의약품 품목 허가보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2020-09-03</td><td>접수번호</td><td>20200186900</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">희귀 (■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)메디팁</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">베스레미주(로페그인터페론알파-2b, 유전자재조합)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">로페그인터페론알파-2b</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td colspan="3">수입</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 무색 내지 연한 노란색의 투명한 액이 무색투명한 유리 프리필드시린지에 들어 있는 주사제
함량 : 1 프리필드시린지(1mL) 중 로페그인터페론알파-2b 0.5 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="5">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2021.10.13.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2-8℃), 제조일로부터 36개월</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가조건</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">EMA (2019.2.15.), 대만 (2020.05.27.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>조아름, 남주선, 정현철</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
바이오의약품품질관리과
사전상담과
구강소화기기과</td><td>심사담당자</td><td>권오석, 권도연, 김은경, 정지원
이진영, 김영림, 김은주
박애란, 김문신, 최영주
하민지 유홍일, 김세중, 박기숙</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP 담당자</td><td>김진수, 지영혜, 문은희</td></tr>
</table>

* 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

저위험군(단, 세포감소요법을 필요로 하는 환자에 한함) 및 고위험군의 증상을 동반한 비장비대증이 없는 진성적혈구증가증 환자의 치료

○ 용법·용량

이 약은 이 질환에 대한 치료 경험이 있는 의사의 감독 하에 피하로 투여되어야 한다. 권장 주사부위는 배꼽이나 허벅지 주변에서 5 cm 이상 떨어진 부분의 복부 피부이며 자극감, 발적, 멍, 감염 또는 상처가 있는 부위에는 주사하지 않는다. 용량 조절 용량은 개인에 따라 조절하며, 권장 초회 용량은 100 μg이다. 세포 감소치료 중인 환자의 경우 50μg부터 투여한다. 용량은 혈액학적 지표가 안정될 때까지(적혈구용적률 45% 미만, 혈소판 400 x 10^9/L미만, 백혈구 10 x 10^9/L미만) 2주 간격으로 50μg씩 점차적으로 증량하여야 한다. 동시에 다른 세포 감소치료는 적절하게 점차 감량한다). 1회 최대 권장용량은 2주 1회 500 μg이다. 용량 유지 혈액학적 지표가 안정된 경우 해당 투여 용량을 2주 간격으로 최소 1.5년 동안 투여해야 한다. 이후 투여 간격은 환자에 따라 최대 4주까지 늘릴 수 있다. 4주 간격으로 투여 받은 후 필요시, 2주 간격으로 이 약을 투여 받을 수 있다. 치료 중 이상반응이 발생한 경우, 용량을 감량하거나 이상반응이 완화될 때까지 치료를 일시적으로 중단해야 하며, 중단 후 재투여시 이상반응이 발생한 용량보다 낮은 용량에서 투여해야 한다. 혈액학적 지표(적혈구용적률, 혈소판, 백혈구)의 증가가 관찰된 경우, 용량 및/또는 투여 간격을 개인에 맞게 조절할 수 있다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에게는 투여하지 말 것 1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 과민증이 있는 환자 2) 표준 치료로 조절되지 않는 갑상선질환 환자 3) 중증 우울장애, 자살충동 또는 자살시도와 같은 중증 정신과 질환 또는 그 병력이 있는 환자 4) 중증 심혈관 질환 환자 (예: 조절되지 않는 고혈압, 울혈성심부전 (NYHA class 2 이상), 심각한 부정맥, 중대한 관상동맥협착, 불안정협심증) 또는 최근 뇌졸중이나 심근경색을 경험한 환자 5) 자가면역질환 또는 그 병력이 있는 환자 6) 면역억제제를 투여받는 장기이식 환자

7) 텔비부딘(Telbivudine)을 투여받는 환자
8) 비대상성 간경변(Child-Pugh B 또는 C) 환자
9) 말기 신장질환(GFR <15 mL/min) 환자

2. 약물이상반응

1) 안전성 자료의 요약

가장 흔한 약물이상반응으로 백혈구감소증(19.1%), 혈소판감소증(18.5%), 관절통(12.9%), 피로(12.4%), 감마글루타밀전이효소(GGT) 증가(11.2%), 유사독감(10.7%), 근육통(10.7%), 발열(8.4%), 소양증(8.4%), 알라닌아미노전이효소(ALT) 증가(8.4%), 빈혈(7.9%), 사지통증(6.7%), 탈모(6.7%), 호중구감소증(6.7%), 아스파르트산아미노전이효소(AST) 증가(6.2%), 두통(6.2%), 설사(5.6%), 오한(5.1%), 어지럼증(5.1%), 주사부위반응(5.1%)이 보고되었다.

중대한 약물이상반응은 우울(1.1%), 심방세동(1.1%), 급성스트레스성장애(0.6%)가 보고되었다.

2) 이상반응 요약

성인 진성적혈구증가증 환자 178명을 대상으로 진행한 임상시험에서 이 약을 투여한 후 발생한 약물이상반응은 다음의 빈도를 근거로 분류되었으며 표 1에 나타내었다.

발생빈도는 매우 흔하게 (≥ 1/10), 흔하게 (≥ 1/100 에서 <1/10), 흔하지 않게 (≥ 1/1,000 에서 <1/100), 드물게 (≥ 1/10,000 에서 <1/1,000), 매우 드물게 (< 1/10,000) 또는 알려지지 않음(이용 가능한 자료로부터 추정 불가능함)으로 정의하였다.

표 1. 이 약을 투여받은 환자에서 발생한 약물이상반응

신체기관	빈도	약물이상반응
감염 및 체내침습	흔하게	호흡기 감염, 비염, 피부 진균 감염
	흔하지 않게	구강 헤르페스, 대상포진, 구강 칸디다증, 축농증, 식도 칸디다증, 외음질 진균감염, 다래끼, 손발톱진균증
혈액 및 림프계 이상	매우 흔하게	백혈구감소증, 혈소판감소증
	흔하게	범혈구감소증, 호중구감소증, 빈혈
면역계 이상	흔하지 않게	바제도병, 유육종증
내분비계 이상	흔하게	갑상선기능저하증, 갑상선기능항진증, 갑상선염
대사 및 영양 이상	흔하게	고중성지방혈증, 식욕감퇴
정신 이상	흔하게	우울, 불면, 불안, 기분변화, 기분동요, 무기력증
	흔하지 않게	급성스트레스성장애, 환각, 정신적 피해, 신경과민, 무감각, 악몽, 과민성
신경계 이상	흔하게	두통, 어지럼증, 감각저하, 졸음, 지각이상
	흔하지 않게	다발성신경병증, 말초운동신경병증, 신경근병증, 편두통, 지적장애, 떨림, 전조
안과 이상	흔하게	안구건조증
	흔하지 않게	시각장애, 시력감퇴, 시야흐림, 안구불편감, 눈꺼풀 습진
청각 및 균형 이상	흔하지 않게	청각소실, 이명, 어지럼증
심장 이상	흔하게	심방세동
	흔하지 않게	방실차단, 심장내 혈전, 대동맥 판막 기능부전, 심혈관계질환
혈관이상	흔하게	미세혈관병증
	흔하지 않게	레이노증후군(Raynaud's phenomenon), 고혈압, 혈종, 홍조
호흡, 흉부, 종격계 이상	흔하게	호흡곤란
	흔하지 않게	간질성폐렴, 기침, 비출혈, 인후자극
위장관계 이상	흔하게	설사, 오심, 복통, 변비, 복부팽만, 구갈
	흔하지 않게	위염, 복벽이상, 고창, 잦은배변, 연하통, 잇몸출혈

간담도계 이상	매우 흔하게	GGT 증가
	흔하게	간 질환, ALT 증가, AST 증가, ALP 증가
	흔하지 않게	간독성, 독성간염, 간비대
피부 및 피하조직 이상	흔하게	소양증, 탈모, 발진, 홍반, 건선, 건피증, 여드름성피부염, 과다각화증, 다한증, 피부건조
	흔하지 않게	광과민성반응, 피부벗겨짐, 조갑이영양증
근골격계 및 결합조직 이상	매우 흔하게	관절통, 근육통
	흔하게	쇼그렌증후군, 관절염, 사지통, 근골격계 통증, 뼈통증, 근육경련
	흔하지 않게	근력약화, 목통증, 서혜부통증
신장 및 비뇨기계 이상	흔하지 않게	출혈성방광염, 배뇨장애, 절박뇨, 요저류
생식기계 및 유방 이상	흔하지 않게	발기부전, 혈정액증
전신 및 투여부위 이상	매우 흔하게	유사독감, 피로
	흔하게	발열, 주사부위반응, 무력증, 오한, 전반적 신체 건강 악화, 주사부위 홍반
	흔하지 않게	주사부위 통증, 주사부위 소양증, 날씨변화에 민감
임상검사치 이상	흔하게	항갑상선항체 양성, 혈중 갑상선자극호르몬 증가, 체온 증가, 항핵항체 양성, LDH 증가
	흔하지 않게	혈소판 수 증가, 혈중 요산 증가, 쿰스 시험 양성, 체중감소

3) 주요 이상반응

이 약의 임상시험 동안 보고된 가장 흔한 약물이상반응은 표 2에 나타내었다.

표 2. 이 약을 투여받은 환자 178명에서 발생한 가장 흔한 약물이상반응

10 % 이상 발생한 약물이상반응	환자수 (%)	발생률	CTCAE 3등급 이상 N(%)	용량 감량 N(%)	투여 일시 중지 N(%)	투여 중단 N(%)	회복 N(%)
백혈구감소증	34(19.1)	27.2	3(8.8)*	23(67.6)	7(20.6)	-	33(97.1)
혈소판감소증	33(18.5)	15.0	4(12.1)*	13(39.4)	3(9.1)	1(3.0)	31(94.0)
관절통	23(12.9)	8.5	1(4.3)*	4(17.4)	4(17.4)	2(8.7)	22(95.7)
피로	22(12.4)	10.1	-	3(13.6)	1(4.5)	1(4.5)	21(95.5)
유사독감	19(10.7)	6.3	-	3(15.8)	3(15.8)	-	18(94.7)
근육통	19(10.7)	6.0	-	6(31.6)	1(5.3)	-	18(94.7)

*CTCAE 4등급 (생명을 위협하거나 장애를 초래) 또는 5등급 (사망)에 해당하는 이상반응은 보고되지 않음.

발생률은 연간 환자 100명당 평균 이상반응 발생률로 산출함, N: 환자수

위장관계 이상

이 약을 투여받은 환자 중 15.2 %에서 보고되었다. 임상시험에서 가장 흔하게 보고된 위장관계 이상은 설사(5.1 %; 발생률: 100명당 2.8 건/년)와 오심(4.5 %; 발생률: 100명 당1.6 건/년)이었다.

중추신경계

이 약에 대한 임상시험에서 2건의 중증의 우울증(1.1%; 발생률: 100명당 0.4 건/년)이 보고되었으며, 영구적으로 이 약을 중단한 후 완전히 회복되었다. 이 약을 투여한 환자 1명에서 발생한 중등도의 심각한 급성스트레스장애(0.6%; 발생률: 100명 당 0.2 건/년)는 이 약의 용량을 감량한 후 완전히 회복되었다.

심혈관계

이 약을 투여 받은 환자 중 1~3등급의 심방세동(1.1%; 발생률: 100명 당0.5 건/년) 3건이 보고되었다. 이 환자들은 이 약을 계속 받았으며 이상반응에 대한 적절한 약물

을 투여 받았다. 2건은 회복되었고 1건은 자료 수집 당시 진행 중이었다.

3. 일반적 주의

1) 용량조절

이 약은 개인별 최적 용량에 도달하는데 히드록시우레아에 비해 긴 시간이 걸리는 것으로 나타났다. 진성적혈구증가증 환자를 대상으로 진행한 임상시험에서 치료 시작 후 혈액학적 반응을 나타낸 평균용량이 도달된 시점은 이 약의 경우 약 3.7개월, 히드록시우레아의 경우 약 2.6개월이었다. 따라서, 혈전 및 출혈 예방을 위해 증가한 혈구수를 빠르게 감소해야하는 환자의 경우 다른 치료제(히드록시우레아)가 선호될 수 있다.

용량 조절 동안에는 기저질환으로 인한 심혈관계 및 혈전색전증 위험 감소 효과에 도달하지 않을 수 있다. 따라서 특히 용량 조절기 동안에 환자를 주의 깊게 관찰해야 하며, 적혈구용적률, 백혈구 및 혈소판 수를 포함한 전체 혈구수 측정이 최적 용량에 도달한 이후에도 정기적으로 관찰되어야 한다. 혈액의 점도를 정상화하기 위한 사혈법이 구제요법으로 필요할 수 있다.

2) 내분비계

이 약의 치료 전 갑상선 질환은 표준 치료법으로 치료 및 관리되어야 한다. 이 약의 치료 중 갑상선 기능이상의 증상을 나타내는 환자의 경우, 갑상선자극호르몬(TSH)의 수치를 측정해야 한다. TSH 수치가 정상 범위 내에서 조절 가능하다면, 치료를 지속할 수 있다.

인터페론알파 제제를 투여받은 환자에서 당뇨가 보고되었다. 약물로 당뇨가 적절히 조절되지 않는 환자는 이 약을 투여 받지 않아야 한다. 이 약의 치료 중 당뇨가 확인되었고 약물로 적절히 조절되지 않는 환자의 경우, 이 약을 중단해야 한다.

3) 중추신경계

임상시험 중 이 약을 투여받은 몇몇 환자에서 중추신경계에 대한 영향, 특히 우울증이 관찰되었다. 자살충동, 자살시도, 공격성, 양극성장애, 조증 및 혼동과 같은 중추신경계에 대한 영향이 인터페론알파 제제에서도 관찰되었다. 따라서, 이 약을 투여 받는 환자에서 정신과 질환의 증상이 나타나는지 주의깊게 관찰되어야 하며, 증상이 나타날 경우 치료를 고려하여야 한다. 정신과 증상이 악화되는 경우, 이 약의 치료를 중단할 것을 권고하며 중증 정신과 질환, 특히 중증 우울장애, 자살충동 또는 자살시도와 같은 질환 또는 그 병력이 있는 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다.

4) 심혈관계

인터페론알파는 심근병증, 심근경색, 심방세동 및 허혈성 관상동맥 질환을 포함한 심장 질환에 영향이 있다. 심혈관계 질환 또는 병력이 있는 환자는 이 약의 치료 중 주의 깊게 관찰되어야 한다. 중증 심혈관계 질환 환자 또는 최근 뇌졸중이나 심근경색을 경험한 환자에게 이 약을 투여해서는 안된다.

5) 호흡기계

인터페론알파를 투여받은 환자 중 특히, 폐동맥고혈압 위험인자(문맥 고혈압, HIV 감염, 간경변)가 있는 환자에서 폐침윤, 간질성폐렴, 폐렴 또는 폐동맥고혈압과 같은 호흡기계 이상이 드물게 관찰되었으며 일반적으로 인터페론알파 치료 시작 수개월

후에 보고되었다. 따라서, 호흡기계 증상이 있는 환자는 이 약을 투여하는 동안 주의 깊게 관찰되어야 하며, 필요한 경우 이 약을 중단해야 한다.

6) 시각계

인터페론알파를 투여 받은 환자에서 실명의 원인인 망막병증, 망막출혈, 망막 삼출물, 망막박리, 망막동맥 또는 정맥폐쇄와 같은 중증의 안과계 이상이 드물게 보고되었다. 따라서 당뇨 또는 고혈압과 같은 망막병증 환자는 이 약의 투여 전 안과 검사를 받아야 한다. 시력저하, 시력 손실 또는 다른 안과 증상을 호소하는 환자의 경우 즉시 안과 검사를 받아야 한다. 안과 질환이 새로 발병하거나 악화된 환자는 이 약의 중단을 고려해야 한다.

7) 급성 과민증

인터페론알파 제제 투여 후 심각한 급성 과민증(예: 두드러기, 혈관부종, 기관지수축 또는 아나필락시스)이 드물게 관찰되었다. 이 증상이 나타나는 경우 이 약의 투여는 중단되어야 하며 즉시 적절한 치료를 실시한다. 일시적인 발진으로 이 약을 중단할 필요는 없다.

8) 간 기능

이 약을 투여받은 환자에서 간효소수치가 증가되었다. 간효소수치 증가가 확인되었고 지속적으로 나타날 경우 용량을 감량한다. 용량 감량에도 불구하고 간효소수치가 증가하고 임상적으로 유의미하거나, 간부전이 발생한 경우 치료를 중단한다.

인터페론알파 치료는 잠재적으로 간독성(유의미한 간 효소 증가)과 연관이 있다. 인터페론알파 제제 투여 후 C형 간염 바이러스 감염 환자에서 간부전이 보고되었다.

이 약을 투여받은 환자에서 ALT(정상 상한치의 3배 이상), AST(정상 상한치의 3배 이상), GGT(정상 상한치의 3배 이상), 및 빌리루빈(정상 상한치의 2배 초과)의 수치 증가가 확인되었다. 대부분 일시적이었으며 이 약의 투여 첫 해에 발생하였다.

대상성 간경변(예: Child-Pugh A) 환자에서 사용된 페길화된 인터페론알파 제제는 안전하였다. 비대상성 간경변(예: Child-Pugh B 또는 C) 환자에서 인터페론알파 제제의 사용여부는 평가되지 않았다.

9) 신 기능

신장애 환자는 초회 투여 용량 또는 신장 장애의 정도와 무관하게 모니터링 해야 한다. 치료 중 신장 기능이 저하되는 경우, 이 약을 중단한다.

10) 치아 및 치주질환

인터페론알파 제제를 투여한 후 치아 손실을 야기하는 치아 및 치주질환이 보고되었다. 또한, 장기간 이 약의 투여 시 구강 건조증으로 치아 및 구강 점막에 손상을 줄 수 있다. 따라서 이 약을 투여받는 환자는 치아를 깨끗이 닦아야 하며 정기적인 치과 검진을 받아야 한다.

11) 피부 이상

이 약의 투여는 피부 이상(소양증, 탈모, 발진, 홍반, 건선, 피부건조증, 여드름성피부염, 과다각화증, 다한증)과 관련이 있다. 이러한 피부 이상이 나타나거나 악화된 경우 이 약의 중단을 고려해야 한다.

12) 첨가제

이 약은 벤질알콜을 포함한다. 따라서, 다량의 투여 시, 특히 축적과 독성(대사성 산증)의 위험이 있으므로 간 또는 신장장애가 있는 환자에게 주의하여 투여해야 하며,

필요한 경우에만 이 약을 투여해야 한다.
이 약은 mL당 1 mmol (23mg)의 나트륨을 함유하므로 '무나트륨' 제제로 간주된다.

4. 상호작용

사람을 대상으로 이 약의 임상적 약물-약물 상호작용 전문 연구가 수행된 바 없다.
In vitro 약물상호작용 연구를 통해 이 약이 인간 간내 사이토크롬 P450에 직접적인 억제나 유도 가능성이 없었으나, CYP2A6에 의한 시간 의존적 억제 가능성은 있을 것으로 예상된다. 따라서, CYP2A6에 의해 대사되는 약물들은 이 약과 병용 투여할 때 주의해야 하며, 해당 약물의 혈중 농도 모니터링을 기반으로 적절하게 이 약의 투여 용량을 조절하여야 한다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 피임

가임기 여성 및 가임 여성 파트너를 둔 남성 환자는 이 약의 투여중과 이 약의 투여 후 여성 3개월, 남성 5개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

2) 임부

이 약의 임부에 대한 연구는 수행되지 않았다. 이 약의 생식 발생 독성험이 수행되지 않았다. 다만, 인터페론알파의 독성시험결과 생식독성이 확인되었다. 인터페론알파를 투여받은 영장류에서 유산이 보고되었으므로 임신 중 이 약의 투여는 권장하지 않는다.

3) 수유부

이 약이 모유로 이행되는지는 알려져 있지 않다. 수유아에 대한 위험성을 배제할 수 없으므로 치료의 유익성 및 모유 수유의 유익성을 고려하여 수유중단 또는 치료중단 여부를 결정해야 한다.

4) 수태능

이 약이 남성 또는 여성의 수태능에 영향을 미치는지는 알려진 바 없다.

6. 소아에 대한 투여

소아 및 청소년에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

7. 고령자에 대한 투여

고령 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

8. 간장애 및 신장애 환자

간장애 및 신장애 환자에서 이 약의 약동학적 연구가 되지 않았다.
(사용상의 주의사항 중 13. 전문가를 위한 정보 항 참고)

9. 운전 및 기계조작능력에 대한 영향

이 약은 운전 및 기계조작 능력에 영향을 줄 수 있다. 이 약의 투여 중 어지럼증, 졸음 또는 환각을 경험한 환자는 운전이나 기계조작을 피한다.

10. 과량투여 시의 처치

임상시험 중 이 약을 우발적으로 과량 투여한 사례가 보고되었다. 권장 초회 용량의 10배를 투여 받았으며 3일 간 심각하지 않은 유사독감 증상을 보였다. 이 약의 투여 중단과 아세트아미노펜을 투여 후 완전히 회복하였다.

이 약에 대한 해독제는 없다. 과량 투여 시 환자를 주의 깊게 모니터링하고, 필요할 경우 적절한 치료를 권장한다.

11. 적용상의 주의

1) 이 약의 초회 용량은 2주 1회 100 μg이다. 이 후 환자의 상태에 따라 의사가 투여량을 단계적으로 증량할 것이며 치료 중 용량을 조절할 수 있다.
2) 의사는 중증의 신장 장애가 있는 경우 초회 용량을 50 μg으로 감량하여 투여한다.
3) 이 약은 피하주사용이므로 자극감, 발적, 멍, 감염 또는 상처가 있는 부위에는 주사하지 않는다.
4) 감염성 질환의 전파를 막기 위해, 주사침을 교체한 경우에도 타인과 이 약을 공유해서는 안 된다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 사용기한은 외부 포장 용기 및 라벨에 "EXP"이후로 표시 되어있으며 사용기한이 지난 제품은 사용하지 않는다.
3) 2 ~ 8 ℃에서 냉장 보관한다.
4) 얼려서는 안 된다.
5) 차광을 위해 원래의 외부 포장에 보관하도록 한다.
6) 제품이 손상된 경우, 용액이 탁하거나 입자 또는 조각이 있는 경우, 무색 또는 약간 노란색이 아닌 다른 색상을 띄는 경우 사용하지 않는다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

인터페론알파는 1형 인터페론에 속하며 인터페론 알파 수용체(IFNAR)라 불리는 막관통 수용체에 결합하여 작용한다. IFNAR과 인터페론 알파가 결합하면 JAK1, TYK2, STAT단백질의 인산화효소 활성을 통한 연쇄적인 신호전달과정이 개시된다. STAT단백질의 핵 내 이동은 유전자 발현을 조절하고 다양한 세포 반응을 일으킨다. 인터페론알파는 조혈세포와 골수섬유아세포의 전구세포 증식 억제 효과를 나타냈으며 성장인자의 활성과 골수섬유증 발병에 영향을 끼치는 다른 사이토카인들의 활성에 대해 길항효과를 나타냈다.

또한, 인터페론알파는 진성적혈구증가증 환자의 JAK2V617F 대립유전자 부담(allele burden)을 감소시킬 수 있다.

2) 약동학적 정보

(1) 흡수

이 약은 지속적으로 흡수되어 3~6일 후 최고 혈중 농도에 이르게 된다. 사람에서 이 약을 피하로 투여 시 절대 생체이용률은 확인되지 않았다. 원숭이에서 확보한

자료를 바탕으로 절대 생체이용률은 약 80%이며, 이는 페그인터페론 알파-2a의 결과와 유사하다.

(2) 분포

환자에서 아 약을 피하 투여(용량 범위 50~450μg) 후 정상상태에서 분포용적(Vd)이 6.6~17 L로 나타났으며 대부분 혈류 및 세포외액에 분포한다. 반복적으로 피하로 투여 한 후 평균 C_{max}는 2.4 ng/mL (50~80 μg투여)에서 49 ng/mL(450μg 투여), AUC_{0-t}는 28.5 ng.h/mL(50~80μg 투여)에서 552.6 ng.h/mL (450μg 투여)이었다. 건강인에서 사람간 변동성이 AUC와 C_{max}에 대해 각각 25 %, 35 %로 확인되었다.

랫드에서 수행한 질량균형(mass balance), 조직분포 및 전신 자가방사선발광촬영(autoradioluminography) 결과, 인터페론알파(페그인터페론 알파-2a)가 혈중에 높은 농도로 존재할 뿐만 아니라 간, 신장 및 골수에 분포하는 것으로 나타났다.

(3) 대사

이 약의 대사는 완전히 규명되지 않았다. In vitro 약물상호작용 연구를 통해 이 약이 인간 간내 사이토크롬 P450에 직접적인 억제나 유도 가능성이 없었으나, CYP2A6에 의한 시간 의존적 억제 가능성은 있을 것으로 예상된다.

이 약의 흡수, 분포, 배설에 대한 수송 단백질의 관여여부는 알려져 있지 않다.

(4) 배설

이 약의 배설은 아직 규명되지 않았다. 환자에서 다회 피하주사 후(용량 범위 50~450 μg) 이약의 소실반감기는 약 6~10일이며, 청소율은 0.023~ 0.061 L/h이었다.

랫드에 인터페론알파 제제(페그인터페론알파-2a)를 투여하여 확인한 결과, 방사선표지된 대사산물의 주요 배설 장기는 신장이었으며 사람에서 페길화 하지 않은 인터페론알파-2a에 비해 페그인터페론알파-2a의 전신 청소율은 약 100배 낮았다.

(5) 선형/비-선형

건강인을 대상으로 진행한 약동학 연구에서 이 약의 C_{max}는 24~270 μg 의 투여 범위에 비례하여 증가하였다. 노출은 비례적 증가보다 크게 나타났다. 이 약의 대상자 간 변동은 35%(C_{max}), 25%(AUC) 이었다.

(6) 간장애 환자

간장애 환자에서 이 약의 약동학은 평가되지 않았다.

인터페론알파 제제(페그인터페론 알파-2a)의 경우 간경변(Child-Pugh A) 환자와 비간경변 환자에서 약물의 노출 및 약동학 프로파일은 유사하였다.

(7) 신장애 환자

신장애 환자에서 이 약의 약동학은 평가되지 않았다.

페그인터페론알파-2a의 경우, 180 μg을 주 1회 투여시 중등도 신장애 환자는 혈중 약물 노출이 정상인과 유사하였고, 중증 신장애 환자의 경우 정상인보다 60 % 높았다.

장기 혈액투석이 필요한 13명의 말기 신장질환 환자가 페그인터페론 알파-2a 135 μg을 주 1회 투여 시, 정상인보다 약물 노출이 34 % 낮게 나타났다.

페그인터페론알파-2b 1.0 μg/kg 를 단회 투여받은 신장애 환자는 C_{max}, AUC, 및 반감기가 신장애 정도에 따라 증가하였다. 이후 페그인터페론알파-2b의 다회

투여(1.0 μg/kg을 주 1회 4주간 피하 투여)시 정상인와 비교 시 페그인터페론알파-2b의 청소율은 중등도 신장애 환자에서 평균 17 %, 중증 신장애 환자에서 평균 44 %까지 감소했다. 단회 투여 결과에 따르면 혈액투석을 받지 않는 중증 신장애 환자와 혈액투석을 받은 환자의 청소율은 비슷하였다.

(8) 고령 환자

고령 환자에서 이 약에 대한 약동학 자료는 제한적이다. 약물 노출, 약력학적 반응, 내약성에 대한 PROUD-PV및 CONTINUATION-PV 임상시험 결과에 따라 고령 환자에서 이 약의 용량 조절은 요구되지 않는다.

(9) 비만 또는 저체중 환자

비만 또는 저체중 환자에 대한 이 약의 약동학 프로파일은 확립되지 않았다.

3) 임상시험 정보

임상시험(PROUD-PV)

254명의 성인 진성적혈구증가증 환자를 대상으로 히드록시우레아와 비교하여 이 약의 안전성 및 유효성을 평가를 위한 무작위 배정(1:1), 공개, 3상 임상시험을 수행하였다. 임상에 참여한 환자의 인구학적 및 질환의 특성은 다음과 같다. (표3).

표 3. PROUD-PV 임상시험의 인구통계학적 자료

	이 약 (n=127)	대조군 (n=127)
연령		
세*	58.5 ±10.81	57.9±13.10
성별		
여성 n (%)	68 (53.5)	67 (52.8)
남성 n (%)	59 (46.5)	60 (47.2)
인종		
백인 n (%)	127 (100.0)	127 (100.0)
진성적혈구증가증 발생기간(개월)*	12.6±24.70	15.7±25.65
JAK2V617F 대립유전자 부담 (%)*	41.9±23.49	42.8±24.14
혈액학적 평가변수		
적혈구용적률 (%)*	47.8±5.22	48.6±5.39
혈소판 (10^9/L)*	537.7±273.08	516.8±254.43
백혈구 (10^9/L)*	11.5±4.76	11.9±4.88
비장 비대 유무		
없음 n (%)	115 (90.6)	112 (88.2)
있음 n (%)	12 (9.4)	15 (11.8)

*평균±표준편차

이 약은 2주 1회 50~500 μg 피하 투여하였으며, 반응 및 내약성에 따라 용량을 점차적으로 증량하였다. 12개월 치료 후 이 약의 평균 투여 용량은 382 (±141) μg이었다. 대조약인 하이드록시우레아는 매일 500mg 투약을 시작으로 하여 3000mg까지 경구투여하였으며, 반응 및 내약성에 따라 용량 조절하였다. 12개월 치료후 하이드록시우레아의 평균 투여 용량은 1,234(±620)mg 이었다.

일차 유효성 평가 지표는 12개월 치료 후 반응률이다. 반응률은 적혈구용적률 45% 미만(사혈법 없이, 최소 3개월 이상 사혈법 미시행), 혈소판 400 x 10^9/L미만, 백혈구 10 x 10^9/L미만, 정상 비장 크기로 정의한다. 12개월 치료 후 시험군에서 반응률은 21.3 %였으며, 대조군의 반응률은 27.6%였다.

임상시험(CONTINUATION-PV)

이전에 PROUD-PV임상시험을 완료한 171명의 성인 진성적혈구증가증 환자를 대상으

로 이 약의 장기 안전성 및 유효성을 평가하였다. 95명의 환자에게 지속적으로 이 약(50~500 μg 2주에서 4간격 피하 투여)을 투여하였다. 76명의 환자가 하이드록시우레아를 투여받았다. 36개월 치료(PROUD-PV임상시험 기간 12개월, 연장 임상시험 24개월) 후 이 약의 평균 투여량은 363 (±149) μg이었다.

이 약에 대한 반응은 표 4에 나타내었다. 36개월 치료 후 정상 비장 크기를 동반한 완전 혈액학적 반응은 시험군은 42.2%, 대조군은 30.4%였다. 완전 혈액학적 반응과 질병부담(disease burden)의 개선을 보인 시험군은 52.6%, 대조군 37.8%였다.

표 4. 정상 비장 크기를 동반한 완전 혈액학적 반응 결과

	이 약 95명	대조군 76명
24개월[1]시점 평가 결과		
완전 혈액학적 반응[a]	37.4% (34/91)	34.3% (23/67)
완전 혈액학적 반응[a] 및 질병부담의 개선[b]	49.5% (47/95)	38.0% (27/71)
36개월[2]시점 평가 결과		
완전 혈액학적 반응[a]	42.2% (38/90)	30.43% (21/69)
완전 혈액학적 반응[a] 및 질병부담의 개선[b]	52.6% (50/95)	37.8% (28/74)

[a] 정상 비장 크기를 동반한 헤마토크릿 45% 미만(사혈법 없이, 최소 3개월 이상 사혈 미시행), 혈소판 400 x 10^9/L미만, 백혈구 10 x 10^9/L미만에 해당하는 환자의 비율로 정의

[b] 질병관련징후(임상적으로 유의미한 비장 비대) 및 질병관련증상(미세혈관 장애, 소양증, 두통)의 개선으로 정의

[1] PROUD-PV연구 치료 기간 12개월, 연장 연구 치료 기간 12개월

[2] PROUD-PV연구 치료 기간 12개월, 연장 연구 치료 기간 24개월

4) 비임상시험 안전성 정보

안전성 약리시험, 반복투여 독성 및 유전독성 시험에서 사람에 영향을 미칠만한 특별한 위험은 없었다.

이 약에 대한 생식발생 독성시험은 수행되지 않았다. 인터페론알파는 영장류에서 유산을 일으키므로 이 약도 유사할 것이다. 수태능은 평가되지 않았다.

이 약의 주성분이 동물 또는 사람의 모유로 이행되는지 여부는 알려지지 않았다.

1.3 허가조건

○ **(위해성 관리계획)** v 1.0

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2

1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	임상통계 관련 자료	RMP 관련 자료	일회용 주사침
신청일자	‘20.09.03.	‘20.09.04.	‘20.09.04.	‘21.08.27	‘20.09.10.	‘20.09.07.
보완요청일자	‘21.03.04.	‘21.03.03.	‘20.11.20.		‘20.11.30.	‘20.12.10.
보완접수일자	‘21.08.24.	‘21.08.24.	‘21.01.04.		‘21.08.27	‘21.09.03.
보완요청일자	‘21.09.24.	‘21.09.24.				‘21.09.23.
보완접수일자	‘21.10.05.	‘21.10.05.				-
최종처리일자	‘21.10.12.	‘21.10.07.	‘21.01.18.	‘21.09.14.	‘21.09.10.	-

<붙임 2> 안전성·유효성 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조

[별표1] I. 신약 1. 유전자재조합의약품

구분 \ 제출자료	자 료 번 호 주1)																																			
	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)															
유전자재조합의약품	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	x	x	○	○	○	○	○	x	○	○
면제사유	제4호 라목 발암성시험자료는 제제특성상 자료제출 불필요 제4호 바목 기타독성시험자료는 반복독성시험 결과로 갈음 제4호 마목 생식발생독성시험자료는 희귀의약품으로 면제 제6호 나목 가교자료는 위해성 관리계획에 대한 자료로 갈음(희귀)																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
      2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 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

[심사자 종합의견]

- 이 약은 신약 및 희귀의약품으로 '저위험군(단, 세포감소요법을 필요로 하는 환자에 한함) 및 고위험군의 진성적혈구증가증 환자에 대한 효능효과에 대해 신청하였다.
- 핵심임상시험으로 진성적혈구증가증 환자를 대상으로 한 치료적 확증임상시험(PROUD-PV)에서 대조약 하이드록시우레아와 혈액학적 반응률을 비교한 결과, FAS군에서 반응률 차이 -6.75 (95%CI -17.23, 4.09)로 사전에 지정된 비열등성 한계 -10.5%에 만족하지 못하였다. 12개월 시점에 대조군 대비 비열등성을 입증하지 못한 사유는 이 약의 적절한 투여량까지 증량하는데 약 6개월 정도 소요되었기 때문이다.
- 연장시험(CONTINUATION-PV)을 수행한 결과, 36개월 시점의 혈액학적 반응률을 평가시 시험군 42.2% 대조군 30.43%의 결과를 보였다. 시험군의 경우 시험군의 반응률은 36개월까지 점진적으로 증가하는 양상을 보였으며, 대조군 하이드록시우레아는 12개월 시점의 반응률이 가장 높았으며 이후 반응률이 감소하는 경향을 보였다.
- 주요 이상반응을 종합적으로 평가한 결과 대조군 대비 유사한 비율의 이상사례, 약물이상반응 및 중대한 이상사례의 발생을 보였다. 다만, 대조군의 경우 1건의 급성 백혈병의 중대한 약물이상반응의 발생이 있었다. 하이드록시우레아의 경우 장기 투여시 원발성 암을 유발하는 것으로 알려져 있다. 이 약의 장기 투여시 이상반응은 대부분 관리가 가능하였으며 대조군 대비 내약성이 우수하다고 판단된다.
- 이를 종합적으로 판단한 결과, 진성적혈구증가증 환자에 대한 이 약의 투여시 발생하는 유익성이 위해성을 상회한다고 판단된다.

[약어 및 정의]

- PVSG: Polycythaemia Vera Study Group 진성적혈구증 연구회

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 베스레미주
- 페길화된 재조합 인간 인터페론 알파-2b
- 진성적혈구증가증의 치료
- 인터페론 알파수용체(interferon alpha receptor; IFNAR)라고 하는 막투과수용체에 결합함으로써 세포 효과를 나타내는 제I형 인터페론 계열

- IFNAR에 결합하면 키나아제(특히 JAK1과 TYK2)와 전사 활성화제(STAT) 단백질의 활성화를 통한 하류 신호 전달 연쇄반응으로 STAT 단백질의 핵 전위는 별개의 유전자 발현 프로그램을 조절하고 병원체에 감염된 세포에서 항균상태 유도 등 다양한 선천성 반응 유도
- 인터페론 알파는 조혈 및 골수 섬유모세포 전구 세포의 증식에 대한 억제 효과를 갖는 것으로 나타났으 며, 골수 섬유증 발달에 역할을 하는 성장 인자 및 기타 사이토카인의 작용을 길항한다. 이 약은 헤마토크리트헤마토크리트, 혈소판 및 백혈구 수를 효과적으로 감소시키고 진성 적혈구증가증 환자의 JAK2 V617F 대립 유전자 부담 (JAK2 키나아제의 V617F 점 돌연변이는 진성적혈구증가증 질환의 특징이며 이는 환자의 약95 % 에서 나타남)을 감소시킨다.

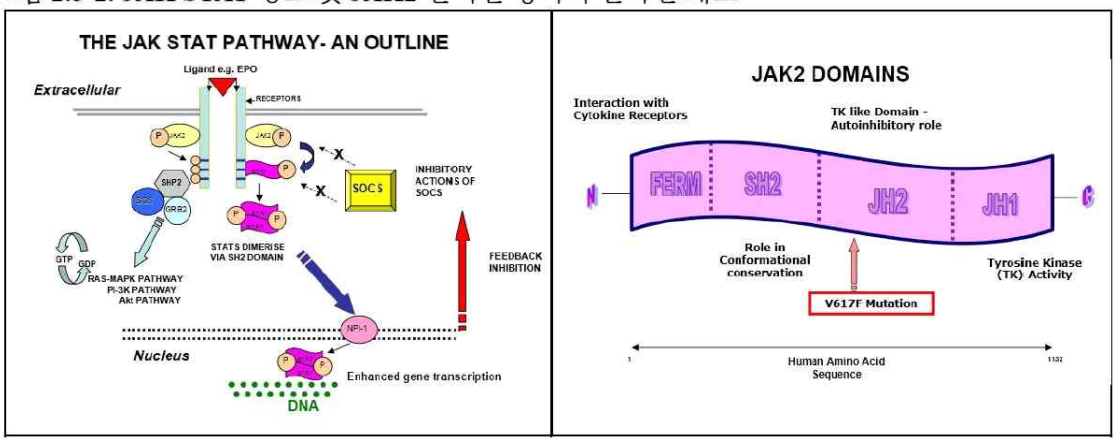
1.2. 기원 및 개발경위

- 진성적혈구증가증의 치료에 대한 신약 품목허가 신청
- 작용기전
  - 인터페론이 PV에 대한 작용기전이 명확하지 않으나 치료효과가 면역체계 자극과 같은 인터페론의 광범위한 생물학적 활성 및 돌연변이 조혈 줄기세포에 대한 직접적 영향을 줄 것으로 예측하며, 최종적으로 이상 줄기 세포를 고갈을 촉진 시키는 것으로 예상한다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 질환의 개요
  - 진성적혈구증가증은 후천성 골수증식성 질환의 하나로 골수안의 비정상적인 조혈모세포가 지나치게 많은 적혈구를 생성하여 혈액 내 순환하는 적혈구수와 혈색소의 농도가 증가하는 질환이다. 장기로 향하는 혈류 감소 및 혈전 형성을 초래하며, 증상으로는 가려움증, 피로, 두통, 흐린 시야와 간 및 비장 비대증이 나타날 수 있다. 모세혈관에서 혈전이 발생하는 환자는 손에 화상을 입은 듯한 고통을 경험하며 동맥에 혈전이 생성되는 경우 뇌졸중으로 이어질 수 있다.
  - 진성적혈구증가증은 장기적으로 동맥 및 정맥 혈전형성, 출혈, 급성 골수성 백혈병 및 골수섬유증을 유발할 수 있기 때문에 중대하고 생명을 위협하는 질환이다.
  - 2008년 WHO 진단기준 개정에 따라 골수증식종양은 대표적인 질환인 만성골수백혈병, 진성적혈구증가증, 본태혈소판증가증 및 일차골수섬유증을 포함하며, 이중 진성적혈구증가증은 본태혈소판증가증, 일차골수섬유증와 함께 '필라델피아 염색체 음성'인 골수증식종양(Philadelphia-negative (Ph-neg) MPN)으로 분류한다. 또한, 진성적혈구증가증 환자중 95%가 JAK2 돌연변이를 보유한 것으로 나타났으며, JAK2는 진성적혈구증가증 진단에 필수적인 표지로 자리잡았다.
- 돌연변이 작용기전
  - JAK는 활성이 있는 티로신 키나제 영역, JAK 상동체 1 (JH1), 촉매 활성이 없는 거짓 키나제영역, JAK상동체 2(JH2), SRC상동체2영역(SH2), 및 제1형 사이토카인 수용체 결합이 이루어지는 아미노말단 FERM (4 point 1, Erzin, Radixin, Moesin) 상동체 영역을 갖는다. JAK2 FERM 영역의 상호작용은 EPO 수용체 (EPO receptor, EPOR) 세포질 영역을 세포 표면으로 이동시키는 역할도 한다. 따라서 항시적 활성을 갖는 JAK2V617F 돌연변이 단백질이 있는 세포는 세포 증식 신호가 "항상 활성 (on) 상태이므로, 골수로부터 적혈구를 엄청나게 과생산하게한다.

그림 2.5-2. JAK STAT 경로 및 JAK2 단백질 영역의 간략한 개요



- 증상

- 진성적혈구증가증의 증상의 대부분은 비특이적이며 혈세포 수의 증가로 인한 높은 혈액 점도와 관련이 있다. 이러한 증상에는 두통, 피로, 현기증, 시력 장애, 이명, 마비, 가려움증 또는 피부홍통증(Erythromelalgia)을 동반한다. 심각한 합병증으로는 지속적인 부종, 협심증, 동맥 혈전증(뇌혈관, 심근 및 말초), 기타 혈전증, 출혈이 있으며, 장기화될 경우 골수성 백혈병 및 골수섬유증을 유발할 수 있다. 또한, 비장비대증이 나타나며 이는 Polycythaemia Vera Study Group (PVSG)에서 발표한 진단 기준에도 포함된다. 진성적혈구증가증의 임상적 특징은 아래 표에 요약하였다.

증상	원인
혈전증, 출혈, 고혈압	적혈구량(Red blood cell mass) 증가, 폰 빌레 브란트 인자 (von Willebrand factor, vWF) 감소
장기비대증	골수 외 조혈작용 및 적혈구 량 증가
가려움증, 소화성 궤양증	염증 매개체(Inflammatory mediators)
피부홍통증(Erythromelalgia)	혈소판증가증(Thrombocytosis)
고요산혈증(Hyperuricaemia), 통풍(gout), 요석(renal stones)	세포 전환율(Cell turnover) 증가
골수섬유증(Myelofibrosis)	신생물 클론(neoplastic clone)에 대한 반응
급성백혈병(Acute leukaemia)	치료방법(Therapy) 주변환경에 의해 진화(Clonal evolution, Richter's syndrome)

- 진단

- 진성적혈구증가증 진단의 중요한 평가변수는 과도한 적혈구 증가이다. 적혈구증가증은 골수에서 비정상적인 조혈모세포가 과도한 수의 적혈구, 혈소판, 백혈구를 생성하는 진성적혈구증가증와 질환으로 인한 에리트로포이에틴 분비를 증가로 발생하는 이차 적혈구증가증으로 분류된다. 이차 적혈구증가증 역시 과도한 적혈구 수를 보이지만, 골수에서 비롯되거나 암이 아니며 다음과 같은 문제에 의해 발생한다.
  - 고지대
  - 혈중 산소 부족을 유발하는 질환 (예: 빈혈, 겸상적혈구빈혈(Sickle-cell anemia))
  - 신장 또는 간에서 발생한 종양에서 에리트로포이에틴 분비
  - 유전질환
- 진단방법으로는 병력 및 신체검사, 온혈구계산(CBC), 적혈구량 검사, 말초혈액 도말검사, 종합대사검사, 골수 흡인 및 생검, 분자검사 등이 있다.
- 2016년 WHO에서 발표한 진단기준에 따르면, 다음의 주요 기준3개(기준 1, 2, 3)를 모두 충족하거나 주요 기준 2개(기준 1, 2)와 부수 기준을 충족해야 한다.

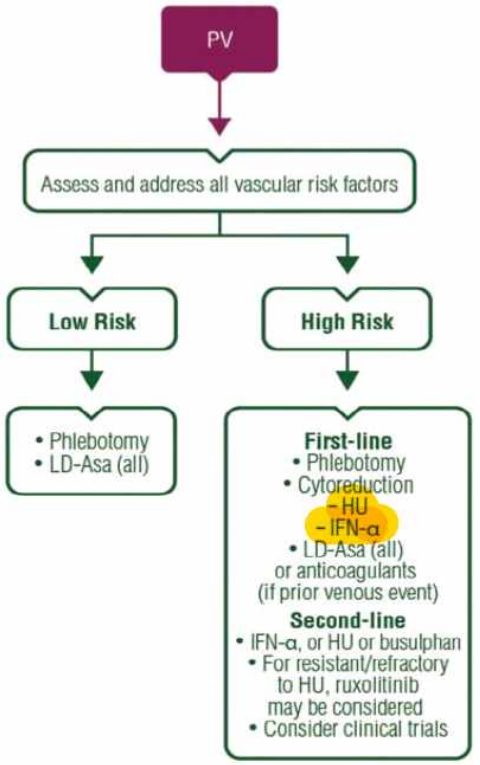
주요기준 1	아래 A, B, 또는 C 에서 보통 확인되는 과다 적혈구 수: A. 헤모글로빈 농도 높음 • 남성인 경우 헤모글로빈 농도 16.5 g/dL 초과 • 여성인 경우 헤모글로빈 농도 16.0 g/dL 초과 B. 헤마토크릿 높음 • 남성인 경우 49 % 초과 • 여성인 경우 48 % 초과 C. 적혈구량 증가
주요기준 2	A. 골수 속 혈액세포가 비정상적으로 과다한 현상 ("세포과다성")으로, 적혈구, 백혈구, 혈소판 수가 과다함("범골수증") B. 크기와 형태가 제각각인 성숙 거대핵세포가 많음
주요기준 3	A. JAK2V617F 또는 JAK2 exon 12 유전자 돌연변이 존재
부수기준	A. 에리트로포이에틴 농도가 매우 낮음

- **치료요법**

[기존치료요법]

진성적혈구증가증의 치료는 주로 비정상적 골수증식의 증상과 징후에 대처하고 출혈과 혈전색전증 발생을 예방하기 위해 이루어진다. 현재 다른 줄기세포주의 증식이나 백혈병 발병에 영향을 주지 않으면서 악성 세포의 부분적 혹은 전체적 감소를 가져올 수 있는 치료법은 없다. WHO 가이드라인에 따라, 진성적혈구증가증의 치료는 환자의 나이와 합병증(혈전증) 위험도에 따라 구분하며 이 위험도에 따라 치료방법에 차이가 있다. 각 위험군은 아래의 기준에 따라 구분한다.

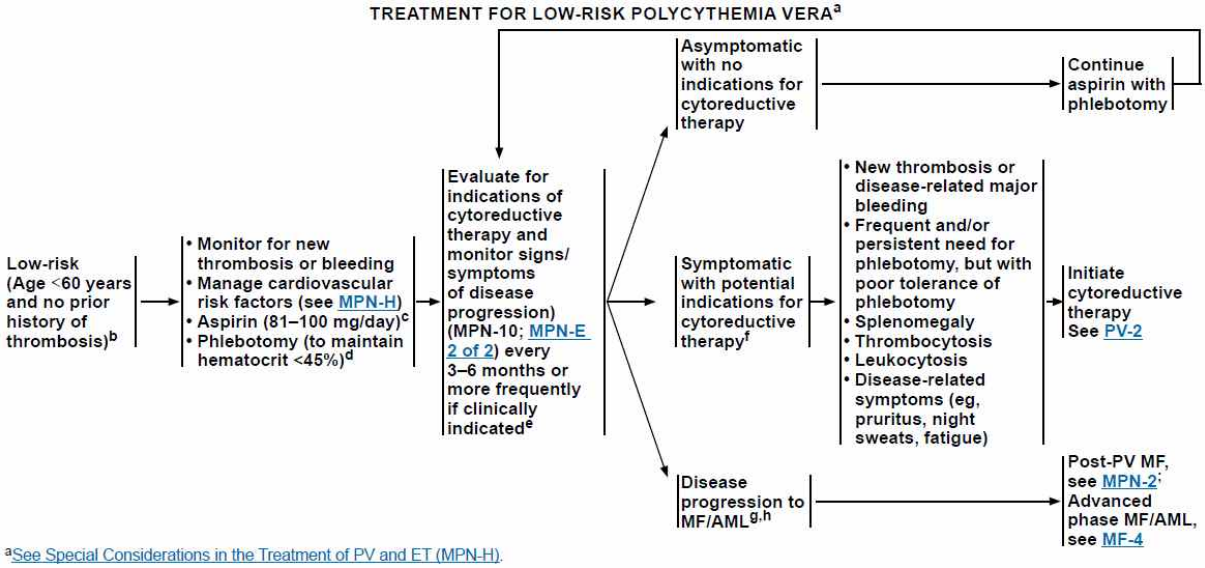
저위험군	고위험군
• 만 60 세 미만, 그리고 • 혈전증 병력 없음	• 만 60 세 이상, 또는 • 혈전증 병력 있음

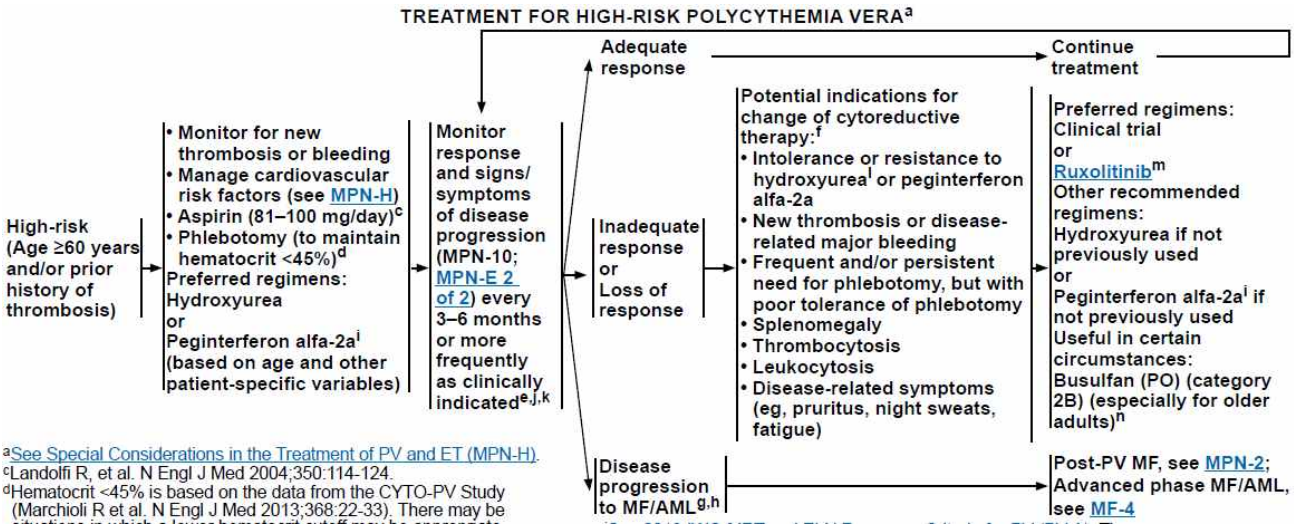


고위험군은 60세 이상이면서 혈전증 병력이 있는 환자 혹은 둘 중 하나에 해당하는 환자를 말한다. 일반적으로 고위험군에 속해있는 환자는 사혈법 이외에 이후 발생할 혈전 합병증의 위험을 줄이기 위해 혈구감소치료를 받아야 한다.

유럽종양학협회(ESMO)에서 발행한 진성적혈구증가증 치료 가이드라인 다음과 같다.

현재 치료에 이용되는 약물로는 히드록시우레아(hydroxyurea), 부설판(busulfan)이 있다. 또한, 사혈법 외에 아세틸살리실산(aspirin)을 이용한 항혈전치료법, PEG 인터페론과 non-PEG 인터페론, 아나그렐리드(anagrelide), 또 다른 알킬화제인 클로람부실(chlorambucil), 그리고 방사성인(32P) 등의 약물이 허가 외로 사용되고 있다.





국내 가이드라인

혈전 위험도를 낮추는 치료를 선택하기 위해서는 먼저 혈전증 위험도를 계층화하여 그 계층에 따른 전략을 세우는 것이 추천되고 있다. 위험도에 따른 계층은 나이가 60세 미만이면서 혈전증 과거력이 없는 저위험군과 둘 중 하나라도있는 고위험군으로 나뉜다.

위험군	진성적혈구증가증	진성혈소판증가증
	사혈(목표 헤마토크리트 <45%)[a] 및 심혈관 위험인자 조절	
저위험군(60세 미만이고 혈전증 과거력 없는 환자)		
혈소판 ≤ 1,000,000/mm^3	저용량 아스피린	1) 저용량 아스피린, 또는 2) JAK2 돌연변이와 심혈관 위험인자 모두 없는 경우 관찰
혈소판 > 1,000,000/mm^3	1) ristocetin cofactor activity > 30%이면 저용량 아스피린 2) ristocetin cofactor activity ≤ 30%이면 관찰	1) ristocetin cofactor activity > 30%이면 저용량 아스피린 2) ristocetin cofactor activity ≤ 30%이면 관찰 3) ristocetin cofactor activity 상관없이 JAK2 돌연변이와 심혈관 위험인자 모두 없는 경우 관찰
고위험군(60세 이상이거나 혈전증 과거력 있는 환자)		
하이드록시유레아 투여 가능한 경우	저용량 아스피린 + 하이드록시유레아	저용량 아스피린 + 하이드록시유레아
하이드록시유레아 불응 또는 불내성	저용량 아스피린 + 인터페론알파(<65세) 또는 부설판(≥65세)	저용량 아스피린 + 인터페론알파(<65세) 또는 부설판(≥65세)

** Advances in Treatment for Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia. 대한 내과학회지 2016*

1.4. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정 (2020.2)

'저위험군(단, 세포감소요법을 필요로하는 환자에 한함) 및 고위험군의 진성적혈구증가증 환자의 치료'

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 로페그인터페론알파-2b

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(성상, 삼투압, 미생물한도, 순도, 벤질알코올) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 염화나트륨, 무수아세트산나트륨, 아세트산무수물, 벤질알코올, 폴리소르베이트80

2.2.2. 완제의약품 시험항목

완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(삼투압, 순도, 벤질알코올) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기간 : 2~8℃, 제조일로부터 12개월

시험종류	시험조건	용기형태 /재질	결과
장기보존시험	5±3℃, 36개월(임상용) 5±3℃, 12개월(상업용)	병/유리	기준에 적합함
가속시험	25±2℃/60±5%RH, 6개월		
가혹시험	40℃, 56일		
광안정성	Q1B 조건		

3.2. 완제의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기간 : 밀봉용기, 차광하여 냉장보관 (2-8°C), 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태 /재질	결과
장기보존시험	5±3℃, 36개월(임상용) 5±3℃, 12개월(상업용)	시린지/유리	기준에 적합함
가속시험	25±2℃/60±5%RH, 6개월		

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 사용(유효)기간을 원료의약품의 경우 12개월, 완제의약품의 경우 36개월로 신청하였으며,「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조제3호 및 제출된 장기안정성 자료 등에 따라 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량	GLP 준수	study #	결과요약
단회투여 독성시험	Rat/ Sprague-Dawley	SC	단회	0, 200, 2000, 2000 ㎍/kg	N	7975-100	
반복투여 독성시험	Rat/ Crl:CD(SD)	SC	2회/주, 2주	0, 200, 2000, 2000 ㎍/kg	N	7975-100	NOAEL: 20,000 µg/kg/dose
	사이노몰구스	SC	phase 1 용량증량 1, 5, 9일 3회 투여 phase 2 2회/주, 2주	0.657, 2, 6.75g mg/kg	N	7975-102	NOAEL: 2mg/kg미만
		SC	2회/주, 4주 (4주 회복)	0.657, 2, 6.75g mg/kg	Y	7975-101	NOAEL: 6.75mg/kg
		SC	2주 (lot 비교)	6.75㎍/kg	Y	44103-08-300 7975-107	유사한 독성 양상을 보임
유전독성 시험	Ames test					7975-104	복귀 돌연변이주 집락의 수를 증가시키지 않음
	염색체 내 이상시험					7975-105	대사 활성화가 있는 경우에는 795 및 1190 ㎍/mL 의 높은 농도에서 염색체 이상 비율의 약간의 증가가 관찰
생식·발생 독성시험	수행하지 않음						
발암성 시험	재조합 단백질로서 ICH S6(R1)에 따라 수행하지 않음						
국소독성시험	수행하지 않음						
기타독성	수행하지 않음						

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1)

1) 랫드를 대상으로 PEG-Pro-IFNα-2b를 사용한 단회 및 다회 투여 피하주사 예비 독성시험(시험번호7975-100)
- 랫드에서 PEG Pro IFNα-2b 의 단회 및 다회 투여 치료는 병리학적 또는 임상적 증상을 유발하지 않았다. NOEL은 20,000 μg/kg/dose 이다.
- 마우스 및 랫드에서 인간 인터페론의 약리학적 활성은 없다고 알려져 있어 설치류를 대상으로 추가 반복 독성 시험은 수행되지 않았다.

4.2.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

1) 사이노몰거스 원숭이에서 증량 용량범위탐색 시험 및 반복 투여 독성 시험 (#7975-102)
- NOAEL은 2 mg/kg 미만 이었다. 이 시험에서 최대 내약 용량(MTD) 에는 도달하지 못했다.

2) 사이노몰거스 원숭이에서 피하주사 4주 반복독성(#7975-101)
- 모든 투여군에서 PK 파라미터(Cmax, Tmax 및 AUC)의 감소가 투여 제 24일 이후에 관찰되었으며 이는 중화 항체에 의한 것이라 판단된다.

3) 사이노몰거스 원숭이에서 P1101의 독성동태 및 면역원성 평가(#44103-08-300)
- 사이노몰거스 원숭이에 피하 투여 후 전신 노출은 독성 롯트와 임상 롯트를 받은 군에서 대체로 유사하였다.

4.2.3. 유전독성시험

1) Salmonella Escherichia coli 포유류 마이크로솜 역돌연변이분석(# 7975- 104)
- 전체적으로 시험 조건 하에 최대 5000 μg/plate 의 PEG Pro IFNα 2b 를 사용한 처리는 S9 대사 활성화의 존재 또는 부재 시 복귀 돌연변이주 집락의 수를 증가시키지 않았다

2) 중국 햄스터 난소 (C–HO) 세포에 대한 PEG INFα-2b의 영향 시험 번호(7975-105)
- 대사 활성화가 없는 상태에서 단기 또는 장기 분석시 대조군 및 처리군 사이에 염색체 이상의 증가는 나타나지 않았다. 그러나 대사 활성화가 있는 경우에는 795 및 1190 μg/mL 의 높은 농도에서 염색체 이상 비율의 약간의 증가가 관찰되었다 단백질은 CYP450 효소가 아니라 단백질 분해 효소에 의해 대사되기 때문에 대사 활성화의 존재 하에 양성 반응은 위양성 결과를 나타낼 가능성이 있다. ICH S6 (R1) 은 다량의 펩타이드 단백질의 투여가 해석할 수 없는 결과를 나타낼 수 있다고 언급한바 있다. 따라서 전체적으로 대사 활성화의 존재 하에 고농도에서 염색체 이상 발생률에서 관찰된 약간의 증가는 임상적으로 유의하다고 간주되지 않는다.

4.2.4. 생식·발생독성시험

- 제출하지 않음

4.2.5. 발암성시험

- 제출하지 않음

4.2.6. 기타독성시험

- 제출하지 않음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 4주 핵심 독성 시험에서
  - 주된 독성 징후는 체중 감소 적혈구 질량이 감소하는 경향 혈소판 수 감소 수컷에서의 일시적 케톤뇨증 및 주사 부위의 면역 세포 침윤물이었으며, 가역적 특성을 나타냈다.
  - NOAEL 은 6.75 mg/kg 으로 결정되었다.

- 무독성량 6.75 mg/kg 노출도를 인체 용량(450㎍, 체중 70kg 가정시 6.43㎍/kg) 노출도보다 최초 1400배이상 노출이 되었음을 확인할 수 있었다.

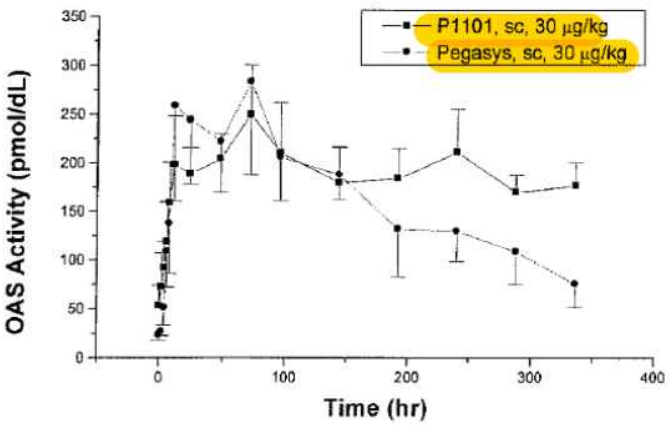
Time point (NOAEL) Sex	Cmax [ng•mL]	MoE[a]	AUC_{0-t} [h•ng/mL][a]	MoE[a]
Day 1 (6.75 mg/kg) Males / Females	82713 / 81030	1701 / 1666	4517087 / 4716740	8175 / 8536
Day 24 (6.75 mg/kg) Males / Females	31296 / 44561	643 / 916	789175 / 2549419	1428 / 4614

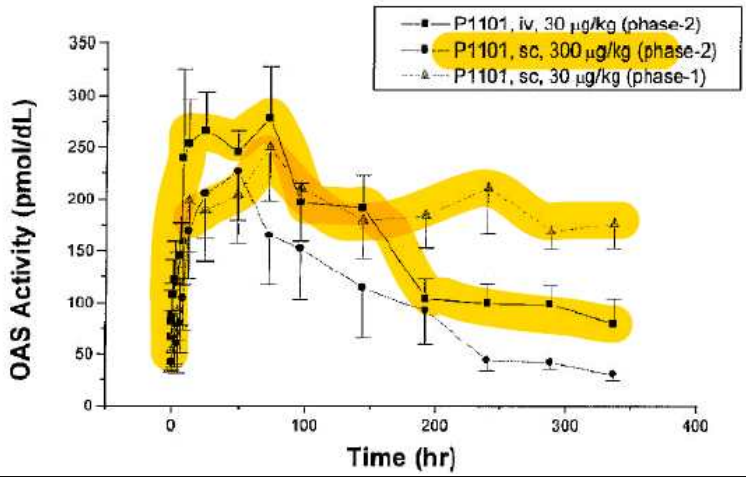
a Multiple of Exposure (MoE) was calculated as ratio of serum PK parameters at NOAEL in the pivotal toxicity study (6.75 mg/kg) and at the clinical dose of 450 µg leading to highest measured exposure in humans (Cmax = 48.64 ng/mL and AUC0-t = 552.57 h • ng/mL).

- 신청한 이 약은 희귀의약품으로 장기독성시험 자료는 4주 반복독성시험으로 갈음한다.
- 생식발생 독성시험 미제출하였으나 희귀의약품으로 자료 제출의 면제가 가능하다.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

시험 항목	시험계	시험성적
44104-08-242	사이노몰구스 원숭이 약동학적 약력학적 평가	시험방법: 수컷 사이노몰구스 원숭이 SC 투여 약력학적 평가: 투여후 2′,5′-올리고아데닐산 합성효소(OAS)의 혈청내 활성 결과 - P1101 또는 페가시스의 투여는 OAS의 혈청활성을 유도했으며 투여 후 72시간에 활성이 관찰됨  300㎍/kg 용량 P1101의 SC 투여는 1상 임상시험에서 30㎍/kg 용량과 비교하여 더 큰 노출에도 불구하고 더 큰 OAS 반응과는 관련이 없었음

5.3. 안전성약리시험 또는 일반약리시험

시험항목	세부항목	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용경로	투여량(mg/kg)/적용농도(mole)	시험결과	GLP 여부	study #
중추신경계	다차원관찰법 (Irwin시험)	마우스(ICR), ♀, 군당 6마리	SC	0, 0.2, 2, 20mg/kg	전반적 행동, 자율신경계 및 운동효과의 변화를 유발하지 않았음	Y	2872/002
호흡기계	동물시험	스프래그 다우리 랫트 군당 6마리	IV	0, 0.1, 1, 10mg/kg	6시간동안 호흡파라미터에 통계적 유의한 변화는 없었음	Y	2872/004
순환기계	in vivo (Telemetry)	사이노몰구스 원숭이	IV	0, 60, 600	600μg/kg 에서 4마리 중 3마리 QT 및 QTc 단축 및 체온 상승 과 함께 심박수 상승을 동반	Y	2872-001
	in vitro (HERG assay)	인간 배아신장 세포		P1101 0.3, 2.5μM 부형제, 양성대조	시험된 초과 농도에서 억제가 50%미만임 0(control) : 0.4±0.2 0.3μM : 10.8±0.6 2.5μM : 49.9±2.9 2.5μM의 농도에서 꼬리 전류 진폭 억제가 관찰 심장기능을 방해할 잠재성이 있음		0700611. DWP 7975-106

- 인간 배아 신장세포에서 hERG 칼슘채널에 PEG INFα-2b가 미치는 영향(시험번호 7975-106)

- 2.5 μM (50 μg/mL)농도에서 정규화된 대조군 전류 진폭과 비교하여 49.9%의 통계적으로 유의한 꼬리 전류 진폭 억제가 관찰되었다. 0.3 및 2.5 μM의 두 가지 농도로부터 칼륨 hERG 전류를 억제하는 반수 최대 억제 농도 (IC50를 계산할 수 없었다. 그러나 시험된 최고 농도 (2.5μM; 50μg/에서 반수 최대 억제에 매우 근접한 49.9% 의 전류 억제를 달성하였다.
- 고찰 : PEGINVERA 임상 시험에서 450μg의 s.c. 투여로 치료 받은 환자에서 48.64 ng/mL의 평균 혈청 Cmax가 측정되었다 참고로 PEGINVERA 시험에서 2 명의 환자가 540 μg의 훨씬 더 높은 용량으로 치료되었지만 이 용량 수준에서 PK 자료는 평가에 사용되지 않았는데 측정된 Cmax 및 전신 노출이 450μg용량에 비해 낮았기 때문이다 450 μg 용량에서 평균 환자 혈청 Cmax는 2.5 μM(50 μg/mL)의 가정된 IC50보다 102.8 배 낮았다.

- 사이노몰거스 원숭이에서 정맥 투여 후 무선 원격 측정을 사용하여 단일 유도 ECG 에 대한 PEG INFα-2b (P1101) 심전도 시험(시험번호 2872- 001)

- P1101 의 투여는 이상 심혈관 효과를 초래하지 않았으나 600μg/kg 에서 4마리 중 3마리 및 60μg/kg에서 4 마리 중 1 마리에서 각각 QT 및 QTc 단축 및 체온 상승 과 함께 심박수 상승을 동반하였다.
- 고찰 : 본 안전성 약리실험에서 심혈관 효과를 보이지 않는 60μg/kg에서의 약물의 노출이 사람에서 13~16배 이상 이루어졌다고 판단된다. 따라서 임상 최대용량에서는 안전역이 확보되었다고 판단된다.

  * 핵심임상시험에서의 약물 노출도

Dose	C_{max} [ng·mL] Males / Females	Multiplicity of Exposure[a] Males / Females
Day 1 (0.675 mg/kg)	6488 / 8093	133 / 166
Day 1 (6.75 mg/kg)	82713 / 81030	1701 / 1666

[a] Calculated as ratio of serum Cmax in the pivotal toxicity study after first dose and at the clinical dose of 450 μg leading to mean the measured Cmax in humans (Cmax = 48.64 ng/mL).

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수 (CTD 4.2.2.2)

- 사이노몰구스 원숭이 대상으로 약동학 약력학 평가(시험번호 44104-08-242)

- 시험방법

  phase 1에서 P1101과 페가수스를 30μg/kg를 각각 피하투여 후 45일 wash out 기간을 둔 다음 phase 2에서는 P1101를 각각 30μg/kg(정맥) 300μg/kg(피하)를 각각 투여하였다.

- 결과

  두 가지 인터페론 모두 30 μg/kg의 피하 투여 후 혈청Cmax, AUCinf, 평균체류시간(MRTlast) 및 소실반감기(t1/2)와 같은 측정된 PK 파라미터에서 20% 미만의 차이를 나타내며 유사한 PK 프로파일을 나타냈다. 332.57 ± 22.94 ng/mL의 P1101의 최대 혈청 농도는 투여 후 33 ± 13.3시간에 도달되었다. 총 혈청노출(AUClast)은 56883.49 ± 333.57 hr·ng/mL로 계산되었다. 시험의 두 번째 파트에서 피하 투여된 30 및 300 μg/kg P1101의 상대 생체 이용률은 80% 및 42%로 결정되었다.

Parameter	Phase-1 Study			Phase-2 Study	
	P1101 (sc)	Pegasys (sc)	P1101/ Pegasys	P1101 (iv)	P1101 (sc)
Dose (μg/kg)	30	30	1.00	30	300
T_{max} (hr)	33 ± 13.3	66 ± 15.1	0.50	2 ± 0.0	54 ± 6.0
C_{max} (ng/mL)	332.57 ± 22.94	344.05 ± 35.57	0.97	1235.95 ± 109.18	3457.36 ± 106.14
$t_{1/2}$ (hr)	66.06 ± 7.90	61.72 ± 8.44	1.07	67.03 ± 13.55	22.22 ± 7.97
AUC_{last} (hr·ng/mL)	56883.49 ± 3333.57	49546.20 ± 2739.67	1.15	65209.31 ± 9619.71	312071.43 ± 42179.89
AUC_{inf} (hr·ng/mL)	60528.28 ± 3779.34	50882.71 ± 2438.23	1.19	75447.13 ± 6647.68	314370.16 ± 41219.54
MRT_{last} (hr)	120.87 ± 1.15	100.76 ± 7.41	1.20	63.40 ± 14.53	63.21 ± 7.95
V_z_F (mL/kg)	47.36 ± 4.77	53.45 ± 9.38	0.89	NA	29.51 ± 8.57
Cl_F (mL/hr/kg)	0.502 ± 0.034	0.594 ± 0.029	0.85	NA	1.020 ± 0.169
V_z (mL/kg)	NA	NA	NA	37.29 ± 4.54	NA
Cl (mL/hr/kg)	NA	NA	NA	0.408 ± 0.036	NA

5.4.2. 분포 (CTD 4.2.2.3)

- 해당사항 없음

5.4.3. 대사 (CTD 4.2.2.4)

- 해당사항 없음

5.4.4. 배설 (CTD 4.2.2.5)

- 해당사항 없음

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 효력시험에 관한 제출 자료로서

- 약리기전에 대한 자료로서, 돌연변이 세포의 세포 자멸사에 대한 감작화 및 정상줄기세포에서 주기 유도를 통해 JAKV617F돌연변이 조혈 줄기세포 증식을 정상세포에 비해 억제함으로서 쥐 질병모델에서 질병의 질병을 지연시킨 결과에 대한 논문을 제출하였다.
- P1101에 대한 인터페론 활성을 확인하고자 사이노몰구스원숭이에서 피하투여한 결과 인터페론에 의해 유도되는 효소인 2′5′-올리고아데닐레이트 합성효소(OAS)의 혈청 활성이 유도됨을 확인하였다.
- 진성적혈구증가증에 대한 질환모델을 통한 P1101의 질병의 억제를 확인하는 것이 적합하나, 희귀의약품으로서 생물학적제제 등의 품목허가 심사규정 제24조 2항에 따라 임상시험자료로 갈음할 수 있다.

- 안전성 약리 결과

- 중추신경계 및 호흡계의 영향을 미치지 않았다.
- 심혈관계 시험결과, hERG 및 사이노몰구스 원숭이에서 고용량군에서 T 및 QTc 단축 및 심박수의 상승을 확인하였다. 두 시험 모두 사람에서의 최대 노출양보다 많은 노출양으로 사람에서의 용량은 안전하다고 판단된다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 유럽 허가완료(TOC 제출)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 1상 1건, 1/2상 1건, 3상 3건

6.3. 생물약제학시험

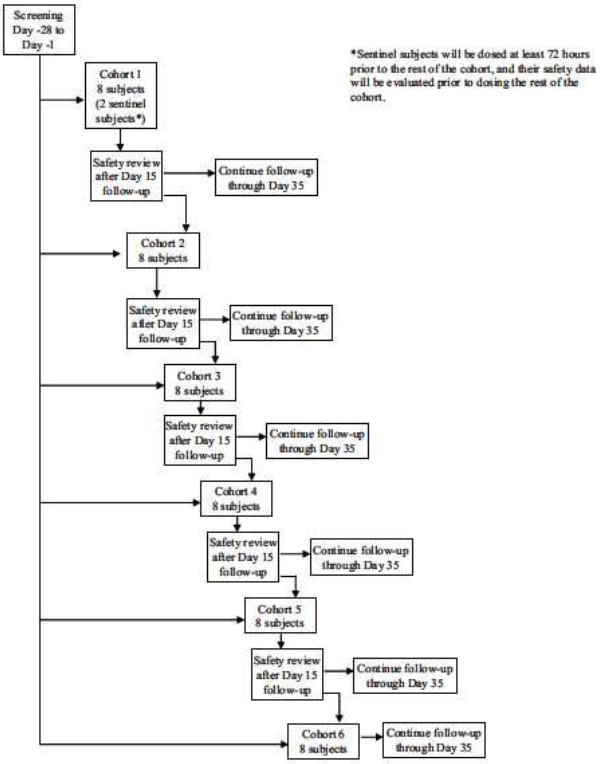
- 미제출

6.4. 임상약리시험

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

[A09-102-P1101] 건강한 성인 남성 시험대상자에서의 PEG P-IFNα-2b(P1101)의 제 1상, 무작위배정 이중 눈가림, 활성대조, 단회 용량 증량시험

- 임상시험 디자인



- 임상시험 목적

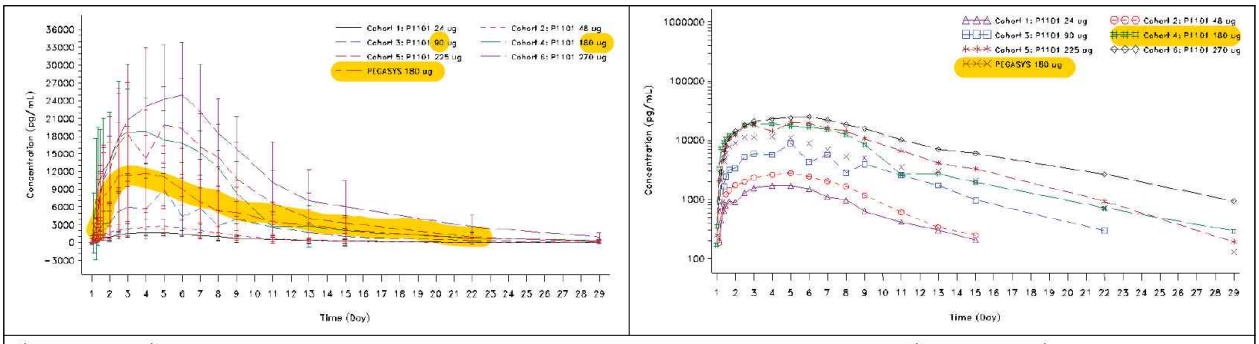
- 일차: 건강한 남성 시험대상자에서 P1101 단회 증량 피하 투여의 안전성과 내약성 및 약동학적 평가
- 이차: P1101 또는 PEGASYS을 투여하는 건강한 시험대상자에서 부작용 발생 평가,
  P1101과 PEGASYS의 약동학적 매개변수 비교,
  생체표지자 2′5′OAS(oligoadenylate synthetase) 및 네오프테린에 P1101이 미치는 영향

- 시험대상자수: 총 48명
- 주요 선정 제외기준: 18~45세의 건강한 남성 시험대상자
- 평가기준

- 약동학: 최대혈청농도(Cmax), 투여후Cmax 관찰시간(Tmax), 시간 0부터 마지막 측정농도까지의 농도-시간 곡선하면적(AUC0-t), 시간 0부터 무한대까지의 농도-시간곡선하면적(AUC), 투여 후 정량 하한을 초과하는 마지막 측정 혈청농도(Ct), 종말 또는 제거속도 상수(/1z [Ke]), 및 종말 또는 제거 반감기($T_{½}$).
- 약력학: 최대 혈청 생체표지자반응(Emax), Emax 관찰시간(Tmax), 시간 0부터 마지막 측정농도까지의 생체표지자 농도-시간곡선하면적(AUC0-t).
- 안전성: 이상반응(AE), 신체검사 결과 기록과 모니터링 및 임상 실험실값, 활력징후, 심전도(ECG) 측정치평가
- 면역원성: 항-P1101 항체농도분석

- 약동학적 결과

- 평균P1101 혈청 농도-시간 곡선을 치료군 사이에 비슷했고, 투여후 약 3-5일에 정점에 도달했으며, 그 후 점차 감소함, 제거 반감기 60-118시간임. PK 매개변수(Cmax, AUC0-t, AUC)은 용량에 따라 증가했음. PEGASYS의 용량수준(180㎍)과 비교시 Cmax, AUC0-t, AUC가 각각 76%, 66%, 82% 증가



-	AOP PEG-IFN (P-1101)						Pegasys®
Parameter	24 μg	48 μg	90 μg	180 μg	225 μg	270 μg	180 μg
C_{max}(ng/ml)	1.78 ± 0.48	2.80 ± 1.23	6.64 ± 4.14	20.7 ± 7.66	21.26 ± 8.23	24.84 ± 8.66	12.95 ± 8.46
t_{max}(hr)	86.74 ± 47.23	91.35 ± 20.28	74.52 ± 42.17	79.22 ± 31.27	88.31 ± 24.77	115.69 ± 31.38	84.25 ± 26.97
$t_{1/2}$(hr)	85.21 ± 62.37	61.35 ± 47.99	78.54 ± 26.64	66.53 ± 48.49	91.68 ± 18.49	118.22 ± 45.74	89.32 ± 45.13
AUC_{0-t} (ng•hr/ml)	272.7 ± 115.1	466.9 ± 230.3	1407.0 ± 1056.8	3772.1 ± 1102.4	4290.3 ± 1982.4	6068.1 ± 1465.2	2343.8 ± 1104.8
AUC (ng•hr/ml)	372.3 ± 118.4	625.2 ± 115.5	1492.4 ± 1084.9	3945.5 ± 1000.8	4820.7 ± 1912.4	6258.0 ± 1540	2706.0 ± 1149.9
$\lambda_{zKe}(hr^{-1})$	0.0115 ± 0.0066	0.0171 ± 0.0112	0.0098 ± 0.0037	0.0162 ± 0.0104	0.0078 ± 0.0016	0.0076 ± 0.0058	0.0123 ± 0.0114

- 결론:

- 해당 임상시험의 PK파라미터가 용량 의존적으로 나타났지만, 추가 분석 결과 관련 파라미터의 기울기 수치가 1보다 크고 그 범위가 1.1890-1.2200사이이므로 선형적으로 용량 비례하지 않은 것으로 확인되었음

Parameter	Slope	95% Confidence Interval
ln (AUC)	1.2200	1.0047 – 1.4353*
ln (AUC_{0-t})	1.3611	1.1117 – 1.6105*
ln (C_{max})	1.1890	0.9890 – 1.3890

- P1101가 용량 비례성이 없는 것은 시험자간의 약동학적 변동성이 높은 것 뿐만 아니라 시험대상자 수가 적은 것을 원인으로 판단함

[PEGINVERA, 2010-018768-18] 진성적혈구증가증 환자를 대상으로 P1101인 PEG-PEG-프롤린-인터페론 알파-2b의 최고 내약 용량을 결정하고 안전성 및 유효성을 평가하는 공개, 전향적, 다기관, 제I/II상 단계적 용량 증량시험

- 임상시험 디자인

- 50μg, 100μg, 150μg, 225μg, 300μg, 360μg, 450μg 및 540μg(2주마다 투여함)

- 임상시험 목적:

- 일차: 최대 내약 용량 확인

- 이차: 진성 적혈구증가증 환자에서 AOP2014의 유효성 및 생체 표지자 조절의 탐색적 분석을 포함하는 표준 안전성과 내약성 평가

- 주요선정기준

- WHO 기준(2018) 또는 진성 적혈구증가증 시험집단(PVSG) 기준에 따른 PV확진 또는 신규 진단되거나 전처치를 받거나 세포감소 치료 중인 경우를 포함하는 JAK-2양성 반응성

- 약동학적 결과

- 분석 가능한 환자 21명 중 19명이 임상 시험용 의약품의 PK 분석포함되었다. 두 명의 환자의 자료는 분석에서 제외되었는데 이는 정량한계–의 아래로 확인되었기 때문이다.

- 평균 Cmax는 2393.3pg/ml(N=3, 50~80μg의 용량)에서 48640pg/ml(N=5, 450μg의 용량)임

- 평균 AUC0-t는 28546.7pg.h/ml(N=3, 50~80μg의 용량)에서 552570pg.h/ml(N=5, 450μg의 용량)임.

- 일일 평균 AUC0-t는 2074.8pg.h/ml(N=3, 50~80μg의 용량)에서 38713.9pg.h/ml(N=5, 450μg의 용량)임.

- 평균 Ct는 1596.7pg/ml(N=3, 50~80μg의 용량)에서 25440pg/ml(N=5, 450μg의 용량)임.
- 평균 λz는 0.088(N=5, 450μg의 용량)에서 0.116(N=2, 360μg의 용량)임.
- 평균 R2은 0.9(N=3, 50~80μg의 용량 과 N=1, 100μg의 용량용량, 그리고 N=5, 450μg의 용량)에서 1.0(N=3, 150μg의 용량 과 N=1, 180μg의 용량 과 N=3, 300μg의 용량–과 N=2, 360μg의 용량, 그리고 N=2, 540μg의 용량)임.
- 평균 AUCextra 는 21384pg.h/ml(N=3, 50~80μg의 용량)에서 291605.5pg.h/ml(N=5, 450μg의 용량)임
- 평균 AUCextra(AUCinf로부터의 %) 는 26.8%(N=2, 360μg의 용량)에서 40.3%(N=3,50~80μg의 용량)임
- 평균 AUC0-∞는 49930.6(N=3, 50~80μg의 용량)에서 844175.5(N=5, 450μg의 용량)임.
- 평균 t1/2는 6일(N=2, 360μg의 용량)에서 10일(N=3, 150μg의 용량)임.

Dose, μg	50–80 (n = 3)	100 (n=1)	150 (n=3, *4)	180 (n=1)	300 (n=3)	360 (n=2)	450 (n=5)	540 (n=2)
C_{max} (pg/ml)	2393.3 (712.1–4074.6)	7320 (-)	10957.5* (9403.4–12511.6)	10000 (-)	35866.7 (–74269.2)	17250 (–64801.6)	48640 (20490.8–76789.2)	33750 (–257936)
t_{max}(days)	6 (-)	4 (-)	4.3* (2.2–6.3)	3 (-)	4 (–13.2)	5 (-)	5.6 (4.9–6.3)	4.5 (–38.2)
C_t*(pg/ml)	1596.7 (656.5–2536.8)	4080 (-)	6475* (3065.5–9884.5)	3950 (-)	16466.7 (6002.8–26930.6)	7680 (–20584)	25440 (9730.5–41149.5)	15905 (–180301)
λ_z	0.093 (–0.203)	0.1009 (-)	0.089 (–0.229)	0.1045 (-)	0.092 (0.006–0.179)	0.116 (0.015–0.218)	0.088 (0.067–0.110)	0.09 (–0.501)
$t_{1/2}$ (days)	8.9 (–24.9)	6.9 (-)	10 (–33.4)	6.6 (-)	8.2 (1.0–15.5)	6 (0.8–11.2)	8.2 (5.8–10.5)	8.1 (–44.8)
AUC_{0-t} (pg.h/ml)	28546.7 (7794.1–49299.2)	82235 (-)	118297.5* (101312.1–135282.9)	97935 (-)	369600 (41942.7–697257.3)	181495 (–609389.6)	552570 (224371.3–880768.7)	334375 (–2849366.4)
AUC_{0-t} (pg.h/ml) per day	2074.8 (735.3–3414.3)	5873.9 (-)	8601.7* (7534.4–9669.0)	6995.4 (-)	27026.2 (3959.5–50092.9)	12963.9 (–43527.8)	38713.9 (14831.2–62596.5)	23883.9 (–203526.2)
AUC_{extra} (pg.h/ml)†	21384 (–75343.1)	40418.5 (-)	96293.4 (–476121.8)	37809 (-)	199471.2 (–541155.6)	66759.8 (–293233.6)	291605.5 (105997.0–477214.1)	203148.2 (–3126220.9)
AUC_{extra} (% from AUC_{inf})†	40.3 (4.5–76.1)	33 (-)	39 (–102.3)	27.9 (-)	35 (–70.1)	26.8 (16.4–37.2)	35.2 (25.7–44.6)	34.4 (–199.7)
$AUC_{0-\infty}$ (pg.h/ml)	49930.6 (2355.3–97506.0)	122653.5 (-)	210358.4 (–515123.4)	135744 (-)	569071.2 (191987.4–946155.0)	248254.8 (–902623.2)	844175.5 (343954.0–1344397.1)	537523.2 (–5975587.4)
R^2	0.9 (0.7–1.1)	0.9 (-)	1 (0.9–1.0)	1 (-)	1 (0.9–1.0)	1 (0.8–1.1)	0.9 (0.8–1.0)	1 (1.0–1.0)

- 면역원성 : P1101을 투여받은 7명의 시험대상자와 페가시스를 투여받은 2명의 시험대상자에서 P1101에 대한 결합 항체가 발생한 반면, P1101를 투여받은 1명의 시험대상자와 페가시스 ®를 투여받은 1 명의 시험대상자에서만 투여 후 P1040 에 대한 결합 항체가 발생하였다. 중화 항체는 상기 결합 항체에 양성인 시험대상자에서 평가되었다 . 모두 <1,000 INU/mL 또는 검출 한계 미만인 것으로 확인되었다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 미제출

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 미제출

6.4.4. 집단 약동학시험

- 미제출

6.4.5. 약력학시험(PD)

[A09-102-P1101] 건강한 성인 남성 시험대상자에서의 PEG P-IFNα-2b(P1101)의 제 1상, 무작위배정 이중 눈가림, 활성대조, 단회 용량 증량시험

- 평가지표

- 약력학: 최대 혈청 생체표지자반응(Emax), Emax 관찰시간(Tmax)

- 약력학적 결과

- 시험대상자 간의 약력학적 변동성이 높아 용량 비례성에 대한 검정은 하지 않았으나 PD파라미터와 용량관계는 선형적이였음

2'5'OAS(oligoadenylate synthetase)

Cohort	E_{max} (pmol/dL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-t} (hr•pmol/dL)
P1101 24 μg			
Mean	268.96	176.55	51970.20
SD	125.53	111.20	24941.69
P1101 48 μg			
Mean	265.71	172.12	89551.93
SD	96.83	88.04	45278.60
P1101 90 μg			
Mean	487.53	160.25	117122.43
SD	194.42	89.26	73454.66
P1101 180 μg			
Mean	430.81	212.17	122506.23
SD	210.51	160.34	49366.42
P1101 225 μg			
Mean	360.69	222.36	106759.12
SD	135.25	127.79	55985.89
P1101 270 μg			
Mean	567.94	163.94	175232.64
SD	378.40	95.35	107137.60
PEGASYS® 180 μg			
Mean	541.02	122.13	119272.22
SD	580.47	67.28	43689.39

Note: N=6 for P1101, and N=12 for PEGASYS®

네오프테린

Cohort	E_{max} (nmol/L)	T_{max} (hr)	AUC_{0-t} (hr•nmol/L)
P1101 24 μg			
Mean	14.65	104.16	1624.00
SD	4.25	115.24	420.22
P1101 48 μg			
Mean	17.87	60.10	2423.99
SD	7.11	20.22	1436.60
P1101 90 μg			
Mean	14.03	72.08	1213.38
SD	1.53	48.14	970.01
P1101 180 μg			
Mean	18.14	48.12	2223.84
SD	5.33	0.10	1087.08
P1101 225 μg			
Mean	20.47	60.08	2782.83
SD	3.51	20.25	407.16
P1101 270 μg			
Mean	18.69	52.00	3327.89
SD	6.46	9.80	1391.66
PEGASYS® 180 μg			
Mean	21.21	50.54	2452.83
SD	4.85	6.92	1482.42

Note: N=6 for P1101, and N=12 for PEGASYS®

[PEGINVERA, 2010-018768-18] 진성적혈구증가증 환자를 대상으로 P1101인 PEG-PEG-프롤린-인터페론 알파-2b의 최고 내약 용량을 결정하고 안전성 및 유효성을 평가하는 공개, 전향적, 다기관, 제I/II상 단계적 용량 증량시험

- 약력학적 결과

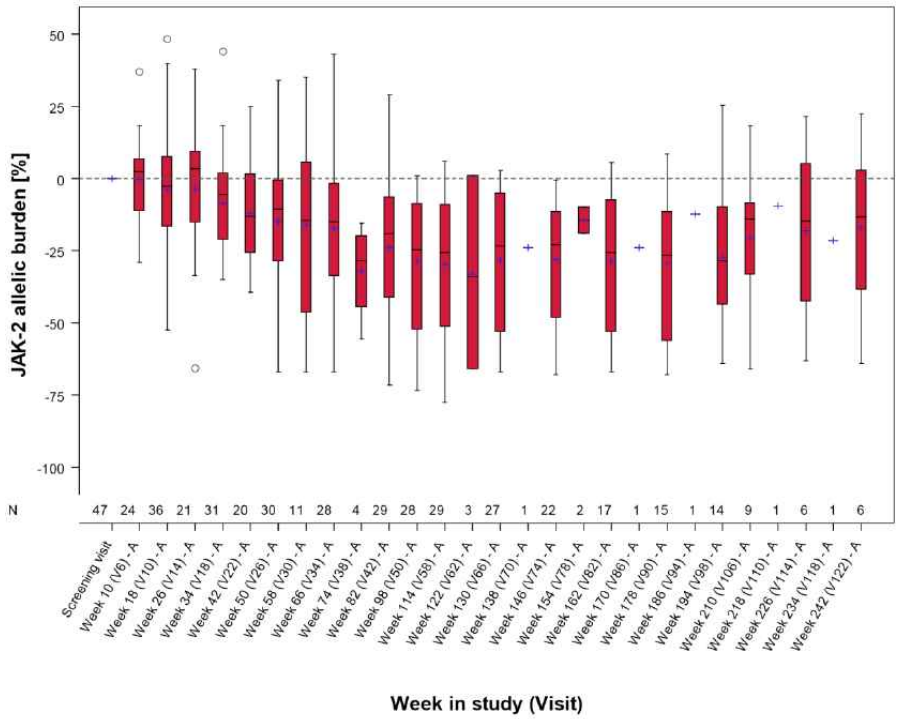
- OAS 및 네오프테린 : OAS2에 대해 정량 할 수 있는 농도는 혈액 검체 44례 중 오직 11례[25.0%]이었다. OAS3에 대해 정량 할 수 있는 농도는 확인되지 않았다. 네오프테린 또는 OAS1의 농도와 시험용 의약품 의 용량 간 관계에 대해 경향성이 없었고 축적 효과에 대한 경향성도 없었다.

- JAK2 : JAK2 (환자 10명 이상 에서 수집됨는 본 시험 시작시(스크리닝 방문)부터 162주까지 수집되었다. 절대 수준의 중앙값 은 6.5%(제146주)에서 38.5%(제10주)이었다. 베이스라인(중앙값은 42%, 스크리닝 방문) 대비 중앙값 차이는 −28.5%(제74주)에서 3.5%(제26주)이었다. JAK2의 값은 10주째, 18주째, 그리고 26주째를 제외

하고 평가 대상이었던 모든 시점에서 통계적으로 유의하게 베이스라인 이하였다($p<0.05$). 따라서 로페그인터페론 알파 2b에 따른 치료로 인해 돌연변이 JAK2 대립 유전자성 부담이 유의하게 감소하였다

HU로 이전에 치료받은 환자에 대해 하위군으로 분석하였고 JAK2의 중앙값은 18.5%(제114주)에서 38.5%(제10주)이었다. 베이스라인베이스라인(중앙값은 43.75%, 스크리닝 방문) 대비 중앙값 차이는 −28.75%(제114주)에서 5.17%(제제10주)이었다

HU로 치료받은 적이 없는 환자에 대해 하위군으로 분석하였고 JAK2의 중앙값은 6.5%(제146주)에서 37.0%(제10주주)이었다. 베이스라인(중앙값은 41%, 스크리닝 방문) 대비 중앙값 차이는 −28.0%(제98주)에서 −3.0%(제10주)이었다.



[PROUD-PV Study, 2012-005259-18] PV_진단을 받은 환자들을 대상으로 AOP2014와 히드록시우레아(HU)의 안전성 및 유효성을 평가하는 무작위, 공개, 다기관, 평행설계군, 비교 3상 임상시험

- 임상시험 디자인

- 최장 12개월 동안 2주마다 100μg의 용량으로 시작하는 로페그인터페론 알파 2b, 또는
- 최장 12개월 간 치료 하는 동안 매일 500mg의 용량으로 시작하는 HU.

- 약력학적 결과

- JAK2 : 치료 26주째에 JAK2 대립 유전자성 부담과 관련하여 통계적으로 유의한($p=0.0045$) 차이가 관찰되었다(로페그인터페론 알파 2b 또는 HU 치료군에서 각각 34.6% 및 27.4%). 그러나 해당 차이는 EOT시에 로페그인터페론 알파 2b 또는 HU로 치료받은 환자에서 30.7% 및 25.9%를 나타내며 더 이상 통계적으로 유의하지 않았다.
- 분자적 반응 : 환자반응률에 기반 하여 분자적 반응에서 유사한 결과가 확인되었다. 치료한 지 26주 시점에서 분자적 반응을 보인 환자의 백분율은 통계적으로 유의한($p=0.0018$) 차이가 관찰되었다(로페그인터페론 알파 2b 또는 HU 치료군에서 각각 24.1% 및 43.0%). 그러나 이러한 차이는 EOT 시에 로페그인터페론 알파 2b 또는 HU로 치료받은 환자 중 반응자가 34.2% 및 42.3%로 통계적으로 유의하지 않았다. (부분) 분자적 반응은 로페그인터페론 알파 2b군에서 26주 째 와 52주 째 사이에 증가하였던 반면(24.1%에서 34.2%로로), HU의 경우 해당 반응률은 차이가 없었다(43.0% 및 42.3%).

6.5. 유효성 및 안전성

- 임상 1상 1건, 1/2상 1건, 치료적 확증을 위한 핵심 3상 1건, 기타임상 2건을 제출하였음

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

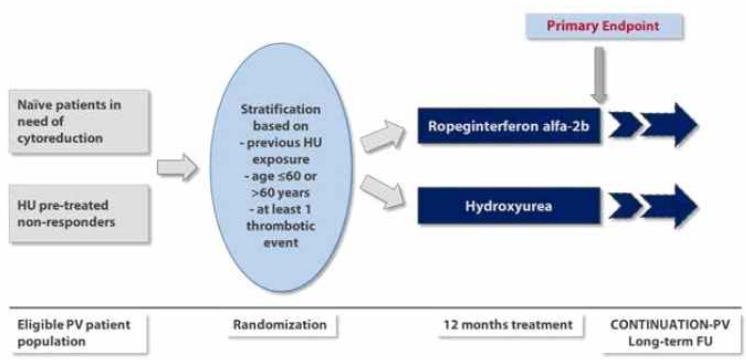
임상시험 (번호)	대상환자군 및 디자인	투여용량	평가항목	결과
PROUD-PV Study(3상)	진성적혈구 증가증 진단을 받은 환자들을 대상으로 AOP2014와 히드록시우레아(HU)의 안전성 및 유효성을 평가하는 무작위, 공개, 다기관, 평행설계군, 비교 3상 임상시험	시험약: 100㎍씩 2주간격으로 12개월 대조군: HU 매일 500mg 투여 12개월까지	시험약과 대조약간의 혈액학적 반응률 비교	시험군 21.3%(26명/122명), 대조군 27.6%(34명/123명)로 반응률의 차이 -6.3(95% CI: -17.5 ~ 5.0, p=0.24)으로 비열등성 입증에 실패함
CONTINUATION-PV(3상)	ROUD-PV Study의 후속으로 PROUD-PV Study을 완료한 환자를 대상으로 AOP2014와 PV의 BAT(Best Available Treatment)의 장기간(36개월) 안전성 및 유효성을 평가한 다기관, 공개 3b상 임상시험	시험약: 2주 또는 4주마다 주사하는 100~500μg의 용량 대조군: 최적의 지지요법 *대부분 HU 투여	시험약과 대조약간의 혈액학적 반응률 비교	혈액학적 반응률 - 24개월 시점: 시험군 37.4%, 34.3% - 36개월 시점: 시험군 42.2%, 대조군 30.43%
PEN-PV(2014-001356-31) 3상	진성 절혈구 증가증 환자 치료용으로 개발된 프리필드 펜을 이용한 AOP2014 자가투여를 평가하는 공개, 단일군, 제3상 시험	시험약: 2주 또는 4주마다 주사하는 100~500μg의 용량	자가투여의 용이성 평가	- 첫 방문시점의 완전 성공 환자는 80.6% - 방문 2시점의 성공률 91.7%였음 - 방문 7의 성공률은 100% 도달하였음
PEGINVERA(1상)	진성적혈구증가증 환자를 대상으로 P1101인 PEG-PEG-프롤린-인터페론 알파-2b의 최고 내약 용량을 결정하고 안전성 및 유효성을 평가하는 공개, 전향적, 다기관, 제I/II상 단계적 용량 증량시험	시험약: 50μg, 100μg, 150μg, 225μg, 300μg, 360μg, 450μg 및 540μg (2주마다 투여함)	MTD 결정 약동학, 안전성 평가	- 농도 의존적으로 노출이 증가하는 양상을 보였으며, 최고 농도는 3-5일에 도달하였음. 반감기 60-118시간이었음 - 540μg까지 내약성을 보였음

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[PROUD-PV Study] 진성적혈구 증가증 진단을 받은 환자들을 대상으로 AOP2014와 히드록시우레아(HU)의 안전성 및 유효성을 평가하는 무작위, 공개, 다기관, 평행설계군, 비교 3상 임상시험

- 임상시험 디자인

- 투여용량: AOP 100㎍씩 2주 간격으로 12개월까지 투여, HU 매일 500mg 투여 12개월까지



층화배정: HU에 경험, 연령(60세기준), 혈정에 대한 경험유무

- 임상시험 목적

- 일차: AOP2014와 HU의 질병 반응률 비교를 통한 비열등성 평가

- 이차: AOP2014와 HU의 안전성, JAK2변이율 등 광범위한 비교

• 평가지표

- 일차평가변수: AOP2014와 HU의 비열등성 비교를 위한 혈액학적 반응률

  * 혈액학적 반응률의 정의

    a. 사혈법을 받지 않고 HCT<45 % (가장 최근의 사혈법 이후 최소 3개월)

    b. 혈소판<400×10^9 /L

    c. 백혈구<10×10^9 /L

    d. 비장크기가 남성의 경우 ≤13 cm, 여성의 경우 ≤12 cm임

- 이차 평가변수

  ① 12개월째의 반응자, 즉 다음과 같은 기준이 충족되었음: 9개월째의 방문 내지 12개월째의 방문 사이에 사혈법을 받지 않고 Hct가 45% 미만임, 혈소판이 400×10^9/L 미만임, 백혈구가 10×10^9/L 미만임, 정상적인 비장 크기, 그리고 혈중 파라미터로 측정한 9개월째의 반응자("혈액학적 반응자"), 즉 다음과 같은 기준이 충족되었음: 지난 3개월 동안(즉 시험 일정에 따른 6~9개월째의 방문)에서 사혈법을 받지 않고 Hct가 45% 미만임, 혈소판이 400×10^9/L 미만임, 백혈구가 10×10^9/L 미만임.

  ② 상기 파라미터(비장 크기 기준이 포함되거나 포함되지 않음)를 기반으로 한 앞선 시점에서의 질환 반응률

  ③ 첫 질환 반응까지의 시간

  ④ 질환 반응 지속 기간

  ⑤ 그 밖의 평가변수; 삶의 질(EQ-5D) 등

• 주요선정제외기준

- 선정기준

  a. 60세 초과환자

  b. 출혈과 간문맥색전증 및 버드-키아리 증후군과 같은 복부의 혈전증을 제외한 PV로 야기된 심혈관계 질환자

  c. 사혈에 대한 내성이 좋지 않거나 환자에 상당히 유해한 영향을 미치며(Hct를 45%미만으로 유지하려는 사혈을 사용할 수 없는 사혈/시술 관련 AE로 정해짐) 사혈을 자주 필요로함(3개월 이내 사혈이 1회를 넘는 동시에 이러한 사혈이 각각 45%가 넘는 Hct수준을 낮추기 위해 행해졌거나 사혈 1회를 통해 사혈 이후 다음 3개월동인 45%미만으로 Hct수준을 낮추지 못했던 경우)

  d. 진행성 비장 비대증이 있는 환자

  e. 혈소판 증가환자

  f. 백혈구 증가 환자

  g. HU치료를 받지 않은 환자, HU치료를 받았으나 다음 기준에 적합

  : HU에 대한 무반응자, HU의 치료기간이 3년 미만인 경우, modified Barosi et al,2009 criteria.의 기준에 저항이 있거나 불응한다는 기록이 없는 경우

- 선정기준

  a. 전신적 cytoreduction 치료를 받지 않은 환자(HU인 3년 미만은 제외됨)

• 통계적 검토

- 12개월째의 전분적인 반응자율을 대상으로 한 예상 치료 효과는 최소 25%로 가정하였다. HU로 치료받은 환자(대조군)에서 추정되는 반응자율은 15%였고, 로페그인터페론 알파-2b로 치료받은 환자(치료군)에서는 40%였다. 탈락은 20%로 가정하였다.

• 유효성 결과

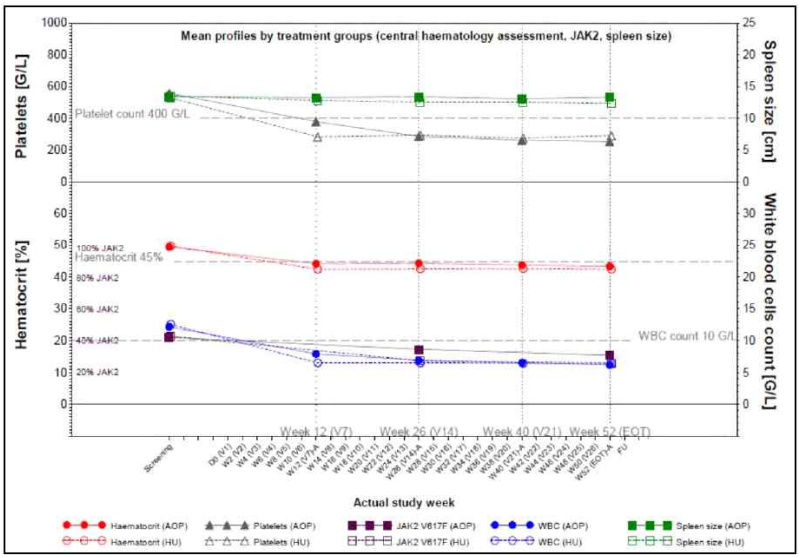
1) 일차평가변수 결과

- PROUD-PV Study에서 치료한 지 12개월째의 질환 반응은 반응자율의 차이가 -6.6(95% CI: -17.2 ~ -4.1, p=0.22)으로 나타나며 AOP2014의 경우 21.3%(26명/122명) 및 HU의 경우 27.6%(34명/123명)였고(FAS), 반응자율의 차이가 -6.3(95% CI: -17.5 ~ 5.0, p=0.24)으로 나타나며 AOP2014의 경우 22.6%(26명/115명) 및 HU의 경우 29.0%(33명/114명)였다(PPS). 해당 결과에 따르면 제12개월에서 HU 대비 AOP2014의 비열등성은 나타나지 않았다(비열등성 한계: -10.5%, p>0.05).

		ropeginterferon alfa-2b		Hydroxyurea			
Analysis set	Disease response	N (%)	Ndisc* (%)	N (%)	Ndisc* (%)	95% CI of difference in responder's percentages**	p-value***
FAS		N/Nmiss = 122/5		N/Nmiss = 123/4			
	Non-responder	96 (78.69%)	21 (17.21%)	89 (72.36%)	16 (13.01%)		
	Responder	**26 (21.31%)**		**34 (27.64%)**		**-6.57 (-17.23 to 4.09)**	**0.2233**
PPS		N/Nmiss = 115/0		N/Nmiss = 114/0			
	Non-responder	89 (77.39%)	16 (13.91%)	81 (71.05%)	10 (8.77%)		
	Responder	**26 (22.61%)**		**33 (28.95%)**		**-6.28 (-17.49 to 4.92)**	**0.2353**

FAS: Full analysis set; PPS: per protocol set; Nmiss means that data has not been recorded at time of data snapshot.
*Ndisc: Number of patients with premature discontinuation. **ropeginterferon alfa-2b-versus HU treated patients.
***Wald test for testing of non-inferiority ropeginterferon alfa-2b versus HU. According to definition of the

* 항목별 반응



- 사혈을 받지 않고 헤마토크릿 <45%인 경우

Criterion	Disease response	----------AOP2014---------- N (%)	Ndisc* (%)	----------HU---------- N (%)	Ndisc* (%)	95% CI of difference in responder's percentages (AOP-HU)	p-value
Haematocrit < 45% without phlebotomy		N/Nmiss = 124/3		N/Nmiss = 127/0			
	Non-responder	68 (54.84%)	21 (16.94%)	57 (44.88%)	16 (12.60%)		
	Responder	56 (45.16%)		70 (55.12%)		-10.45 (-22.89 to 1.99)	0.0968

- 혈소판<400×10^9 /L

Criterion	Disease response	----------AOP2014---------- N (%)	Ndisc* (%)	----------HU---------- N (%)	Ndisc* (%)	95% CI of difference in responder's percentages (AOP-HU)	p-value
Platelets <400 x 10^9/L		N/Nmiss = 123/4		N/Nmiss = 124/3			
	Non-responder	31 (25.20%)	21 (17.07%)	33 (26.61%)	16 (12.90%)		
	Responder	92 (74.80%)		91 (73.39%)		1.26 (-9.65 to 12.16)	0.8213

- 백혈구<10×10^9 /L

Criterion	Disease response	----------AOP2014---------- N (%)	Ndisc* (%)	----------HU---------- N (%)	Ndisc* (%)	95% CI of difference in responder's percentages (AOP-HU)	p-value
Leukocytes < 10 x 10^9/L		N/Nmiss = 124/3		N/Nmiss = 126/1			
	Non-responder	27 (21.77%)	21 (16.94%)	25 (19.84%)	16 (12.70%)		
	Responder	97 (78.23%)		101 (80.16%)		-1.99 (-12.25 to 8.26)	0.6982

- 비장크기가 남성의 경우 ≤13 cm, 여성의 경우 ≤12 cm임

Criterion	Disease response	----------AOP2014---------- N (%)	Ndisc* (%)	----------HU---------- N (%)	Ndisc* (%)	95% CI of difference in responder's percentages (AOP-HU)	p-value
Normal spleen size		N/Nmiss = 122/5		N/Nmiss = 123/4			
	Non-responder	78 (63.93%)	21 (17.21%)	63 (51.22%)	16 (13.01%)		
	Responder	44 (36.07%)		60 (48.78%)		-12.75 (-24.88 to -0.62)	0.0443

2) 이차평가변수 결과

① 혈액학적 완전 반응률

- 치료한 지 12개월째의 혈액학적 반응은 반응자율의 차이가 -3.0(95% CI: -15.6 내지 -9.5, p=0.0028)으로 나타나며 AOP2014의 경우 43.1%(53명/123명) 및 HU의 경우 45.6%(57명/125명)였고(FAS), 반응자율의 차이가 -2.6(95% CI: -15.8 내지 10.5, p=0.0036)으로 나타나며 AOP2014의 경우 44.3%(50명/113명) 및 HU의 경우 46.0%(53명/114명)였다(PPS). 해당 결과에 따르면 두 분석대상군 모두에서 제12개월에 HU 대비 AOP2014의 비열등성이 확인되었다(비열등성 한계: -20.0%, p<0.01).
- 26주 시점의 반응률에서 차이를 보이는 이유는 로페그인터페론의 경우 용량 결정을 위한 적정기간이 있으며 최대 용량 평탄구간(maximal dose plateau)에 도달하는데 시간이 길게 필요하여 반응기간까지의 도달사긴이 필요하기 때문이다.

Analysis set	Disease response	ropeginterferon alfa-2b N (%)	Ndisc* (%)	HU N (%)	Ndisc* (%)	95% CI of difference in responder's percentages**	p-value***
FAS		N/Nmiss=123/4		N/Nmiss=125/2			
	Non-responder	70 (56.91%)	21 (17.07%)	68 (54.40%)	16 (12.80%)		
	Responder	53 (43.09%)		57 (45.60%)		-3.02 (-15.55 to 9.52)	0.0028
PPS		N/Nmiss=113/2		N/Nmiss=114/0			
	Non-responder	63 (55.75%)	16 (14.16%)	61 (53.51%)	10 (8.77%)		
	Responder	50 (44.25%)		53 (46.49%)		-2.63 (-15.76 to 10.49)	0.0036

* 혈액학적 완전 반응 환자(비장기준을 제외) FAS군

Visit	Disease response	ropeginterferon alfa 2-b N (%)	Ndisc* (%)	HU N (%)	Ndisc* (%)	95% CI of difference in responder's percentages (AOP-HU)	p-value
Week 12 (V7)-A		N/Nmiss = 116/11		N/Nmiss = 111/16			
	Non-Responder	103 (88.79%)	2(1.72%)	94 (84.68%)	5 (4.50%)		
	Responder	**13 (11.21%)**		**17 (15.32%**		**-3.97 (-12.72/4.78)**	**0.3718**
Week 26 (V14)-A		N/Nmiss =122/5		N/Nmiss =119/8			
	Non-Responder	84 (68.85%)	9 (7.38%))	67(56.30%)	11 (9.24%)		
	Responder	**38 (31.15%)**		**52 (43.70%)**		**-13.28 (25.25/1.31)**	**0.0333**
Week 40 (V21)-A		N/Nmiss =122/5		N/Nmiss =118/9			
	Non-Responder	79 (64.75%)	16 (13.11%)	73 (61.86%)	13 (11.02%)		
	Responder	**43 (35.25%)**		**45 (38.14%)**		**-2.85 (-15.29/9.6)**	**0.6496**
Week 52 (EOT)-A		N/Nmiss =123/4		N/Nmiss =125/2			
	Non-Responder	70 (56.91%)	21 (17.07%)	68 (54.40%)	16 (12.80%)		
	Responder	**53 (43.09%)**		**57 (45.60%)**		**-3.02 (-15.55/9.5)**	**0.6320**

② 혈액학적 파라미터

- 적혈구용적률(Hct) : 베이스라인(스크리닝)의 평균 적혈구용적률 수치는 AOP2014와 HU 치료군 간에 49.5%(±5.43)와 49.8%(±5.49) 및 49.6%와 49.5%의 중앙치를 보이며 동등했다. 각 치료군간 12주, 26주 및 40주째에서 적혈구용적률 수치에 있어 유의한 차이가 있었지만, 이러한 차이는 EOT(12개월째) 시에 AOP2014및 HU 치료군에서 각각 43.4%(±4.11)와 42.5%(±4.36) 및 44.0%와 42.8%의 중앙치를 보이며 명백

히 차이를 보이지는 않았다. 12개월째 적혈구용적률의 베이스라인 대비 평균 변화는 AOP2014와 HU 군에서 각각 -6.4%(±5.86) 및 -7.6%(±7.22)였다.

적혈구용적률에 대한 반응률(FAS, 사혈법을 받지 않고 45% 이하임)은 26주째에 HU 군(반응률: 53.8%)에서 AOP2014(반응률: 36.6%)와 비교했을 때 더 분명하다. 그러나 이렇게 반응률에 있어 관찰된 차이는 EOT 시에 AOP2014군에서 45.2%(56명/124명) 및 HU군에서 55.1%(70명/127명)로 확인되었다.

- 혈소판 : 베이스라인(스크리닝)의 평균 혈소판 수치는 AOP2014와 HU 군간에 각각 556.7×10^9/L(±256.96)와 528.3×10^9/L(±236.43) 및 507×10^9/L와 467×10^9/L의 중앙치를 보이며 동등했다. 12주째에서 혈소판 수치에 있어 유의한 차이가 있었지만, EOT 시에 AOP2014와 HU 군에서 각각 253.8×10^9/L(±123.40)와 291.3×10^9/L(±129.92) 및 220×10^9/L와 262×10^9/L의 중앙치를 보이며 분명한 차이를 보이지 않았다. EOT 시에 혈소판의 베이스라인 대비 평균 변화는 AOP2014군 및 HU군에서 각각 -311.0×10^9/L(±235.16) 와 -240.7×10^9/L(±251.07)이었다.

  EOT(52주째) 시의 혈소판 반응률(FAS)은 AOP2014군에서 74.8%(92명/123명) 및 HU군에서 73.4%(91명/124명)이었다.

  12주째의 반응 차이(AOP2014: 60%, HU: 75.3%)는 26주째(AOP2014: 75.7%, HU: 75.9%)로, HU군과 비교 시 분명한 차이를 보이지 않았다.

- 백혈구 : 베이스라인(스크리닝) 시의 평균 백혈구 수치는 AOP2014군과 HU군 간에 각각 12.2×10^9/L(±5.30)와 12.6×10^9/L(±5.18) 및 10.9×10^9/L의 중앙치를 보이며 동등하였다. 12주째에서 백혈구 수치에 있어 유의한 차이가 있었지만, 이러한 차이는 EOT 시에 AOP2014군과 HU군에서 각각 6.16×109/L(±3.32)와 6.34×10^9/L(±2.53) 로 확인되었고 중앙치는 5.5×10^9/L와 5.7×10^9/L로 차이가 분명하지 않았다. EOT 시에 백혈구의 베이스라인 대비 평균 변화는 AOP2014군과 HU군에서 각각 -6.3×10^9/L(±5.26)과 -6.4×10^9/L(±5.56)이었다.

  백혈구에 대한 반응률(FAS)은 AOP2014와 HU 간에 12주째부터 EOT까지 계속 동등하였다(AOP2014: 78.2 %, HU: 80.2 %).

- 베이스라인 시의 비장 크기 : 비장 크기는 세로 지름(cm)을 측정하여 영상으로 해당 시험에 있어 중앙에서 평가하였다. 정상적인 비장 크기는 (임상시험 계획서에 따라) 여성의 경우 12cm 이하 및 남성의 경우 13cm 이하로 정해졌다.

  이러한 기준에 따라 베이스라인(스크리닝) 시에 두 군에서 46.5 %에서 비장 크기가 정상이었다(FAS). 중앙값 비장 크기는 AOP2014와 HU 군 간에 각각 13.1cm와 13.0cm로 동등했고 비장의 길이가 매우 다양했다(범위: 7~25cm).

  그러나 두 군 모두에서 베이스라인 시에 비장이 정상인 환자와 비장이 경도 또는 중등도로 비대(12cm 초과 또는 13cm 초과 내지 17cm)한 환자의 비율은 여성의 경우 90 % 이상이었고, 남성의 경우 85 % 이상이었다.

- EOT 시의 비장 크기 : 치료 종료(EOT) 시에 비장이 정상인 환자 또는 비장이 경도 또는 중등도로 비대한 환자의 수는 해당 치료군 간에 동등하였다(AOP2014: 93 %, HU: 96 %).

- 베이스라인부터 EOT까지의 비장 크기 변화 : 대부분의 환자는 비장 크기 분류(정상적인 비장 크기 또는 비대한 비장)가 바뀌지 않았다(AOP2014: 85.1 %, HU: 84.1 %).

Screening → EOT	AOP2014		HU	
	n	Mean (±SD)	n	Mean (±SD)
Enlarged spleen → enlarged spleen	50	-0.3 (±1.63)	44	-1.6 (±1.71)
Enlarged spleen → normal spleen size	8	-1.4 (±0.74)	14	-1.9 (±0.81)
Normal spleen size → enlarged spleen	7	1.3 (±0.89)	3	1.0 (±0.50)
Normal spleen size → normal spleen size	36	-0.2 (±1.02)	46	-0.7 (±0.82)

③첫 질환 반응 시간

- 첫 질환 반응 시간은 치료 시작부터 첫 반응까지의 시간으로 정의하였다. AOP2014군 중 25 %에서 첫 질환 반응은 140일(4.5개월가량)이었고 HU군 중 25 %는 98일(3.2개월가량) 후에 첫 질환 반응이 확인되었다. AOP2014군 중 50 %에서 첫 질환 반응은 362일(약 11.7개월)이었고 HU군 중 50 %는 181일(6개월 가량)로 확인되었다.

해당 분석에서 정상인 비장 크기를 제외하고 첫 질환 반응까지의 시간은 AOP2014군의 25 %에서 97일, HU군의 25 %에서 84일이었고, 각 군의 50 %에서 AOP2014군은 165일, HU군은 112일이었다.

④질환 반응 지속 기간

- 질환 반응 지속 기간은 질환 반응 시점에서 해당 기준을 더 이상 만족시키지 않은 시간으로 정의하였다. 결과, AOP2014군은 266일, HU군은 167일이었다

⑤삶의 질(EQ-5D)

- EOT에서 EQ-5D-3L의 VAS결과는 베이스라인 대비 변화에서 두 군간 차이가 없었다. (AOP2014: 1.3(±12.56), HU: 1.8(±13.09)). 총 점수에서는 AOP2014군이 0.2(±1.08), HU군에서 0.1(±1.17)로 군간 차이는 없었다.

• 안전성 결과

1) 약물의 노출기간

- 총 254 명의 환자가 로페그인터페론 알파 2b 또는 HU 를 적어도 1 회 투여받았다 .
- EOT 12 개월 에 로페그인터페론 알파 2b의 평균 용량은 382 μg(±141)이며, 용량 중앙값은(유지 단계 동안) 2 주마다 투여된 450μg이었다. 12 개월에 HU의 평균 용량은 1,234 mg(±620)이며, 용량 중앙값은 유지 단계 동안) 매일 투여된 1,250 mg이었다.

Duration of treatment period [weeks]:	ropeginterferon alfa-2b	HU	All patients
N	127	127	254
Median (Q1; Q3)	52.1 (51.9; 52.1)	52.0 (51.9; 52.1)	52.0 (51.9; 52.1)
Mean (±SD)	48.1 (±10.71)	48.1 (±11.85)	48.1 (±11.26)
Min / Max	4 / 57	2 / 55	2 / 57

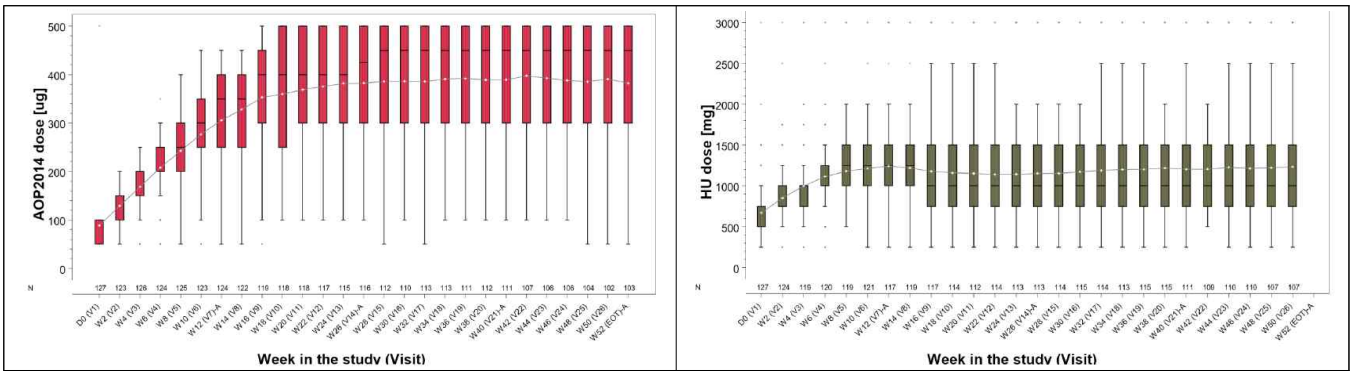
- 로페그인터페론 알파 2b 군에서 47 명의 환자는 이전에 HU 로 치료를 받았으며, 로페그인터페론 알파 2b 군에서 42 명의 환자는 시험 참여 시점에 계속 HU를 투여중이었다 . 로페그인터페론 알파 2b 군에서 HU 를 투여 중인 환자의 수는 시간이 경과함에 따라, 즉, 0일 방문1) 과 12 주 방문7) 사이에 감소하였다. 14주 방문8)를 기준으로 , 로페그인터페론 알파 2b 군에서 HU 를 동시에 투여 하는 환자는 없었다
- 로페그인터페론 알파 2b 치료 환자(FAS)의 경우 28 주에 최대 용량 고평부(중앙값 450 μg, 용량 수준 9)에 해당에 도달하였다. 이는 이미 8 주에 최대 용량 고평부(중앙값 1250 mg, 용량 수준 5에 해당) 수준을 투여받은, HU 치료 환자(FAS)와는 차이가 있었다. 로페그인터페론 알파2b의 전체 고평부 용량에 도달한 시점인 28주에 환자의 용량 수준은 0.9%(용량 수준 1)에서 40.2%(용량수준 10)였다.

표 2.7.4-14. 용량 수준별 28주에 환자 수

ropeginterferon alfa-2b dose level	Dose in μg	Number of patients (%)
1	50 μg	1 (0.89%)
2	100 μg	4 (3.57%)
3	150 μg	7 (6.25%)
4	200 μg	3 (2.68%)
5	250 μg	9 (8.04%)
6	300 μg	9 (8.04%)
7	350 μg	11 (9.82%)
8	400 μg	11 (9.82%)
9	450 μg	12 (0.71%)
10	500 μg	45 (40.18%)

* 12 주에 , 이러한 차이는 여전히 명백하였으며 , 로페그인터페론 알파 2b 치료환자의 27.2% 가 반응 달성으로 인 해 시험약 용량에 변화가 없었다 (vs. HU치료 환자 의 42.6%). 로페그인터페론 알파 2b 군 환자의 총 59.2% 가 시험약 용량을 증량하였으며 (vs. HU 치료 환자 의 18%), 이는 로페그인터페론 알파 2b 치료군에서 12 주에 유효 용량 에 도달 하지 못한 환자의 비율이 더 높음을 알수 있다.

2) 용량조절



- 가장 효과적인 용량은 HU 치료 환자 에서 더 빨리 달성되었으나, 시험약과 관련이 있는 것으로 의심되는 즉, 시험약이 독성을 나타냄) 이상반응으로 인한 용량 감량은 로페그인터페론 알파 2b 치료 환자와 비교 했을 때 이들 환자에서 2배 더 높았다. 시험약과 관련이 있는 것으로 의심되는 AE 로 인한 투여 중지 (interruption) 수는 치료군 간에 유사하였다(11.8%). 또한, 시험약 용량을 변경하지 않은 이유는 HU 치료군의 5.5% 와 비교하여, 로페그인터페론 알파 2b 치료군의 43.3% 에서 이미 최고 용량 용량 수준 10) 에 도달하였기 때문이었다. 반면 로페그인터페론 알파 2b 와 HU 를 투여받은 환자의 각각 74.8% 와 88.2% 에서 반응 달성 및 용량 유지 이 보고되었다

			Ropeginterferon alfa-2b	HU	All patients
			N = 127	N = 127	N = 254
Change of study drug dose		**Reason**	**N (%)**	**N (%)**	**N (%)**
No change	Yes		121 (95.3%)	122 (96.1%)	243 (95.7%)
		Highest dose (Dose level 10) already achieved	55 (43.3%)	7 (5.5%)	62 (24.4%)
		Highest tolerated dose of IMP is maintained after 3rd dose re-increase which has not been tolerated	8 (6.3%)	11 (8.7%)	19 (7.5%)
		Other reason that has been justified and discussed with sponsor	19 (15.0%)	27 (21.3%)	46 (18.1%)
		Response achieved (and dose maintained)	95 (74.8%)	112 (88.2%)	207 (81.5%)
Dose reduction	Yes		36 (28.3%)	81 (63.8%)	117 (46.1%)
		AE suspected to be related to study drug	32 (25.2%)	65 (51.2%)	97 (38.2%)
		Other reason that has been justified and discussed with sponsor	1 (0.8%)	12 (9.4%)	13 (5.1%)
Dose interruption	Yes		21 (16.5%)	20 (15.7%)	41 (16.1%)
		AE suspected to be related to study drug	15 (11.8%)	15 (11.8%)	30 (11.8%)
		Other reason that has been justified and discussed with sponsor	3 (2.4%)	1 (0.8%)	4 (1.6%)
Dose increase	Yes		125 (98.4%)	124 (97.6%)	249 (98.0%)
Study termination	Yes		20 (15.7%)	67 (52.8%)	87 (34.3%)

3) 이상반응

- 총 1682건의 이상사례가 221/254 명(87.0%)의 환자에서 기록되었다. 그 중, 1560건 환자의 84.6%[215/254])은 이상사례였고, 122 건 환자의 18.5%[47/254]) 은 첫 투여 이전에 발생하였다. 254 명의 환자에서 보고된 1560 건의 이상사례 중, 712 건의 이상사례(45.6%)는 시험약과 합리적 인과관계가 있는 것으로(즉, 치료와 관련이 있음) 분류되었으며; 환자의 67.7%(172/254)는 시험 수행 중 적어도 하나의 관련된 이상사례가 있었다

		ropeginterferon alfa-2b		HU		All patients	
Characteristics	**Type of event**	**AE**	**n (%)**	**AE**	**n (%)**	**AE**	**n (%)**
All AEs	Any	860	108 (85.0%)	822	113 (89.0%)	1682	221 (87.0%)
Before first dose	Any	47	25 (19.7%)	75	22 (17.3%)	122	47 (18.5%)
Treatment-emergent	Any	813	104 (81.9%)	747	111 (87.4%)	1560	215 (84.6%)
Treatment-emergent Adverse Events:							
Serious adverse event	No	793	100 (78.7%)	731	111 (87.4%)	1524	211 (83.1%)
	Yes	20	14 (11.0%)	16	11 (8.7%)	36	25 (9.8%)
Outcome	Fatal	1	1 (0.8%)			1	1 (0.4%)
	Not Recovered / Ongoing	152	54 (42.5%)	84	40 (31.5%)	236	94 (37.0%)
	Recovered	642	94 (74.0%)	640	110 (86.6%)	1282	204 (80.3%)
	Recovered with sequelae	16	8 (6.3%)	14	7 (5.5%)	30	15 (5.9%)
	Recovering	2	2 (1.6%)	9	7 (5.5%)	11	9 (3.5%)
Relationship to study treatment	Not Related	444	92 (72.4%)	404	82 (64.6%)	848	174 (68.5%)
	Related	369	76 (59.8%)	343	96 (75.6%)	712	172 (67.7%)
Relationship to disease under study (PV)	Not Related	716	100 (78.7%)	690	111 (87.4%)	1406	211 (83.1%)
	Related	98	38 (29.9%)	57	27 (21.3%)	155	65 (25.6%)
Intensity	Grade 1 Mild	556	84 (66.1%)	496	98 (77.2%)	1052	182 (71.7%)
	Grade 2 Moderate	223	73 (57.5%)	205	80 (63.0%)	428	153 (60.2%)
	Grade 3 Severe	29	21 (16.5%)	45	26 (20.5%)	74	47 (18.5%)
	Grade 4 Life-threatening	4	1 (0.8%)	1	1 (0.8%)	5	2 (0.8%)
	Grade 5 Death	1	1 (0.8%)			1	1 (0.4%)
Adverse events of special interest	No	800	104 (81.9%)	740	111 (87.4%)	1540	215 (84.6%)
	Yes	14	11 (8.7%)	7	4 (3.1%)	21	15 (5.9%)

- 3개월 기간당 TEAE가 있는 환자의 백분율은 AOP군에서 48.7%(6-9개월)와 54.0%(3-6개월)사이이며, HU군에서 TEAE가 있는 환자의 백분율은72.4%(0-3개월)에서 50.4%(6-9개월)로 더 넓은 범위를 나타내었다.

4) 약물이상반응

- 로페그인터페론알파 2b군에서 76/127명(59.8%)의 환자에게 발생한 369 건의 TEAE는 시험약과 관련이 있는 것으로 분류되었다. 가장 빈번한 약물이상반응(빈도>5%)는 (PT 별로) 혈소판감소증 환자의 14.2%[18/127]에서 32건), 백혈구감소증 환자의 8.7%[11/127]에서 27건), 빈혈 환자의 5.5%[7/127]에서 8건), 감마 글루타밀전이효소 증가 환자의 9.4%[12/127]에서 15건), 알라닌 아미노전이효소 증가 환자의 5.5%[7/127] 7건), 간 효소 증가 환자의 5.5%[7/127]에서 9건), 인플루엔자 유사 질환 환자의 5.5%[7/127]에서 7건), 관절통 환자의 5.5%[7/127]에서 11 건), 근육통 환자의 7.1%[9/127]에서 11건), 가려움증 환자의 5.5%[7/127]에서 36 건), 및 피로 환자의 7.9%[10/127]에서 34건)였다.
- HU군에서 96/127명(75.6%)의 환자에게 발생한 343 건의 이상사례는 시험약과 관련이 있는 것으로 분류되었다. HU 군에서 가장 빈번한 약물이상반응(빈도>5%)는 (PT 별로) 혈소판감소증 환자의 26.8%[34/127]에서 95 건), 백혈구감소증 환자의 21.3 %[27/127]에서 53 건), 빈혈 환자의 22.0%[28/127]에서 47 건), 혈소판 수 감소 환자의 6.3%[8/127]에서 14 건), 설사 환자의 5.5%[7/127]에서 8 건), 오심 환자의 9.4%[12/127]에서 15 건), 및 피로 환자의 6.3%[8/127]에서 10 건)였다.

5) 이상사례의 중증도

- 로페그인터페론 알파 2b 군에서 생명을 위협하는 이상사례는 다발성 장기 부전, 급성 담낭염, 패혈성 쇼크 및 급성 신장 손상으로, 각각 한 번 발생하였다. 로페그인터페론 알파 2b 군에서 사망 교모세포종이 한 건 발생하였다.
- HU군에서 생명을 위협하는 한 가지 이상사례는 저나트륨혈증이었다.

6) 중대한 이상사례

- 로페그인터페론알파 2b 군에서 14/127명(11.1%) 의 환자에 대해 20건의 중대한 이상사례가 기록되었다. 그 중 2건은 시험약과 관련이 있는 것으로 분류되었으며, 심방 세동 환자의 0.8%[1/127]에서 1건과 류마티스 관절염 환자의 0.8%[1/127]에서 1건이 이에 포함된다.
- HU군에서 11/127명(8.7%)의 환자에 대해 16 건의 중대한 이상사례가 기록되었다 . 시험약과 관련이 있는 것으로 분류된 2 건의 SAE 는 환자의 1.6%[2/127] 에서 발생한 2 건의 기저세포암종이었다.

7) 사망

- 치료와 상관없이 총 4건의 사망이 보고되어다. 3건의 사망(1.7%[3/178])은 로페그인터페론 알파2b 시험 집단에서 발생하였으며 모두 시험약과 관련이 없었다.
- 1건의 사망(0.6%[1/127])은 HU 집단에서 발생하였다. 이는 시험약과 관령이 있는 것으로 평가되었다.

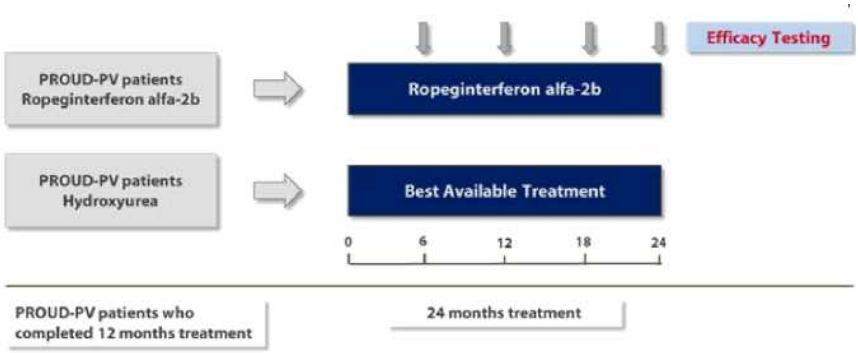
Study Name	Patient	PT	Seriousness	Study drug	Relationship to study treatment
PEGINVERA-PV	1008	*Subarachnoid haemorrhage*	Death	ropeginterferon alfa-2b	Not related
PEGINVERA-PV	2002	*Glioblastoma*	Death	ropeginterferon alfa-2b	Not related
PROUD-PV	032009	*Glioblastoma*	Death	ropeginterferon alfa-2b	Not related
CONTINUATION-PV	011009	*Acute Leukaemia*	Death	HU	Related

8) 특정 관심 이상사례

- 18/254명(7.1%)의 환자에서 33 건의 주요 심혈관 PV 관련 이상반응이 기록되었다: 이 중 13 건은 로페그인터페론 알파 2b 치료군 환자의 8.7%(11/127) 에서, 20 건은 HU 치료군 환자의 5.5%(7/127) 에서 각각 발생하였다 . 로페그인터페론 알파 2b 군에서 가장 빈번히 관찰된 주요 심혈관 PV 관련 이상반응은 심방 세동 환자의 2.4%(3/127)에서 3건과 말초 동맥 폐색 환자의 2.4%(3/127)에서 3건이었다. HU군에서, 가장 빈번한 주요 심혈관 PV 관련 이상반응은 심방 세동(2.4%(3/127)에서 12 건), 심부전(2.4%(2/127) 에서 2 건) 및 급성 심부전 환자의 0.8%(1/127)에서 2건이었다

[CONTINUATION-PV] PROUD-PV Study의 후속으로 PROUD-PV Study을 완료한 환자를 대상으로 AOP2014와 PV의 BAT(Best Available Treatment)의 장기간(36개월) 안전성 및 유효성을 평가한 다기관, 공개 3b상 임상시험

• 임상시험 디자인



* PROUD-PV 시험 및 PEN-PV 시험에서 결정한 것과 같이 개개 환자에서 최적의 질환반응을 이루는 투여 계획이 사용되었다. 해당시험이 종료될때까지 2주마다에서 최장 4주마다 주사하는 100~500μg의 용량

• 목적

- 일차 목적
  : AOP2014군과 BAT(HU 또는 최적의 지지요법)군의 질병 반응률에 따른 장기 유효성 결과
  : AOP2014군과 BAT군의 질병부담을 포함한 질병 반응률에 따른 장기 유효성 결과
- 이차 목적
  : 기타 장기 유효성, 안전성, 삶의 질 등 평가

• 선정제외기준

- PROUD PV 시험의 로페그인터페론 알파 2b 치료군을 12개월 완료하였고 PROUD PV시험의 EOT 방문 또는 PEN PV 시험의 마지막 방문에 다음의 기준 중 최소 한 가지를 충족한 환자:
  a. PROUD PV 시험의 베이스라인에서 세 가지 주 요 혈 중 파라미터(Hct, PLT 및 WBC[즉 백혈구백혈구])가

중등도로 증가하였던 경우경우(50% 미만의 Hct, 20×10^9/L 미만의 WBC, 600×10^9/L 미만의 PLT) 이들 중에서 최소 두 가지가 정상화됨, 또는

b. PROUD PV 시험의 베이스라인에서 세 가지 주된 혈중 파라미터(Hct, PLT 및 WBC)가 증가하였던 경우(50%를 넘는 Hct, 20×10^9/L를 넘는 WBC 600×10^9/L를 넘는 PLT) 이들 중에서 최소 두 가지가 35% 넘게 감소함감소함, 또는

c. PROUD PV 시험의 베이스라인에서 비장이 비대하였던 경우 비장 크기가 정상화됨, 또는

d. 로페그인터페론 알파 2b에 따른 치료에서 얻은 명확하고 의학적으로 입증된 유익성(예를 들어 질환 관련 미세혈관계 증상이 정상화됨, JAK2 대립 유전자성 부담이 상당히 감소함).

• 평가변수

- 일차 평가변수:

① 혈액학적 반응률 : 사혈을 받지 않고 Hct가 45% 미만이며(가장 최근의 사혈 이후 최소 3개월), PLT가 400×10^9/L 미만이며, WBC(즉 백혈구백혈구)가 10×10^9/L 미만이며, 정상적인 비장 크기(남성은 13cm 이하, 여성은 12cm 이하)

② 질병 부담 : 비장비대와 질병 관련 증상(미세혈관 장애, 소양증, 두통) 개선을 포함한 혈액학적 반응률

- 이차 평가변수

① 마지막 환자 방문까지 시간의 경과에 따라 혈액학적 파라미터인 Hct, WBC, PLT 및 적혈구(RBC)에 있어 베이스라인베이스라인(즉 PROUD PV 시험의 "EoT 방문방문") 대비 변화.

② 마지막 환자 방문까지 시간의 경과에 따라 비장 크기에 있어 베이스라인인(즉 PROUD PV 시험의 "EoT 방문방문") 대비 변화.

③ 반응 유지 지속 기간.

④ 사혈의 필요성.

⑤ 마지막 환자 방문까지 시간의 경과에 따라 QoL(EQ 5D 3L)에 있어 베이스라인(PROUD PV 시험의 "EoT 방문방문") 대비 변화.

⑥ 마지막 환자 방문까지 시간의 경과에 따라 JAK2 대립 유전자성 부담과 그 밖의 분자적 및 유전적 이상에 있어 베이스라인(PROUD PV 시험의 "EoT 방문") 대비 변화.

• 대상 분석군

Group of patients	AOP2014	BAT	All patients
PROUD-PV Study			
Completed PROUD-PV Study (FAS in PROUD-PV Study)	N=106	N=111	N=217
Completed PROUD-PV Study (PPS in PROUD-PV Study)	99 (93.4%)	104 (93.7%)	203 (93.5%)
Rolled over into CONTINUATION-PV Study (Safety Set)	95 (89.6%)	76 (68.5%)	171 (78.8%)
CONTINUATION-PV Study			
Enrolled into CONTINUATION-PV Study (Safety Set)	N=95	N=76	N=171
Discontinued (during CONTINUATION-PV Study)	17 (17.9%)	7 (9.2%)	24 (14.0%)*
Included in FAS in CONTINUATION-PV Study	95 (100.0%)	76 (100.0%)	171 (100.0%)
Included in PPS in CONTINUATION-PV Study	94 (98.9%)	76 (100.0%)	170 (99.4%)
Included in PPSS in CONTINUATION-PV Study	94 (98.9%)	76 (100.0%)	170 (99.4%)
PROUD-PV and CONTINUATION-PV Studies			
Included in PPS in both CONTINUATION-PV and PROUD-PV Studies	92 (96.8%)	74 (97.4%)	166 (97.1%)
Included in PPSS in both CONTINUATION-PV and PROUD-PV Studies	92 (96.8%)	74 (97.4%)	166 (97.1%)

• 유효성 결과

1) 일차평가 결과

① 정상 비장크기를 수반한 혈액학적 완전 반응률

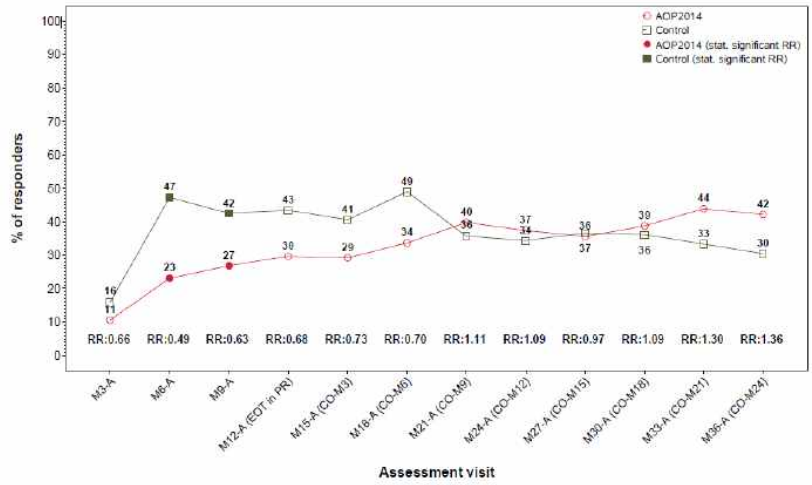
- 혈액학적 완전 반응한 환자의 비율은 HU 군에 비해 AOP2014 군에서 유의미하게 높게 나타났다. 혈액학적 완전 반응과 질병부담의 개선은 완전한 혈액학적 반응과 유사한 형상으로 증가하였으며, AOP2014 치료군에서 24개월까지 점진적으로 증가하였고, 36개월까지 높은 반응을 유지한 반면 HU 치료군은 12개월에서 반응이 가장 높았으며, 이후로 감소하는 경향을 보였다.

Visit	AOP2014		BAT		RR based on model without dose adj. (95% CI)	p-value based on model without dose adjustment
	N/ Nmiss	N (%)	N/ Nmiss	N (%)		
M12 (EOT in PR)	91/4	27 (29.67%)	76/0	33 (43.42%)	0.68 (0.45 to 1.03)	0.0660
M24 (CO-M12)	91/4	34 (37.36%)	67/9	23 (34.33%)	1.09 (0.72 to 1.65)	0.6752
M36 (CO-M24)	90/5	38 (42.22%)	69/7	21 (30.43%)	1.36 (0.89 to 2.07)	0.1591

Source: Table 14.2.2.1.1-1

Visit	Disease response			
	ropeginterferon alfa-2b		BAT	
	N/ Nmiss	N (%)	N/ Nmiss	N (%)
M12	91/4	27 (29.67%)	76/0	33 (43.42%)
M15	89/6	26 (29.21%)	37/39	15 (40.54%)
M18	89/6	30 (33.71%)	47/29	23 (48.94%)
M21	88/7	35 (39.7%)	56/20	20 (35.71%)
M24	91/4	34 (37.36%)	67/9	23 (34.33%)
M27	90/5	32 (35.56%)	71/5	26 (36.62%)
M30	93/2	36 (38.71%)	72/4	26 (36.11%)
M33	89/6	39 (43.82%)	69/7	23 (33.33%)
M36	90/5	38 (42.22%)	69/7	21 (30.43%)

Figure 11-9 Complete haematologic response and normal spleen size at assessment visits - model without dose adjustment - FAS (36 months population)



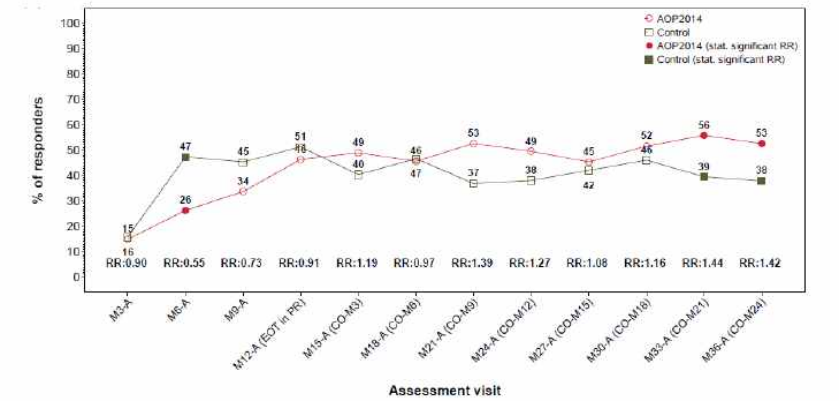
② 증상을 개선(improvement in disease burden)을 동반한 혈액학적 반응

Visit	AOP2014		BAT		*RR (95% CI)*	p-value
	N/ Nmiss	Responder N (%)	N/ Nmiss	Responder N (%)		
M12 (EOT in PR)	95/0	44 (46.32%)	76/0	39 (51.32%)	0.91 (0.67 to 1.23)	0.5245
M24 (CO-M12)	95/0	47 (49.47%)	71/5	27 (38.03%)	1.27 (0.89 to 1.81)	0.1832
M36 (CO-M24)	95/0	50 (52.63%)	74/2	28 (37.84%)	1.42 (1.01 to 2.00)	0.0437

Source: Table 14.2.2.1.2-1

Visit	Disease response			
	ropeginterferon alfa-2b		BAT	
	N/ Nmiss	N (%)	N/ Nmiss	N (%)
M12	95/0	44 (46.3%)	76/0	39 (51.3%)
M15	94/1	46 (48.9%)	52/24	21 (40.4%)
M18	92/3	42 (45.7%)	60/16	28 (46.7%)
M21	95/0	50 (52.6%)	65/11	24 (36.9%)
M24	95/0	47 (49.5%)	71/5	27 (38.0%)
M27	95/0	43 (45.3%)	76/0	32 (42.1%)
M30	95/0	49 (51.6%)	76/0	35 (46.1%)
M33	95/0	53 (55.8%)	76/0	30 (39.4%)
M36	95/0	50 (52.6%)	74/2	28 (37.8%)

Figure 11-10 Complete haematologic response and improvement in disease burden at assessment visits - model without dose adjustment - FAS (36 months population)

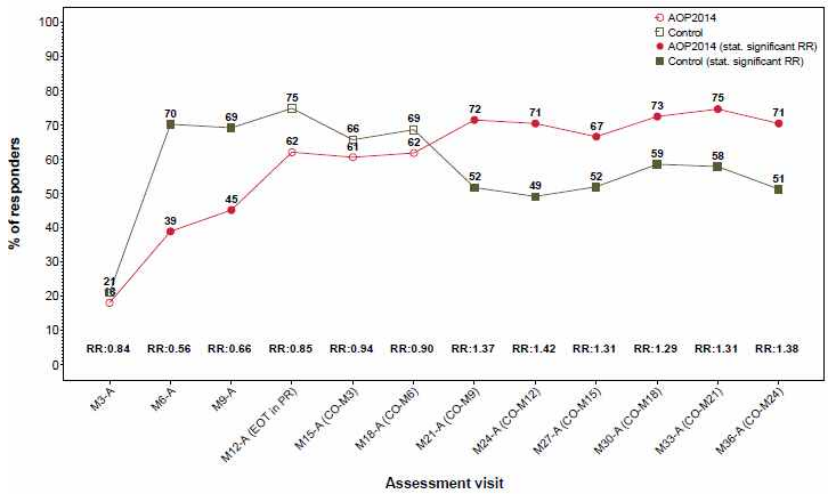


* 민감도 분석

- 비장의 크기 분석을 제외한 혈액학적 반응률 비교

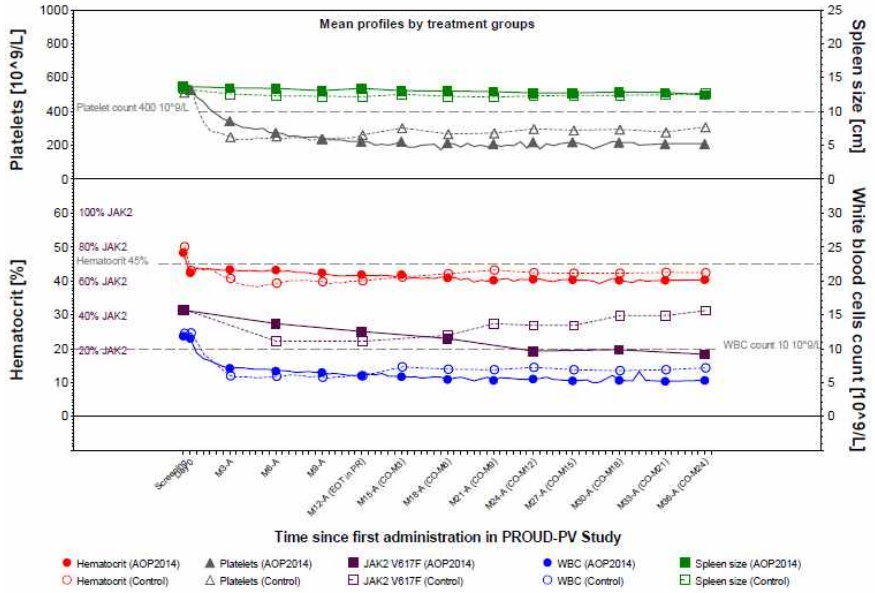
Study month	AOP2014 (n = 95) n/nmiss	AOP2014 (n = 95) Responder n (%)	Control (n = 76) n/nmiss	Control (n = 76) Responder n (%)	*RR (95% CI)*	p-value
Month 12	95/0	59 (62.1)	76/0	57 (75.0)	0.85 (0.70 to 1.04)	0.1201
Month 24	95/0	67 (70.5)	67/9	33 (49.3)	1.42 (1.08 to 1.86)	0.0111
Month 36	95/0	67 (70.5)	74/2	38 (51.4)	1.38 (1.07 to 1.79)	0.0122

	Disease response			
Visit	**ropeginterferon alfa-2b**		**BAT**	
	N/ Nmiss	N (%)	N/ Nmiss	N (%)
M12	90/5	59 (62.11%)	76/0	57 (75.00%)
M15	94/1	57 (60.64%)	38/38	25 (65.79%)
M18	92/3	57 (61.96%)	48/28	33 (68.75%)
M21	95/0	68 (71.58%)	56/20	29 (51.79%)
M24	95/0	67 (70.53%)	67/9	33 (49.25%)
M27	93/2	62 (66.67%)	75/1	39 (52.00%)
M30	95/0	69 (72.63%)	75/1	44 (58.67%)
M33	95/0	71 (74.74%)	76/0	44 (57.89%)
M36	95/0	67 (70.53%)	74/2	38 (51.35%)



2) 이차평가 결과

① 각각의 혈액학적 지표에 대한 변화율



- 헤마토크릿의 변화율

Study month	AOP2014 n	Mean (±SD)	Median	Mean (±SD) change from baseline	Control n	Mean (±SD)	Median	Mean (±SD) change from baseline	p- value*
Day 0	95	42.4 (±3.1)	42.2	-	76	43.1 (±3.6)	43.0	-	-
Month 12	95	41. 8 (±3.5)	42.1	-0.6 (±4.5)	76	40.1 (±4.0)	40.5	-3.0 (±5.0)	0.0049
Month 24	88	40.5 (±3.9)	40.1	-2.0 (±4.9)	64	42.4 (±4.0)	42.0	-0.6 (±5.2)	0.0012
Month 36	83	40.3 (±4.0)	40.0	-2.1 (±5.4)	68	42.4 (±4.1)	42.3	-0.5 (±5.4)	0.0004

- 혈소판 변화율

Study month	AOP2014 n	Mean (±SD)	Median	Mean (SD) change from baseline	Control n	Mean (±SD)	Median	Mean (SD) change from baseline	p-value*
Day 0	95	529.2 (±281.11)	472	-	76	528.4 (±258.57)	464	-	-
M12	95	223.5 (±106.09)	204	-305.7 (±249.72)	76	261.2 (±104.93)	244	-267.2 (±259.77)	0.0451
M24	88	221.5 (±128.74)	183	-282.7 (±234.00)	64	297.0 (±137.64)	257	-218.8 (±234.33)	0.0002
M36	83	208.9 (±100.25)	182	-290.8 (±238.53)	68	309.2 (±136.32)	287	-193.2 (±273.72)	<0.0001

- 림프구 변화율

Study month	AOP2014 n	Mean (±SD)	Median	Mean (SD) change from baseline	Control n	Mean (±SD)	Median	Mean (SD) change from baseline	p- value*
Day 0	95	11.47 (±4.690)	10.8	-	76	12.31 (±4.849)	11.8	-	-
M12	95	5.96 (±2.835)	5.1	-5.52 (±4.692)	76	5.98 (±1.947)	5.7	-6.33 (±5.113)	0. 5893
M24	88	5.53 (±2.120)	5.0	-6.01 (±4.911)	64	7.22 (±3.561)	6.7	-4.48 (±4.692)	0.0002
M36	83	5.27 (±2.448)	4.8	-6.28 (±4.974)	68	7.12 (±3.201)	6.4	-4.61 (±4.689)	<0.0001

- 적혈구 변화율

Study month	AOP2014 n	Mean (±SD)	Median	Mean (±SD) change from baseline	Control n	Mean (±SD)	Median	Mean (±SD) change from baseline	p-value*
Day 0	95	5.41 (±0.743)	5.3	-	76	5.37 (±0.926)	5.3	-	-
M12	95	5.23 (±0.749)	5.2	-0.18 (±0.835)	76	3.86 (±0.707)	3.8	-1.51 (±1.048)	<0.0001
M24	88	4.83 (±0.636)	4.7	-0.57 (±0.872)	64	4.35 (±0.956)	4.1	-0.96 (±1.273)	0.0001
M36	83	4.76 (±0.591)	4.7	-0.64 (±0.942)	68	4.19 (±0.772)	4.1	-1.08 (±1.122)	<0.0001

② 비장 크기의 변화율

Study month	AOP2014 n	Mean (±SD)	Change from baseline	Normal spleen size [n (%)]	Control n	Mean (±SD)	Change from baseline	Normal spleen size [n (%)]	p-value
Male									
Day 0	47	14. 7 (±3.0)	-	12 (25.5)	36	14.2 (±2.7)	-	14 (38.9)	-
M12	46	14.1 (±2.6)	-0.65 (±1.3)	15 (32.6)	34	13.4 (±2.4)	-1.07 (±1.2)	16 (47.1)	0.0931
M24	39	13.6 (±2.2)	-1.09 (±2.0)	14 (35.9)	32	12.8 (±2.0)	-1.11 (±2.0)	18 (56.3)	0.3826
M36	41	13.2 (±2.2)	-1.33 (±2.0)	20 (48.8)	32	13.1 (±2.0)	-0.94 (±2.3)	19 (59.4)	0.6074
Female									
Day 0	48	12.8 (±3.0)	-	27 (56.3)	40	12.5 (±3.0)	-	22 (55.0)	-
M12	44	12.7 (±3.6)	0.08 (±1.5)	22 (50.0)	38	11.2 (±2.5)	-1.24 (±1.3)	24 (63.2)	<0.0001
M24	43	12.0 (±1.9)	-0.75 (±1.8)	27 (62.8)	32	11.9 (±2.3)	-0.58 (±1.8)	22 (68.8)	0.8075
M36	37	11.7 (±2.0)	-0.94 (±2.3)	26 (70.3)	31	12.4 (±2.2)	-0.33 (±1.8)	22 (71.0)	0.0775

Source: Table 14.2.4.4.1.1, Table 14.2.4.4.1.2, Table 14.2.4.4.3.1, Table 14.2.4.4.3.2.

③ 질병반응 유지율

- 비장의 크기 평가를 제외한 혈액학적 반응률의 지속률을 확인한 결과 대조군(HU/BAT) 대비 시험군(AOP2014)에서 높은 결과를 보였다.

		AOP2014	Control		
Period	Maintenance	n (%)	n (%)	RR (95% CI)	p-value
First 36 months	No, response not achieved or not maintained	58 (61.1%)	65 (85.5%)		
	Yes, response maintained	37 (38.9%)	11 (14.5%)	2.66 (1.48 to 4.80)	0.0011
First 24 months	No, response not achieved or not maintained	54 (56.8%)	62 (81.6%)		
	Yes, response maintained	41 (43.2%)	14 (18.4%)	2.33 (1.38 to 3.93)	0.0015

- 정상 비장의 크기와 혈액학적 반응률의 지속률을 확인한 결과 대조군(HU/BAT) 대비 시험군(AOP2014)에서 높은 결과를 보였다.

		AOP2014	Control		
Period	Maintenance	n (%)	n (%)	RR (95% CI)	p-value
First 36 months	No, response not achieved or not maintained	82 (86.3%)	71 (93.4%)		
	Yes, response maintained	13 (13.7%)	5 (6.6%)	2.01 (0.75 to 5.40)	0.1646
First 24 months	No, response not achieved or not maintained	77 (81.1%)	70 (92.1%)		
	Yes, response maintained	18 (18.9%)	6 (7.9%)	2.49 (1.04 to 5.94)	0.0402

④ JAK2 대립 유전자성 부담과 그 밖의 분자적 및 유전적 이상의 변화율

- JAK-2V617F 절대값의 변화율

Study month	AOP2014 n	AOP2014 Mean (±SD)	AOP2014 Median	AOP2014 Change from baseline	Control n	Control Mean (±SD)	Control Median	Control Change from baseline	p- value*
Day 0	94	42.8 (±23.40)	37.3	-	74	42.9 (±23.01)	38.1	-	-
M12	92	30.1 (±23.03)	23.7	-12.13 (±17.04)	74	24.4 (±20.56)	18.2	-18.68 (±20.96)	0.0102
M24	73	18.5 (±17.09)	14.3	-24.59 (±22.07)	36	33.7 (±22.62)	28.3	-10.42 (±24.13)	0.0004
M36	71	16.6 (±18.22)	9.5	-25.43 (±24.39)	31	42.5 (±27.03)	42.3	0.34 (±20.67)	<0.0001

Source: Table 14.2.4.6.1.1, and Table 14.2.4.6.1.2.
*p-value for difference between treatment arms calculated using mixed model repeated measures adjusted for baseline value, stratification groups and gender

- 분자적 반응률

Study month	AOP2014 (n = 95) n/nmiss	AOP2014 (n = 95) Responder n (%)	Control (n = 76) n/nmiss	Control (n = 76) Responder n (%)	*RR (95% CI)*	p-value
Month 12	94/1	41 (43.62)	75/1	38 (50.67)	0.84 (0.62 to 1.15)	0.2846
Month 24	94/1	64 (68.09)	75/1	25 (33.33)	1.94 (1.38 to 2.72)	0.0001
Month 36	94/1	62 (65.96%)	74/2	20 (27.03%)	2.31 (1.56 to 3.42)	<0.0001

⑤ 삶의 질

- EQ-5D-3L 설문지를 사용하여 수집 한 삶의 질(QoL) 데이터는 36개월에 군간의 차이가 없음을 보였다. AOP2014 투여군 및 HU군 각각에 대해 기저수준으로부터의 평균 변화 총점은 -0.0 (SD 1.1) 및 -0.1 (SD 1.5)이며, 시각아날로그평가척도는 1.6 (SD 13.0) 및 1.2 (SD 14.4)이다.

• 안전성 결과

1) 약물의 노출

- 평균 치료 기간은 48.4주(중앙값48.1, 범위: 8 93) 였다. 분석된 평균 치료 기간은 로페그인터페론 알파 2b군 환자에서 46.6주(중앙값 45.7, 범위: 8 84)이며 BAT군 환자에서 50.5주(중앙값 49.9, 범위: 18 93) 였다. 이 시험에서, 치료 기간은 시험약에 대한 노출과 동일하다.

BAT군에서 투여된 대부분의 환자는 하이드록시유래아였다(76.3%, 58/76)

Period	Statistics	AOP2014 N = 95	BAT N = 76
PROUD-PV Study + (PEN-PV Study +) CONTINUATION-PV Study (weeks) (i.e. not including any gap between studies)	N/Nmiss	95/0	76/0
	Mean (±SD)	176.8 (±37.53)	149.1 (±33.01)
	Q1 / Median / Q3	166.3 / 182.1 / 201.7	144.4 / 164.5 / 169.3
	Min / Max	60 / 224	52 / 182
First administration in PROUD-PV study to last administration/visit in CONTINUATION-PV Study (weeks)*	N/Nmiss	95/0	76/0
	Mean (±SD)	179.7 (±37.42)	176.7 (±39.54)
	Q1 / Median / Q3	168.1 / 188.1 / 206.7	162.0 / 181.6 / 200.0
	Min / Max	60 / 224	68 / 232

2) 이상반응

- 총 330 건의 치료 후 발생한 AE 가 84/171명(49.1%)의 환자에서 기록되었다. 두 치료군 로페그 인터페론 알파 2b 와 BAT) 간에 안전성 결과를 비교하는 것은 (1) 24 개월까지 두 치료군에서 방문 자료 가용성의 불균형 , 및 (2) 방문 일정의 차이 동일한 평가 방문 횟수, 즉 모든 환자에 대해 3개월마다; 치료 방문의 차이: 로

페그인터페론 알파 2b 환자에서만 2주, 3주, 4주마다 방문 일정로 인해 제한적이다

		ropeginterferon alfa-2b		BAT		All patients	
		N = 95		N = 76		N = 171	
Characteristics	Type of event	AE	N (%)	AE	N (%)	AE	N (%)
TEAE	Any	278	0 (63.2%)	52	24 (31.6%)	330	84 (49.1%)
Serious adverse event	No	275	59 (62.1%)	49	24 (31.6%)	324	83 (48.5%)
	Yes	3	3 (3.2%)	3	1 (1.3%)	6	4 (2.3%)
Outcome	Fatal			1	1 (1.3%)	1	1 (0.6%)
	Not Recovered / Ongoing	74	35 (36.8%)	33	18 (23.7%)	107	53 (31.0%)
	Recovered	184	49 (51.6%)	13	11 (14.5%)	197	60 (35.1%)
	Recovered with sequelae	16	6 (6.3%)			16	6 (3.5%)
	Recovering	3	3 (3.2%)	5	3 (3.9%)	8	6 (3.5%)
	Unknown	1	1 (1.1%)			1	1 (0.6%)
Relationship to study treatment	Not Related	145	44 (46.3%)	43	23 (30.3%)	188	67 (39.2%)
	Related	133	42 (44.2%)	9	4 (5.3%)	142	46 (26.9%)
Relationship to disease under study (PV)	Not Related	243	56 (58.9%)	45	23 (30.3%)	288	79 (46.2%)
	Related	35	17 (17.9%)	7	3 (3.9%)	42	20 (11.7%)
Intensity	Grade 1 Mild	169	45 (47.4%)	35	21 (27.6%)	204	66 (38.6%)
	Grade 2 Moderate	97	41 (43.2%)	14	10 (13.2%)	111	51 (29.8%)
	Grade 3 Severe	12	8 (8.4%)	2	1 (1.3%)	14	9 (5.3%)
	Grade 5 Death			1	1 (1.3%)	1	1 (0.6%)
Action taken	Dose increased	1	1 (1.1%)	3	2 (2.6%)	4	3 (1.8%)
	Dose not changed	212	52 (54.7%)	28	14 (18.4%)	240	66 (38.6%)
	Dose reduced	37	20 (21.1%)	2	2 (2.6%)	39	22 (12.9%)
	Drug temporally interrupted	8	7 (7.4%)			8	7 (4.1%)
	Drug withdrawn (discontinued)	6	4 (4.2%)			6	4 (2.3%)
	Not applicable	14	8 (8.4%)	19	13 (17.1%)	33	21 (12.3%)

3) 약물이상반응

- 로페그인터페론 알파 2b 군에서 42/95명(36.2%)의 환자에게 발생한 133건의 약물이상반응이 발생하였다. 가장 빈번한 약물이상반응은 백혈구감소증 환자의 14.7%[14/95]에서 40건, 혈소판감소증 환자의 8.4%[8/95] 에서 15 건, 및 감마 글루타밀 전이효소 증가 환자의 6.3%[6/95]에서 12건였다
- BAT군에서 4/76명(31.6%)의 환자에게 발생한 9건의 약물이상반응이 발생하였다. 혈소판수 감소는 2명의 환자에서 두 번 기록되었으나 시험약과 관련된 다른 이상사례는 한 번만 발생하였다.

4) 중대한 이상사례

- 로페그인터페론 알파 2b군에서 3/95명(3.2%자에 대해 3건의 중대한 이상사례가 기록되었다; 이들 모두 시험약과 관련이 없는 것으로 분류되었으며 결핵(중등증), 부신샘종(중증) 및 두개저 골절(중증)이 포함되었다.
- BAT군에서 3건의 중대한 이상사례가 발생하였다. 이 중 두 가지는 중증이며, 시험약과 관련이 없는 것으로 분류되었고 폐렴과 패혈증이 포함되었다. BAT 군에서 시험약과 관련이 있는 것으로 분류된 한 가지 중대한 이상사례는 급성 백혈병으로, 이는 환자의 사망과 관련이 있었다 .

5) 이상사례의의 중증도

- 로페그인터페론 알파 2b 군에서 보고된 대다수의 이상사례 경증([169/278]) 및 중등증 (34.9% [97/278]) 이었다. 환자의 8.4%(8/95)에서 발생한 12건만이 중증으로 분류되었다. 로페그인터페론 알파 2b 군에서 시험약과 관련된 것으로 분류된 중증 이상사례는 한 가지 백혈구감소증 사례와 감마 글루타밀전이효소 증가 [2/95], 알라닌 아미노전이효소 증가 [1/95], 아스파라진산 아미노전이효소 증가 [1/95]와 같은 임상 검사 증가가 포함되었다.
- BAT 군에서 보고된 대다수의 이상사례는 경증 (67.3% [35/52]) 및 중등증 (26.9% [14/52]이었다. 1명(1.3%)의 환자에서 발생한 2가지 사건만이 중증으로 분류되었다. BAT군에서 시험약과 관련된 것으로 분류된 중증 이상사례는 없었다.

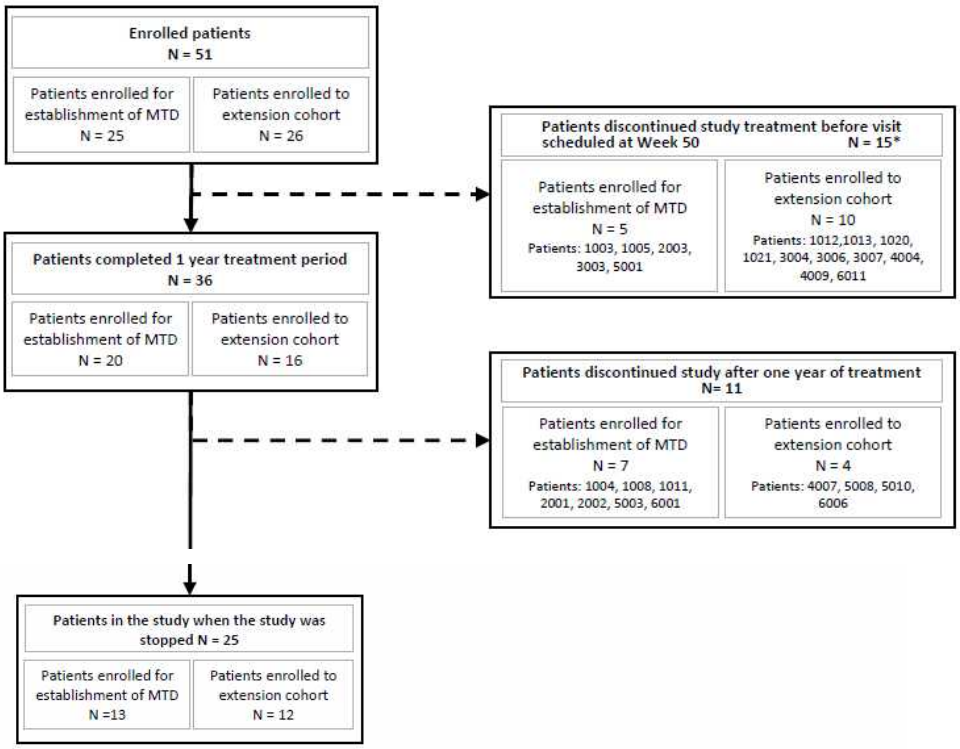
6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

[PEGINVERA, 2010-018768-18] 진성적혈구증가증 환자를 대상으로 P1101인 PEG-PEG-프롤린-인터페론 알파-2b의

최고 내약 용량을 결정하고 안전성 및 유효성을 평가하는 공개, 전향적, 다기관, 제I/II상 단계적 용량 증량시험

• 임상시험 디자인

- 50μg, 100μg, 150μg, 225μg, 300μg, 360μg, 450μg 및 540μg(2주마다 투여함)



• 임상시험 목적:

- 일차: 최대 내약 용량 확인
- 이차: 진성 적혈구증가증 환자에서 AOP2014의 유효성 및 생체 표지자 조절의 탐색적 분석을 포함하는 표준 안전성과 내약성 평가

• 주요선정기준

- WHO 기준(2018) 또는 진성 적혈구증가증 시험집단(PVSG) 기준에 따른 PV확신 또는 신규 진단되거나 전처치를 받거나 세포감소 치료 중인 경우를 포함하는 JAK-2양성 반응성

• 유효성 평가지표

- MTD결정
- 혈액학적 완전반응(CR): Hct <45%, 혈소판(PLT)수 $\leq 400x10^9/L$, 백혈구수 $\leq 10x10^9/L$, 정상비장크기(세로직경 12cm이하(여성), 13cm이하(남성)으로 정의함. 혈전색전성 사건 없음
- 혈액학적 부분반응(PR): 정맥절개술을 받지않고 Hct <45%, 그러나 지속적 비장 비대 PLT수 증가>$400x10^9/L$ 또는 정맥절개술 요구의 최소한 50%감소
- 분자적 반응 (Barosi et al, 2009 에 따라 정의):

  : 분자적 완전 반응 (CR): 탐지불가능 수준으로 분자적 비정상 감소

  : 분자적 부분 반응 (PR): < 50% 돌연변이 대립유전자(JAK2) 부담인 환자 감소 ≥ 50% 또는

  > 50% 돌연변이 대립유전자(JAK2) 부담인 환자 감소 ≥ 25%
- 비장비대 : 절대 감소 로 평가하고, 비장 크기 의 최소한 30% 감소로 이분화 dichotomised되며, 둘 다 초음파 세로 직경 로 측정.

• 인구학적 특성

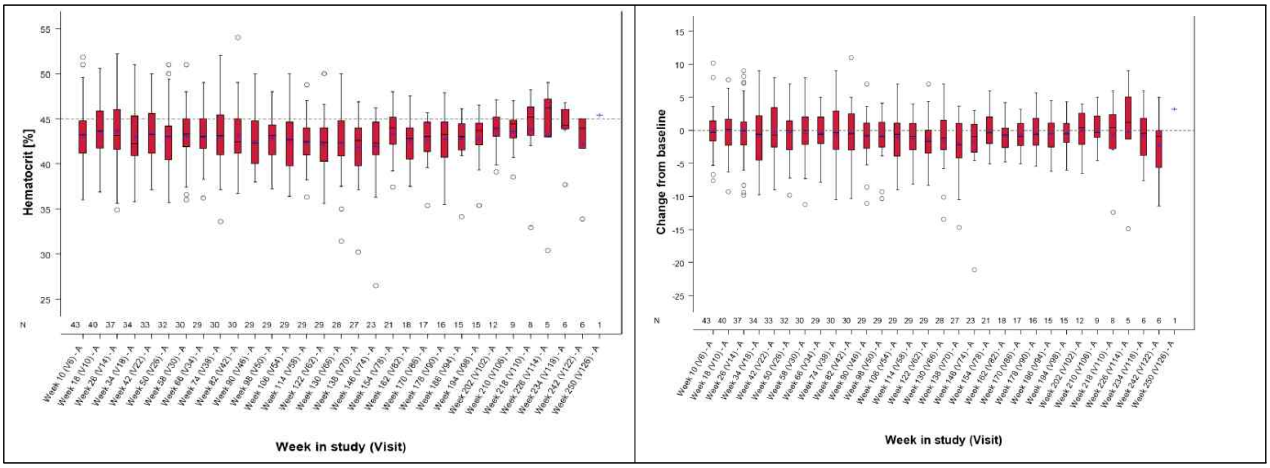
- 51명의 환자가 스크리닝 되고 등록(제1단계 25명, 제2단계 26명)
- 선정시의 평균 나이는 58.7세(SD: 11.46)였고, 중앙값은 56세(범위는35세-82세)였다.
- 환자 중 31명/51명(60.8%)이 남성이었고, 20명/51명(39.2%)은 여성이었다.

- 스크리닝 당시에 환자 중 33.3%(17명/51명)가 HU에 따른 치료를 받고 있었다(이전에 HU로 치료받음).
- 환자 중 50명/51명(98%)이 백인이었다. 환자 한명은 아시아인이었다.
- 질환에 대한 과거력이 확인된 등록 환자의 비율은 84.3%(43명명/51명)였다. 나머지 15.7%(8명/51명)는 새로 진단된 경우였다. 스크리닝 당시에 환자 중 33.3%(17/51)는 HU에 따른 치료를 받고 있었다. 스크리닝에 앞서 지난 3개월 동안 행해진 사혈의 중앙값 횟수는 1.0회(범위: 0에서 8)였다. 중앙값 JAK2 V617F 수치는 42%(범위는 0.0에서 99.0)였다.

• 유효성 결과

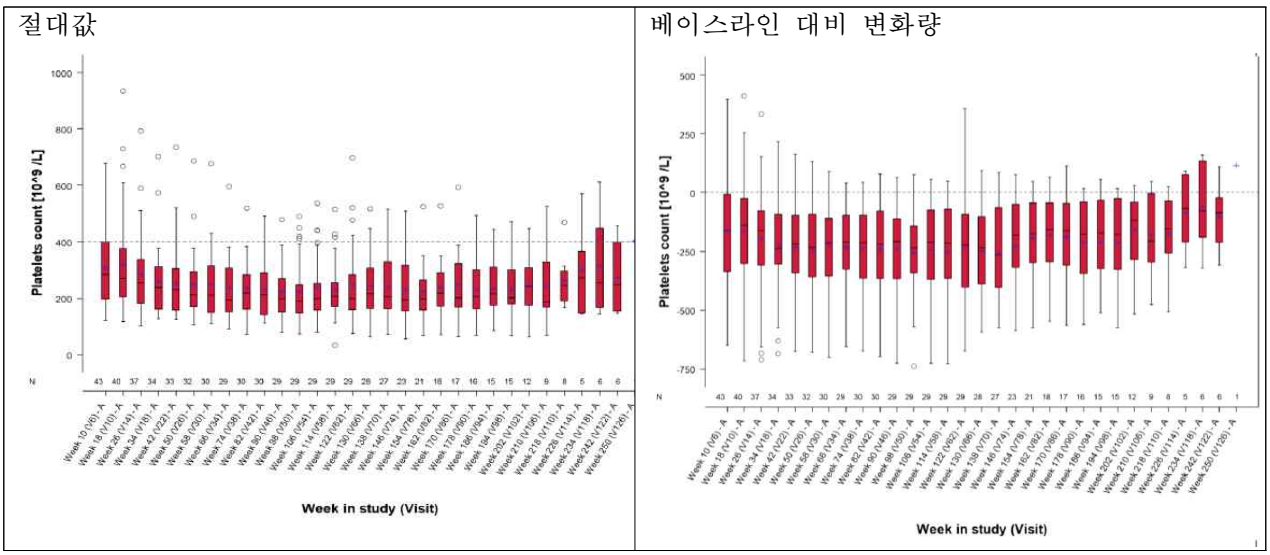
① 적혈구 용적률(Hct 또는 RBC의 %) 평가

- 162주까지 중앙값 절대 수준의 범위는 41.3%(제142주)부터 44.0%(제154주)에 이르렀다. 적혈구 용적률 수치가 45% 미만인 환자의 백분율 범위는 57.5%(23명/40명, 18주)에서 85.7%(18명명/21명명, 150주주)이었다. 베이스라인(중앙값은 43.2%, 제0일) 대비 중앙값 차이의 범위는 −2.4%(제142주)에서 0.6%(제70주)이었다. 적혈구 용적률 수치는 114주, 122주, 126주, 134주, 138주, 142주, 그리고 150주에 통계적으로 유의하게 베이스라인 아래로 확인되었으며($p<0.05$) 해당하는 중앙값 절대 수준은 각각 42.5%, 42.4%, 41.9%, 42.75%, 42.6%, 41.3%, 그리고 42.0%였다.



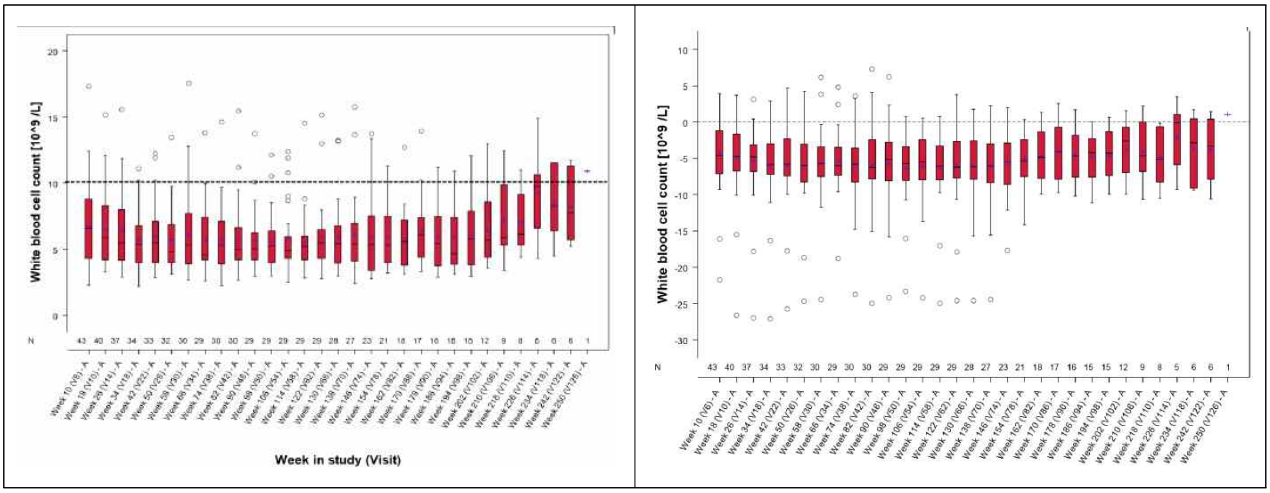
② 혈소판(PLT) 평가

- 162주까지 중앙값 절대 농도의 범위는 190×10^9cells/L (98주)에서 399×10^9cells/L (2주)이어다. PLT 수치 가 400×10^9cells/L 이하인 환자의 백분율 범위는 51.1%(24명/47명, 2주)에서 96.8%(30명/31명, 54주)이었 다. 베이스라인베이스라인(중앙값은 415×10^9cells/L, 0일) 대비 중앙값 차이의 범위는 −281.5×10^9cells/L(92주)에서 −36×10^9cells/L(2주)이었다. PLT 수치는 2주와 4주를 제외하고 평가 대상이었던 모든 시점에서 통계적으로 유의하게 베이스라인을 밑돌았다($p<0.05$).



③ 백혈구(WBC) 평가

- 162주까지 중앙값 절대 농도의 범위는 4.6×10^{9}cells/L (66주)에서 7.5×10^{9}cells/L (22주)이었다. 백혈구 수치가 10×10^{9}cells/L 이하인 환자의 백분율 범위는 74.5%(35명/47명명, 2주)에서 97.0%(32명/33명, 38주)이었 다. 베이스라인(중앙값은 11.0×10^{9}cells/L, 0일) 대비중앙값 차이의 범위는 −7.21×10^{9}cells/L (92주)에서 −2.43×10^{9}cells/L (2주)이었다. 백혈구 수치는 평가 대상이었던 모든 시점에서 통계적으로 유의하게 베이스라인을 밑돌았다(p<0.05).



④ 비장 평가

- 162주까지 중앙값 절대 크기의 범위는 12.4cm (130주)에서 14.0cm (10주)이었다. 비장 크기가 30% 이상 감소한 환자의 백분율 범위는 0%(10주, 26주, 34주, 42주 50주, 58주, 66주, 74주, 82주, 90주 및 98주)에서 8.0%(2명/25명, 130주)이었다. 베이스라인(중앙값은 13.cm, 스크리닝 방문) 대비 중앙값 차이의 범위는 −0.80cm(122주)에서 0.25cm(10주 및 제제18주)이었다. 비장 크기는 106주, 122주, 130주, 146주, 그리고 154주에 통계적으로 유의하게 베이스라인을 밑돌았다(p<0.05).

* 주간의 용법에서 4주간의 용법 전환에 대한 평가

치료에 잘 반응했고 격주의 투여 일정으로 1년이 넘는 동안 해당 시험에 참여했던 모든 환자에게는 “4주마다 1회”로 전환하였다. 총 29명이 이후 4주마다 1회 투여로 전환하여(전환 당시 치료의 중앙값 기간은 104주 [Q1~Q3: 69~124]) 4주간의 일정으로 진행하였다(중앙값 노출 지속 기간은 107주[Q1~Q3: 84~126]). 유지된 2주간의 용법(환자가 전환에 대한 모든 기준을 충족시켰기 때문에 전환할 수 있었지만 2주간의 용 법을 유지하였던 기간으로 정해짐)을 이러한 4주간의 용법과 비교하였다.

적혈구 용적률

- 적혈구 용적률의 중앙값 수준은 42.3% 및 42.6%였고 적혈구 용적률 의 수준에 있어 통계적으로 유의한 환자 내 차이가 확인되지 않았다(Wilcoxon 검정, p=0.204,). 두 용법 모두에 대한 PLT의 중앙값 농도는 201×10^{9}cells/L 및 212×10^{9}cells/L였고, PLT 농도 의 환자 내 차이는 4주간의 용법에서 통계적으로 유의하게 더 컸다(평균은 9.0×10^9/L, 중앙값은 6.7×10^9/L, Wilcoxon 검정, p=0.039). 두 가지 용법 모두에 대한 백혈구의 중앙값 농도는 각각 5.0×109cells/L 및 5.6×10^{9}cells/L였다였다. 해당 환자 내 차이는 4주간의 용법에서 통계적으로 유의하게 더 컸다(평균 또는 중앙값은 0.6×10^9/L, Wilcoxon 검정, p=0.002)

혈액학적 반응의 유지

- 4주간의 용법으로 전환하기 전과 전환한 지 6개월 후에 최적의 혈액학적 반응을 유지한 환자의 백분율은 51.7%로 차이는 없었다. 최적 혈액학적 반응을 유지하는 측면에 있어 치료의 유효성은 통계적으로 유의하게 다르지 않았다(McNemar의 검정, p>0.9999).

분자적 반응의 유지

- 최적의 분자적 반응을 유지한 환자의 백분율은 유지된 2주간의 용법 및 4주간의 용법으로 전환한 지 6개월

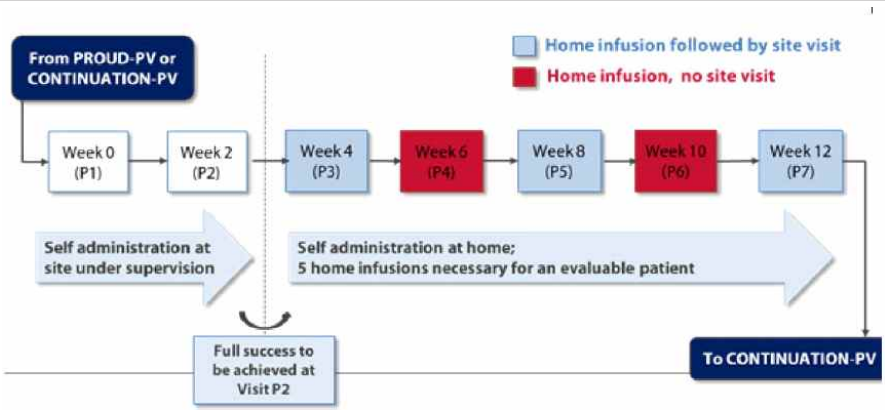
후에 대해 각각 62.1% 및 58.6%였다. 최적의 분자적 반응을 유지하는 측면에 있어 치료의 유효성은 유지된 2주간의 용법 대 4주간의 용법 가운데 통계적으로 유의하게 다르지 않았다(McNemar의 검정검정: p=0.7389).

- 게다가 비장의 중앙값 크기는 유지된 2주간의 용법 및 4주간의 용법으로 전환한지 6개월 후에 대해 각각 12.8cm 및 12.4cm였다(통계적으로 유의한 차이가 없음, Wilcoxon 검정, p=0.060, 사혈을 받은 환자의 백분율은 24.1%였으며 4주간의 용법으로 전환하기 전(즉 유지된 2주간의 용법)과 전환한 지 6개월 후에 변함없었다. 사혈이 필요하지 않은 측면에 있어 치료의 유효성은 유지된 2주간의 용법 대 4주간의 용법 가운데 통계적으로 유의하게 다르지 않았다(McNemar의 검정: p>0.9999).

• 안전성 결과

- 51명 모두 시험약을 투여하였고, 치료기간의 중앙값은 144.0주(범위: 2~ 258)였다. 투여 횟수 중앙값은 53.0 (범위: 2~112)이었다. 환자가 투여받은 평균 용량은 245.1 μg(범위: 56~540 μg)이었다. 평균 누적 용량은 12365μg(범위: 300~ 38340μg)이었다 .
- 총 989 건의 이상사례가 51/51(100%) 명에서 보고되었으며, 대부분의 이상사례가 후유증 없이 해소되었다.
- 가장 빈번 하게 보고된 이상사례는 관절통, 소양, 피로, 설사, 비인두염, 두통, 인플루엔자 유사질환, 오심, 발열, 현기증, 요통이었다. 대부분의 이상사례의(96.0% [949/989])는 경증(702/989) 또는 중등증(247/989)이었다. 빈도
- 약물이상반응의 발생 빈도는 92.2%(47/51명), 총 400건이 보고되었다. 가장 빈번한 약물이상반응은 관절통, 피로 였다.
- 중대한 이상사례의 발생빈도는 51.0%(26/51명), 총 55건이 보고되었다. 이중 11건은 중대한 약물이상반응르로 분류되었다.
- 2명이 사망하였으나 약물과의 인과관계는 없었다.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

시험 제목/보고서 번호/보고일	PEN-PV[2014-001356-31] 진성 절혈구 증가증 환자 치료용으로 개발된 프리필드 펜을 이용한 AOP2014 자가투여를 평가하는 공개, 단일군, 제3상 시험
임상시험 기간	첫 환자 등록: 2012년 9월 27일 LPLV: 2017년 3월 8일
임상 디자인	
목적	일차 - 전용질물지를 이용한 AOP2014 자가투여의 용이성 평가 이차 - 안전성 내약성 평가 - 혈액학적 유효성 평가: Hct, 백혈구, 혈소판, 비장크기
시험대상자 수	계획 30명, 등록 36명, 분석 36명
진단 및 주요	a. PROUD-PV 시험에서 12개월의 로페그인터페론 알파 2b 치료를 완료하였거나

선정기준	CONTINUATION PV에 참여하고 있었으며 PROUD PV 시험의 "치료 종료 방문방문"(EoT)에 있었거나 CONTINUATION PV 시험의 마지막 평가 방문에서 2주가 지났고 다음과 같은 기준 중 최소 한 가지를 충족시킨 환자: - PROUD PV 시험의 베이스라인 방문에서 세 가지 주된 혈중 파라미터(Hct, PLT 및 WBC)가 중등도로 증가하였던 경우경우(50% 미만의 Hct, 20×10^9/L 미만의 WBC, 600×10^9/L 미만의 PLT) 이들 중에서 최소 두 가지가 정상화됨정상화됨, 또는 - PROUD PV 시험의 베이스라인 방문에서 세 가지 주된 혈중 파라미터(Hct, PLT 및 WBC)가 대규모로 증가 하였던 경우(50%를 넘는 Hct, 20×10^9/L를 넘는 WBC, 600×10^9/L를 넘는 PLT) 이들 중에서 최소 두 가지가 35% 넘게 감소함, 또는 - PROUD PV 시험의 베이스라인 방문에서 비장이 비대하였던 경우 비장 크기가 정상화됨 - 그렇지 않았다면 로페그인터페론 알파 2b에 따른 치료에서 얻은 명확하고 의학적으로 입증된 유익성(예를 들어 질환 관련 미세혈관계 증상이 정상화됨, JAK2 대립 유전자성 부담이 상당히 감소함).
용량/경로/요법/기간	PROUD PV 시험 동안 결정하고 CONTINUATION PV 시험 동안 유지한 것처럼 개개 환자에서 최적의 질환 반 응을 이루는 용량 계획. 해당 시험이 종료될 때까지 2주마다 주사하는 50~500μg의 용량
평가 기준	유효성 평가변수 일차 : 완전한 성공률 및 실패율을 사용하여 전용 설문지로 관계자 및 환자가 산정한 로페그인터페론 알파-2b의 자가 투여 편의성 평가 이차: 질환 반응률, 해당 시험 동안 행해진 사혈의 횟수, 최종방문(P7)시의 수치를 첫방문(P1)시의 수치 대비 비교하는 Hct, 적혈구(RBC), WBC 및 PLT의 변화 및 매 방문시의 변화, 첫방문(P1)대비 해당 시험 종료시의 비장 크기
유효성 결과	1) 일차 평가 결과 ① 자가 투여 편의성에 대한 평가 - 완전 성공률: 해당 환자가 (1) 주사하는 동안 펜에 대한 기술적 문제를 전혀 겪지 않았고 (2) 주사가 완료되기 전에 펜을 빼 에서 않았던 경우(즉 시험자가 설문지 A의 질문 5 및 6에 '아니요'라고 응답했음) 완전한 성공이 이루어졌다 - 첫 관리 방문(방문 P1)에서 완전한 성공은 환자 중 80.6%(29명/36명)로 확인되었다. 두 번째 관리 방문(방문 P2)에서 완전한 성공률은 91.7%(33명/36명)였다. 모든 환자(100%)가 시험 종료 시의 관리 평가 방문(방문 P7, 3개월째)에서 완전한 성공을 이루었다.

Visit	Full success	N (%)	95% Wilson CL
		N = 36	
Visit P1-S	Yes	29 (80.56%)	(64.97, 90.25)
	No	7 (19.44%)	
Visit P2-S	Yes	33 (91.67%)	(78.17, 97.13)
	No	3 (8.33%)	
Visit P7-SA	Yes	36 (100.0%)	(90.36, 100.00)

- 실패율: 모든 환자(100.0%, 36명/36명)가 설문지 A에 따라 시험 종료 시의 관리 평가 방문(방문 P7, 3개월째)에서 해당 목표 기준을 이루었다. 방문 P1 및 방문 P2에서 해당 목표 기준에 대한 달성률은 86.1%(31명/36명)였고 추가적인 관리 방문(AS 방문1)에서는 100.0%(5명/5명)였다. 설문지 B에 따르면 모든 환자(100.0%)가 방문 P2, 그리고 모든 후속 방문(방문 P3, P4, P5, P6, P7)뿐만 아니라 추가적인 관리 방문(AS 방문 1)에서도 해당 목표 기준을 이루었다. 모든 방문에 대해 통합되고 해당 목표 기준을 이룬 환자의 수는 설문지 A의 경우 75.0%(27명/36명)였고 설문지 B의 경우 94.4%(34명/36명)였다
- 환자는 로페그인터-페론 알파 2b를 투여하기 위해 프리필드펜을 사용하는 것과 이에 딸린

	설명서에 호의적으로 응답하였다. 시험자의 평가에 기반했을 때 임의의 뚜렷한 통증 또는 신체적 불편을 보이거나 펜을 사용할 때 불만스러워 하는 것으로 여겨지거나, 펜을 사용하면서 불만을 드러내는 환자는 없었으며 펜을 사용함으로써 일어나는 임의의 통증을 보고한 환자도 없었다. 2) 선택된 이차 평가변수 ① 임상적 파라미터 - 질환 반응률(비장 크기가 정상인 완전 혈액학적 반응): 질환 반응(PROUD PV 시험에서 정해진 대로임)은 시험에 참여한 지 12주 동안에 유지되었다(시험 시작 및 시험 종료 시에 각각 44.1%[15명명/36명] 및 48.6%[17명명/36명], - 완전 혈액학적 반응: 혈액학적 반응률은 시험 시작 및 시험 종료 시에 각각 72.2%(26명/36명) 및 75.0%(27/36)로 관찰되었다 - 혈액학적 파라미터: 해당 시험 전반에서 Hct, 백혈구 및 PLT에 있어 임상적으로 유의한 변화가 관찰되지 않았다. Hct에 대한 평균 절대 수치의 범위는 40.8%±4.06에서 39.7%±4.13 이었다 백혈구(10^9/L)에 대한 평균 절대 수치의 범위는 5.73±2.74에서 5.91±2.96 이었다 PLT(10^9/L)에 대한 평균 절대 수치의 범위는 208.3±97.26과 241.6±146.84 비장 크기에 대한 평균 절대 수치의 범위는 13.4±2.77cm(범위범위: 10.0cm 에서 21.5cm)와 13.5±3.04cm(범위범위: 8.5cm 에서 21.0cm)이었 다다. 시간의 경과에 따른 비장 크기의 베이스라인 대비 평균 변화는 0.02cm(범위: 5.0cm 에서 5.2cm) 사혈 전반적으로 해당 시험 기간(12주)에 걸쳐 16.7%(6명/3명)에서 사혈을 최소 1회 필요로 하였다. 앞선 PROUD PV 시험에서 12주(제40주[PROUD의 방문 21] 및 제52주[PROUD PV 시험의 EOT 방문방문]) 동안 사혈—을 최소 1회 필요로 한 환자의 수는 27.8%(10명/36명)였다. 사혈의 횟수는 PEN PV 시험 동안에 PROUD PV 시험과 비교하여 더 적었다
안전성 결과	핵심임상시험과 안전성 프로파일이 유사함

6.5.5. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.6. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 시청한 용법용량은 PEGINVERA 임상시험(2010-018768-18)을 근거로 설정되었으며, 50 - 540μg까지 최대 내약성을 확인하였다.
- 제출된 3상 임상시험(PROUD-PV)에서 세포감소요법을 필요로 하는 진성적혈구증가증 환자를 대상으로 하이드록시우레아(HU)를 대조군으로 12개월 시점의 혈액학적 반응률을 비열등성 평가한 결과 통계학적으로 유의성을 입증하지 못하였다.

- 12개월 시점에 대조군 대비 비열등성을 입증하지 못한 사유는 이 약의 적절한 투여량까지 증량하는데 약 6개월 정도 소요되었기 때문이다.

- 연장시험(CONTINUATION-PV)을 수행한 결과, 36개월 시점의 혈액학적 반응률을 평가시 시험군 42.2% 대조군 30.43%의 결과를 보였다.

- CONTINUATION-PV 임상시험의 대상환자군은 PROUD-PV 임상시험 대상자를 연장 등록하여 전체 환자의 78.8%가 연장하여 등록하여 평가하였으며, 두 군간 베이스라인이 유사하였다.
- 24개월 시점의 혈액학적 반응률을 비교한 결과, 시험군 37.4% 대조군 34.3%으로 유사하였다. 시험군의 반응률은 36개월 시점까지 점진적으로 증가하는 양상을 보였으며, 대조군 HU의 반응률은 12개월 시점에 가장 높았으며 이후 감소하는 경향을 보였다.

6.5.7. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- AOP2014의 이용은 기존의 이용가능한 치료법에 비해 우수한 안전성을 나타내었다. 4건의 AOP 임상시험 (PROUD-PV 시험, PEN-PV 시험, CONTINUATION-PV 시험, 및 PEGINVERA 시험) 통합 시 총 178명의 환자에서 AOP2014에 대하여 보고된 치료 후 발생한 약물이상반응 중 시험 도중 1 건 이상의 중대한 치료 후 발생한 약물이상반응을 보고한 환자는 5.6 %였으며, 대다수의 약물이상반응이 회복되었다(68.5 % 환자 [122/178]에서 82.9 % 사건 [821/990]). 치료 후 발생한 약물이상반응과 관련된 사망 환자는 없었지만, 통합 HU/BAT 환자 군에서 1건의 관련된 사망 (급성 백혈병)이 보고되었다.
- 가장 빈번히 보고된 약물이상반응은 다음과 같았다. '전신 장애 및 투여 부위 상태' (32.6 %), '혈액 및 림프계 장애' (32.0 %), 및 '검사치 이상' (30.0 %). PT 기준으로 가장 빈번히 보고된 ADR은 다음과 같았다: 혈소판 감소증 (16.3 %), 백혈구 감소증 (15.7 %), 및 관절통 (12.4 %).

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

- 생물학적 품목허가 심사규정[별첨 1]에 따라 희귀의약품의 경우 가교자료 제출 면제에 해당함

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 이 약은 신약 및 희귀의약품으로 '저위험군(단, 세포감소요법을 필요로 하는 환자에 한함) 및 고위험군의 진성적혈구증가증 환자에 대한 효능효과에 대해 신청하였다.
- 핵심임상시험으로 진성적혈구증가증 환자를 대상으로 한 치료적 확증임상시험(PROUD-PV)에서 대조약 하이드록시우레아와 혈액학적 반응률을 비교한 결과, FAS군에서 반응률 차이 -6.75 (95%CI -17.23, 4.09)로 사전에 지정된 비열등성 한계 -10.5%에 만족하지 못하였다. 12개월 시점에 대조군 대비 비열등성을 입증하지 못한 사유는 이 약의 적절한 투여량까지 증량하는데 약 6개월 정도 소요되었기 때문이다.
- 연장시험(CONTINUATION-PV)을 수행한 결과, 36개월 시점의 혈액학적 반응률을 평가시 시험군 42.2% 대조군 30.43%의 결과를 보였다. 시험군의 반응률은 36개월 시점까지 점진적으로 증가하는 양상을 보였으며, 대조군 HU의 반응률은 12개월 시점에 가장 높았으며 이후 감소하는 경향을 보였다.
- 주요 이상반응을 종합적으로 평가한 결과 대조군 대비 유사한 비율의 이상사례, 약물이상반응 및 중대한 이상사례의 발생을 보였다. 다만, 대조군의 경우 1건의 급성 백혈병의 중대한 약물이상반응의 발생이 있었다. 하이드록시우레아의 경우 장기 투여시 원발성 암을 유발하는 것으로 알려져 있다. 이 약의 장기 투여시 이상반응은 대부분 관리가 가능하였으며 대조군 대비 내약성이 우수하다고 판단된다.
- 이를 종합적으로 판단한 결과, 진성적혈구증가증 환자에 대한 이 약의 투여시 발생하는 유익성이 위해성을 상회한다고 판단된다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- EMA (2019.5.8.), 대만 (2020.05.27.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

	동아인터페론알파-2주900만IU(주사용건조인터페론알파-2,유전자재조합	휴미론알파주500만단위(인터페론알파(BALL-1))
효능효과	모상세포백혈병	1. HBeAg 및 DNA 종합효소에 양성반응을 보이는 만성활동성 B형간염환자의 바이러스혈증 개선 2. 만성 C형간염환자의 바이러스혈증 개선(혈중 HCV RNA양이 높은 경우는 제외)

		3. 만성골수성백혈병 4. 신장암(500만 단위에 한함)

위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)메디팁	허가일	2021.10.12.
제품명	베스레미주(로페그인터페론알파-2b, 유전자재조합)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v 1.0
주성분 및 함량	로페그인터페론알파-2b 0.5 밀리그램		
효능·효과	저위험군(단, 세포감소요법을 필요로 하는 환자에 한함) 및 고위험군의 증상을 동반한 비장비대증이 없는 진성적혈구증가증 환자의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
간독성	일반적인 의약품 감시활동 - 안전성 정보 보고의 신속 보고, 정기적인 안전성 정보의 최신 보고, 문헌자료 평가 등 추가적인 의약품 감시활동 - 사용성적조사(6년, 300명)	첨부문서(안) 환자용 사용설명서 전문가용 사용설명서
갑상선 기능이상		
신경정신계 이상반응		
안과 질환 (시력 저하, 시력 손실, 실명, 망막 박리)		
심혈관 질환 (심근병증, 심근경색, 심근허혈)		
폐질환 (폐섬유증, 폐침윤, 폐렴)		
당뇨병		
2. 중요한 잠재적 위해성		
폐동맥고혈압	일반적인 의약품 감시활동 - 안전성 정보 보고의 신속 보고, 정기적인 안전성 정보의 최신 보고, 문헌자료 평가 등 추가적인 의약품 감시활동 - 사용성적조사(6년, 300명)	첨부문서(안) 환자용 사용설명서 전문가용 사용설명서
혈전성 미세혈관병증		
생식독성 및 유산		
3. 중요한 부족정보		

안전성이 규명되지 않은 환자군(장기이식 환자, 자가면역질환 환자, 신장애 환자, 세포감소제 투여 환자, 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자, 텔비부딘 투여 환자 및 수유부)	일반적인 의약품 감시활동 - 안전성 정보 보고의 신속 보고, 정기적인 안전성 정보의 최신 보고, 문헌자료 평가 등 추가적인 의약품 감시활동 - 사용성적조사(6년, 300명)	첨부문서(안) 환자용 사용설명서 전문가용 사용설명서

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