레블로질주25mg,75mg(루스파터셉트)((유)한국비엠에스제약)

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	luspatercept 25mg/병,75mg/병
제형 및 성상	백색 내지 미백색의 분말이 무색투명한 바이알에 든 주사제로서, 용액으로 조제시 투명 내지 약간 불투명한 액체이며 불용성 이물이 없다.
효능・효과	1. 적혈구생성자극제 (ESA) 치료에 불충분한 반응을 보였거나 부적합하여 적혈구 수혈이 필요한 다음의 성인 빈혈 환자의 치료 - 최저위험, 저위험, 중등도 위험의 고리철적혈모구 동반 **골수형성이상증후군**(MDS-RS) 또는 - 최저위험, 저위험, 중등도 위험의 고리철적혈모구와 혈소판증가증 동반 골수형성이상/골수증식종양(MDS/MPN-RS-T) 2. 적혈구 수혈이 필요한 성인 **베타 지중해 빈혈** 환자의 치료
용법・용량	**골수형성이상증후군** 이 약은 시작 용량으로 1.0mg/kg을 3주마다 1회 피하투여한다. 1.0mg/kg 시작 용량으로 최소한 2회 연속 투여한 뒤에도 적혈구 수혈이 필요한 환자는 1.33mg/kg까지 용량을 증량해야 한다. 환자가 1.33mg/kg 용량으로 최소한 2회 연속 투여한 뒤에도 적혈구 수혈이 필요한 경우 1.75mg/kg까지 용량을 증량해야 한다. 용량 증량 간격은 최소한 6주 (2회 투여 기간)이상이어야 하며 최대 용량인 3주마다 1.75mg/kg 을 넘지 않아야 한다. **베타지중해빈혈** 이 약은 시작 용량으로 1.0mg/kg을 3주마다 1회 피하투여한다. 1.0mg/kg 시작 용량으로 2회 이상의 연속 투여(6주) 후에 적혈구 수혈 부담의 1/3 감소를 달성하지 못한 환자는 1.25mg/kg까지 용량을 증량해야 한다. 증량 용량은 최대 용량인 3주마다 1.25mg/kg 을 넘지 않아야 한다.
의약품 분류	전문의약품
품목허가일	2022년 5월 9일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

<❶ 골수형성이상증후군>[1)2)3)4)]

○ 골수형성이상증후군(Myelodysplastic Syndromes, MDS)

- 골수형성이상증후군(골수이형성증후군)은 비정상적인 조혈모세포로부터 유래된 혈액 질환으로, 골수에서 혈액세포의 형성이상(dysplasia)과 비효율적인 조혈(ineffective hematopoiesis)로 인한 혈구감소증(적혈구, 백혈구 또는 혈소판 감소)을 특징으로 함.
  - 혈구감소증에 의한 동반 질환이 임상적으로 문제가 되며, 약 80-85%의 환자가 진단 시 빈혈이 있고, 약 25%의 환자가 적혈구 수혈 의존적[5)]으로 나타남.

○ 골수형성이상증후군의 분류

- 2016 WHO 분류에서는 미성숙한 세포인 모세포의 비율과 형성이상 정도에 따라 MDS 질환을 분류하며, 골수에서 고리철적혈모구[6)]가 15% 이상(SF3B1 변이가 있는 경우 5% 이상) 관찰될 때 고리철적혈모구 동반 골수형성이상증후군(MDS-RS)으로 분류함[7)].
  - 개정된 2022 WHO 분류에서는 형성이상 정도가 아닌 유전적 이상에 따라 질환을 분류하며[8)], 고리철적혈모구 동반 골수형성이상증후군은 MDS with low blasts and SF3B1 mutation(MDS-SF3B1)에 해당함[9)].

---

1) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 12th, 2022.

2) 대한혈액학회, 혈액학, 3판, 2018.

3) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myelodysplastic Syndromes(Version 1. 2023).

4) 대한혈액학회([redacted])

5) IWG(International Working Group) 2006 기준에 따라 Hb 9 g/dL 미만인 8주 동안 4 unit 이상의 적혈구(RBC) 수혈이 필요한 경우를 수혈 의존적(transfusion-dependent, TD)으로 정의하며, 개정된 IWG 2018 기준에서는 수혈 부담(transfusion burden) 상태를 NTD(0 RBC in 16wk), LTB(3-7 RBC in 16wk), HTB(≥8 RBC in 16wk)의 3그룹으로 분류함.

6) 핵 주위에 고리모양의 철이 부하된 미토콘드리아가 관찰됨

7) Arber et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016;127:2391-2405.

8) Khoury et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumors: Myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. Leukemia 2022;36:1703-1719.

9) SF3B1 변이와 고리철적혈모구 동반 여부는 강한 연관성이 있다고 알려져 있으며(MDS-RS 환자의 약 80%에서 SF3B1 변이 발생), 2022 WHO 분류에서 SF3B1 대신 고리철적혈모구 동반 여부로 분류(MDS with low blasts and ring sideroblasts)하는 것도 허용하고 있음.

Subtype	Blasts	Cytogenetics	Mutations
MDS with defining genetic abnormalities			
MDS with low blasts and isolated 5q deletion (MDS-5q)	골수 <5%, 말초혈액 <2%	5q 결손 (단독 혹은 7번 염색체 이상을 제외한 이상 1개 동반)	-
MDS with low blasts and SF3B1 mutation* (MDS-SF3B1)	골수 <5%, 말초혈액 <2%	5q 결손 또는 7번 염색체 이상 없음	SF3B1
MDS with biallelic TP53 inactivation (MDS-biTP53)	골수, 말초혈액 <20%	Usually complex	TP53 변이 2개 이상
MDS, morphologically defined			
MDS with low blasts (MDS-LB)	골수 <5%, 말초혈액 <2%	-	-
MDS, hypoplastic** (MDS-h)	골수 <5%, 말초혈액 <2%	-	-
MDS with increased blasts (MDS-IB)			
MDS-IB1	골수 5-9% or 말초혈액 2-4%	-	-
MDS-IB2	골수 10-19% or 말초혈액 5-19%	-	-
MDS with fibrosis (MDS-f)	골수 5-19%, 말초혈액 2-19%	-	-
* Detection of ≥15% ring sideroblasts may substitute for SF3B1 mutation. ** Bone marrow cellularity 25% 이하			

<2022 WHO 골수형성이상증후군 분류>

○ 골수형성이상증후군의 현행 치료법

- 골수형성이상증후군의 치료 방침은 골수의 모세포 비율, 염색체 이상의 종류, 혈구감소증의 정도에 따른 예후 점수체계인 국제예후점수시스템(IPSS)과, 이를 개선시킨 개량 국제예후점수시스템 (IPSS-R)에 따라 결정됨.
  - IPSS-R에 따른 최저위험(very low), 저위험(low), 중등도위험(intermediate)[10]의 환자는 저위험군(lower risk)으로 분류되며, 해당 환자군의 치료 목표는 혈구감소 교정과 증상 개선, 삶의 질 향상임.

10) 중등도위험(intermediate)의 환자는 연령, 동반질환, 혈구감소증, 유전자 변이, 1차 치료제의 효과 등을 고려하여 저위험군(lower risk) 또는 고위험군(higher risk)에 해당하는 치료를 받음. 보통 IPSS-R 총점 3.5점 이하를 저위험군 환자로 고려함.

Prognostic variable	Score value						
	0	0.5	1.0	1.5	2	3	4
Cytogenetic*	Very good	–	Good	–	Interme diate	Poor	Very poor
Marrow blasts (%)	≤2	–	>2–<5	–	5–10	>10	–
Hemoglobin (g/dL)	≥10	–	8–<10	<8	–	–	–
Platelets ($x10^3$/μL)	≥100	50–<100	<50	–	–	–	–
Absolute neutrophil count ($x10^3$/μL)	≥0.8	<0.8	–	–	–	–	–

* Cytogenetic risks:
Very good = –Y, del(11q);
Good = normal, del(5q), del(12p), del(20q), double including del(5q);
Intermediate = del(7q), +8, +19, i(17q), any other single or double independent clones;
Poor = –7, inv(3)/t(3q)/del(3q), double including –7/del(7q), complex: 3 abnormalities;
Very poor = complex: >3 abnormalities.



IPSS-R Risk Category (% IPSS-R pop.)	Overall Score	Median Survival in the Absence of Therapy (yr)	25% AML Progression in the Absence of Therapy (yr)
VERY LOW (19)	≤1.5	8.8	Not reached
LOW (38)	>1.5–≤3.0	5.3	10.8
INT (20)	>3.0–≤4.5	3	3.2
HIGH (13)	>4.5–≤6.0	1.6	1.4
VERY HIGH (10)	>6.0	0.8	0.7

<IPSS-R(Revised International Prognostic Scoring System) from NCCN Practice Guidelines in Oncology>

- 저위험군 환자에 대한 치료 방침은 5q 유전자 결손 여부와 고리철적혈모구 동반 여부에 따라 달라지며, 5q 유전자 결손이 있는 경우 lenalidome 투여를 권고하고, 5q 유전자 결손이 없는 경우 혈청 적혈구생성인자(Erythropoietin, EPO) 수준에 따라 빈혈에 대한 치료 방침이 결정됨.
- 5q 유전자 결손이 없는, 고리철적혈모구를 동반한 MDS 환자의 1차 치료는 적혈구 생성 자극제(Erythropoiesis stimulating agent, ESA)이며, ESA 치료가 부적합한 경우나 ESA 치료에도 반응이 없는 경우 luspatercept 투여가 권고됨.
- 고위험군 환자의 경우 조혈모세포이식 가능 여부에 따라 동종조혈모세포이식 또는 azacitidine, decitabine의 투여가 권고됨.
- 지지요법으로서 필요에 따라 수혈을 시행하며, 수혈로 인한 체내 철분의 침착에 따른 간기능 이상 등의 장기 손상을 예방할 목적으로 일정 수준 이상

혈중 페리틴 수치가 증가하면 철분 제거를 위한 철 킬레이트제를 투약함.

○ **역학 및 예후**

- **(역학)** 중앙암등록본부에서 발표한 2019년 암 현황에 따르면[11], 골수형성이상증후군의 유병자수는 6,010명, 발생자수는 1,371명이었으며, 대부분 노년층에서 발생함(60대 이상 75%).
  - 고리철적혈모구 동반 여부는 보고에 따라 다르나 전체 골수형성이상증후군의 약 3-11%를 차지하는 것으로 알려짐.
- **(예후)** IPSS-R 기준에 따른 위험도별 기대여명은 최저위험 8.8년, 저위험 5.3년, 중등도위험 3년, 고위험 1.6년, 최고위험 0.8년임.
  - 고리철적혈모구 동반 골수형성이상증후군의 경우 수혈의존성빈혈로 발전되나 급성백혈병으로 전환은 드물며(약 1-2%), 중앙생존기간은 약 69-108개월임.

○ **골수형성이상/골수증식종양(Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm, MDS/MPN)**

- **(정의)** 골수형성이상/골수증식종양은 골수형성이상증후군의 특징인 비효율적인 조혈과 함께 특정 계열의 혈구증가증이 동반되는 질환임.
- **(분류)** 고리철적혈모구와 혈소판증가증을 동반한 불응성 빈혈의 경우 MDS/MPN 가운데 독립된 질환으로 분류됨.
  - 2022 WHO 분류에서 MDS/MPN은 만성 골수단구성 백혈병(Chronic myelomonocytic leukaemia, CMML), 호중구증가증 동반 골수형성이상/골수증식종양(MDS/MPN with neutrophilia), SF3B1 변이 및 혈소판증가증 동반 골수형성이상/골수증식종양(MDS/MPN with SF3B1 mutation and thrombocytosis), 기타 분류되지 않은 골수형성이상/골수증식종양(MDS/MPN, not otherwise specified)으로 분류됨.
- **(치료)** 고리철적혈모구와 혈소판증가증을 동반한 MDS/MPN의 치료법은 별개로 정립되어 있지 않으며, 일반적인 MDS의 치료법을 따름.
- **(역학)** 고리철적혈모구와 혈소판증가증을 동반한 MDS/MPN은 골수형성이상 중 약 0.7%를 차지하는 드문 질환으로 알려짐.
- **(예후)** 고리철적혈모구와 혈소판증가증을 동반한 경우 분류되지 않은 MDS/MPN에 비해 전체적으로 예후가 양호하며, 중앙생존기간은 약 42개월임.

11) 중앙암등록본부, 국가암등록사업 연례 보고서(2019년 암등록통계).

<❷ 베타지중해빈혈>[12)13)14)]

○ 베타지중해빈혈(Beta thalassemia)

- 베타지중해빈혈은 베타 글로빈 유전자의 변이에 의해 헤모글로빈의 생성이 감소됨에 따라 빈혈이 발생하여 신체 기관에 산소공급이 부족해지는 유전질환임.
  - 인간의 헤모글로빈은 두 개의 α 글로빈 사슬과 두 개의 β 글로빈 사슬의 결합으로 이루어지고, 지중해빈혈은 두 종류의 글로빈 사슬의 양적 불균형에 의해 발생함. 베타지중해빈혈은 β 글로빈이 α 글로빈에 비해 양적으로 부족하여 발생하며, β 글로빈과 결합하지 못한 과잉 α 글로빈이 적혈구의 성숙을 방해하여 비효율적인 적혈구생성이 일어남.

- 베타지중해빈혈은 무증상의 보인자에서 중증베타지중해빈혈의 심한 증상까지 다양한 임상 소견을 보이며, 수혈을 적절히 받지 않은 경우 중증베타지중해빈혈의 특징적인 증상들로 성장지연, 간비장비대, 골 형성 이상 등이 나타남.

○ 베타지중해빈혈의 분류

- 임상적 표현: 중증, 중간, 경증 베타지중해빈혈
  - 임상증상, 특히 헤모글로빈의 수치에 따른 분류로 헤모글로빈 9g/dL이상이면 경증(β-thalassemia minor), 6-8g/dL 정도면 중간(β-thalassemia intermedia), 2-4g/dL 정도면 중증(β-thalassemia major)으로 분류함.

- 단백의 표현: β^0, β^+ 지중해빈혈 대립유전자
  - β^0(beta zero) 지중해빈혈 대립유전자는 베타지중해빈혈 원인 돌연변이 중 β 글로빈사슬이 완전히 생산되지 않는 유형이며, β^+(beta plus) 지중해빈혈 대립유전자는 생산이 일부 감소된 유형임.

- 유전학적 표현형: 상염색체열성, 우성
  - 베타지중해빈혈은 기본적으로 열성유전이나 일부의 돌연변이는 상염색체 우성의 유전양상을 나타냄. 상염색체 우성형은 특히 β 글로빈유전자의 exon 3 후반부의 돌연변이에서 많이 발생함.

---

12) 희귀질환헬프라인(https://helpline.kdca.go.kr)>희귀질환정보>지중해빈혈

13) 대한혈액학회, 혈액학, 3판, 2018.

14) 대한혈액학회([redacted])

○ **베타지중해빈혈의 현행 치료법**

- 베타지중해빈혈의 치료는 증상에 따라 달라지며, 엽산 보충요법, 비장절제술, 철분 킬레이션 요법, 항응고제 치료 등이 시행됨.
- 중증지중해빈혈의 경우 생명 유지에 치명적인 빈혈이 발생할 수 있기 때문에 규칙적인 수혈이 필수적이며, 수혈로 인한 체내 철분이 과다 추적되어 나타는 심장 문제가 사망의 주원인이 되는 합병증이므로 철분 킬레이션 요법을 통한 체내 적정 철분농도 유지가 필요함.

○ **역학 및 예후**

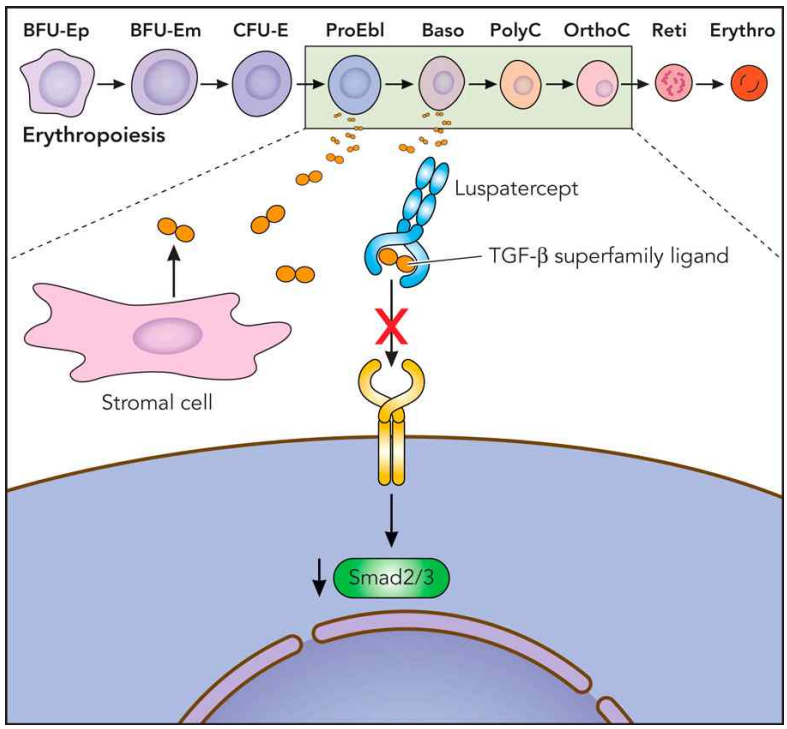
- **(역학)** 베타지중해빈혈은 주로 지중해국가, 북아프리카, 중동, 인도, 중앙아시아, 동남아시아에서 발생하며 국내 지중해빈혈의 유병률은 0.1% 이하로 추정됨.
  - 2020 희귀질환자 통계 연보에 따르면[15], 2020년의 베타지중해빈혈(질병분류코드 D56.1) 발생자수는 41명으로 보고됨.
- **(예후)** 수혈과 철분 킬레이션 요법 등의 관리를 주기적으로 받는다면 오랜 시간동안 건강한 삶을 유지할 수 있지만 꾸준히 관리하지 않는다면 진단 후 수 십년 내 사망에 이를 수 있음.

15) 질병관리청, 2020 희귀질환자 통계 연보.

(2) 약제 특성

○ 신청품은 "❶ 적혈구생성자극제 (ESA) 치료에 불충분한 반응을 보였거나 부적합하여 적혈구 수혈이 필요한 최저위험, 저위험, 중등도 위험의 고리철적혈모구 동반 골수형성이상증후군(MDS-RS) 또는 고리철적혈모구와 혈소판증가증 동반 골수형성이상/골수증식종양(MDS/MPN-RS-T) 성인 빈혈 환자의 치료, ❷ 적혈구 수혈이 필요한 성인 베타 지중해 빈혈 환자의 치료"에 허가받은 약제로, TGF-β(Transforming growth factor-β) 신호전달을 억제함으로서 적혈구 성숙을 가능하게 하여 빈혈을 개선함.

- 신청품은 TGF-β superfamily 리간드에 결합하여 Smad2/3 신호를 저해하고, 골수에서 후기 적혈구 전구체(적혈모구)의 분화를 유도해 적혈구를 성숙시킴. Smad2/3 신호는 비효율적인 적혈구생성을 특징으로 하는 골수형성이상증후군, 베타지중해빈혈 환자의 골수에서 비정상적으로 높게 나타남[16][17].



<Luspatercept의 약리기전>

16) 식약처 허가사항(2022.5.9.)

17) Kubasch et al. Development of luspatercept to treat ineffective erythropoiesis. Blood Adv. 2021;5(5):1565-1575.

(3) 교과서 및 임상진료지침

○ 교과서[18)19)20)]에서 신청품은 적혈구 수혈이 필요한 베타지중해빈혈 및 고리철적혈모구 동반 골수형성이상증후군(MDS-RS)의 빈혈 치료제로 언급됨.

- **(골수형성이상증후군)** 신청품은 적혈구 생성 자극제(ESA)에 불응하거나 내약성이 없는 저위험군 고리철적혈모구 동반 골수형성이상증후군 환자에서 빈혈의 중증도를 감소시키는 약제로 소개됨.
- **(베타지중해빈혈)** 신청품은 수혈 의존성 베타지중해빈혈에서 수혈 요구도를 감소시키는 약제로 소개됨.

○ 임상진료지침[21)22)23)]에서 신청품은 MDS 관련 ESA 불응성 빈혈 및 베타지중해빈혈 치료에 권고됨.

- **(골수형성이상증후군)** NCCN 가이드라인에서 5q 유전자 돌연변이가 없고 고리철적혈모구가 15% 이상(또는 SF3B1 유전자 돌연변이가 있으면서 5% 이상)인 저위험군 MDS 환자에 혈청 EPO 수치 500mU/mL 이하인 경우에는 ESA(EPO±G-CSF 또는 darbepoetin alfa)에 반응이 없을 때, 혈청 EPO 수치 500mU/mL 초과인 경우에는 바로 신청품의 투여를 권고함(category 2A[24)]). ESMO 가이드라인에서도 5q 유전자 돌연변이가 없고 빈혈 증상을 보이는 저위험군 MDS-RS 환자에 ESA 이후 2차 치료제로 신청품의 투여를 권고함(I, A[25)]).
- **(베타지중해빈혈)** 지중해빈혈국제연맹(TIF)의 수혈의존성 베타지중해빈혈 가이드라인에서 신청품을 헤모글로빈 수치를 개선시키고 수혈 부담을 감소시킴으로서 철의 축적을 막고 철분 킬레이션 요법의 요구도 또한 감소시키는 약제로 소개하고 있으며, 주기적인 적혈구 수혈이 필요한 18세 이상 환자에 고려할 수 있는 약제로 신청품을 권고함.

---

18) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 12th, 2022.

19) Harrison's Principles of Internal Medicine, 21th, 2022

20) Goldman-Cecil Medicine, 26th, 2020.

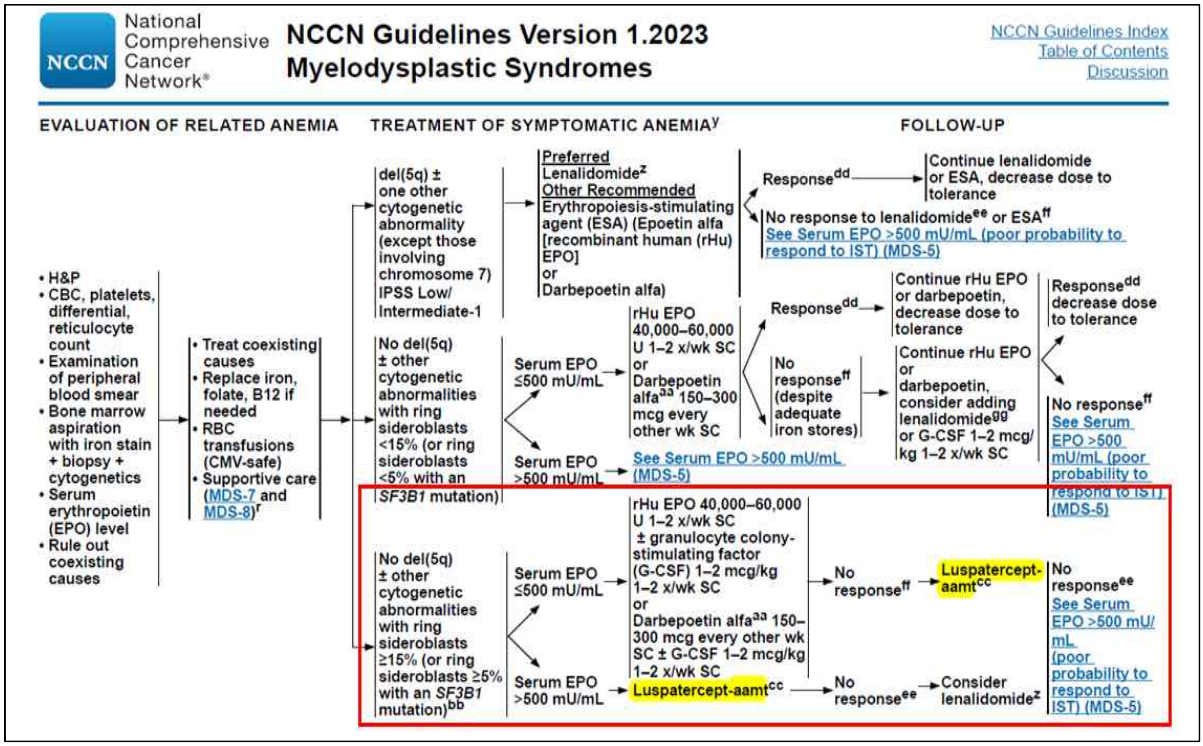
21) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myelodysplastic Syndromes(Version 1. 2023).

22) Fenaux et al. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021 Feb;32(2):142-156.

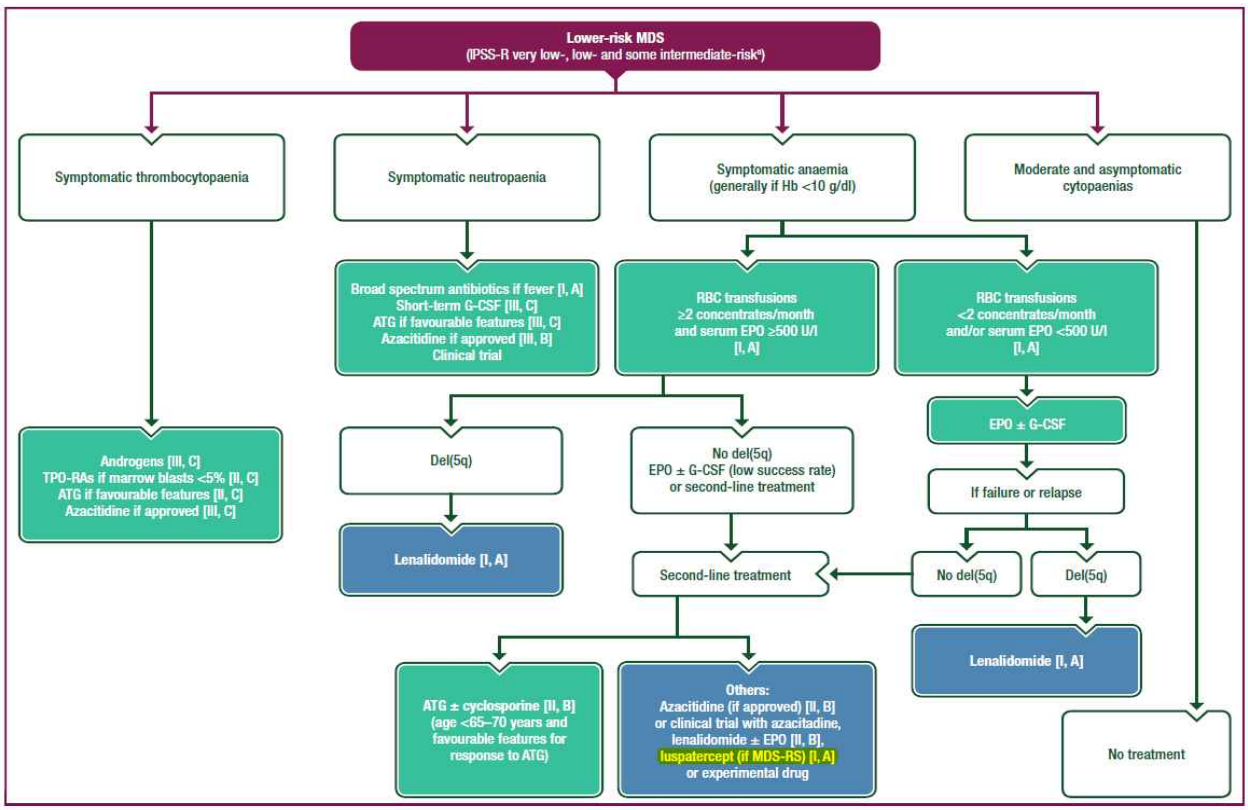
23) Thalassaemia International Federation, 2021 Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia(TDT), 4th (ver 2.0).

24) Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

25) Levels of evidence I: Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity
Grades of recommendation A: Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended



<NCCN 가이드라인 – MDS 환자의 빈혈 치료 알고리즘>



<ESMO 가이드라인 – 저위험군 MDS 환자의 치료 알고리즘>

(4) 임상시험 결과

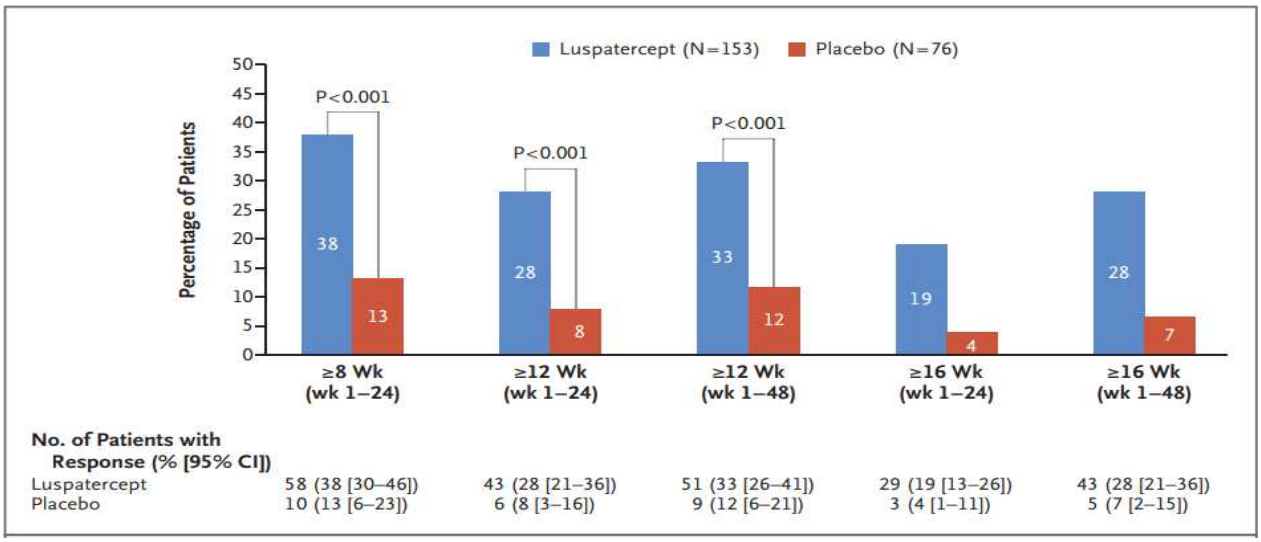
<❶ 골수형성이상증후군>

○ [MEDALIST][26)27)28)] 적혈구생성자극제에 반응하지 않거나 부적합한 저위험군[29)] 고리철적혈모구 동반[30)] 골수형성이상증후군 성인 환자[31)](n=229)를 대상으로 신청품군 및 위약군으로 2:1 무작위배정, 다기관, 이중맹검, 3상 임상시험을 수행한 결과,

(수혈 부담 감소 효과)

- 1차 평가지표인 첫 24주 동안 8주 이상 수혈비의존성을 달성한 환자의 비율은 신청품군 38%, 위약군 13%로 신청품군에서 위약군 대비 유의하게 높게 나타남(p<0.001).

- 주요 2차 평가지표인 12주 이상 수혈비의존성을 달성한 환자의 비율은 1-24주 기간과 1-48주 기간 모두 신청품군에서 위약군 대비 유의하게 높았음(p<0.001).



- 1차 지표를 만족한 환자 중 가장 긴 수혈 비의존기간의 중앙값은 신청품군 30.6주, 위약군 13.6주였으며[32)], 1년 시점에 신청품군 중 22명(14%)이 8

26) Fenaux et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. N Engl J Med. 2020 Jan 9;382(2):140-151.

27) Garcia-Manero et al. Neutrophil and platelet increases with luspatercept in lower-risk MDS: secondary endpoints from the MEDALIST trial Blood. 2022 Jan 27; 139(4): 624-629.

28) Olivia et al. Health-Related Quality of Life Outcomes in Patients with Myelodysplastic Syndromes with Ring Sideroblasts Treated with Luspatercept in the MEDALIST Phase 3 Trial. J Clin Med. 2022 Jan;11(1):27.

29) IPSS-R 기준 최저위험 10%, 저위험 72%, 중등도위험 17%의 환자가 포함됨.

30) WHO 기준에 따라 고리철적혈모구 15% 이상 또는 SF3B1 유전자 돌연변이가 있으면서 고리철적혈모구 5% 이상

31) MEDALIST 임상 대상환자 모집 시 혈소판증가증 여부와 관계없이 대상을 모집하였고, 추후 후향적으로 분석한 결과 23명(신청품군 14명, 위약군 9명)의 혈소판증가증 동반 환자(MDS/MPN-RS-T)가 포함되었음.

32) data cutoff 시점(2018년 5월 8일) 기준 (환자 등록: 2016년 3월~2017년 6월)

주 이상 수혈비의존성 반응을 유지하고 있었음.

(혈액학적 반응)

- 2차 평가지표인 혈액학적 개선에 대한 반응으로[33],
  - 적혈구 반응(HI-E)은 1-24주차에 신청품군 53%, 위약군 12%, 1-48주차에 신청품군 59%, 위약군 17%로 나타남[34].
  - 호중구 반응(HI-N)은 1-24주차에 신청품군 13.3%, 위약군 0%, 1-48주차에 신청품군 20.0%, 위약군 10.0%로 나타남.
  - 혈소판 반응(HI-P)은 1-24주차에 신청품군 50.0%, 위약군 33.3%, 1-48주차에 신청품군 62.5%, 위약군 33.3%로 나타남.
- 평균 호중구 수 및 혈소판 수는 신청품군에서 24주간 증가한 상태를 유지하였지만 성인 정상 상한치를 초과하지는 않았음.

(건강 관련 삶의 질, HRQoL)

- 2차 평가지표인 EORTC QLQ-C30[35] QoL 점수의 기저치 대비 25주 시점의 평균 변화에서 신청품군과 위약군은 집단 내 및 집단 간 임상적으로 의미 있는 차이를 보이지 않음.
  - QoL을 포함한 EORTC QLQ-C30[36]의 모든 domain에서 임상적으로 의

33) IWG 2006 기준에 따른 혈액학적 반응 평가 기준

혈액학적 개선	반응 평가 기준 (반응이 8주 이상 지속)
적혈구 반응(HI-E)	• 혈색소가 1.5g/dL 이상 증가함 또는 • 치료 전 8주에 비하여 8주 동안 적혈구 수혈이 적어도 4회 이상 감소함
혈소판 반응(HI-P)	• 혈소판이 20 x 10^9/L 초과하는 환자에서 30x10^9/L 이상 증가함 • 혈소판이 20 x 10^9/L 미만인 환자에서 100% 이상 증가하면서 20x10^9/L를 초과함
호중구 반응(HI-N)	• 호중구 수가 100% 이상 증가하면서 0.5 x 10^9/L를 초과함

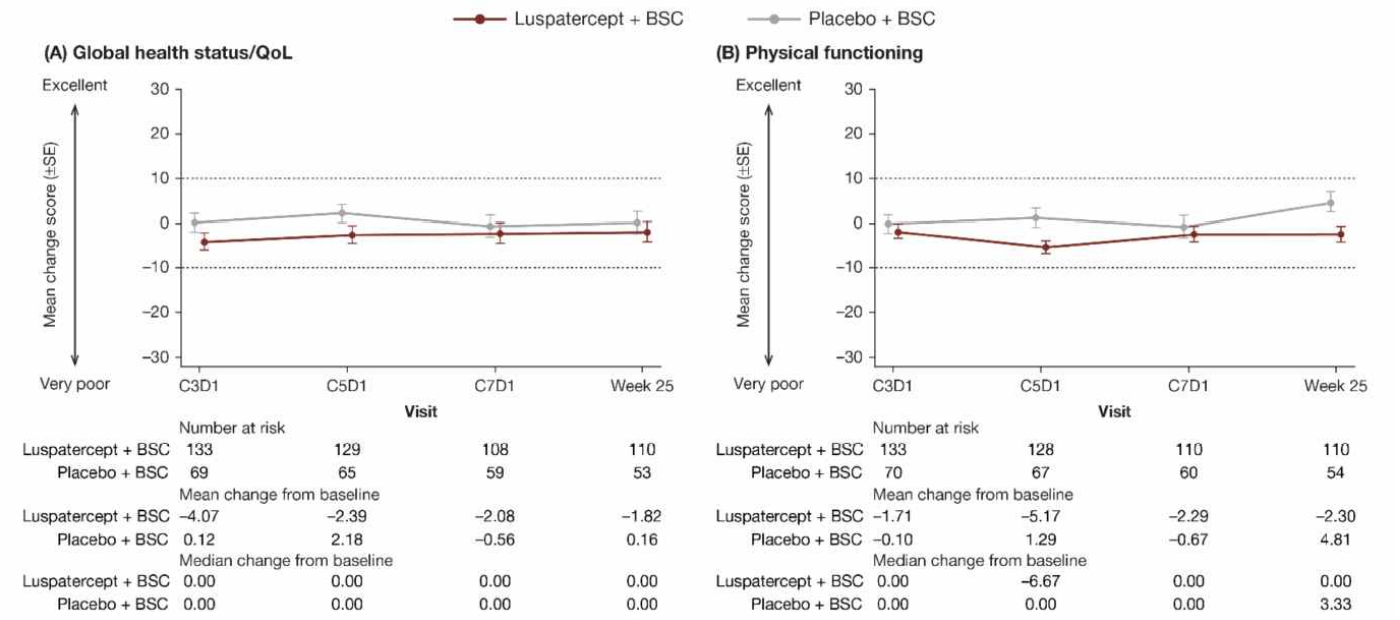
34) MEDALIST 임상 적혈구 반응

	신청품군 (n=153)	위약군(n=76)
Erythroid response(1-24주차)		
No. of patients (% [95% CI])	81 (53% [45-61])	9 (12% [6-21])
8주당 4 RBC unit 이상 감소	52/107 (49%)	8/56 (14%)
평균 1.5 g/dL이상의 Hb 증가	29/46 (63%)	1/20 (5%)
Erythroid response(1-48주차)		
No. of patients (% [95% CI])	90 (59% [51-67])	13 (17% [9-27])
8주당 4 RBC unit 이상 감소	58/107 (54%)	12/56 (21%)
평균 1.5 g/dL이상의 Hb 증가	32/46 (70%)	1/20 (5%)

35) EORTC QLQ-C30(European Organisation for Research and Treatment of Cancer's Core Quality of Life Questionnaire)은 건강 관련 삶의 질 측정을 위한 평가 도구로 ver 3.0이 MEDALIST 임상에 사용됨. EORTC QLQ-C30은 15개 domain(global health status/QoL, physical functioning, emotional functioning, fatigue, dyspnea, role functioning, cognitive functioning, social functioning, nausea/vomiting, pain, insomnia, appetite loss, constipation, diarrhea, and financial difficulties)의 30개 문항으로 구성되어 있으며, 각 domain은 0-100점으로 환산됨. QoL과 physical functioning domain의 경우 점수가 높을수록 삶의 질이 좋음을 의미하며, 임상적으로 의미 있는 변화(minimal clinically important difference, MCID)는 각 domain별 10점 이상으로 정의됨.

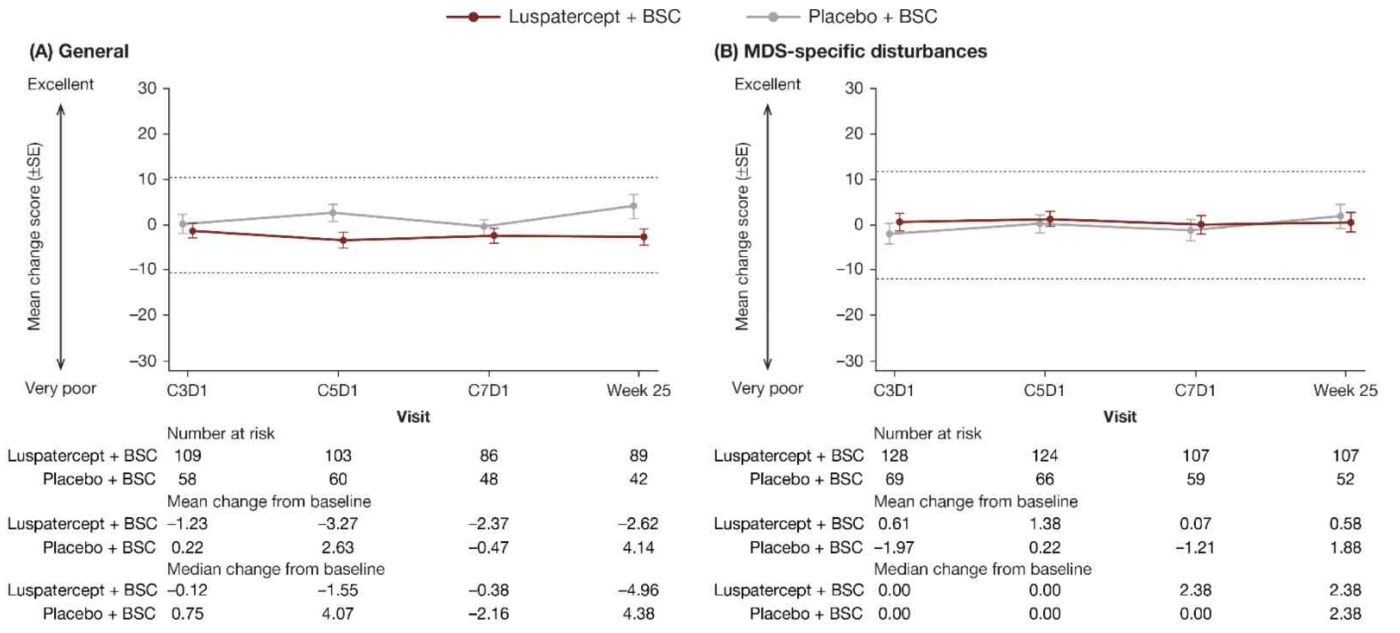
36) QOL-E(Quality of Life assessment in MDS questionnaire)는 골수이상증후군(MDS) 특이적인 삶의 질 평가도구로 6개 domain(physical well-being, functional well-being, social and family life, sexual well-being, fatigue와 MDS-specific disturbances)의 항목이 분석에 포함됨. MDS-specific disturbances를 제외한 나머지 5개 domain이 General 범주로 요약되며, MDS-specific disturbances domain에는 수혈의존성과 치료 부작용에 대한 영향이 포함됨. 각 domain은 0-100점으로 환산되고, 점

미 있는 차이를 보이지 않음.



<EORTC QLQ-C30 점수의 기저치 대비 평균 변화>

- 탐색적 평가지표인 QOL-E 점수의 기저치 대비 25주 시점의 평균 변화는 모든 domain에서 신청품군과 위약군 간 임상적으로 의미 있는 차이를 보이지 않음.



<QOL-E 점수의 기저치 대비 평균 변화>

(안전성 평가)

- 가장 빈번하게 발생한 이상반응은 피로(신청품군 27% vs. 위약군 13%), 설사(22% vs. 9%), 무력증(20% vs. 12%), 메스꺼움(20% vs. 8%), 현기

수가 높을수록 삶의 질이 좋음을 의미하며, MCID는 0.5 표준편차 이상으로 정의됨.

증(20% vs. 5%) 및 요통(19% vs. 7%)으로 나타남.

- 3-4등급의 중대한 이상반응은 신청품군 42%, 위약군 45%에서 나타났으며, 3-4등급의 호중구 감소증은 신청품군 4.6%, 위약군 7.9%에서 나타났고, 혈소판 감소증은 보고되지 않음.
- 신청품군 8%, 위약군 8%의 환자가 이상반응으로 인한 투여를 중단하였으며, 시험 기간 동안 총 21명(신청품군 12명, 위약군 9명)이 사망했으나 치료와 관련되지 않은 것으로 평가됨.

※ MEDALIST 임상에서 전체 생존기간(Overall survival, OS) 및 급성 골수성 백혈병(Acute myeloid leukemia, AML)으로 진행한 환자의 비율이 2차 평가지표로 평가되었으며, 해당 결과는 임상 문헌에는 포함되지 않았으나 ClinicalTrials.gov[37]에 해당 결과가 보고됨.

- 전체 생존기간의 중앙값은 신청품군 46.0개월(95% CI 42.0-NA[38]), 위약군 NA(95% CI 43.1-NA)로 나타났으며, 신청품군과 위약군의 OS는 유의한 차이를 보이지 않음(HR 0.986, 95% CI 0.595-1.636).
- 연구 완료 시점(약 57개월)의 모든 원인으로 인한 사망률(All-cause mortality)은 신청품군 29.4%(45/153명), 위약군 31.6%(24/76명)로 나타남.
- AML로 진행한 환자의 비율은 신청품군 2.6%, 위약군 3.9%로 나타남.

37) ClinicalTrials.gov: 미국 NIH와 FDA가 공동 구축하여 운영하는 공적 임상시험 등록 데이터베이스로, 전 세계적으로 가장 광범위하게 사용되는 등록시스템.

38) 임상시험 완료시점(약 57개월)까지 Event(사망) 발생이 불충분하여 추정이 어려운 경우 NA(Not avaliable)로 표시함.

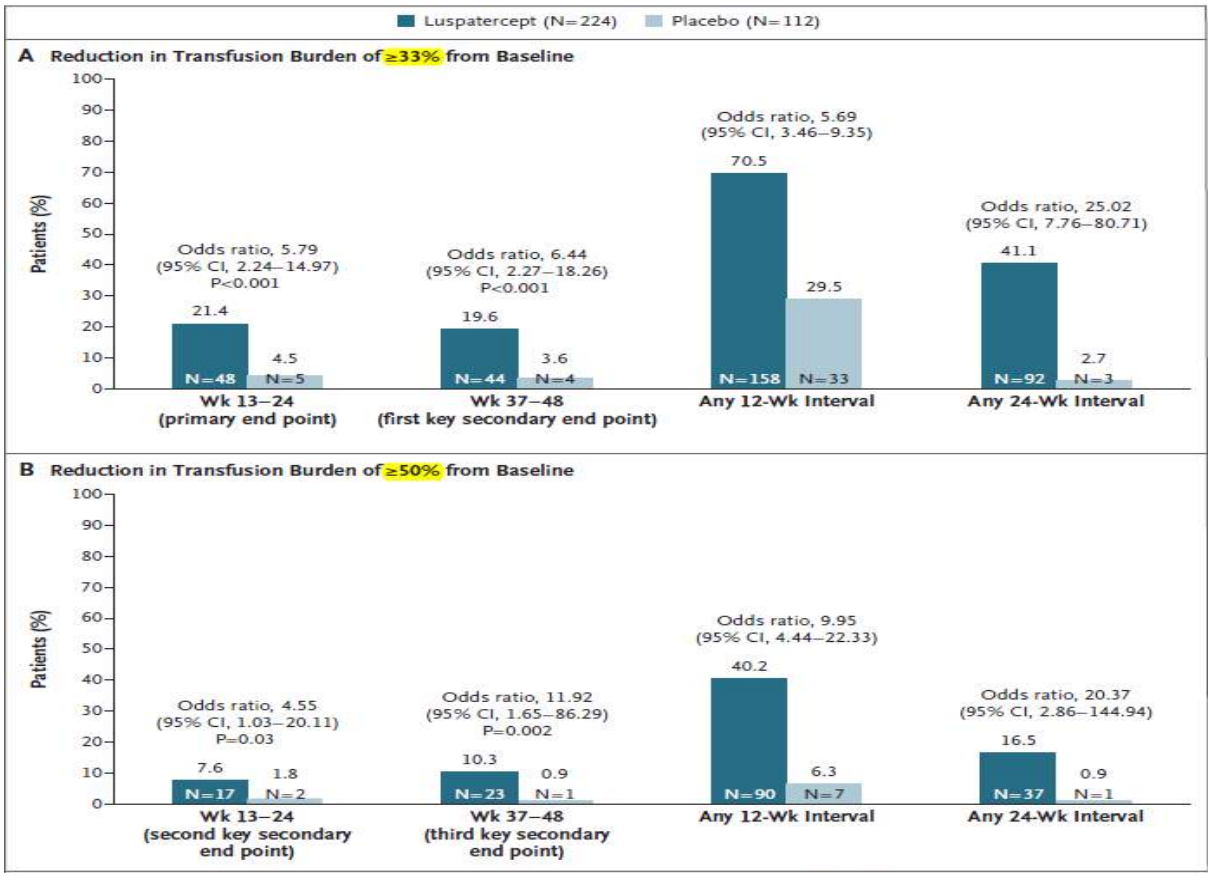
<❷ 베타지중해빈혈>

▢ 신청품의 임상문헌으로 3상 임상 1건에 대한 결과를 보고한 총 2편의 문헌을 분석함.

○ [BELIEVE][39)40)] 수혈의존성[41)] 베타지중해빈혈 성인 환자(n=224)를 대상으로 신청품군 및 위약군으로 2:1 무작위배정, 다기관, 이중맹검, 3상 임상시험을 수행한 결과,

(수혈 부담 감소 효과)

- 1차 평가지표인 적혈구 반응(13-24주차 사이에 기저치 대비 33% 이상 수혈 부담 감소 + 적혈구 수혈 2단위 이상 감소)을 보인 환자의 비율은 신청품군 21.4%, 위약군 4.5%로 신청품군에서 위약군 대비 유의하게 높았음 (Odds ratio 5.79 [95% CI 2.24-14.97], p<0.001).
- 50% 이상 수혈 부담 감소 등 그 외 평가 지표에서도 신청품군이 위약군 대비 유의하게 높은 수혈 부담 감소 효과를 나타냄.



39) Cappellini et al. A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent β-Thalassemia. N Engl J Med. 2020 Mar 26;382(13):1219-1231.

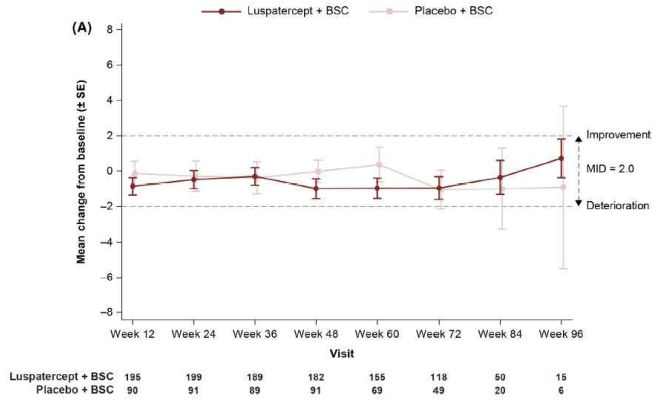
40) Cappellini et al. Health-related quality of life in patients with β-thalassemia: Data from the phase 3 BELIEVE trial of luspatercept. Eur J Haematol. 2023 Jul;111(1):113-124.

41) 선정기준: 무작위 배정 24주 전 6~20 RBC 단위의 적혈구 수혈을 받았으며, 수혈 받지 않은 기간이 35일을 초과하지 않는 경우

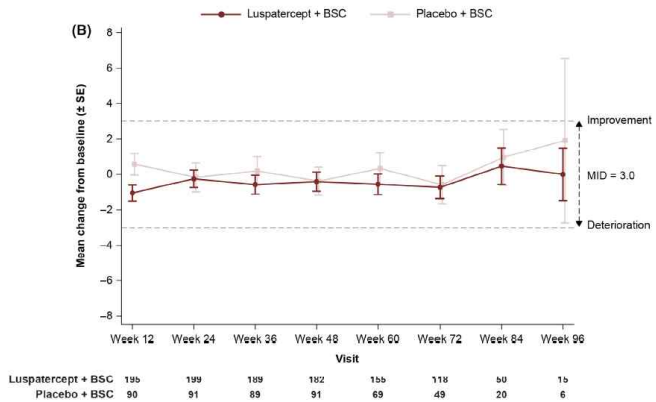
(건강 관련 삶의 질, HRQoL)

- 건강 관련 삶의 질 평가지표인 SF-36 점수[42]와 TranQol 점수[43]의 기저치 대비 평균 변화에서 48주 관찰기간동안 신청품군과 위약군은 집단 내 및 집단 간 유의미한 차이를 보이지 않음.

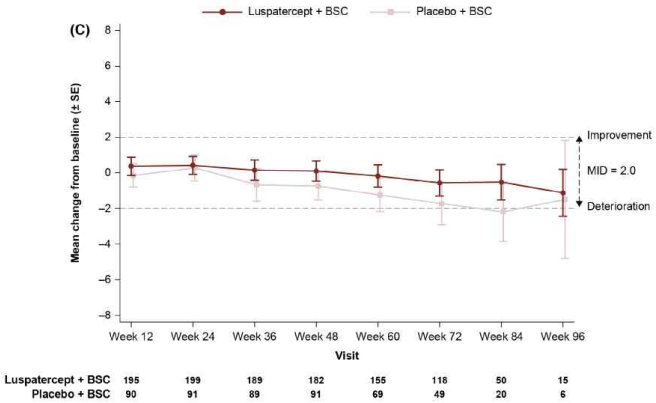
SF-36 Physical Component Summary



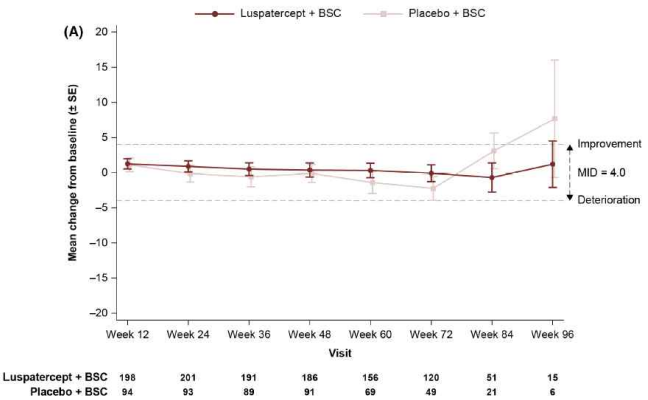
SF-36 Physical Functioning



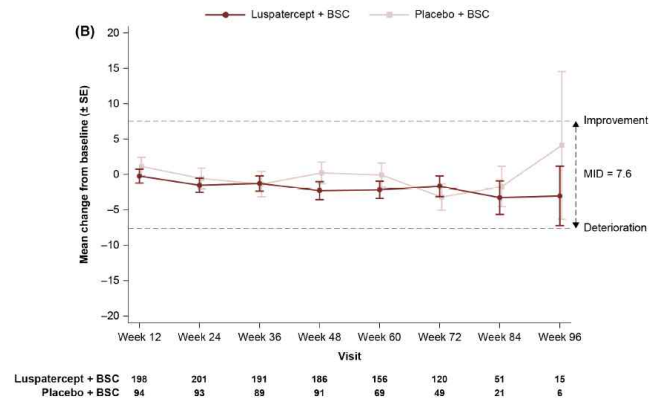
SF-36 General Health



TranQol total score



TranQol Physical Health

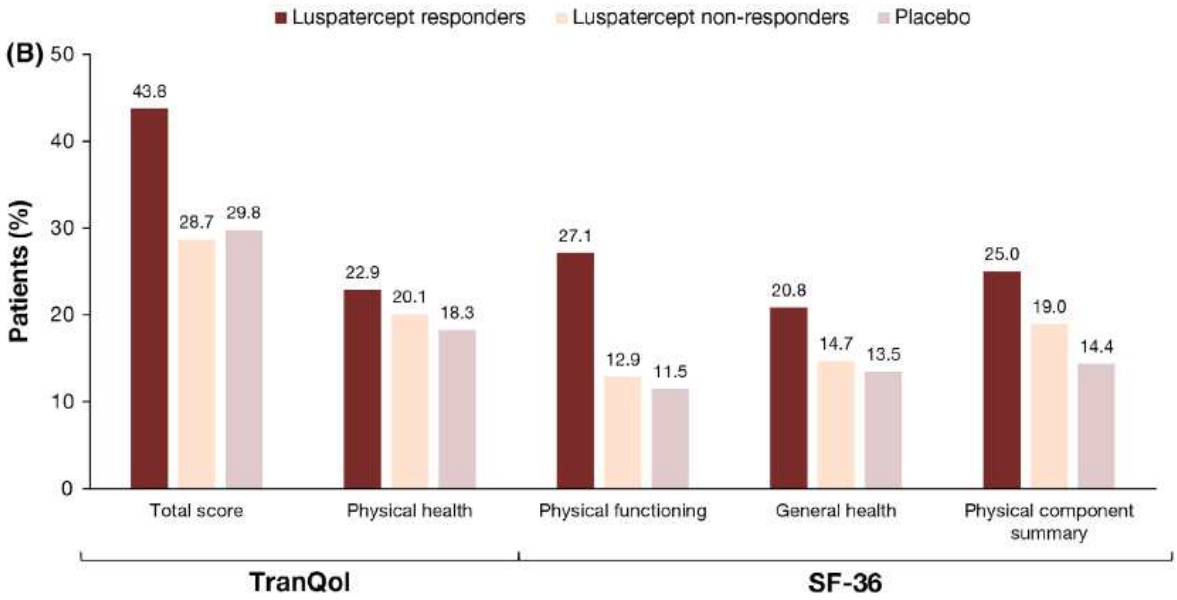


---

42) SF-36(36-item Short Form Health Survey)은 건강에 관한 8개 domain(Physical Functioning, Role-Physical, Bodily Pain, General Health, Vitality, Mental Health, Role-Emotional, and Social Functioning)에 대해 총 36가지 질문으로 이루어진 일반적인 삶의 질 평가 도구로, ver 2.0이 BELIEVE 임상에 사용됨. 각 domain의 점수는 0-100점으로 환산된 후 평균 50, 표준편차 10의 T-score로 변환되고, 점수가 높을수록 삶의 질이 좋음을 의미함. BELIEVE 임상에서 보고된 1차 관심 범주는 신체적 수행 능력(Physical Functioning), 전반적 건강(General Health), 신체적 요소 요약(Physical Component Summary)이었으며, 최소한의 유의미한 차이(Minimally important differences; MID)는 각 범주별 3점, 2점, 2점 이상으로 정의됨.

43) TranQol(Thalassemia-specific Transfusion-dependent Quality of Life questionnaire)은 베타지중해 빈혈 환자를 위해 개발된 삶의 질 평가 도구로, 5개 domain(Physical Health, Emotional Health, Sexual Activity, Family Functioning, and School/Career

- 48주 시점에 삶의 질 관련 임상적으로 의미 있는 개선을 보인 환자의 비율은 신청품군 중 임상적 반응(50% 이상 수혈 부담 감소)을 보인 환자들에서 위약군 대비 SF-36 점수 중 신체적 수행 능력이 유의하게 높았음.



Patients	21/48	47/164	31/104	11/48	33/164	19/104	13/48	21/163	12/104	10/48	24/163	14/104	12/48	31/163	15/104
Luspatercept responders versus placebo															
Odds ratio (95% CI)	1.83 (0.90, 3.72)			1.33 (0.58, 3.07)			2.85 (1.19, 6.84)			1.69 (0.69, 4.14)			1.98 (0.84, 4.64)		
P-value	0.094			0.504			0.019			0.250			0.117		
Luspatercept non-responders versus placebo															
Odds ratio (95% CI)	0.95 (0.55, 1.62)			1.13 (0.60, 2.11)			1.13 (0.53, 2.42)			1.11 (0.55, 2.26)			1.39 (0.71, 2.73)		
P-value	0.840			0.709			0.745			0.774			0.334		

(안전성 평가)

- 신청품군에서 위약군 대비 많이 발생한 이상반응으로 뼈 통증(신청품군 19.7 % vs 위약군 8.3 %), 관절통(19.3% vs 11.9%), 현기증(11.2% vs 4.6%), 고혈압(8.1 % vs 2.8 %), 고요산혈증(7.2% vs 0%)이 있었음.
- 치료기간 동안 이상반응으로 인한 중단은 신청품군에서 12명(5.4%), 위약군에서 1명(0.9%)에서 보고되었고, 사망은 보고되지 않음.

Functioning)에 대해 총 36개의 질문으로 이루어짐. 각 domain은 0-100점으로 환산되며, 점수가 높을수록 삶의 질이 좋음을 의미함. BELIEVE 임상에서 보고된 1차 관심 범주는 총점(total score)과 신체 건강(Physical Health)이었으며, MID는 총점 4점 이상, 각 domain별 0.5 표준편차 이상으로 정의됨.

(5) 학회의견

○ 관련 학회의견[44]에 따르면, 신청품은 정기적인 수혈이 필요한 수혈 의존적인 상태이지만 기존의 치료에 부적합하거나 실패한 골수형성이상증후군 환자와 평생에 걸쳐 수혈을 정기적으로 받아야 하는 베타 지중해 빈혈 환자에게 수혈 및 질병 부담을 낮출 수 있는 유일한 치료 옵션으로서 급여 도입이 필요하다는 의견임.

- 주기적인 수혈은 철 과부하 발생을 높이고 간, 심장 등의 장기 부전의 위험을 높여 합병증 위험이 높기 때문에 수혈 부담을 감소시킬 수 있는 치료가 반드시 필요하며, 헌혈 인구 감소와 혈액 필요량 증가에 따른 혈액 수급 불안정성이 예상되는 상황에서 환자의 수혈 의존도와 필요량을 낮출 수 있는 신청품의 도입이 필요하다는 의견임.

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

○ 신청품은 '❶ 적혈구생성자극제 (ESA) 치료에 불충분한 반응을 보였거나 부적합하여 적혈구 수혈이 필요한 최저위험, 저위험, 중등도 위험의 고리철적혈모구 동반 골수형성이상증후군(MDS-RS) 또는 고리철적혈모구와 혈소판증가증 동반 골수형성이상/골수증식종양(MDS/MPN-RS-T) 성인 빈혈 환자의 치료, ❷ 적혈구 수혈이 필요한 성인 베타 지중해 빈혈 환자의 치료'에 허가받은 약제로, 생존기간의 상당기간 연장 등 임상적으로 의미있는 개선을 보이지 못한 점 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

44) 대한혈액학회([redacted]), 대한내과학회([redacted])

(7) 제외국 약가집 수재 현황

○ 신청품은 A7 국가중 4개국(미국, 프랑스, 독일, 이탈리아)의 약가집에 수재되어 있음.

○ 제외국 평가결과

- CADTH(골수형성이상증후군, 2021년 12월): 급여 권고(약가 인하 조건)
  - 신청품은 최저위험-중등도 위험의 고리철적혈모구 동반 골수형성이상증후군과 관련된 수혈 의존성 빈혈 성인 환자에게 약가 인하 조건으로 급여 권고됨.
  - 3상 임상시험(MEDALIST)에서 신청품은 위약 대비 통계적으로 유의한 수혈 감소 효과를 보임.
  - 환자들은 수혈 부담 감소 및 증상 개선, 삶의 질 개선이 필요하다고 표현하였으며, 신청품은 수혈 비의존성을 높일 수 있음. 다만, 위원회는 신청품이 삶의 질을 개선시키는지는 결론내릴 수 없었음.
  - 경제성평가 결과 신청품은 최적지지 요법(수혈 및 철 킬레이트제) 대비 비용 효과적이지 않으며, $50,000/QALY 임계값에서 비용 효과적이기 위해 85% 약가 인하가 필요함.

- CADTH(베타지중해빈혈, 2021년 6월): 급여 권고(약가 인하 조건)
  - 신청품은 베타 지중해 빈혈과 관련된 수혈 의존성 빈혈 성인 환자에게 약가 인하 조건으로 급여 권고됨.
  - 3상 임상시험(BELIEVE)에서 신청품은 위약 대비 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 수혈 부담 감소 효과를 보임.
  - 환자들은 수혈 부담 감소 및 증상 개선, 삶의 질 개선이 필요하다고 표현하였으며, 신청품은 수혈 부담 감소 요구를 충족함. 다만, 삶의 질의 차이는 보이지 않았고, 증상 개선은 평가되지 않음.
  - 경제성평가 결과 신청품은 최적지지 요법(수혈 및 철 킬레이트제) 대비 비용 효과적이지 않으며, $50,000/QALY 임계값에서 비용 효과적이기 위해 85% 약가 인하가 필요함.

- PBAC, SMC, NICE: 평가결과 없음.