

다잘렉스주 5mL, 20mL((주)한국얀센)

가. 약제 정보

구 분	내 용								
심의대상 구분	결정신청								
주성분 함량	1mL 당 daratumumab 20mg								
제형 및 성상	무색 내지 노랑색의 액이 무색투명한 바이알에 든 주사제								
효능 · 효과	프로테아좀억제제와 면역조절제제를 포함하여 적어도 세 가지 치료를 받은 경우로서, 재발 또는 불응성 다발골수종의 치료								
용법 · 용량	<p>투여방법 주입 전/후 약물을 투여해야하며, 만일 주입관련반응이 나타나는 경우 적절한 의료처치를 행해야 한다.</p> <p>1. 전 처치 주입관련반응의 위험을 줄이기 위하여 다음의 약을 매번 이 약을 주입하기 약 1시간 전에 모든 환자에게 투여한다.</p> <p># 코르티코스테로이드(장시간 또는 중간시간 작용형) - 메틸프레드니솔론 100 mg 또는 이와 동등한 용량은 정맥 투여한다. 이어지는 두 번째 투여부터는 감량할 수 있다. (경구 또는 정맥주사 메틸프레드니솔론 60mg)</p> <p># 해열제 (경구 아세트아미노펜 650 – 1,000 mg)</p> <p># 항히스타민제 (경구 또는 정맥투여 디펜히드라민 25 – 50 mg 또는 이와 동등한 약물)</p> <p>2. 이 약의 투여 만 18세 이상의 성인에 대한 이 약의 권장용량은 16 mg/kg이며, 아래의 투여 스케줄에 따라 정맥 주입한다.</p> <p>[표1]</p> <table border="1"><thead><tr><th>주</th><th>투여일정</th></tr></thead><tbody><tr><td>1주에서 8주까지</td><td>1주 간격 투여 (총8회)</td></tr><tr><td>9주에서 24주까지^a</td><td>2주 간격 투여 (총8회)</td></tr><tr><td>25주부터 질병 진행 전까지^b</td><td>4주 간격 투여</td></tr></tbody></table> <p>^a 2주 간격 투여 일정의 첫 번째 투여는 9주차에 한다. ^b 4주 간격 투여 일정의 첫 번째 투여는 25주차에 한다.</p> <p>이 약은 0.9% 염화나트륨액으로 희석한 후 정맥 주입한다. 약을 희석한 후에 아래의 표 2의 초기 주입 속도로 정맥 주입하여야 한다.</p>	주	투여일정	1주에서 8주까지	1주 간격 투여 (총8회)	9주에서 24주까지 ^a	2주 간격 투여 (총8회)	25주부터 질병 진행 전까지 ^b	4주 간격 투여
주	투여일정								
1주에서 8주까지	1주 간격 투여 (총8회)								
9주에서 24주까지 ^a	2주 간격 투여 (총8회)								
25주부터 질병 진행 전까지 ^b	4주 간격 투여								

주입속도의 단계적 증가는 표 2에 정의된 대로 이전의 투여 후 주입관련 반응이 없는 경우에만 고려할 수 있다.

표 2. 이 약의 투여시 주입 속도

	희석용량	초기 주입 속도 (1시간)	주입속도의 증가	최대 주입속도
첫번째 투여	1000 mL	50 mL/hour	매시간 50 mL/hour	200 mL/hour
두번째 투여 ^a	500 mL	50 mL/hour	매시간 50 mL/hour	200 mL/hour
이후의 투여 ^b	500 mL	100 mL/hour	매시간 50 mL/hour	200 mL/hour

^a 조정된 속도로의 투여는 첫 번째 투여 이후 내약성이 좋을 때만 즉, 초기 3시간 동안 Grade 1 이상의 주입관련반응이 없을 때 가능하다.

^b 조정된 속도로의 투여는 첫 번째, 두 번째 투여 후 내약성이 좋을 때 즉, 최종 주입속도 \geq 100 mL/hr 동안 Grade 1 이상의 주입관련반응이 없을 때만 가능하다.

3. 주입 후 약물

지연된 주입관련반응의 위험을 줄이기 위하여 매번 이 약을 투여한 이후 2일 동안(주입 후 다음 날부터 시작) 경구 코르티코스테로이드(메틸프레드니솔론 20 mg 또는 이와 동등한 용량의 중간 시간 또는 장시간 작용형 코르티코스테로이드)를 투여한다.

그리고 만성 폐쇄성 폐질환의 병력이 있는 환자의 경우 단시간, 장시간 작용 기관지확장제, 흡입용 코르티코스테로이드를 포함한 주입 후 약물의 사용을 고려한다. 초기 4번째 투여까지 환자가 주요 주입관련반응을 겪지 않는다면 의사의 판단에 따라 이 약물의 투여를 중단할 수 있다.

의약품 분류	421 (항암성종양제): 전문·희귀의약품, 생물의약품
ATC	L01XC24
약리기전	anti-CD38 monoclonal antibodies ¹⁾
품목허가일	2017년 11월 02일

1) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 10e. 2015.

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성²⁾

- 다발골수종(Multiple myeloma, MM)은 골수에서 항체를 생산하는 백혈구의 한 종류인 형질세포(plasma Cell)가 비정상적으로 증식하는 혈액질환으로 특히 뼈를 침윤하는 것이 특징이고 면역장애, 조혈장애 및 신장장애를 일으키는 치명적인 질환임.
- 다발골수종은 뼈의 용해성 병변, 신부전, 빈혈, 반복되는 감염 등으로 인한 골통증, 어지럼증 등의 여러 가지 임상증상을 나타남. 그러나 임상증상이 나타나기 전에 보통 일정기간의 무증상 기간이 선행되며 다발골수종 환자의 20%는 증상 없이 우연히 발견되기도 함. 고령층에서 설명할 수 없는 빈혈이나 신장 기능 이상, 골통증, 병적 골절 등의 증상이 있기도 함.

(2) 약제 특성

- 신청품은 “프로테아좀억제제와 면역조절제제를 포함하여 적어도 세 가지 치료를 받은 경우로서, 재발 또는 불응성 다발골수종의 치료”에 단독요법으로 허가받은 항암제임.
- CD38, CS1, BAFF를 표적으로 하는 새로운 약제를 포함하여, 골수종에서 여러 단클론 항체의 활성이 입증되었으며³⁾, 신청품은 골수종 세포의 단백질 표면 CD38을 표적으로 하는 사람 IgG kappa 단클론 항체임⁴⁾.

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 교과서⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾ 및 임상진료지침⁹⁾¹⁰⁾에서 “프로테아좀억제제와 면역조절제제를 포함하여 적어도 세 가지 치료를 받은 경우로서, 재발 또는 불응성 다발골수종의 치료”에 단독요법으로 추천되고 있음.

2) 국가암정보센터. 다발골수종

3) Williams Hematology. 9e. 2016. Chapter 107: Myeloma

4) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Multiple Myeloma. 2019. version 1.

5) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 10e. 2015.

6) Harrison's Principles of Internal Medicine. 20e. 2018. Chapter 107: Plasma Cell Disorders

7) Current Medical Diagnosis & Treatment. 2019.

8) Williams Hematology. 9e. 2016. Chapter 107: Myeloma.

9) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Multiple Myeloma. 2019. version 1.

10) Mutiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2017.

- NCCN 임상진료지침(2019. v1.)에 따르면, 이전에 치료된 다발골수종에서 신청품 단독요법은 other recommended regimens 중 category 2A로 권고됨.

(4) 임상시험 결과

- [SIRIUS]¹¹⁾ 프로테아좀억제제와 면역조절제제를 포함한 적어도 세 가지 치료를 받은 18세 이상의 다발골수종 환자¹²⁾를 대상으로 수행한 공개표지, 다기관 2상 시험에서 신청품군(16mg/kg, 106명)의 유효성 평가결과¹³⁾, 1차 결과변수인 전체 반응¹⁴⁾은 31명(29.2%, 95% CI 20.8–38.9)¹⁵⁾에서 나타났으며, 반응 기간의 중앙값은 7.4개월(95% CI 5.5–NE), 무진행 생존기간의 중앙값은 3.7개월(95% CI 2.8–4.6), 전체 생존기간의 중앙값은 17.5개월(95% CI 13.7–NE)로 보고됨.

(5) 학회의견

- 관련 학회에서는 신청품이 직접 항암 효과와 면역 조절을 통한 항암 효과를 동시에 가지는 전혀 새로운 작용기전의 항암제라고 언급하며, 치료의 옵션이 소진된 생명의 위협을 받는 다발골수종 환자들에게 생명연장을 입증한 유일한 치료제로 급여 인정이 빠른 시일 내에 필요하다는 의견을 제시함¹⁶⁾.

11) Lonial S, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet. 2016 Apr 9;387(10027):1551–60.

12) Patients received a median of five previous lines of therapy (range 2–14). 85 (80%) patients had previously received autologous stem cell transplantation, 101 (95%) were refractory to the most recent proteasome inhibitors and immunomodulatory drugs used, and 103 (97%) were refractory to the last line of therapy.

13) The clinical cutoff date for primary analysis was Jan 9, 2015, 7.7 months after the last patient had received the first dose. A subsequent clinical cutoff for a safety update to meet regulatory requirements was June 30, 2015.

14) partial response [PR] + very good PR + complete response [CR] + stringent CR

15) three (2·8%, 0·6–8·0) had a stringent CR, ten (9·4%, 4·6–16·7) had a very good PR, and 18 (17·0%, 10·4–25·5) had a PR

16) 대한혈액학회([REDACTED]), 대한종양내과학회([REDACTED]), 대한혈액학회([REDACTED]), 대한종양내과학회([REDACTED])

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

- 신청품은 “프로테아좀억제제와 면역조절제제를 포함하여 적어도 세 가지 치료를 받은 경우로서, 재발 또는 불응성 다발 골수종의 치료”에 허가 받은 약제로, 허가 또는 급여기준에서 동등한 치료범위의 기등재 약제는 없으나, 다발골수종에 사용할 수 있는 dexamethasone 등이 항암화학요법으로 공고¹⁷⁾되어 있는 점 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

(7) 급여기준 검토 결과 (암질환심의위원회, 2018년 10월 31일)

31. 다발골수종(Multiple Myeloma)

[2군 항암제를 포함한 요법]

2. 이전 치료에 실패한 경우

연번	항암요법	투여대상	투여단계
7	daratumumab	프로테아좀억제제와 면역조절제제 각각을 포함하여 적어도 세 가지 치료에 실패한 다발골수종의 치료	-

(8) 제외국 약가집 수재 현황

- (수재 현황) 신청품은 A7 국가 중 미국, 일본, 독일, 이탈리아, 영국, 스위스 약가집에 수재되어 있음.
- (제외국 평가결과) 신청품은 재발 또는 불응성 다발 골수종에서 단독요법으로 NICE (영국), SMC (스코틀랜드)에서 급여가 권고되었으며, pCODR (캐나다)에서는 권고되지 않음.

17) 암환자에게 처방 투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 대한 세부사항. 건강보험심사평가원 공고 제2018-295호 (2018.12.1.시행) I.항암화학요법 31.다발골수종