료 중 여러 시점에서 치료 완료 후 8주차까지 평가하였다. 이 약 치료 시작 이후, 항-다라투무맙 항체 양성반응을 나타낸 환자는 단독요법에서는 없었고, 병용요법에서는 412명 중 2명이었다. 병용요법 중 1명의 환자는 다라투무맙에 대한 일시적 중화 항체를 나타내었다.

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

4) 시판 후 자료

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

표 4. 시판 후 보고 된 약물이상반응

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

4. 일반적 주의

1) 주입관련반응

이 약은 아나필락시스 반응을 포함하는 중대한 주입관련반응을 야기할 수 있다. 환자를 주입 중, 그리고 주입 후에 걸쳐 모니터링한다.
임상시험에서, 이 약을 투여 받은 약 절반의 환자에서 주입관련반응이 보고되었다. 주입관련반응의 대부분은 첫 번째 주입시 일어났고, 1-2등급이었다. 4%의 환자는 2회 이상의 투여에서 주입관련반응이 나타났다. 기관지연축, 저산소증, 호흡곤란, 고혈압, 후두부종, 폐부종을 포함한 중증의 주입관련반응이 발생하였다. 증상 및 징후로는 오한, 구역, 구토 뿐 아니라 코막힘, 기침, 인후 자극과 같은 호흡기 증상을 포함할 수 있다. 덜 흔하게 나타난 증상으로는 쌕쌕거림, 알레르기성 비염, 발열, 가슴불편함, 가려움증, 저혈압 등이 있었다.
이 약의 투여 전에 주입관련반응의 위험을 감소시키기 위하여 환자에게 항히스타민제, 해열제, 코르티코스테로이드를 투여한다. 중증도에 상관없이 주입관련반응이 나타나면 이 약물의 주입을 중단하고, 필요시, 주입관련반응에 대한 의료 처치/보조치료를 행한다. 1, 2, 3등급 반응을 보였던 환자는, 주입 재개시 주입속도를 감소시킨다. 아나필락시스 반응 또는 생명을 위협하는(4등급) 주입관련반응이 발생하면, 치료를 영구적으로 중단하고 적절한 응급 치료를 시행한다. (용법용량 참조)

2) 호중구감소증/혈소판감소증
이 약은 기저 요법으로 인해 유도된 호중구감소증과 혈소판감소증을 악화시킬 수 있다. (2. 약물이상반응 참조)
기저 요법의 허가사항에 따라 주기적으로 전혈구 수를 모니터링 한다. 호중구 감소가 있는 환자에서 감염의 징후에 대해 모니터링한다. 혈구 수 회복을 위해 투여 지연이 필요할 수 있다. 이 약의 용량 감소는 권장하지 않는다. 수혈 또는 성장인자와 함께 보조 치료를 고려한다.

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

4) B형 간염 바이러스(HBV) 재활성화
일부 치명적인 사례를 포함한 B형 간염 바이러스(HBV) 재활성화가 이 약으로 치료받은 환자에서 보고 되었다. 이 약으로 치료를 시작하기 전, 모든 환자에게 HBV 스크리닝을 시행해야 한다.
혈청 검사 결과 HBV 양성인 환자는 이 약 투여 중 그리고 이 약 투여 종료 후 최소 6개월 동안 HBV 재활성화의 임상적, 실험실적 징후를 모니터링한다. 최신 임상 지침에 따라 환자를 관리한다. 임상적으로 필요한 경우 간 질환 전문의의 자문을 고려한다.
이 약을 투여하는 동안 HBV 재활성화가 나타난 경우, 이 약 및 병용요법(스테로이드, 항암화학요법) 치료를 중단하고, 적절한 치료를 진행한다. HBV 재활성화가 적절히 조절되고 있는 환자에서 이 약의 재개는 HBV 전문의와 상의하여야 한다.

5) 간접 항글로불린검사에서의 간섭(간접쿰스검사)

이 약은 적혈구에서 낮은 농도로 발견되는 CD38에 결합하여 간접쿰스검사에서 양성을 나타낼 수 있다. 이 약으로 인한 간접쿰스검사의 양성은 마지막 약물 투여 후 6개월 동안 지속될 수 있다.
이 약은 적혈구와 결합하여 환자의 혈액에 있는 소수항원(minor antigen)에 대한 항체 검출을 방해할 수 있다.
환자의 ABO 와 Rh 혈액형의 결과에는 영향을 미치지 않는다.
표현형 검사는 환자가 이 약을 투여하기 전에 시행되어져야 한다. 적혈구 유전형 검사는 이 약의 영향을 받지 않는다. 수혈을 계획하게 되면 혈액은행에 이러한 간접항글로불린 검사의 방해요소에 대해 알려야 한다. 만약 긴급 수혈이 요구되는 경우, 혈액은행의 관행에 따라, 교차시험을 실시하지 않은 ABO/Rh 적합 RBC 단위를 투여할 수 있다.

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

5. 임부, 수유부에 대한 투여

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

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

6. 소아 등에 대한 투여

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

7. 고령자에 대한 투여

만 65세 이상의 환자군에서 용량 조절은 필요하지 않다.

8. 신장애 환자

이 환자군에서 용량 조절은 필요하지 않다.

9. 간장애 환자
이 환자군에서 용량 조절은 필요하지 않다.

10. 과량 투여시의 처치
1) 증상 및 징후
이 약의 과량투여에 대한 정보는 없다. 임상시험에서 최대내약용량에 도달하지 않고 최대 24mg/kg까지 정맥 주입한 바 있다.

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

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

폐기물은 국내 규정에 따라 폐기해야 한다.

12. 기타

◯ 약력학적 정보

• 자연살해세포(Natural killer (NK) cell): NK cell 은 높은 수치의 CD38을 발현하며 다라투무맙 매개 세포 용해에 감수성이 있는 것으로 알려져 있다. 이 약으로 치료 중, 말초 전혈 및 골수에서 총 NK cell(CD16+CD56+) 및 활성화 NK cell(CD16+CD56^{dim})의 절대 수와 백분율의 감소가 관찰되었다. 그러나 NK cell의 베이스라인 수치는 임상적 반응과의 연관성을 나타내지 않았다.

◯ 약동학적 정보

• 연령 : 이 약을 단독요법 또는 여러 병용요법으로 치료 받은 환자의 특수 모집단 PK 분석 결과, 연령(범위: 31-93세)은 이 약의 PK에 임상적으로 중요한 영향을 나타내지 않았으며, 이 약의 노출은 비-고령 환자군(65세 미만, n=515)과 고령 환자군(65세 이상-75세 미만, n=562, 75세 이상 n=181)에서 비슷하였다.

• 성별 : 남성과 여성인구의 특수 모집단 PK 분석에서 이 약은 비슷한 노출을 나타냈다.

• 간장애 : 간장애 환자에 대한 공식적인 연구는 수행되지 않았다. 이 약의 단독요법 및 여러 병용요법으로 치료받은 환자의 특수 모집단 PK 분석에는 정상 간기능 환자 1081명(총 빌리루빈[TB]과 아스파테이트 아미노트랜스퍼레이즈[AST] 수치가 정상 상한 범위 이하)과 경증(TB가 정상 상한범위의 1.0 - 1.5 배 혹은 AST 수치가 정상 상한범위를 초과)의 간장애 환자 159명, 중등증(TB가 정상상한범위의 1.5 배 초과에서 3.0 배, n=6) 혹은 중증(TB가 정상상한범위 3.0배 초과, n=1)의 간장애 환자 7명이 포함되었다. 정상 간기능 환자와 간장애 환자 간 이 약의 노출에 있어 임상적으로 중요한 차이는 관찰되지 않았다.

◯ 생식능력

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

◯ 생식독성

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

◯ 수태능력

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

○ 저장방법 및 사용기간

제조일로부터 24개월, 밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8 ℃) 보관

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

1.「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2에 따라 제출된 위해성관리계획(v5.0)을 이행할 것. 위해성관리계획의 평가결과를 포함하여 이행실적을 허가 후 2년까지는 매6개월마다 보고하

고, 이후 매년 보고할 것 2. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2019.03.11.	2019.03.11.				
보완요청일자	2019.05.09. 2019.07.31.	2019.05.08. 2019.07.30.				
보완접수일자	2019.07.08. 2019.08.12.	2019.07.08. 2019.08.12.				
최종처리일자	2019.08.21.	2019.08.19.				

<붙임 2> 안전성·유효성 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시) 제6조 [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품 2) 당해품목 허가변경 1. 새로운 효능효과

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

면제여부 : 약리작용에 관한 자료, 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료, 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료는 최초 허가 신청 시 제출된 자료로 갈음

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집

[심사자 종합의견]

- 적응증(다발골수종 1차 요법 및 2차 요법) 추가를 위한 허가변경 건으로, 임상시험자료((MMY3007, MMY3003, MMY3004) 제출함
- 유효성
  - 1차 유효성 평가변수인 PFS(Progression Free survival, 무진행생존)는 대조군 대비 통계적으로 유의하게 개선되었고, 사전에 정의된 중간분석 결과는 우월성을 입증함
- 안전성
  - 알려진 이상반응 프로파일과 유사한 안전성 결과를 확인하였음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

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

1.2. 기원 및 개발경위

- 다발골수종 1차 요법 및 2차 요법 추가

기허가사항(2017.12.07 허가사항 기준)	변경허가 신청사항
- 〈추가〉	- 조혈모세포이식이 적합하지 않고, 이전 치료 경험이 없는 다발골수종 환자에 대한 보르테조밉, 멜팔란 및

- <추가> - <추가> - 프로테아좀억제제와 면역조절제제를 포함하여 적어도 세 가지 치료를 받은 경우로서, 재발 또는 불응성 다발골수종의 치료	프레드니솔론과 병용요법 - 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발골수종 환자에서 보르테조밉 및 덱사메타손과의 병용요법 - 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발골수종 환자에서 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법 - 프로테아좀억제제와 면역조절제제를 포함하여 적어도 세 가지 치료를 받은 경우로서, 재발 또는 불응성 다발골수종의 치료

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 질환의 특성: 다발골수종은 혈장세포 클론의 조절되지 않는 진행성 증식을 특징으로 하는 혈장세포의 악성질환이며, 전세계에서 모든 암의 0.8%를 나타낼 것으로 추정됨
- 발생률: 다발골수종은 서양인에서 보다 두드러지게 나타나며, 지난 10년 동안 다발골수종 발생률은 2배 증가되었음. PIs와 IMiDs 등 새로운 제제의 사용이 유의한 수준의 생존 이익에 기여하기는 하였으나, 한국에서 다수의 환자들이 계속해서 다발골수종으로 인해 사망하고 있음
- 치료: proteosome inhibitor 및 면역 조절제가 포함됨. 재발한 경우 동일한 작용기전의 약물로 다시 치료를 받으며 질환은 불응성이 되거나 표준치료에 대한 불응성으로 발전함.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

- 자료제출 증명서 제출

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 5건, 1상 1건, 1/2상, 3상 3건

6.2. 임상약리시험

- 해당사항 없음

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
1. [MMY3007] 자가 조혈모세포이식(ASCT)에 부적합한 이전에 치료를 받지 않은 다발골수종을 가진 시험대상자에서 D-VMP (다잘렉스, 보르테조밉, 멜팔란, 프레드니솔론) vs. VMP(보르테조밉, 멜팔란, 프레드니솔론)를 비교한 다기관, 3상, 무작위배정, 공개형, 활성약 대조 시험				
3상	ASCT에 부적합한 이전에 치료를 받지 않은 다발골수종 (n=706)	* DVMP(n=350) 또는 VMP(n=356) 대조군 VMP 6 week cycle(총 9주기) 시험군 Dara+ VMP 6 week cycle(총 9주기) Post-VMP Dara Q4wks(진행또는 독성발생, 시험 끝까지)	일차 평가변수: PFS 주요 이차 평가변수: ORR, VGPR 이상의 반응률, CR 이상의 반응률	<유효성> (일차평가변수) PFS ・HR=0.50; 95% CI: 0.38, 0.65; p<0.0001 (이차평가변수): ・ORR: D-VMP군 91%, VMP군 74%, p<0.0001 ・VGPR 이상의 반응률: D-VMP군 71%, VMP군 50%, p<0.0001 ・CR 이상의 반응률: D-VMP군 43%, VMP군 24%, p<0.0001 <안전성> ・D-VMP 요법은 관리 가능하고, 다라투무맙 및 배경 요법의 알려진 안전성 프로파일과 일관된 안전성 프로파일은 나타냄
2. [MMY3003] 재발성 또는 불응성 다발골수종을 가진 시험대상자에서 DRd(다라투무맙, 레날리도마이드, 덱사메타손) vs. Rd (레날리도마이드, 덱사메타손)과 비교한 3상 시험				
3상	이전에 한 가지 이상 치료를 받았고 마지막 요법 당시 또는 그 후에 질병이 진행된 재발 또는 불응성 다발골수종 환자 (n=569)	*DRd(n=286) 또는 Rd(n=283) ・다라투무맙: 16mg/kg cycle 1-2 QW, cycle3-6 Q2W, cycle 7 이후 Q4W. 1cycle=28d ・레날리도마이드: 25mg po on d1-21. 1cycle=28d ・덱사메타손: 매주 40mg(>75세: 20mg) 투여기간: 질병의 진행, 수용하지 못할 독성, 또는 동의 철회가 발생할 때까지	일차 평가변수: PFS 주요 이차 평가변수: TTP, ORR, OS	<유효성> (일차평가변수) PFS ・HR = 0.37 [95% CI: 0.27, 0.52; p<0.0001 (이차평가변수): ・TTP: DRd군 NE, Rd군 18.4개월(HR=0.34) ・ORR: DRd군 93%, Rd군 76%, p<0.0001 ・OS: DRd군 NE, Rd군 20.3개월 (HR=0.64) <안전성> ・DRd 요법은 관리 가능하고, 다라투무맙 및 배경 요법의 알려진

				안전성 프로파일과 일관된 안전성 프로파일은 나타냄
3. [MMY3004] 재발성 또는 불응성 다발골수종을 가진 시험대상자에서 DVd(다잘렉스, 보르테조밉, 덱사메타손) vs. Vd (보르테조밉, 덱사메타손)과 비교한 3상 시험				
3상	이전에 한 가지 이상 치료를 받았고 마지막 요법 당시 또는 후에 질병이 진행된 재발 또는 불응성 다발골수종 환자 (n=498)	*DVd(n=251) 또는 Vd(n=247) · 다라투무맙: 16mg/kg cycle 1-3 QW, cycle4-8 Q3W, cycle 9 이후 Q4W. 1cycle=28d · 보르테조밉: 1.3mg/m2 d1, 4, 8, 11. 1cycle=21d, 8cycle · 덱사메타손: 첫 8주기 동안 3주 중 2주에서 80mg/주 투여기간: 질병의 진행, 수용하지 못할 독성, 또는 동의 철회가 발생할 때까지	일차 평가변수: PFS 주요 이차 평가변수: TTP, ORR, OS	<유효성> (일차평가변수) PFS · HR = 0.39 [95% CI: 0.28, 0.53; p<0.0001 (이차평가변수): · TTP: DVd군 NE, Vd군 7.3개월 (HR=0.30) · ORR: DVd군 83%, Vd군 63%, p<0.0001 · OS: DVd군 NE, Vd군 NE(HR=0.77) <안전성> · DVd 요법은 관리 가능하고, 다라투무맙 및 배경 요법의 알려진 안전성 프로파일과 일관된 안전성 프로파일은 나타냄

6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 6.3.1. 유효성·안전성 시험 개요 참조

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 다라투무맙은 다발골수종 환자를 위한 새로운 표적 치료제로, 다발골수종의 치료 행위에 중요한 영향을 미치고 있음. Vd 요법을 기반으로 다라투무맙 병용 시 관찰된 유효성은 향상된 장기 결과(PFS)와 연계 된 지속 기간 및 반응의 깊이에 있어서 전례 없는 결과를 나타냄. 또한, 다라투무맙은 치료 중단 환자가 눈에 띄게 적어 잘 내약되었음. 프로테아좀 억제제(PI) 및 면역조절제(IMiDs)의 지속적인 발전에도 불구하고, 다발골수종의 치료는 여전히 제한적이고, 재발과 질병 진행이 흔하고, 재발 또는 불응성 다발골수종의 치료에 있어, PI 또는 IMiD와 스테로이드를 병용하는 복합 요법이 치료적으로 가장 흔히 사용됨. 이러한 이중 요법이 임상적 유효성과 내약성을 바탕으로 오랫동안 표준 치료로 사용되었으나, 삼중 요법이 점차 많이 사용되고 있음. 새로운 약제를 바탕으로 한 삼중 요법은 여러 무작위 배정 임상시험에서 상대적으로 우수한 반응률과 지속적인 진행 억제를 입증함. 2차 치료를 선정함에 있어 고려되는 요소는 여러 가지가 있으나 대체로 1차 치료에 어떤 약물을 사용하였는가에 의해 좌우됨. 새로 진단 받은 환자는 주로 보르테조밉 또는 레날리도마이드 기반 요법을 받음. 최초 치료로 보르테조밉을 기반으로 한 VTd, VCd, VMP 또는 VTP 등을 사용한 경우, 보르테조밉-저항성이었다면 재발 시 보편적으로 레날리도마이드에 기반한 Rd, KRd, Elo-Rd 등을 사용하게 됨. 역으로 최초 치료에 레날리도마이드 기반 요법을 받았던 경우 재발 시 Vd, VCd 같은 보르테조밉 기반 요법을 사용할 가능성이 높음.
- Study MMY3007에서 자가 조혈모세포이식(ASCT)에 부적합한 이전에 치료를 받지 않은 다발골수종 환자를 대상으로 한 3상 임상시험에서, 표준요법 VMP 대비 D-VMP의 무진행생존(PFS)의 유의한 개선을 입증하였음(HR=0.50). 또한 이식이 부적합하여 고용량의 치료가 불가능한 환자기존의 표준요법 VMP보다 PFS 및 전체반응률 등에서 우월한 결과를 보이고 있음. 유효성의 우월성은 전체 반응률(ORR), 매우 우수한 부분 관해(VGPR) 또는 우수하고 완전한 관해(CR) 또는 우수한 미세잔존질환(MRD) 음성 비율, 및 반응 지속시간(DOR)을 포함한 핵심 2차 평가변수의 현저한 개선에 의해 뒷받침됨.

- (일차평가변수) D-VMP로 치료하였을 때 VMP 단독요법에 비해 질병의 진행 또는 사망 위험이 50% 감소. 시험군 NR vs 대조군 18.1개월 (HR=0.50; 95% 신뢰구간 [CI]: 0.38, 0.65; p<0.0001). PFS 결과는 다수의 민감도 분석 (시험자가 평가한 PFS 포함)에서 완건성 있고 일관성 있었으며, 사전에 정의된 하위그룹에서 위험비는 D-VMP 치료군에 유리함
- (2차 평가변수) 다라투무맙을 배경 요법과 병용했을 때 현저한 유익성을 보임. ORR 향상은 설득력 있는 수준이었고(D-VMP: 91% vs VMP: 74%), VGPR 이상의 반응률은 D-VMP 치료군에서 71%였고 VMP 치료군에서 50%였음. CR 이상의 반응률은 VMP 치료군 (24%)과 비교하여 D-VMP 치료군에서 43%이고, sCR율은 VMP 치료군 (7%)에 비해 D-VMP 치료군 (18%)에서 2배 이상 더 높음.

- Study MMY3003 또는 MMY3004에서 레날리도마이드와 덱사메타손(Rd) 또는 보르테조밉과 덱사메타손(Vd)와 다라투무맙을 병용하면 무진행 생존율(PFS)이 크게 개선되고, 사전에 정의된 중간분석결과는 우월성을 입증함. 유효성의 우월성은 진행까지 시간(TTP), 전체 반응률(ORR), 매우 우수한 부분 관해(VGPR) 또는 우수하고 완전한 관해(CR) 또는 우수한 미세잔존질환(MRD) 음성 비율, 및 반응 지속시간(DOR)을 포함한 핵심 2차 평가변수의 현저한 개선에 의해 뒷받침됨. 결과는 모든 하위군에서 견고하고 일관성이 있음.
  - (일차평가변수) Rd(DRd)와 다라투무맙을 병용하거나 Vd (DVd)와 다라투무맙을 병용하면 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발성골수종 시험대상자에서 Rd(HR=0.37; 95% 신뢰구간[CI]: 0.27, 0.52; p<0.0001) 또는 Vd (HR=0.39; 95% CI: 0.28, 053; p<0.0001)에 비해 질병 진행 또는 사망 위험이 60% 이상 감소함. 두 시험 모두 성별, 인종, 나이, 베이스라인 간 장애와 신 장애 및 지리적 지역에 기초한 모든 하위군에서 유익성이 견고하고 일관성이 있음.
  - (2차 평가변수) 다라투무맙을 배경 요법과 병용했을 때 현저한 유익성을 보임. RR은 Rd만 투여했을 때에 비해 DRd를 투여한 시험대상자에서 유의하게 높음(DRd: 93% vs Rd: 76%; p<0.0001). VGPR 이상의 반응은 DRd 치료군에서 76% 및 Rd에서는 44%에서 나타나고, CR 이상의 반응률은 DRd 치료군에서 43% Rd에서는 19%임. 또한, MRD 음성 비율이 유의하게 높음(DRd: 29% vs Rd: 8%). RR은 Vd만 투여했을 때에 비해 DVd를 투여한 시험대상자에서 유의하게 높음(DVd: 83% vs Vd: 63%; p<0.0001). VGPR 이상의 반응은 Dvd가 더 높게 나타나며(DVd: 59% vs Vd: 29%), CR 이상의 반응률도 Dvd 두 배 이상임(DVd: 19% vs Vd: 9%). 또한, MRD 음성 비율이 유의하게 높음(DVd: 14% vs Vd: 3%).

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- D-VMP 치료군과 VMP 치료군에서, 가장 흔한 치료관련 이상반응(어느 치료군에서든 ≥ 20%)은 호중성백혈구감소증(D-VMP: 50%; VMP: 53%), 저혈소판증(D-VMP: 49%; VMP: 54%), 말초 감각신경병증(D-VMP: 28%; VMP: 34%), 빈혈(D-VMP: 28%; VMP: 38%), 상기도감염(D-VMP: 26%; VMP: 14%), 설사(D-VMP: 24%; VMP: 25%), 발열(D-VMP: 23%; VMP: 21%), 오심(D-VMP: 21%; VMP: 22%)이었음.
- DVd군과 Vd군에서, 가장 흔한 치료관련 이상반응(어느 치료군에서든 ≥ 30% 이상)는 혈소판감소증(DVd: 59%; Vd: 44%), 말초감각신경병증(DVd: 47%; Vd: 38%), 설사(DVd: 32%; Vd: 22%), 및 빈혈(DVd: 26%; Vd: 31%)이었음. DRd군과 Rd군에서 치료관련 이상반응(어느 치료군에서든 ≥ 30% 이상)는 호중구감소증(DRd: 62%; Rd: 43%), 설사(DRd: 43%; Rd: 25%), 피로(DRd: 35%; Rd: 28%), 빈혈(DRd: 31%; Rd: 35%), 상기도감염(DRd: 31%; Rd: 21%) 및 기침(DRd: 31%; Rd: 13%)이었음.
- DRd군이 Rd군에 비해 레날리도마이드(DRd: 71%, Rd: 54%)와 덱사메타손(DRd: 58%, Rd: 44%)의 투여 조정(투여 지연, 투여 생략, 용량 감소)을 초래한 치료관련 이상반응을 더 많이 보고했음. 투여 조정을 초래한 가장 흔한 치료관련 이상반응은 레날리도마이드(DRd: 34%, Rd: 22%)와 덱사메타손(DRd: 7%, Rd: 4%) 둘 다에서 호중구감소증 보임
- 사망: 마지막 시험치료용량을 받고 30일이내 사망한 시험대상자 수는 약 4%내외로 대조군과의 차이를

보이지 않았으며, 모든 치료군에서 일관성이 있는 결과를 보였음

6.4. 가교자료

- 희귀 의약품, 면제

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 제출한 임상시험들은 대조요법 대비 유의하게 개선된 유효성을 입증함
  - Rd 또는 Vd와 다라투무맙을 병용하면 무진행 생존율(PFS)이 의한 개선을 입증하였음(Rd(HR=0.37), Vd(HR=0.39)).
  - 표준요법 VMP 대비 D-VMP의 무진행 생존율(PFS)의 유의한 개선을 입증하였음(HR=0.50).
  - 검토한 임상시험(3007, 3004, 3003)의 경우 2번의 중간분석이 이루어지며, 1차 중간분석은 안전성만 평가(α 미배정)되고 2차 중간분석은 사전에 정의된 PFS event 발생시점에 유효성 분석이 이루어짐
  - 2차 중간분석 결과 O'brien-Flemming법칙에 의해 2차 stopping boundary에 만족하는 결과를 제출하여 우월성을 확립하였다고 판단함.
- 배경 요법에 다라투무맙 병용시 기존 요법의 혈구 감소증(레날리도마이드: 호중구감소증, 보르테조밉: 혈소판감소증 등)이 다소 증가하였고, IRR, 감염이 높은 비율로 보고되었음. 그러나 이는 기존에 알려진 이상반응 프로파일로 IRR, 감염은 대부분 경증이었으며, 증가한 혈구 감소증 등은 배경 요법의 용량 조절 등으로 관리가능하다고 판단됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽 허가 2016.05.27
- 미국 허가 2015.11.16.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 유사 품목 없음