약제 요양급여의 적정성 평가결과

daratumumab 1800mg

(다잘렉스피하주사(다라투무맙), (주)한국얀센)

☐ **제형, 성분·함량:**

- 1병 중 daratumumab 1800mg

☐ **효능 · 효과**

① 새롭게 진단된 경쇄(AL) 아밀로이드증 환자에서 보르테조밉, 시클로포스파미드 및 덱사메타손과의 병용요법 (사용상의 주의사항 4. 일반적 주의 6)항 참조)

② 새롭게 진단된 조혈모세포이식이 적합하지 않은 다발골수종 환자에 대한 보르테조밉, 멜팔란 및 프레드니솔론과 병용요법

③ 새롭게 진단된 조혈모세포이식이 적합한 다발골수종 환자에 대한 보르테조밉, 탈리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법

④ 새롭게 진단된 조혈모세포이식이 적합하지 않은 다발골수종 환자 또는 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발골수종 환자에서 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법

⑤ 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발골수종 환자에서 보르테조밉 및 덱사메타손과의 병용요법

⑥ 프로테아좀억제제와 면역조절제제를 포함하여 적어도 세 가지 치료를 받은 경우로서 재발 또는 불응성 다발골수종의 치료

☐ **약제급여평가위원회 심의일**
2026년 제1차 약제급여평가위원회: 2026년 1월 15일

- 암질환심의위원회 심의일: 2025년 7월 23일

※ 약제급여평가위원회 평가결과 중 해당 제약회사의 영업상 비밀에 해당하는 내용(신청자 의견, 신청가격 및 이와 관련된 투약비용, 재정영향 금액 등)은 공개대상에서 제외하였습니다.

건강보험심사평가원
HEALTH INSURANCE REVIEW & ASSESSMENT SERVICE

가. 평가 결과

▢ 급여의 적정성이 있음

○ 신청품은 “① 새롭게 진단된 경쇄(AL) 아밀로이드증 환자에서 보르테조밉, 시클로포스파미드 및 덱사메타손과의 병용요법”과 “②~⑥ 새롭게 진단된 조혈모세포이식이 적합하지 않은 다발골수종 환자에 대한 보르테조밉, 멜팔란 및 프레드니솔론과 병용요법 등을 포함한 다발골수종 5개 적응증”에 허가받은 약제로,

- “① 경쇄 아밀로이드증”에 대하여 신청품 병용요법은 대체요법 대비 혈액학적 완전 반응률 등에서 임상적 유용성 개선이 인정되고, 제약사가 제시한 위험분담안([redacted])을 적용한 경제성평가 결과, 비용효과비가 수용 가능하므로 급여의 적정성이 있음.
- “②~⑥ 다발골수종 5개 적응증”에 대해서는 임상적 유용성이 불분명하므로 허가사항 범위 내에서 환자가 약값 전액을 본인 부담함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 "새롭게 진단된 경쇄(AL) 아밀로이드증 환자에서 보르테조밉, 시클로포스파미드 및 덱사메타손과의 병용요법"에 허가받은 약제로, 현재 경쇄 아밀로이드증에 VCd 요법이 급여되고 있어, 대체 가능성 등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 "새롭게 진단된 경쇄(AL) 아밀로이드증 환자에서 보르테조밉, 시클로포스파미드 및 덱사메타손과의 병용요법" 등에 허가된 약제로, CD38을 표적으로 하는 human IgGκ 단클론항체임. 신청품은 경쇄 아밀로이드증에서의 클론 형질세포 표면에 있는 CD38에 결합하며, CD38을 발현하는 암종에서 보체-의존적 세포독성(complement dependent cytotoxicity, CDC), 항체-의존적 세포매개 세포독성(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC), 항체-의존적 세포성 식균작용(antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP)을 유도함[1)]
- 교과서[2)3)4)]에서 DVCd 요법은 새롭게 진단된 경쇄 아밀로이드증 환자에서 신속하고 완전한 혈액학적 반응을 유도할 수 있다고 언급됨.
- 임상진료지침[5)6)]에서 경쇄 아밀로이드증 환자의 1차 치료는 신경병증 동반 여부와 cardiac stage에 따라 치료 옵션을 권고함.
  - NCCN 가이드라인에서 DVCd 요법은 전신성 경쇄 아밀로이드증 환자의 1차 치료에 preferred regimen으로 권고됨.
    - ✓ 심각한 신경병증이 동반되지 않은 Mayo 2004 stage I-IIIa 환자에서 DVCd 요법은 category 1, preferred regimen으로 권고되며, 심각한 신경병증이 동반되지 않은 Mayo 2004 stage IIIb 환자에서는 Dose-modified DVCd 요법이 category 2A, preferred regimen으로 권고됨.
    - ✓ 심각한 신경병증이 동반된 환자에게는 DVCd 요법이 category 2A, preferred regimen으로 권고됨.
  - EHA-ISA 가이드라인에 따르면, 새로 진단된 경쇄 아밀로이드증 환자의 치료로 우선적으로 조혈모세포 이식 적합 여부를 고려하며, 조혈모세포 이식이 적합하지 않은 환자는 화학요법으로 치료함. 고용량 치료가 적합하지 않거나, 임상시험에 참여할 수 없는 환자의 경우 DVCd 요법이 우선적으로 권고되며, daratumumab를 사용할 수 없는 경우에는 VCd 요법 또는 bortezomib-based 3제 요법(BMDex)[7)]이 primary option임.

✓ 심각한 신경병증이 동반되지 않은 cardiac stage I-IIIa 환자에서 DVCd 요법은 preferred regimen으로 권고되고, (Grade A; Level 1a) 심각한 신경병증이 동반되지 않은 cardiac stage IIIb 환자에서는 Dose-modified DVCd 요법이 권고됨. (Grade C; Level IV)

✓ 경미한 신경병증(mild neuropathy)을 동반한 환자는 Dose reduced bortezomib-based therapy 투여가 가능하고, 여기에 daratumumab을 추가하거나 daratumumab 단독요법이 선호됨. 심각한 신경병증(Severe neuropathy)을 동반한 경우에는 first option으로 bortezomib은 피하며, daratumumab 단독요법, lenalidomide-based regimen, melphalan-dexamethasone 등을 고려함.

- **[ANDROMEDA, 활성대조 3상]**[8] 하나 이상 장기에 영향을 미치는 전신성 경쇄 아밀로이드증으로 병리학적 진단을 받았으며, 측정 가능한 혈액학적 질환을 가진 18세 이상 환자[9]를 대상으로 시험군(DVCd 요법), 대조군(VCd 요법)으로 1:1 무작위 배정[10][11]하여 신청품의 유효성 및 안전성을 평가한 다기관, open-label, 무작위 배정, 활성대조 3상 임상시험 결과[12][13],

  - (1차 유효성 평가변수) 혈액학적 완전 반응(Hem CR)[14][15]은 DVCd군에서 53.3%(104명/195명), VCd군에서 18.1%(35명/193명)로 유의적인 차이를 보였음. (RR 2.9, 95%CI 2.1-4.1, p<0.001, OR 5.1, 95%CI 3.2-8.2, p<0.001)

    ✓ 하위군 분석 결과에서도 DVCd군에서 일관된 유익이 있었음.

  - (주요 2차 유효성 평가변수)[16] 6개월 차 HemCR, 혈액학적 완전 반응까지 시간(Time to HemCR), 매우 좋은 부분 반응 이상의 반응률(very good partial response or better), 장기 반응(Organ Response), 주요 장기 악화 무진행 생존(MOD-PFS)[17], 전체 생존(Overall Survival)이었으며,

    ✓ (HemCR at 6 mon) 6개월 차 혈액학적 완전 반응은 DVCd군 49.7%, VCd군 14.0%로 유의적인 차이를 보였음. (RR 3.5, 95% CI 2.4-5.2, p<0.001, OR 6.1, 95% CI 3.7-10.0, p<0.001)

    ✓ (Time to HemCR) 혈액학적 완전 반응까지 시간의 중앙값은 DVCd군 60일, VCd군 85일이었음.

    ✓ (VGPR[18] 이상 반응률) VGPR 이상 반응을 보인 환자 비율은 DVCd군 78.5%, VCd군 49.2%로 양 간 유의한 차이를 보임. (RR 1.6, 95% CI 1.4-1.9, p<0.001, OR 3.8, 95% CI 2.4-5.9, p<0.001)

    ✓ (Organ response) 심장 반응률은 DVCd군과 VCd군에서 각각 41.5%, 22.2% 이었고, 신장 반응률은 각 군에서 53.0%, 23.9% 이었음.

    ✓ (MOD-PFS) 주요 장기 악화 무진행 생존은 DVCd군에서 VCd군 대비 유의하게 개선되었으며, 양 군 모두 중앙값에 도달하지 못하였음. (HR 0.58, 95% CI 0.36-0.93, P=0.02) 주요 장기 악화는 DVCd군 0.5%(1명/195명), VCd군 3.6%(7명

/193명) 발생함. 혈액학적 질병 진행은 DVCd군 4.1%(8명/195명), VCd군 13.0%(25명/193명) 발생함. 사망은 DVCd군 12.8%(25명/195명), VCd군 10.9%(21명/193명) 발생함.

- ✓ 주요 장기 악화 무사건 생존(MOD-EFS)[19]은 DVCd군에서 VCd군 대비 유의하게 개선되었고(HR 0.39, 95%CI 0.27-0.56), 후속치료는 DVCd군 6.7%(13명/195명), VCd군 23.3%(45명/193명) 진행하였음.
- ✓ 생존 기간(Overall survival)은 분석 시점에서는 양 군의 유의한 차이가 없었음.
- ✓ (Free light-chain) iFLC[20] ≤ 20㎎/L 환자 비율은 DVCd군 70.5%, VCd군 20.2%이었고, dFLC[21] < 10㎎/L 환자 비율도 DVCd군 63.3%, VCd군 29.5%로 나타남.
- ✓ (후속 치료 비율) 비-교차내성 후속 치료(non-cross resistant subsequent therapy)를 받은 환자는 DVCd군 9.8%(19명/193명), VCd군 42%(79명/188명)이었고, 자가 조혈모세포이식(Autologous stem-cell transplantation)을 후속 치료로 받은 환자는 DVCd군 6.7%(13명/193명), VCd군 10.6%(20명/188명)로 확인됨.

- (안전성 평가) 가장 빈번하게 발생한 Grade 3 또는 4 이상반응은 림프구감소증(DVCd군 13.0%, VCd군 10.1%), 폐렴(7.8%, 4.3%), 심부전(6.2%, 4.8%), 설사(5.7%, 3.7%)이었고, Grade 3 또는 4 감염(infection) 발생률은 시험군 16.6%, 대조군 10.1%로 나타남.
  - ✓ 중대한 이상반응(serious adverse events)은 DVCd군 43.0%, VCd군 36.2%에서 발생하였고, 가장 빈번하게 발생한 중대한 이상반응은 폐렴(DVCd군 7.3%, VCd군 4.8%)임.
  - ✓ 신청품 투여 관련 전신 반응[22]은 7.3%에서 발생하였고, 모두 1등급 또는 2등급에 해당하였음.
  - ✓ 사망은 총 56명(DVCd군 27명, VCd군 29명)의 환자에게서 발생하였고, 대부분은 아밀로이드증 관련 심근병증이 원인이었음[23].

○ **[ANDROMEDA 연장연구, 초록]**[24] 3상 임상(ANDROMEDA)의 장기 관찰 연구 결과, (median follow-up: 61.4개월)[25][26]

- (1차 평가변수) 혈액학적 완전 반응률(HemCR)은 DVCd군 59.5%, VCd군 19.2%이었음. (OR 6.03, 95%CI 3.80-9.58, p<0.0001)
- (2차 평가변수) MOD-PFS, OS, organ response rate, safety 등으로,
  - ✓ (MOD-PFS) 주요 장기 악화 무진행 생존은 DVCd군에서 VCd군 대비 유의하게 개선되었으며 (HR 0.44, 95%CI: 0.31-0.63, P<0.0001), DVCd군은 중앙값에 도달하지 않았고, VCd군의 MOD-PFS 중앙값은 30.2개월이었음.
  - ✓ (OS) 전체 생존기간은 DVCd군에서 VCd군 대비 유의하게 개선되었고 (HR 0.62, 95%CI: 0.42-0.90, p=0.0121), 총 사망자 수는 112명(DVCd군 46명, VCd군

66명), 5년 생존률은 DVCd군 76.1%, VCd군 64.7%이었음.

✓ (Time to HemCR) 혈액학적 완전 반응까지 시간의 중앙값은 DVCd군 DVCd군 67.5일, VCd군 85일로 나타남.

✓ (HemCR 하위군) 혈액학적 완전 반응 달성은 더 좋은 MOD-PFS, OS와 관련이 있었음. HemCR 달성 환자의 MOD-PFS는 HR 0.30(95% CI: 0.19-0.47), OS는 HR 0.41 (95% CI: 0.23-0.72)로 분석됨.

✓ (Organ response) DVCd군에서의 6, 12, 24, 36, 및 48개월 심장 및 신장 반응률은 VCd군 대비 약 두 배 높았음. VGPR 이상의 심장 반응률[27]은 DVCd군 64.4%(76/118명), VCd군 31.6%(37/117명)이었고, cardiac CR을 달성한 환자의 비율은 DVCd군 40.7%(48/118명), VCd군 13.7%(16/117명)이었음.

▪ (안전성 평가) 가장 빈번하게 발생한 Grade 3 또는 4 이상반응은 림프구감소증(DVCd군 13.0%, VCd군 10%), 폐렴(8%, 4%), 설사(6%, 4%), 심부전[28](6%, 3%), 호중구감소증(5%, 3%), 실신(6%, 6%), 피로(5%, 3%), 저칼륨혈증(2%, 5%), 말초부종(3%, 6%)으로 나타남.

✓ 신청품 투여 관련 전신 반응[29]은 7.3%에서 발생하였고, 모두 1등급 또는 2등급에 해당하였음.

✓ DVCd군 5%, VCd군 4%에서 치료관련 이상반응(TEAEs)으로 치료를 중단함.

- 관련 학회[30]에서는 신청요법이 VCd 요법 대비 우수한 생존기간 연장 및 안전성을 입증한 치료법으로, 국내 유일하게 경쇄 아밀로이드증 치료제로 식약처 허가를 받았고, 주요 가이드라인에서도 preferred regimen으로 권고되고 있으므로 질병의 위중도, 현재 가용한 치료법의 한계 및 보다 우수한 치료법에 대한 미충족 요구도 등을 고려하여 급여가 필요하다는 의견임.

- 급여기준 검토 결과[31],

▪ (경쇄 아밀로이드증) AL 아밀로이드증은 환자 수가 적은 희귀질환으로 대체약제가 적고, 'Bortezomib + Cyclophosphamide + Dexamethasone' 병용요법 대비 신청요법의 임상적 유용성이 확인되어 급여기준(안)을 설정함. 또한, 임상시험 프로토콜에 따라 다발골수종 증상이 있는 환자는 급여기준에서 제외함.

▪ (다발골수종) 임상현장에서 사용 중인 다잘렉스 정맥주사와 비교하여 다잘렉스 피하주사의 경우 환자의 편의성이 증가되고 심기능 및 신기능 이상 환자에서 다량의 수액 주사를 피할 수 있다는 장점이 있으나, 임상적 유용성, 일반적인 안전성 면에서 차이는 크지 않음. 다만, 다잘렉스 정맥주사 대비 피하주사는 상대적으로 높은 약가이며, 아직 급여화 되지 않은 다발골수종 적응증의 정맥주사 급여가 먼저 선행되어야 하는바 다잘렉스 피하주사의 급여기준을 설정하지 아니함.

○ 비용 효과성

- (대체약제) 현행 급여기준, 임상진료지침, 학회의견 등을 고려하여 VCd 요법(bortezomib + cyclophosphamide + dexamethasone 요법)을 대체 약제로 선정함.
- (소요비용) 신청품의 연간 소요비용[32](표시가 기준 [redacted]원, 실제가 기준 [redacted]원)은 대체약제([redacted]원) 대비 고가임.
- (경제성평가) '새롭게 진단된 경쇄(AL) 아밀로이드증'에서 "비교대상(bortezomib+ cyclophosphamide + dexamethasone)" 대비 "신청품 병용요법(daratumumab + bortezomib + cyclophosphamide + dexamethasone)"에 대한 경제성평가를 수행한 결과, 비용-효용 분석의 기본분석 ICER는 (표시가 기준) [redacted]원/QALY, (실제가 기준) [redacted]원/QALY임.
- (위험분담제) 신청품은 치료적 위치가 동등한 제품 또는 치료법이 없는 항암제로, 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되는 경우에 해당하므로 「신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준 1.8.1. 제1항 제1호」 조건을 충족하여 위험분담제 적용대상에 해당하는 것으로 판단되며, 제약사가 제출한 [redacted]은 수용 가능함.

○ 재정 영향[33]

- 제약사 제출 예상 사용량 및 예상 환자 수[34]을 기준으로 신청품 병용요법(DVCd 요법) 도입 후 절대재정소요금액[35]은 표시가 기준 1차년도 약 [redacted]원, 3차년도 약 [redacted]원, 실제가 기준 1차년도 약 [redacted]원, 3차년도 약 [redacted]원이 되고,
  - 대체약제(VCd요법)의 대체로 재정소요금액이 표시가 기준 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원, 실제가 기준 약 [redacted]원, 약 [redacted]원 증가할 것으로 예상됨[36].

※ 신청품의 대상 환자 수 및 시장 점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A8 국가 중 7개국(미국, 영국, 독일, 프랑스, 이탈리아, 스위스, 일본)의 약가집에 수재되어 있음.

References

1) 신청품의 식약처 허가사항> 12. 전문가를 위한 정보
2) Goldman-Cecil Medicine, 27e (2024). Chapter 174. Amyloidosis
3) Harrison's Principles of Internal Medicine, 22e (2025). Chapter 117. Amyloidosis
4) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer, 12e (2023). Chapter 74. Plasma Cell Neoplasms
5) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Systemic Light Chain Amyloidosis version 1. 2026.
6) Wechalekar AD, et al. Guidelines for non-transplant chemotherapy for treatment of systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group. Amyloid. 2023 Mar;30(1):3-17.
7) bortezomib+melphalan+dexamethasone
8) Kastritis E, et al. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. N Engl J Med. 2021 Jul 1;385(1):46-58.
9) 다음의 환자는 환자 등록에서 제외함.
- 경쇄(AL) 아밀로이드증 치료 경험이 있는 환자
- 다발성 골수종 증상(International Myeloma Working Group 기준)이 있는 환자
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance score(ECOG PS)가 2보다 큰 환자
- eGFR이 20㎖/min/1.73㎡ 미만인 환자
- 중증 심혈관 질환의 증거가 있는 환자(N-terminal pro-B type natriuretic peptide 수치가 8500ng/L를 초과하거나 이완기 혈압이 90㎜Hg 미만인 경우, 스크리닝 시점에 New York Heart Association 분류기준 Stage IIIB 또는 IV인 경우 등)
10) 시험군(Daratumumab SC+ Bortezomib + Cyclophosphamide + Dexamethasone, DVCd) 195명, 대조군(Bortezomib + Cyclophosphamide + Dexamethasone, VCd) 193명으로 1:1 무작위 배정
11) 무작위배정은 심장 병기(European modification of the staging system of the Mayo Clinic에 따라 I, II 또는 IIIA로 분류), 현지 국가에서의 이식 가능 여부, 신장 기능(크레아티닌 청소율; 분당 60㎖ 이상 또는 분당 60㎖ 미만)에 따라 층화 배정함.
12) 22개국(미국, 캐나다, 브라질, 멕시코, 영국, 벨기에, 덴마크, 프랑스, 독일, 그리스, 헝가리, 이탈리아, 네덜란드, 폴란드, 스페인, 스웨덴, 이스라엘, 터키, 호주, 중국, 일본, 한국)
13) 환자 등록기간: 2018.5.3.~2019.8.15. (Data cut-off: 2020.2.14.), median follow-up 11.4개월(range, 0.03 to 21.3)
14) Hematologic Complete Response(HemCR)는 iFLC(involved free light-chain)수치가 정상 범위의 상한보다 낮으면서, iFLC가 혈청 및 소변 immunofixation에서 음성인 상태로 정의함.
15) Data cut-off 시점에서 ITT군(Intention-to-treatment)의 HemCR
16) secondary end point: 주요 장기 악화 무진행 생존(MOD-PFS), 장기 반응(Organ Response), 전체 생존(Overall Survival), 6개월 차 HemCR, 매우 좋은 부분 반응 또는 그 이상 반응률(very good partial response or better), 혈액학적 완전 반응까지 시간(Time to HemCR), 혈액학적 완전 반응 지속시간(duration of HemCR), 다음 치료까지 시간(time to next treatment), 피로 감소(reduction in fatigue)
17) MOD-PFS(major organ deterioration progression-free survival): 말기 심장 부전, 말기 신장 부전, 혈액학적 진행, 또는 사망 중 어떤 것이든 먼저 발생하는 시점까지 기간을 의미하는 복합변수
18) VGPR(very good partial response)
19) MOD-EFS(major organ deterioration event-free survival): 주요 장기 악화(말기 심부전, 말기 신부전), 혈액학적 진행, 또는 사망, 후속치료(subsequent non-cross-resistant anti-plasma therapy) 중 어느 하나 먼저 발생한 시점까지 기간을 의미
20) involved free light-chain
21) difference between involved and uninvolved free light chain
22) Systemic administration-related reactions to daratumumab

23) 사망으로 이어진 이상반응과 사망의 대부분은 baseline 시점에서 심장 침범이 있는 환자에게 발생하였고, 심장질환으로 사망한 환자도 모두 baseline 시점에 심장 침범이 있었음.

24) [The 66th ASH Annual Meeting Abstracts] Kastritis E, et al. Subcutaneous Daratumumab (DARA) + Bortezomib, Cyclophosphamide, and Dexamethasone (VCd) in Patients with Newly Diagnosed Light Chain (AL) Amyloidosis: Overall Survival and Final Major Organ Deterioration Progression-Free Survival Results from the Phase 3 Andromeda Study. Blood. 2024;144(Suppl 1):891-893.

25) Data cut-off: 2024.4.17.

26) median follow-up: 64개월(범위, 0.0~71.2), median duration of treatment: DVCd군 21.3개월, VCd군 5.3개월

27) 심장 반응률 평가가 가능한 환자는 235명(DVCd군 118명, VCd군 117명)이었음.

28) congestive heart failure

29) Systemic administration-related reactions to daratumumab

30) 대한혈액학회([redacted]), 대한조혈모세포이식학회([redacted])

31) 제178차 암질환심의위원회(2025년 7월 23일)

32) 약물주입반응을 줄이기 위한 전처치 비용 및 주입후약물 비용이 포함된 금액임.

33) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합).

34) 제약사제출 예상 환자 수 및 예상사용량

	1차년도	2차년도	3차년도
예상 환자 수	[redacted] 명	[redacted] 명	[redacted] 명
예상 사용량	[redacted] 병	[redacted] 병	[redacted] 병

35) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 환자 수 × 신청요법(DVCd) 소요비용

36) 재정증감 소요금액 = 제약사 제출 예상 환자 수 × (DVCd 소요비용-VCd 소요비용)