약제 요양급여의 적정성 평가결과

ropeginterferon alfa-2b 250μg, 500μg
(베스레미주(로페그인터페론알파-2b, 유전자재조합), 파마에센시아코리아(주))

▢ **제형, 성분·함량:**
- ropeginterferon alfa-2b 250μg/0.5mL, 500μg/1mL

▢ **효능 · 효과**
- 저위험군(단, 세포감소요법을 필요로 하는 환자에 한함) 및 고위험군의 증상을 동반한 비장비대증이 없는 진성적혈구증가증 환자의 치료

▢ **약제급여평가위원회 심의일**
2025년 제5차 약제급여평가위원회: 2025년 5월 8일
- 식약처 허가일: 2021년 10월 13일
- 결정신청일: 2024년 3월 29일
- 암질환심의위원회 심의일: 2024년 7월 10일

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

가. 평가 결과

▢ 급여의 적정성이 있음

○ 신청품은 “저위험군(단, 세포감소요법을 필요로 하는 환자에 한함) 및 고위험군의 증상을 동반한 비장비대증이 없는 진성적혈구증가증 환자의 치료”에 허가받은 약제로, hydroxyurea 저항성 또는 불내약성 있는 환자에서 완전 혈액학적 관해 등에서 임상적 유용성 개선이 인정되며, 제약사가 제시한 위험분담안([redacted])을 적용한 경제성평가 결과 비용효과비가 수용 가능하므로 급여의 적정성이 있음.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 "저위험군(단, 세포감소요법을 필요로 하는 환자에 한함) 및 고위험군의 증상을 동반한 비장비대증이 없는 진성적혈구증가증 환자의 치료"에 허가받은 약제로, 신청품의 임상결과만으로는 생존기간의 상당기간 연장 등 최종 결과지표의 의미있는 개선의 입증이 확인되지 않으므로 「약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정」 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 "저위험군(단, 세포감소요법을 필요로 하는 환자에 한함) 및 고위험군의 증상을 동반한 비장비대증이 없는 진성적혈구증가증 환자의 치료"에 허가된 약제로, 인터페론 알파 수용체(IFNAR)에 결합하여 작용하는 1형 인터페론임.
  - 신청품이 인터페론 알파 수용체에 결합하면 JAK1, TYK2, STAT단백질의 인산화효소 활성을 통한 연쇄적인 신호전달과정이 개시되어 다양한 세포 반응을 일으키고, 조혈세포와 골수섬유아세포의 전구세포 증식 억제 효과를 나타내며 성장인자의 활성과 골수섬유증 발병에 영향을 끼치는 다른 사이토카인들의 활성에 대한 길항효과를 보이고, JAK2V617F 대립유전자 부담(allele burden)을 감소시킴[1].
- 교과서[2][3]에서 신청품은 특히 세포감소요법이 필요한 젊은 사람 또는 임산부에게 hydroxyurea 대체치료법으로 사용될 수 있으며, 임상연구에서 12개월 시점에는 hydroxyurea 대비 비열등성을 입증하지 못했으나, 36개월 이후에는 더 높은 완전 관해율을 보였으며, 페길화된 인터페론알파는 일반 인터페론알파에 비하여 내약성이 우수하고 투여 횟수가 적으며, 진성적혈구증가증(Polycythemia vera, PV)의 2차 치료로 사용되는 경우가 더 많은 약제로 언급되고 있음.
- 임상진료지침[4][5]에서 PV 환자의 경우 aspirin, phlebotomy를 통하여 심혈관계 질환을 예방하고, 세포감소요법이 필요한 경우 신청품을 권고하고 있으며, hydroxyurea에 불내성 또는 불응성인 경우 환자의 상태에 따라 ruxolitinib 또는 신청품을 포함한 인터페론 알파를 사용할 수 있다고 언급하고 있음.
  - NCCN guideline[6]에서 저위험군 환자에서 세포감소요법이 필요한 증상성 환자에서 preferred regimen으로 신청품을 권고하고 있으며(category 2A), 고위험군 환자에서는 세포감소요법의 preferred regimen으로 hydroxyurea 또는 신청품을 권고하며(category 2A), 1차 치료에 반응이 불충분한 환자는 preferred regimen으로 ruxolitinib(category 1 for HU reistance/intolerance)을 권고하며, other recommended regimen으로 이전에 사용하지 않은 다른 약제로 교체 투여할 것을 권고함(category 2A).

- ELN guideline[7]에서 저위험군 환자에서는 비장비대, 백혈구증가증 등이 지속되는 환자에서 세포감소요법을 시행해야 하며, 60세 미만 환자에서의 1차 치료로 신청품 또는 페길화된 인터페론알파를 권고하고 있으며(consensus: 85%; strength of the recommendation: weak in favour of interferon alfa), 1차 치료로 hydroxyurea 투여 받은 환자가 불응성 또는 불내성인 경우 ruxolitinib 또는 인터페론알파로 교체 투여할 것을 권고함(consensus: 80%; strength of recommendation: neutral).

- [PROUD/CONTINUATION-PV][8]

① [PROUD-PV] 이전에 세포감소요법을 필요로 하는 세포감소 병력이 없고 JAK2 Val617Phe 돌연변이가 있는 18세 이상의 진성적혈구증가증으로 진단받은 성인 환자(n=257)를 대상[9]으로 무작위배정, 다기관, open-label, 활성약(hydroxyurea) 대조, 비열등성 검증 3상 임상시험 결과[10][11],

- [1차 평가지표] 12개월째 복합평가지표인 완전 혈액학적 반응(CHR, complete hematologic response)[12] 및 비장 크기 정상 범위[13]에 도달한 환자 비율이 신청품군 21%(26/122), 대조군 28%(34/123)으로 두 군간 차이가 -6.57(95% CI -17.23 to 4.09, p=0.23)로 신뢰구간의 하한이 비열등성 마진인 10.5%를 포함하지 못하므로 비열등성을 입증하지 못함.
- [2차 평가지표] 12개월째 완전 혈액학적 반응에 도달한 환자 비율은 신청품군 43%(53/123), 대조군 46%(57/125)으로 두 군간 차이가 -3.02(95% CI -15.55 to 9.52, p=0.63)이었고, 12개월째 분자학적 반응(MR, molecular response)[14]을 나타낸 환자비율은 신청품군 34%(42/123), 대조군 42%(52/123)으로 두 군간 차이가 -8.07(95% CI -19.99 to 3.84, p=0.19)로 모두 신뢰구간의 하한이 비열등성 마진인 10.5%를 포함하지 못하므로 비열등성을 입증하지 못함.

② [CONTINUATION-PV] PROUD-PV study를 완료한 환자들을 대상으로 한 연장연구 결과[15][16],

- [1차 평가지표] 공동 1차 평가지표 중 완전 혈액학적 반응[17] 및 비장 크기 정상 범위[18]에 도달한 환자 비율은 신청품군에서 12개월에 29.7%, 36개월에 42.2%로 증가하는 경향을 보이나, 신청품군(n=95)과 대조군[19](n=76) 사이에 유의한 차이를 보이지 못함.
- [1차 평가지표] 공동 1차 평가지표 중 완전 혈액학적 반응 및 질병부담 개선[20]을 보인 환자의 비율은 12개월째 신청품군 46%, 대조군 51%, 24개월째 신청품군 50%, 대조군 38%, 36개월째 신청품군 53%, 대조군 38%로 36개월째 평가에서 신청품군이 대조군대비 유의하게 높았음.
- [2차 평가지표] 기저치 대비 JAK2V617F allelic burden 변화는 12개월째 신청품군 -12.5%, 대조군 -18.7%, 36개월째 신청품군 -22.9%, 대조군 -3.5%로 36개월째 두 군간 차이가 -18.89(95% CI -24.19 to -13.58, p<0.0001)로 유의한 차이를 보였음.

- [2차 평가지표] 분자학적 반응[21]을 나타낸 환자비율은 12개월째 신청품군 44%, 대조군 51%, 24개월째 신청품군 68%, 대조군 33%, 36개월째 신청품군 66%, 대조군 27%로 24개월과 36개월째 평가에서 신청품군이 대조군대비 유의하게 높았음.
- [안전성] 치료관련 부작용(TRAEs, treatment related adverse events)은 신청품군에서 75%(95/127), 대조군에서 79%(100/127) 발생하였고, 치료관련 심각한 부작용은 신청품군에서 2%(3/127), 대조군에서 4%(5/127) 발생함. 신청품군에서 가장 흔하게 보고된 부작용은 혈소판감소증(22%), 백혈구감소증(20%), γ-glutamyltransferase 증가(19%), 피로(13%), ALT 증가(13%), 빈혈(13%) 등의 순서로 나타남.

- **[PROUD/CONTINUATION-PV_5yr f/u][22]** PROUD/CONTINUATION-PV study를 완료한 환자를 대상으로 한 5년 장기 추적 관찰 연구 결과[23],
  - [효과 평가지표] ELN criteria에 따른 완전 혈액학적 반응에 도달한 환자 비율은 신청품군 55.8%(53/95), 대조군 44%(33/75), Rate Ratio(RR) 1.30(95% CI 0.95-1.77, p=0.0974)로 두군 간 유의한 차이를 보이지 않았으며, 분자학적 반응을 나타낸 환자 비율은 신청품군 69.1%(65/94), 대조군 21.6%(16/74)로 RR 3.04(95% CI 1.96-4.71, p<0.0001)로 신청품군에서 유의하게 높았음.
  - [효과 평가지표] median JAK2V617F allele burden은 신청품군에서는 기저치 37.3%에서 지속적으로 감소하여 60개월째 8.5%이었으나, 대조군에서는 기저치 38.1%에서 12개월째 18.2%로 감소하였으나 60개월째 44.4%로 다시 증가하였음. 또한, 60개월째 JAK2V617F allele burden 10% 미만 도달율은 신청품군 54.3%(50/92), 대조군 13.9%(10/72)이었고, 1% 미만 도달율은 신청품군 19.6%(18/92), 대조군 1.4%(1/72)로 두 군간 차이가 유의한 차이를 보였음(p=0.0002).
  - [안전성] 치료관련 부작용은 신청품군에서 78.7%(100/127), 대조군에서 78.7%(100/127) 발생하였고, 치료관련 심각한 부작용은 신청품군에서 3.1%(4/127), 대조군에서 3.9%(5/127) 발생함. 골수섬유증 또는 백혈병성 질환으로 질병이 진행된 환자는 신청품군에서 1명(0.8%), 대조군에서 4명(3.1%) 발생했으며, 치료관련 피부암은 대조군에서 3명(2.4%) 발생함.

- **[PROUD/CONTINUATION-PV_6yr f/u][24]** PROUD/CONTINUATION-PV study를 완료한 환자를 대상으로 한 6년 장기 추적 관찰 연구 결과,
  - [효과 평가지표] 무사건 생존확률(probability of event-free survival)은 신청품군 0.94, 대조군 0.82로 신청품군에서 유의하게 높았으며(HR 0.34, 95% CI 0.12-0.97, p=0.04), 72개월째 완전 혈액학적 반응에 도달한 환자 비율은 신청품군 54.5%(48/88), 대조군 34.9%(22/63)로 RR 1.55(95% CI 1.07-2.26, p=0.02)로 두 군간 유의한 차이를 보임.
  - [효과 평가지표] 분자학적 반응을 나타낸 환자 비율은 신청품군 66%(62/94), 대조군 19.4%(14/72)으로 신청품군에서 유의하게 높았으며(RR 3.23, 95% CI 2.01-5.19, p<0.0001), 72개월째 median JAK2V617F allele burden은 신청품군 8.5%, 대조군

50.4%로 신청품군에서 유의하게 낮았음(p<0.001).

- [안전성] 약물 관련 부작용으로 치료를 중단한 환자는 신청품군 11%(14/127), 대조군 2.4%(3/127)이었으며, 3등급 이상의 치료관련 부작용은 신청품군 15.7%, 대조군 16.5%로 유사하게 나타남.

- **[Yoon SY et al.][25]** 2016 WHO criteria에 따라 진성적혈구증가증으로 진단된 19세 이상의 한국인 환자(n=95)를 대상[26]으로 신청품[27]의 효과를 분석한 open-label, 연구자 주도, 단일군 2상 임상시험 결과,

  - [1차 평가지표] 완전 혈액학적 반응은 12주차 27%(25/94), 24주차 46%(40/87), 36주차 56%(47/84), 48주차 63%(51/81)로 치료기간 동안 점진적으로 증가하였음. 또한, JAK V617F allele burden이 10% 초과인 환자 대상으로 측정한 분자학적 반응은 12주차 32%(28/88), 24주차 36%(29/81), 36주차 49%(38/77), 48주차 57%(42/74)로 CHR과 유사하게 증가하는 경향을 보임.
  - [안전성] 치료관련 부작용은 57%(56/99)에서 발생했으며, 가장 흔한 부작용은 hepatobiliary-related 부작용(35%), 탈모(13%)로 나타남. 치료관련 심각한 부작용은 5%(5/99)에서 발생했으며[28], grade 4이상으로 보고된 부작용은 없었으며, 치료관련 부작용으로 2명의 환자가 치료를 중단함.

- **[Yoon SY et al.][29]** hydroxyurea에 불응성 또는 불내성(resistant/intolerant)인 한국인 진성적혈구증가증 환자(n=43)를 대상으로 신청품의 효과를 분석한 다기관, open-label, 단일군 2상 임상시험 결과[30],

  - [효과 평가지표] 48주째에 52.8%(19/36)의 환자가 완전 혈액학적 반응에 도달하였고, 39.4%(13/33)의 환자가 분자학적 반응을 나타냈으며, 시간이 지남에 따라 CHR/MR 도달 환자의 비율이 증가하는 경향을 보임.
  - [안전성] 하나 이상의 부작용을 경험한 환자는 76%(35/43)이었으며, 치료관련 부작용이 발생한 환자는 52%(24/43)이었음. 가장 흔한 치료관련 부작용은 간독성 관련 부작용(26%, 12/43)이었고[31], 신청품과 관련이 있을 것으로 예상되는 심각한 부작용은 2건[32]이 발생하였으나, 부작용 때문에 치료를 중단한 환자는 없었음.

- 관련 학회[33]에서는 신청품은 진성적혈구증가증 환자의 세포감소요법으로 국내 허가된 유일한 인터페론 제제로 현재 급여되는 세포독성 화학요법인 hydroxyurea와는 작용 기전이 다른 약제이고, 3상 임상연구를 통해 기존 치료제 대비 장기적인 임상성과 개선이 입증되었으며, DNA methylation에 관여하지 않기에 hydroxyurea나 ruxolitinib과 비교하여 2차 암(피부암) 또는 백혈병으로 진행할 위험성이 적고 JAK2V617F 돌연변이 유전자량을 지속적으로 감소시킬 수 있는 유일한 disease modifying agent로 반드시 보험급여 적용이 필요하다는 의견을 제시함.

  - 또한, 임상에서 신청품이 반드시 필요한 환자는 hydroxyurea 치료에 불응하거나 불내성을 보이는 경우로, hydroxyurea에 불응성 또는 불내성인 환자군의 2차 이상 치료 및 임산부, 수유부 등을 포함해 급여를 설정하는 것이 타당할 것이라는 의견임.

○ 비용 효과성

- 신청품의 임상연구에 따르면 hydroxyurea 저항성 또는 불내약성 있는 환자에서 완전 혈액학적 관해 등에서 임상적 유용성 개선이 인정되며, 대체약제(현행치료) 대비 소요비용이 고가이므로 경제성 평가 대상에 해당함.

- (대체약제) 현행 항암제 공고 및 신청품 급여기준, 임상진료지침, 임상시험 등을 고려하여 현행치료인 사혈(phlebotomy)을 선정함.

- (소요비용) 신청품의 1회 소요비용은 표시가 기준 [redacted]원, 실제가 기준 [redacted]원(500μg 2주 간격 투여 기준)으로 대체치료법의 1회 소요비용 [redacted]원 대비 고가임.

- (경제성평가) 'Hydroxyurea에 내성(resistant) 또는 불내약성(intolerant)인 비장비대증이 없는 진성 적혈구증가증 환자' 대상 최적 치료제 대비 신청품에 대한 경제성평가 결과, 경제성평가소위원회 심의결과를 반영한 기본분석 ICER는 (표시가 기준) [redacted]원/QALY이며, (실제가 기준) [redacted]원/QALY임.
  - (경제성평가 소위원회) 직접비교 임상시험의 부재로 간접비교를 수행하였고, 추정의 불확실성이 상당하나 자료원의 한계 등을 고려하여 수용함.

- (위험분담제) 신청품은 '저위험군 및 고위험군의 증상을 동반한 비장비대증이 없는 진성적혈구증가증 환자의 치료'에 허가 받아 'hydroxyurea에 resistant 또는 intolerant한 비장비대증이 없는(size ≤17cm) 진성 적혈구증가증'에 급여기준이 설정된 약제로, HU 저항성 환자의 질병특성 및 골수섬유화증 또는 급성골수성백혈병으로 진행되어 사망에 이를 수 있음을 고려 시 진행성의 심각한 질환으로 판단되며, 「신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준 1.8.1.」 제1항제1호의 조건을 만족하여 위험분담 적용 대상에 해당함.

○ 재정 영향[34)]

- 제약사 제출 예상사용량[35)]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 표시가 기준 1차년도 약 [redacted]원, 3차년도 약 [redacted]원이며, 실제가 기준 1차년도 약 [redacted]원, 3차년도 약 [redacted]원이며, 추가재정소요금액은 표시가 기준 1차년도 약 [redacted]원, 3차년도 약 [redacted]원이며, 실제가 기준 1차년도 약 [redacted]원, 3차년도 약 [redacted]원으로 예상됨.

※ 신청품의 대상 환자수 및 투여횟수, 시장 점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A8 국가 중 5개국(미국, 영국, 이탈리아, 스위스, 일본)[36)] 약가집에 수재되어 있음.

References

1) 신청품의 식약처 허가사항
2) Goldman-Cecil Medicine. 27e. (2024)
3) Williams Hematology. 10e. (2021)
4) NCCN Guidelines Version 1.2025
5) Marchetti M, et al. Appropriate management of polycythaemia vera with cytoreductive drug therapy: European LeukemiaNet 2021 recommendations. Lancet Haematol. 2022;[9](4):e301-e311.
6) NCCN Guidelines Version 1.2025
7) Marchetti M, et al. Appropriate management of polycythaemia vera with cytoreductive drug therapy: European LeukemiaNet 2021 recommendations. Lancet Haematol. 2022;[9](4):e301-e311.
8) Gisslinger H et al. Ropeginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study. Lancet Haematol. 2020;7(3):e196-e208.
9) 이전에 hydroxyurea 3년 미만 투여한 환자 포함
10) 투여용량: 신청품 초회용량 2주마다 100μg, 최대 500μg까지 증량, 대조군 초회용량 500mg/day, 최대 3,000mg/day
11) median f/u: ropeginterferon alfa-2b group 52wk((IQR 51.9-52.1), hydroxyurea group 52wk(IQR 51.9-52.1)
12) 완전 혈액학적 반응: 3개월 동안 사혈(phlebotomy)하지 않고 적혈구용적률(Hct)<45% 유지하면서 혈소판 수<400×10^9/L, 백혈구 수<10×10^9/L에 도달 및 유지
13) 정상 비장 크기 범위: (logitudinal diameter) 여성 12cm, 남성 13cm 이하
14) Molecular response: JAK2Val617Phe allele burden value로 측정되며, 완전 분자학적 반응(reduction of any molecular abnormality to undetectable levels)과 부분 분자학적 반응(reduction from baseline value of ≥50% in patients with <50% JAK2 Val617Phe allele burden at baseline; a reduction from baseline value of ≥25% in patients with ≥50% JAK2 Val617Phe allele burden at baseline)을 의미함.
15) 대상 환자수:신청품군 95명, 대조군(HU군→BAT군(best available treatment, hydroxyurea, conventional IFNα, pegylated IFNα(ropeginterferon alfa-2b 제외), anagrelide, JAK2 inhibitor, phosphorus-32, busulfan) 76명
16) overall median f/u: ropeginterferon alfa-2b group 182.1wk((IQR 166.3-201.7), BAT group 164.5wk(IQR 144.4-169.3)
17) 완전 혈액학적 반응: 3개월 동안 사혈(phlebotomy)하지 않고 적혈구용적률(Hct)<45% 유지하면서 혈소판 수<400×10^9/L, 백혈구 수<10×10^9/L에 도달 및 유지
18) 정상 비장 크기 범위: (logitudinal diameter) 여성 12cm, 남성 13cm 이하
19) BAT(best available treatment)군: hydroxyurea, conventional IFNα, pegylated IFNα(not ropeginterferon α-2b), anagrelide, JAK2 inhibitor, phosphorus-32, busulfan 등 연구자에 의하여 선택된 치료법
20) resolution or clinical improvement of disease-related splenomegaly, microvascular disturbances, pruritus and headache, or a combination
21) Molecular response: JAK2Val617Phe allele burden value로 측정되며, 완전 분자학적 반응(reduction of any molecular abnormality to undetectable levels)과 부분 분자학적 반응(reduction from baseline value of ≥50% in patients with <50% JAK2 Val617Phe allele burden at baseline; a reduction from baseline value of ≥25% in patients with ≥50% JAK2 Val617Phe allele burden at baseline)을 의미함.
22) Kiladjian JJ et al. Long-term outcomes of polycythemia vera patients treated with ropeginterferon Alfa-2b. Leukemia. 2022;36:1408 - 1411.
23) 효과평가는 CONTINUATION-PV study에 포함된 환자 대상으로 60개월째 결과를 분석하였고,

안전성은 database lock(2020.3.29.)까지의 전체 환자(254명)을 대상으로 분석함. database lock 이후 신청품군 70명(70/95), 대조군 57명(57/76)이 연장연구에서 투여를 지속하고 있었음.

24) Gisslinger H et al. Event-free survival in patients with polycythemia vera treated with ropeginterferon alfa-2b versus best available treatment. Leukemia. 2023;37(10):2129-2132.

25) Yoon SY et al. Hematologic and molecular responses to ropeginterferon alfa-2b therapy of polycythemia vera: 48-week results from a prospective study. Int J Cancer. 2025;1-8

26) JAK2 V617F positive, elevated hematocrit(>45%)

27) ropeginterferon alfa-2b, subcutaneously every 2 weeks, at a starting dose of 250mcg, followed by 350mcg at week 2, 500mcg at week 4, and then until week 48

28) 빈혈, 안정형 협심증, 간독성, TG(triglyceride) 증가, 양극성 장애(bipolar disorder)

29) Yoon SY et al. Treatment with ropeginterferon alfa 2b in patients with hydroxyurea resistant or intolerant polycythemia vera in South Korea: one year results from a phase 2 study. Blood Research. 2024;59(23)

30) 연구기간 동안 금기가 아닌 경우 저용량 aspirin 투여를 받았으며, 다른 세포감소요법의 병용을 금기였으나, 연구자 판단 하 사혈(phlebotomy)은 허용됨.

31) elevated levels of aspartate aminotransferase(AST), alanine aminotransferase (ALT), gamma-glutamyl transferase (GGT)

32) chest pain, one of hepatotoxicity

33) 대한혈액학회 ([redacted])

34) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)

35) 제약사제출 예상사용량

	1차년도	2차년도	3차년도
250mcg	[redacted]	[redacted]	[redacted]
500mcg	[redacted]	[redacted]	[redacted]

36) 250mcg: 4개국(영국, 이탈리아, 스위스, 일본), 500mcg: 2개국(미국, 일본)