다잘렉스피하주사(다라투무맙)(주)한국얀센)

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1병 중 daratumumab 1800mg
제형 및 성상	무색 내지 노랑색의 맑거나 유백색인 액이 무색투명한 바이알에 든 주사제
효능·효과	[경쇄 아밀로이드증 적응증: 급여기준 설정] ① **새롭게 진단된 경쇄(AL) 아밀로이드증 환자에서 보르테조밉, 시클로포스파미드 및 덱사메타손과의 병용요법 (사용상의 주의사항 4. 일반적 주의 6)항 참조)** [다발골수종 관련 적응증: 급여기준 미설정] 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
용법·용량	**1. 전 처치** 주입관련반응의 위험을 줄이기 위하여 아래 세 종류의 약을 매번 이 약을 피하주사로 주입하기 1-3시간 전에 모든 환자에게 경구 또는 정맥 투여한다. 1) 코르티코스테로이드 (장시간 또는 중간시간 작용형) 병용요법 시 - 덱사메타손 20mg(또는 이와 동등한)을 이 약을 투여하기 전 매번 투여한다. 덱사메타손이 기저요법으로의 코르티코스테로이드인 경우, 이 약의 투여일에는 덱사메타손 치료 용량이 전 처치 약물을 대신한다. 환자가 전 처치 약물로 덱사메타손을 투여 받은 경우, 추가적인 기저요법으로의 코르티코스테로이드(예, 프레드니솔론)는 이 약 투여일에 투여해서는 안 된다. 2) 해열제 (경구 아세트아미노펜 650 - 1,000 mg) 3) 항히스타민제 (디펜히드라민 25 - 50 mg 또는 이와 동등한 약물) **2. 이 약의 투여**

경쇄(AL) 아밀로이드증에서의 권장용량

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

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

[표 6] 이 약을 새롭게 진단된 경쇄(AL) 아밀로이드증 환자에게 보르테조밉, 시클로포스파미드 및 덱사메타손과 4주 사이클 병용요법으로 투여할 경우의 투여일정(VCd: Velcade+Cyclophosphamide+dexamethasone)[a]

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

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

b 2주 간격 투여 일정의 첫 번째 투여는 9주차에 한다.

c 4주 간격 투여 일정의 첫 번째 투여는 25주차에 한다.

병용약물의 권장 용법용량은 아래 및 해당 약물의 허가사항을 참조한다.

보르테조밉(피하주사로 체표면적 당 1.3mg/m^2 용량), 시클로포스파미드(경구 또는 정맥주사로 체표면적 당 300mg/m^2 용량, 최대 용량 500mg), 및 덱사메타손(경구 또는 정맥주사로 40mg 투여하며, 28일(4주)을 반복되는 1 치료주기로 하여 1, 8, 15 및 22일차에 매주 투여한다.

이 약을 투여하는 날에 덱사메타손 용량의 20mg은 전 처치 약물로써 투여하고 나머지는 이 약 투여 다음 날 투여한다.

임상시험에서 보르테조밉, 시클로포스파미드 및 덱사메타손은 두 치료군에서 모두 28일(4주)을 한 주기로 하여 총 6번의 주기 동안 투여되었으며, 이 약은 질병 진행 전, 후속 치료 시작 또는 시험약 첫 투여로부터 최대 24주기(~2년) 시점까지 투여되었다.

3. 주입 후 약물

지연된 주입관련반응의 위험을 줄이기 위하여 주입 후 약물을 다음과 같이 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.

의약품 분류	421(항악성종양제), 전문의약품
품목허가일	2020년 6월 29일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

○ 아밀로이드증(amyloidosis)[1)2)]

- 아밀로이드증은 비정상적으로 접힌 단백질로 인해 생성된 아밀로이드의 침전으로 발생하며, 불용성의 원섬유(fibril) 형태의 아밀로이드 침전물은 여러 장기와 조직에 침착되어 장기 기능 장애를 일으키게 됨.
- 전구 단백질이 형성된 특정 부위에 아밀로이드 침착이 일어나면 국소성 아밀로이드증, 혈액을 통해 순환하여 전구 단백질이 형성된 곳으로부터 떨어진 다양한 조직 및 기관에 침착하게 되면 전신성 아밀로이드증이라 부름.
  - 국소성 아밀로이드증은 혈청이나 소변에서 단클론 단백질이 발견되지 않으며, 유리 경쇄(free light-chain) 비율이 정상으로 나타나는 특징이 있음. 국소 아밀로이드증의 침착 부위로는 요관, 방광, 요도, 전립선 등이 대표적임[3)].
  - 전신성 아밀로이드증의 유형으로는 경쇄 아밀로이드증(AL amyloidosis)과 트랜스티레틴 아밀로이드증(Transthyretin amyloidosis; ATTR), 이차성 아밀로이드증(AA amyloidosis) 등이 있음.
    - ✓ 이 중 가장 흔한 유형은 경쇄 아밀로이드증과 트랜스티레틴 아밀로이드증이며, 각각 전구 단백질인 트랜스티레틴[4)5)], 면역글로불린 경쇄가 misfolding되어 원섬유를 형성하여 발생함.

○ 경쇄 아밀로이드증(AL amyloidosis)[6)]

- 경쇄 아밀로이드증은 이전에는 원발성 아밀로이드증(primary amyloidosis)으로 불리었음.
- 경쇄 아밀로이드증은 형질세포 클론(plasma cell clone)으로 유발되며, 형질세포 클론에 의하여 형성되는 불안정한 단클론 면역글로불린 경쇄(monoclonal immunoglobulin light chain)가 원섬유(fibril)를 형성하여

1) Goldman-Cecil Medicine, 27e (2024). Chapter 174. Amyloidosis

2) Harrison's Principles of Internal Medicine, 22e (2025). Chapter 117. Amyloidosis

3) Goldman-Cecil Medicine 27e. 2024. Chapter 174. Amyloidosis

4) 트랜스티레틴(Transthyrein, TTR)은 간에서 합성되며, 티록신(thyroxine) 및 레티놀-결합 단백질의 운반에 관여하는 정상 혈장 단백질로, 4개의 동일한 subunit으로 구성된 사량체(soluble homotetrameric protein complex) 구조임.

5) 트랜스티레틴이 사량체(tetramer) 형태에서 단일체(monomer)로 해리되어 misfolding되면 아밀로이드 원섬유(amyloid fibrils)가 생성되고, 전신의 여러 장기에 축적되어 질환을 일으킴.

6) Harrison's Principles of Internal Medicine, 22e (2025). Chapter 117. Amyloidosis

조직에 침착되며, 이러한 경쇄는 주로 심장, 심장에 침착됨.

- ✓ 신장은 흔하게 침범되는 장기로, 60~70% 환자에서 영향을 받음. 신장 아밀로이드증은 단백뇨, 저알부민혈증, 이차적인 고콜레스테롤혈증 및 고중성지방혈증, 부종(edema), 전신 수분 축적(anasarca)과 연관되어 있음.
- ✓ 경쇄 아밀로이드증 환자의 70~80%가 심장에 영향을 받는다고 알려져 있으며, 심장 침범은 경쇄 아밀로이드 환자 사망의 주요 원인임.
- ✓ 신장, 심장뿐만 아니라, 간, 신경계 등 다양한 장기에 침범할 수 있으며, 침범된 장기에 따라 증상과 예후가 다름. 신증후군, 좌심실 비대, 심부전, 간종대, 알칼리성 인산분해효소(ALP)[7]의 상승, 말초신경병증, 자율신경 이상, 안구 주위의 자반, 설비대 등의 다양한 증상이 나타남.

TABLE 174-1 SYSTEMIC AMYLOIDOSES

DISEASE	CAUSE	AFFECTED ORGANS
AL (Light chain) amyloidosis (formerly primary amyloidosis)	Immunoglobulin light chain	Heart, kidney, liver, nerve
AL (Heavy chain) amyloidosis	Immunoglobulin heavy chain	Kidney, liver, heart
TTRwt (formerly senile cardiac) amyloidosis	Accumulation of wild-type transthyretin	Heart, vessels, soft tissues (especially ligaments)
TTRm (formerly familial) amyloidosis	Hereditary mutation of transthyretin	Heart, kidney, peripheral nervous system
ALECT2	No mutation etiology not known	Kidney, liver
AA (Secondary) amyloidosis	Overproduction of serum amyloid A protein because of chronic inflammation	Kidney, liver, spleen
AB2 M wild-type (dialysis-related) amyloidosis	Acquired copper-triggered oligomerization of β_2-microglobulin	Musculoskeletal system
AB2 M variant amyloidosis	Hereditary variant of β_2-microglobulin	Autonomic nervous system
ALYS	Hereditary mutation of lysozyme	Kidney, liver, spleen
ApoAI amyloidosis	Hereditary mutation of apolipoprotein AI	Kidney, heart, liver
ApoAII amyloidosis	Hereditary mutation of apolipoprotein AII	Kidney
ApoAIV amyloidosis	Hereditary mutation of apolipoprotein AIV	Kidney
ApoCII amyloidosis	Hereditary mutation of apolipoprotein C II	Kidney
ApoCIII amyloidosis	Hereditary mutation of apolipoprotein C III	Kidney
AFib amyloidosis	Hereditary mutation of fibrinogen α chain	Kidney
AGel (Finnish hereditary) amyloidosis	Hereditary mutation of gelsolin	Cornea, facial and peripheral nerves, skin
ACys amyloidosis	Hereditary mutation of cystatin C	Peripheral nervous system, skin
ABri amyloidosis	Hereditary mutation of BriPP	Microvasculature of the brain

Apo = apolipoprotein; BriPP = Bri precursor protein; wtTTR = wild-type transthyretin.
Adapted from Blancas-Mejia LM, Ramirez-Alvarado M. Systemic amyloidoses. *Annu Rev Biochem*. 2013;82:745-774.

그림. 전신 아밀로이드증의 유형 (자료원: Goldman-Cecil Medicine, 2024)

○ 경쇄 아밀로이드증의 진단과 치료

- (진단)[8] 경쇄 아밀로이드증이 의심되는 경우, 단클론면역단백 확인을 위한 혈청 및 소변 전기영동검사[9], 혈청 및 소변 면역고정전기염동검사[10], 혈청 유리경쇄 검사[11], 조직검사 등을 통해 진단함.

7) alkaline phosphatase(ALP)

8) 대한혈액학회 혈액학 3판 (2022) Chapter 31.9 기타 형질세포질환

9) serum & urine protein electrophoresis(PEP)

10) serum & urine immunofixation electrophoresis(IFE)

- 경쇄 아밀로이드증은 혈청, 소변 전기영동검사 또는 면역고정전기영동검사에서 음성으로 나타나는 비율이 높으나, 혈청 유리경쇄 검사를 추가하면 99%의 환자에서 이상소견을 발견할 수 있음.
- 아밀로이드 단백 침착 여부 및 아밀로이드 구성성분이 침범된 경쇄인지 여부 확인을 위한 조직 생검 및 면역화학염색을 시행함.
- 또한 심장, 신장, 간 등 주요 장기 침범 여부와 예후를 확인하기 위해 심초음파, cardiac troponin, NT-proBNP, 24시간 요단백, 혈청 크레아티닌, 간기능(ALP, AST, ALT 등) 등의 추가 검사를 시행함.

– (치료)[12] 경쇄 아밀로이드증은 이전엔 치료가 불가능하고 예외 없이 치명적인 질환으로 여겨졌으나, 현재의 치료로는 완전 반응률 50% 이상, 생존 기간 중앙값은 5년 이상으로 보고되고 있음. 현재 1차 치료제는 DVCd 요법(daratumumab, bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone 조합)으로 대부분의 경쇄 아밀로이드 환자에서 부작용이 적으며, 신속하고 완전한 혈액반응을 유도함. melphalan, cyclophosphamide, dexamethasone, bortezomib, lenalidomide의 조합도 효과적임. 이런 효과적인 형질세포 치료제는 신증후군, 신부전, 간비대 등의 호전과 연관되어 있음. 대상이 되는 환자에게는 조혈모세포 이식(stem cell transplantation)이, 만성 신부전 환자에게는 신장 이식이 하나의 치료옵션이 될 수 있음.

11) serum free light chain(FLC)

12) Goldman-Cecil Medicine, 27e (2024). Chapter 174. Amyloidosis

(2) 약제 특성

○ 신청품은 "새롭게 진단된 경쇄(AL) 아밀로이드증 환자에서 보르테조밉, 시클로포스파미드 및 덱사메타손과의 병용요법" 등에 허가된 약제로,

- 신청품은 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[13].

(3) 교과서 및 임상진료지침

○ 신청품 병용요법(DVDd 요법)은 교과서 및 임상진료지침에서 새롭게 진단된 경쇄 아밀로이드증 환자의 치료제로 언급되고 있음.

- 교과서[14][15]에서 DVCd 요법은 새롭게 진단된 경쇄 아밀로이드증 환자에서 신속하고 완전한 혈액학적 반응을 유도할 수 있다고 언급됨.

- 임상진료지침[16][17]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

13) 신청품의 식약처 허가사항> 12. 전문가를 위한 정보

14) Goldman-Cecil Medicine, 27e (2024). Chapter 174. Amyloidosis

15) Harrison's Principles of Internal Medicine, 22e (2025). Chapter 117. Amyloidosis

16) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Systemic Light Chain Amyloidosis version 1. 2026.

17) 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.

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)[18]이 primary option 임.

- ✓ 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 bortezomib-based therapy 투여가 가능하고, 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.

18) bortezomib+ melphalan+ dexamethasone

(4) 임상 연구 논문

○ [ANDROMEDA, 활성대조 3상][19] 하나 이상 장기에 영향을 미치는 전신성 경쇄 아밀로이드증으로 병리학적 진단을 받았으며, 측정 가능한 혈액학적 질환을 가진 18세 이상 환자[20]를 대상으로 시험군(DVCd 요법), 대조군(VCd 요법)으로 1:1 무작위 배정[21][22]하여 신청품의 유효성 및 안전성을 평가한 다기관, open-label, 무작위 배정, 활성대조 3상 임상시험 결과[23][24],

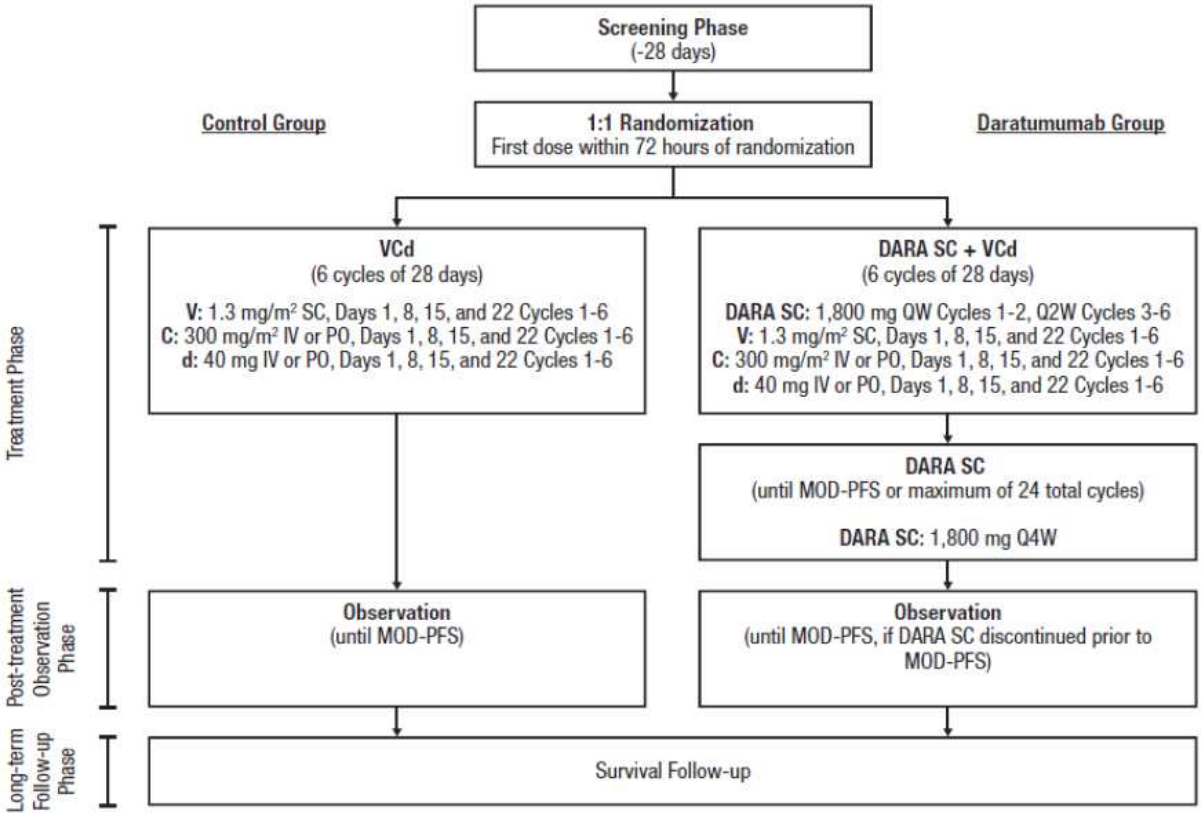

그림. Study Design

- (1차 유효성 평가변수) 혈액학적 완전 반응(Hem CR)[25]은 iFLC(involved

19) Kastritis E, et al. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. N Engl J Med. 2021 Jul 1;385(1):46-58.

20) 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)

21) 시험군(Daratumumab SC+ Bortezomib + Cyclophosphamide + Dexamethasone, DVCd) 195명, 대조군(Bortezomib + Cyclophosphamide + Dexamethasone, VCd) 193명으로 1:1 무작위 배정

22) 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.

23) 22개국(미국, 캐나다, 브라질, 멕시코, 영국, 벨기에, 덴마크, 프랑스, 독일, 그리스, 헝가리, 이탈리아, 네덜란드, 폴란드, 스페인, 스웨덴, 이스라엘, 터키, 호주, 중국, 일본, 한국)

24) 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)

free light-chain)수치가 정상 범위의 상한보다 낮으면서, iFLC가 혈청 및 소변 immunofixation에서 음성인 상태로 정의함.

- 혈액학적 완전 반응(HemCR)[26]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)[27] 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)[28], 전체 생존(Overall Survival)이었으며,
  - (HemCR at 6mon) 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[29] 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)

표. Summary of Overall Confirmed Hematologic Responses at 6 Month.

Response	DVCd군 (N=195)	VCd군 (N=193)	P Value
Hematologic response			
Any response - no. of patients	179	148	-
Percent of patients (95% CI)	91.8 (87.0-95.2)	76.7 (70.1-82.5)	-
Complete response[30] - no. of patients	104[31]	35[32]	<0.001
Percent of patients (95% CI)	53.3 (46.1-60.5)	18.1 (13.0-24.3)	-
Very good partial response or better - no. (%)	153 (78.5)	95 (49.2)	-
Very good partial response - no. (%)	49 (25.1)	60 (31.1)	-
Partial response - no. (%)	26 (13.3)	53 (27.5)	-

25) HemCR; Hematologic Complete Response

26) Data cut-off 시점에서 ITT군(Intention-to-treatment)의 HemCR

27) 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)

28) 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

29) VGPR(very good partial response)

Response	DVCd군 (N=195)	VCd군 (N=193)	P Value
No response – no. (%)	8 (4.1)	38 (19.7)	–
Progressive disease – no. (%)	0	0	–
Response could not be evaluated – no. (%)	8 (4.1)	7 (3.6)	–

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

표. Summary of Cardiac and Renal Responses at 6 Month.

Response	DVCd군 (N=195)	VCd군 (N=193)	P Value
Cardiac response[33] at 6 mo			
No. of patients who could be evaluated	118	117	–
Percent with a response (95% CI)	41.5 (32.5–51.0)	22.2 (15.1–30.8)	–
Renal response[34] at 6 mo			
No. of patients who could be evaluated	117	113	–
Percent with a response (95% CI)	53.0 (43.5–62.3)	23.9 (16.4–32.8)	–

- (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)[35]은 DVCd군에서 VCd군 대비

30) Complete response was defined as negative immunofixation and normalization of the free light-chain ratio without confirmation, a reduction in the absolute involved free light-chain level to 20 ㎎ or less per liter, and a reduction in the dFLC to less than 10 ㎎ per liter.

31) Of the 104 patients who had a hematologic complete response in the daratumumab group, 4 patients died while in complete response and no patients with a complete response had a relapse.

32) Of the 35 patients who had a hematologic complete response in the control group, 2 patients died while in complete response and 2 patients had a relapse after a complete response.

33) Patients who could be evaluated for cardiac response were defined as those with a baseline NT-proBNP value of 650ng or more per liter or a baseline New York Heart Association (NYHA) class of III or IV. In addition, patients must have received at least one administration of trial treatment and have had at least one postbaseline NT-proBNP measurement (if the baseline NT-proBNP was ≥650 ng per liter) or NYHA function evaluation (if the baseline NYHA class was III or IV).

34) Patients who could be evaluated for renal response were defined as those with a baseline urinary protein excretion of more than 0.5 g per day. In addition, patients must have received at least one administration of trial treatment and had at least one postbaseline measurement of urinary protein excretion.

35) 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

유의하게 개선되었고(HR 0.39, 95%CI 0.27-0.56),

✓ 후속치료는 DVCd군 6.7%(13명/195명), VCd군 23.3%(45명/193명) 진행하였음.

표. Events for MOD-PFS and MOD-EFS

Events, no.(%)	DVCd군 (N=195)	VCd군 (N=193)
MOD-PFS		
Hematologic progression	8 (4.1%)	25 (13.0%)
Major organ deterioration	1 (0.5%)	7 (3.6%)
Death	25 (12.8%)	21 (10.9%)
MOD-EFS		
Hematologic progression	7 (3.6%)	22 (11.4%)
Major organ deterioration	1 (0.5%)	6 (3.1%)
Death	25 (12.8%)	19 (9.8%)
Subsequent therapy	13 (6.7%)	45 (23.3%)

- 생존 기간(Overall survival)은 분석 시점에서는 양 군의 유의한 차이가 없었음.

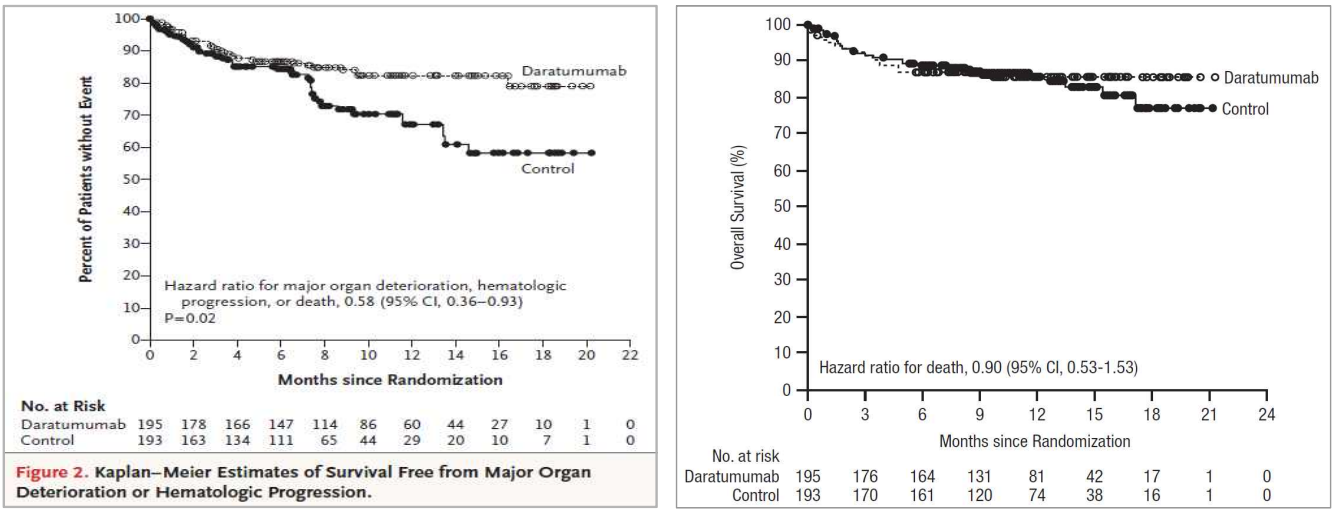

그림. MOD-PFS(좌), Overall Survival(우)

- (Free light-chain) iFLC[36] ≤ 20㎎/L 환자 비율은 DVCd군 70.5%, VCd군 20.2%이었고, dFLC[37] < 10㎎/L 환자 비율도 DVCd군 63.3%, VCd군 29.5%로 나타남.

36) involved free light-chain

37) difference between involved and uninvolved free light chain

Response	DVCd군 (N=195)	VCd군 (N=193)	P Value
Involved free light-chain level ≤20㎎/liter —no./total no.(%)[38]	136/193 (70.5)	39/193 (20.2)	-
dFLC <10㎎/liter — no./total no. (%)[39]	119/188 (63.3)	56/190 (29.5)	-

- (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 림프구 감소증(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[40]은 7.3%에서 발생하였고, 모두 1등급 또는 2등급에 해당하였음.
  - 사망은 총 56명(DVCd군 27명, VCd군 29명)의 환자에서 발생하였고, 대부분은 아밀로이드증 관련 심근병증이 원인이었음[41].

○ **[ANDROMEDA 연장연구, 초록]**[42] 3상 임상(ANDROMEDA)의 장기 관찰 연구 결과, (median follow-up: 61.4개월)[43][44]

- (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,

38) baseline에서 iFLC≤20㎎/L인 2명(모두 DVCd군)은 분석에서 제외함.

39) baseline에서 dFLC<10㎎/L인 10명(DVCd군 7명, VCd군 3명)은 분석에서 제외함.

40) Systemic administration-related reactions to daratumumab

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

42) [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.

43) Data cut-off: 2024.4.17.

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

- (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[45]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 림프구 감소증(DVCd군 13.0%, VCd군 10%), 폐렴(8%, 4%), 설사(6%, 4%), 심부전[46](6%, 3%), 호중구감소증(5%, 3%), 실신(6%, 6%), 피로(5%, 3%), 저칼륨혈증(2%, 5%), 말초 부종(3%, 6%)으로 나타남.
- 신청품 투여 관련 전신 반응[47]은 7.3%에서 발생하였고, 모두 1등급 또는 2등급에 해당하였음.
- DVCd군 5%, VCd군 4%에서 치료관련 이상반응(TEAEs)으로 치료를 중단함.

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

46) congestive

47) Systemic administration-related reactions to daratumumab

(5) 학회 의견

○ 관련 학회[48]에서는 경쇄 아밀로이드증은 조기 사망률이 높은 중증의 희귀 질환으로 보다 우수한 효과와 안전성이 입증된 새로운 치료법의 도입이 필요함. 단클론항체인 daratumumab을 포함하는 DVCd 요법은 현재 표준 치료제인 VCd 요법 대비 생존기간 연장 및 안전성을 입증하였고, 국내 유일하게 경쇄 아밀로이드증에 식약처 허가를 받았으며, 주요 가이드라인에서도 preferred regimen으로 권고되고 있음. 질병의 위중도, 현재 가용한 치료법의 한계 및 보다 우수한 치료법에 대한 미충족 요구도 등을 고려 시 DVCd 요법의 급여가 필요함.

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

○ 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.

(7) 급여기준 검토결과

○ 제178차 암질환심의위원회(일자: 2025년 7월 23일)

39. 기타 암

연번	대상질환	항암요법
20	아밀로이드증	Daratumumab(SC) + Bortezomib + Cyclophosphamide + Dexamethasone • 투여대상 : 다발골수종 증상이 없는 새롭게 진단된 경쇄(AL) 아밀로이드증 • 투여단계 : 1차 ※ 투여기간: 24주기(7주기부터 Daratumumab(SC) 단독투여) ※ 다발골수종 증상이란 presence of lytic bone disease, plasmacytomas, ≥60% plasma cells in the bone marrow, or hypercalcemia를 의미함

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

(8) 제외국 약가집 수재 현황

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

○ 제외국 평가결과

- NICE: 권고 (commercial arrangement)
- SMC: 권고 (patient access scheme)
- CDA: 조건부 권고 (약가 인하)
- PBAC: 권고 (Risk Sharing Arrangement)