베스레미주(로페그인터페론알파-2b,유전자재조합)(파마에센시아코리아(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1프리필드시린지 중, ropeginterferon alfa-2b 250μg/0.5ml, 500μg/1ml
제형 및 성상	무색 내지 연한 노란색의 투명한 액이 무색투명한 유리 프리필드시린지에 들어 있는 주사제
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 5cm 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 투여간격을 개인에 맞게 조절할 수 있다.
의약품 분류	421(항악성종양제), 전문의약품

구 분	내 용
ATC	L03AB15
약리기전[1)]	1형 인터페론 - 인터페론 알파 수용체(IFNAR)라 불리는 막관통 수용체에 결합하여 JAK1, TYK2, STAT단백질의 인산화효소 활성을 통한 연쇄적인 신호 전달과정이 개시되고, 조혈세포와 골수섬유아세포의 전구세포 증식 억제 효과 및 성장인자의 활성과 골수섬유증 발병에 영향을 끼치는 다른 사이토카인들의 활성에 대해 길항효과를 나타냄.
품목허가일	2021년 10월 13일

1) 신청품의 식약처 허가사항

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

○ 진성적혈구증가증(Polycythemia vera, PV)[2][3]

- **(정의)** 진성적혈구증가증은 골수증식종양(myeloproliferative neoplasm)의 한 유형으로, 주로 JAK2 유전자의 체세포 돌연변이로 인하여 적혈구, 혈소판, 호중구의 과도한 생성이 나타나며, 높은 vascular events의 발생 및 골수섬유화 또는 급성 백혈병으로 전환될 가능성이 높은 질환임.
- **(원인)** JAK2 유전자의 V617F 돌연변이가 진성적혈구증가증의 주요 원인이며, JAK V617F 돌연변이는 PV의 약 95-98%의 환자에서 발견됨. 해당 돌연변이는 JAK2의 autoinhibitory pseudokinase domain에 영향을 주어 JAK2 kinase activity의 억제를 방해하여 JAK-STAT 신호전달을 활성화하여 조혈모세포의 성장 및 분화를 촉진하고, 범골수증식과 적혈구, 호중구, 혈소판의 증가를 유발함.
- **(역학)**[4][5] 2022년 국가암등록통계[6]에 따르면 진성적혈구증가증이 포함된 골수증식성질환(myeloproliferative disorders, MPD)[7]의 발생자수는 1,769명이며, 메타분석에 따르면 PV의 연간 발생률(annual incidence rates, IRs)는 10만명당 0.84이며, 진단 당시 연령의 중앙값은 61세로 보고됨. 또한, PV의 5년 상대 생존율은 88.3%이며, median survival은 11.9-12.7년이고, 백혈병으로의 진행률은 2.7%로 나타남.
- **(증상)** 헤모글로빈과 헤마토크릿의 증가가 나타나며, 그에 따른 혈액 점도의 증가는 고혈압, facial plethora(moon face), 시력 장애, 피부홍통증, 결절통풍, 비장비대를 유발할 수 있고, 피로, 소양증, 두통 등이 나타날 수 있고 신경계 증상으로 이명, 감각이상 등이 발생할 수 있음. 또한, PV는 동맥 혈전성 합병증, 정맥혈전증 및 주요 출혈로 이어질 수 있음.

---

2) Moliterno AR, Kaizer H, Reeves BN. JAK2 V617F allele burden in polycythemia vera: burden of proof. Blood. 2023;141(16):1934-1942.

3) Goldman-Cecil Medicine. 27e. 2024

4) Goldman-Cecil Medicine. 27e. 2024

5) Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2023;98(9):1465-1487.

6) 국립암센터 국가암관리사업본부. 2022년 국가암등록통계 연례보고서. 2024

7) 진성 적혈구 증가증, 만성 골수증식질환, 본태성(출혈성) 혈소판혈증, 골수섬유증, 만성 호산구성 백혈병이 포함됨.

- **(진단)** 다음 주요기준 3가지를 모두 만족하거나 주요기준 2가지와 부수기준을 만족하면 PV로 진단할 수 있으며, 주요기준 중 골수생검의 경우 뚜렷한 적혈구증가증이 계속되는 환자의 경우 생략 가능하나, PV 환자의 20% 정도 환자의 초기 골수섬유화는 골수생검으로만 확인 가능한 경우가 존재함.

Criteria	polycythemia vera
Major criteria	1. hemoglobin의 증가(>16.5 g/dL in men; >16.0 g/dL in women) 또는 hematocrit의 증가((>49% in men; >48% in women) 또는 적혈구 용적의 증가(>25% above mean normal predicted value) 2. Bone marrow biopsy(범골수증가증) 3. JAK2 V617F 또는 JAK2 exon 12 mutation
Minor criteria	Subnormal erythropoietin level

- **(치료)** 현재 질병의 natural history를 바꾸는 약제는 없으며, 잠재적으로 발생할 수 있는 vascular event의 예방 및 질병 관련 증상 완화를 목표로 aspirin, phlebotomy, 세포감소요법 등으로 치료하고 있음.

Risk group	Treatment
Low	Low-dose aspirin + phlebotomy
High	Low-dose aspirin + phlebotomy + cytoreduction*
Manage cardiovascular risk factors	monitor for new thrombosis or bleeding; progressive disease-related signs and symptoms (splenomegaly, leukocytosis, thrombocytosis, pruritus, night sweats, fatigue)

*Cytoreduction options: Hydroxyurea, Interferons(Interferon alfa-2b, peginterferon alfa-2a, or ropeginterferon alfa-2b), Ruxolitinib for hydroxyurea-resistant or intolerant patients.

(2) 약제 특성

○ 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 인터페론에 속함.

- 신청품이 인터페론 알파 수용체에 결합하면 JAK1, TYK2, STAT단백질의 인산화효소 활성을 통한 연쇄적인 신호전달과정이 개시되어 다양한 세포반응을 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[8].

(3) 교과서 및 임상진료지침

○ 교과서[9][10]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, PV의 2차 치료로 사용되는 경우가 더 많은 약제로 언급되고 있음.

○ 임상진료지침[11][12]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 인터페론알파를 사용할 수 있다고 언급하고 있음.

- NCCN guideline[13]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

8) 신청품의 식약처 허가사항

9) Goldman-Cecil Medicine. 27e. (2024)

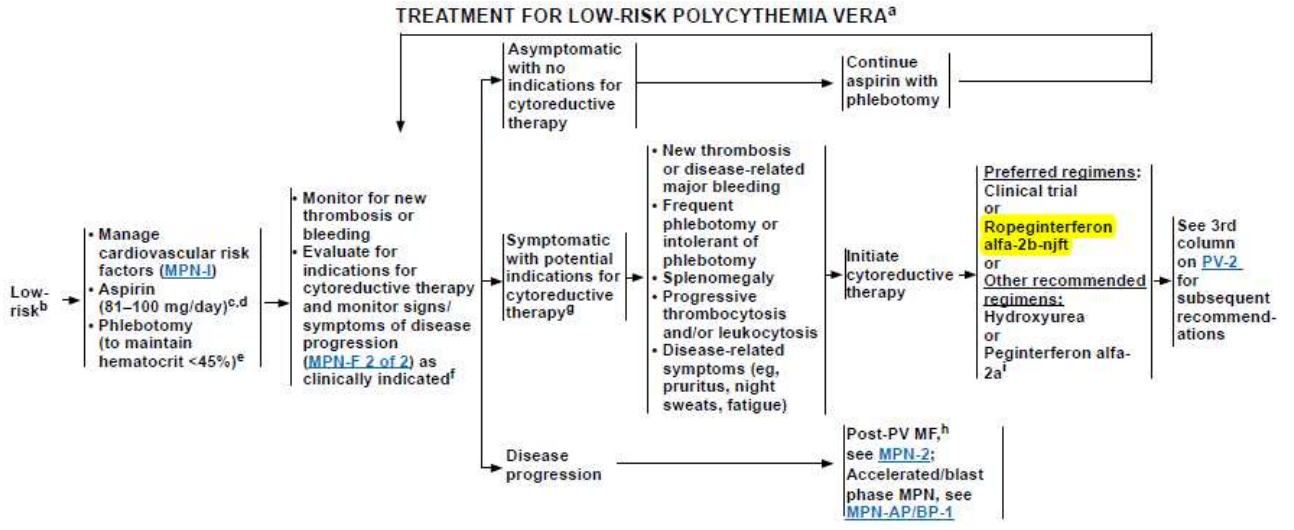
10) Williams Hematology. 10e. (2021)

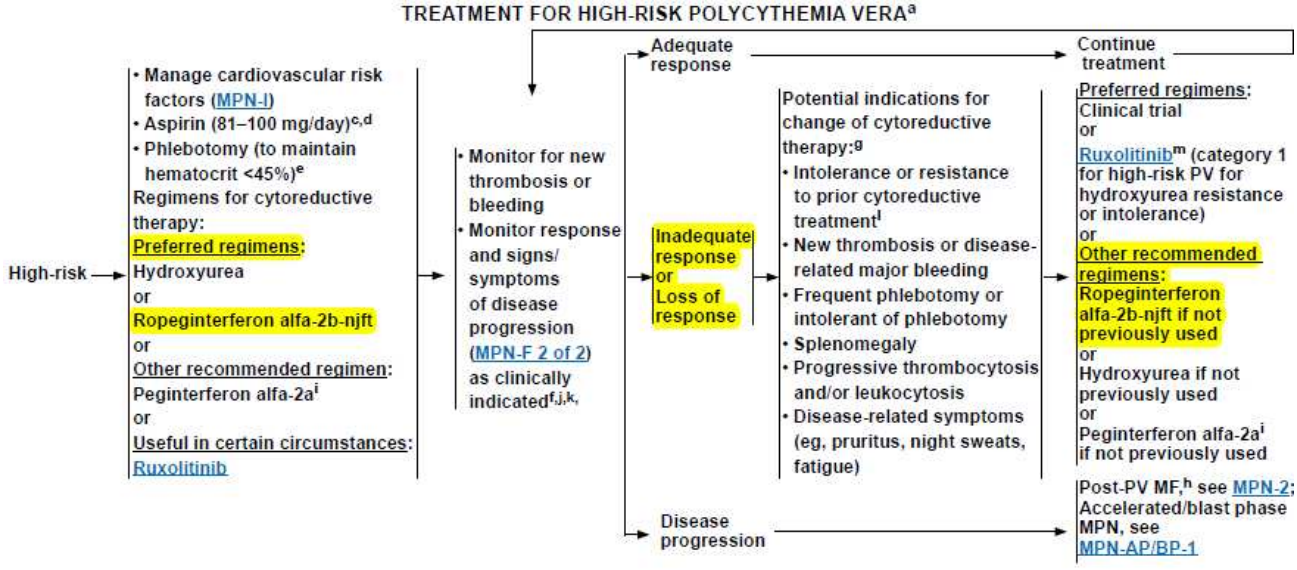
11) NCCN Guidelines Version 1.2025

12) Marchetti M, et al. Appropriate management of polycythaemia vera with cytoreductive drug therapy: European LeukemiaNet 2021 recommendations. Lancet Haematol. 2022;[9](4):e301-e311.

13) NCCN Guidelines Version 1.2025

reistance/intolerance)을 권고하며, other recommended regimen으로 이전에 사용하지 않은 다른 약제로 교체 투여할 것을 권고함(category 2A).





- ELN guideline[14]에서 저위험군 환자에서는 phlebotomy에 불내성이 있거나 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).

14) Marchetti M, et al. Appropriate management of polycythaemia vera with cytoreductive drug therapy: European LeukemiaNet 2021 recommendations. Lancet Haematol. 2022;[9](4):e301-e311.

(4) 임상 시험 결과

▢ 신청품의 3상 임상시험 1편과 연장 연구 2편과 국내 환자를 대상으로 진행한 단일군 2상 임상시험과 subgroup analysis 1편을 검토함.

○ [PROUD/CONTINUATION-PV][15)]

① [PROUD-PV] 이전에 세포감소요법을 필요로 하는 세포감소 병력이 없고 JAK2 Val617Phe 돌연변이가 있는 18세 이상의 진성적혈구증가증으로 진단받은 성인 환자(n=257)를 대상[16)]으로 무작위배정, 다기관, open-label, 활성약(hydroxyurea) 대조, 비열등성 검증 3상 임상시험 결과[17)18)],

- [1차 평가지표] 12개월째 복합평가지표인 완전 혈액학적 반응(CHR, complete hematologic response)[19)] 및 비장 크기 정상 범위[20)]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)[21)]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.

---

15) 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.

16) 이전에 hydroxyurea 3년 미만 투여한 환자 포함

17) 투여용량: 신청품 초회용량 2주마다 100μg, 최대 500μg까지 증량, 대조군 초회용량 500mg/day, 최대 3,000mg/day

18) median f/u: ropeginterferon alfa-2b group 52wk((IQR 51.9-52.1), hydroxyurea group 52wk(IQR 51.9-52.1)

19) 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

20) 정상 비장 크기 범위: (logitudinal diameter) 여성 12cm, 남성 13cm 이하

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.

② [CONTINUATION-PV] PROUD-PV study를 완료한 환자들을 대상으로 한 연장연구 결과[22][23],

- [1차 평가지표] 공동 1차 평가지표 중 완전 혈액학적 반응[24] 및 비장 크기 정상 범위[25]에 도달한 환자 비율은 신청품군에서 12개월에 29.7%, 36개월에 42.2%로 증가하는 경향을 보이나, 신청품군(n=95)과 대조군[26](n=76) 사이에 유의한 차이를 보이지 못함.

	Ropeginterferon alfa-2b (n=95)	Control (n=76)	Rate ratio (95% CI)	p-value
Complete haematological response and normal spleen size				
Month 12, n(%)	27 (29.7)	33 (43.4)	0.68 (0.45 to 1.03)	0.07
Month 24, n(%)	34 (37.4)	23 (34.3)	1.09 (0.72 to 1.65)	0.68
Month 36, n(%)	38 (42.2)	21 (30.4)	1.36 (0.89 to 2.07)	0.16

- [1차 평가지표] 공동 1차 평가지표 중 완전 혈액학적 반응 및 질병부담 개선[27]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.

	Ropeginterferon alfa-2b	Control	Rate ratio (95% CI)	p-value
Complete haematological response and improvement in disease burden				
Month 12	44/95 (46%)	39/76 (51%)	0.91 (0.67 to 1.23)	0.52
Month 24	47/95 (50%)	27/71 (38%)	1.27 (0.89 to 1.81)	0.18
Month 36	50/95 (53%)	28/74 (38%)	1.42 (1.01 to 2.00)	**0.044**

- [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.

---

22) 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

23) overall median f/u: ropeginterferon alfa-2b group 182.1wk((IQR 166.3-201.7), BAT group 164.5wk(IQR 144.4-169.3)

24) 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

25) 정상 비장 크기 범위: (logitudinal diameter) 여성 12cm, 남성 13cm 이하

26) 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

27) resolution or clinical improvement of disease-related splenomegaly, microvascular disturbances, pruritus and headache, or a combination

Trial timepoint	Ropeginterferon alfa-2b (n=95)		Control (n=76)		Difference between treatment groups p-value and 95% CI
	Mean (±SD)	% change from baseline	Mean (±SD)	% change from baseline	
Day 0	42.8 (±23.40)	-	42.9 (±23.01)	-	-
Month 12	30.2 (±22.77)	-12.5 (±17.00)	24.0 (±20.45)	-18.7 (±20.68)	0.013 6.67(1.39 to 11.96)
Month 24	20.9 (±20.80)	-21.8 (±22.29)	32.1 (±23.44)	-10.5 (±22.27)	<0.0001 -10.7(-16.00 to -5.43)
Month 36	19.7 (±21.29)	-22.9 (±24.79)	39.3 (±25.91)	-3.5 (±21.37)	<0.0001 -18.89(-24.19 to -13.58)

- [2차 평가지표] 분자학적 반응[28]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.

	Ropeginterferon alfa-2b	Control	Rate ratio (95% CI)	p-value
Molecular response				
Month 12	41/94 (44%)	38/75 (51%)	0.84 (0.62 to 1.15)	0.29
Month 24	64/94 (68%)	25/75 (33%)	1.94 (1.38 to 2.72)	**0.0001**
Month 36	62/94 (66%)	20/74 (27%)	2.31 (1.56 to 3.52)	**<0.0001**

- [안전성] 치료관련부작용(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.

28) 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.

○ [PROUD/CONTINUATION-PV_5yr f/u][29] PROUD/CONTINUATION-PV study를 완료한 환자를 대상으로 한 5년 장기 추적 관찰 연구 결과[30],

- [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), 대조군1.4%(1/72)로 두 군간 차이가 유의한 차이를 보였음(p=0.0002).

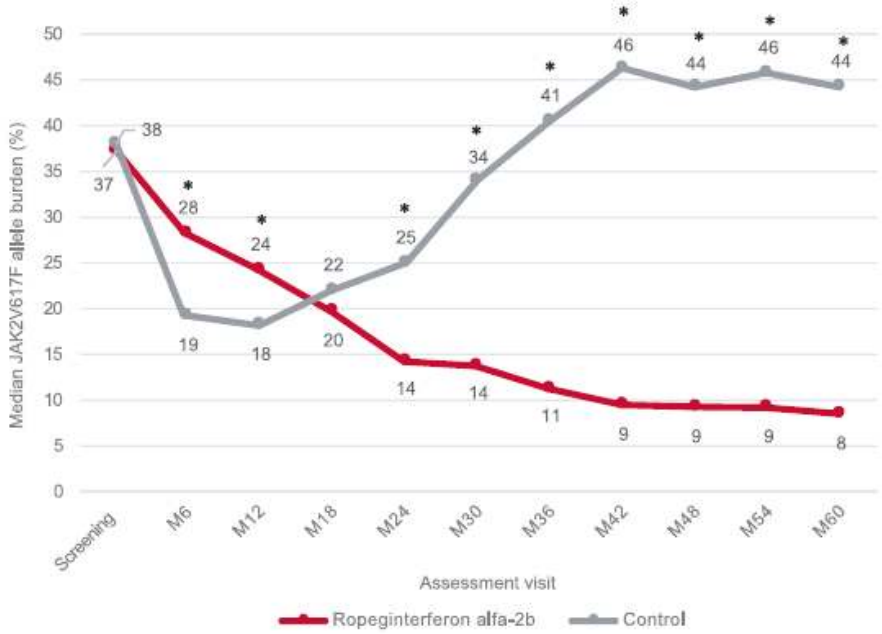


Fig. 1 Median *JAK2*V617F allele burden (%). Figure 1 shows the median *JAK2*V617F alle burden (%) during a period of 5 years of treatment. *JAK2*V617F allele burden was determined every 6 months. Medians were calculated for the last observation carried forward at each timepoint assessed. * Denotes a statistically significant ($p < 0.05$) difference between the treatment arms.

29) Kiladjian JJ et al. Long-term outcomes of polycythemia vera patients treated with ropeginterferon Alfa-2b. Leukemia. 2022;36:1408-1411.

30) 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.

- [안전성] 치료관련부작용은 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][31] 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.

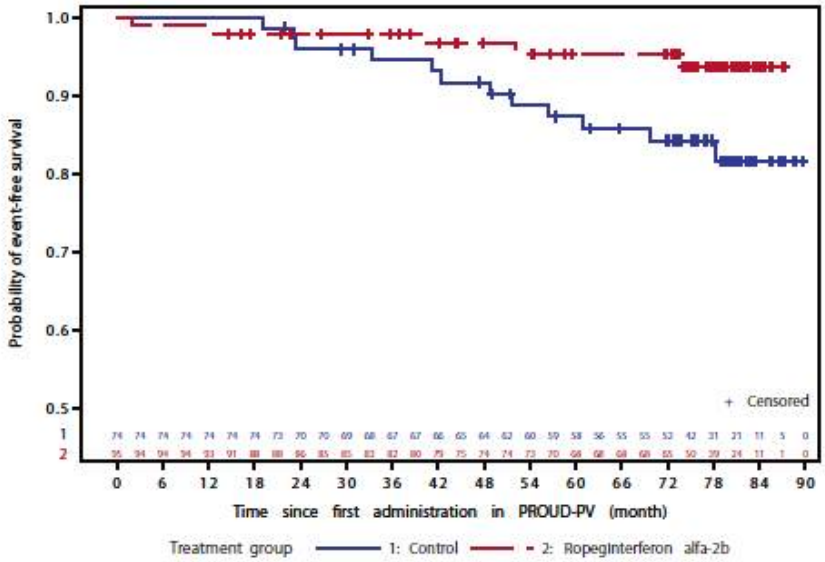
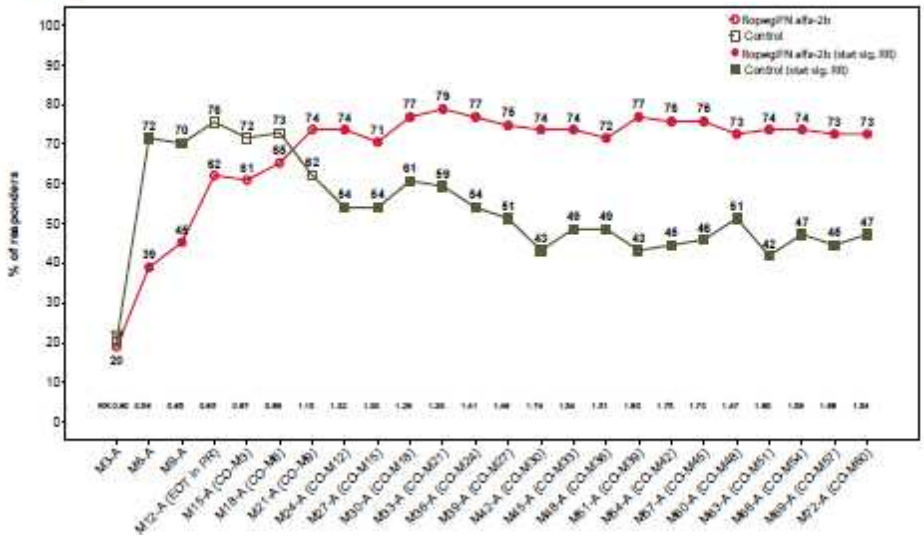


Fig. 1 Probability of event-free survival in patients with PV in the ropeginterferon alfa-2b arm and control arm (CONTINUATION-PV full analysis set). Risk events were defined as thromboembolic events, disease progression or death.

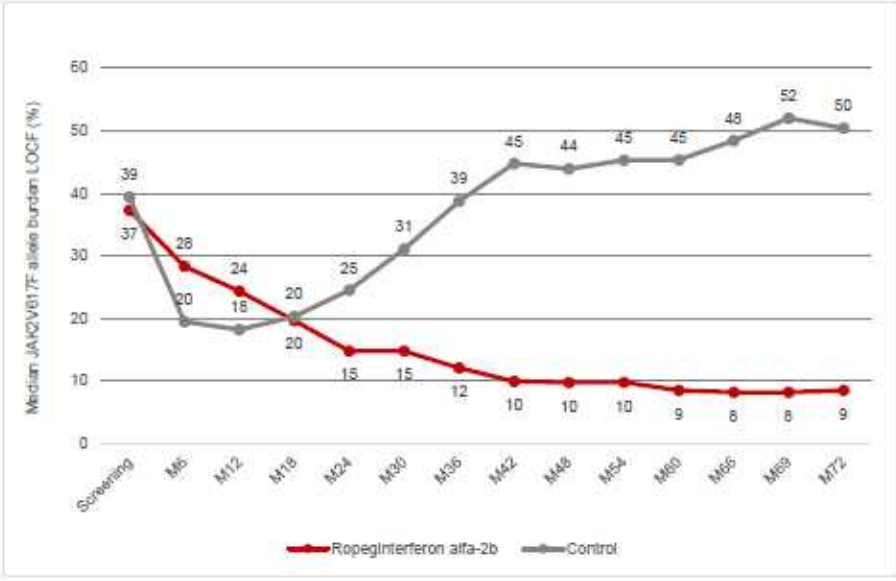
31) Gisslinger H et al. Event-free survival in patients with polycythemia vera treated with ropeginterferon alfa-2b versus best available treatment. Leukemia. 2023;37(10):2129-2132.

Figure S3: Complete hematologic response rate over 72 months (last observation carried forward)



- [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).

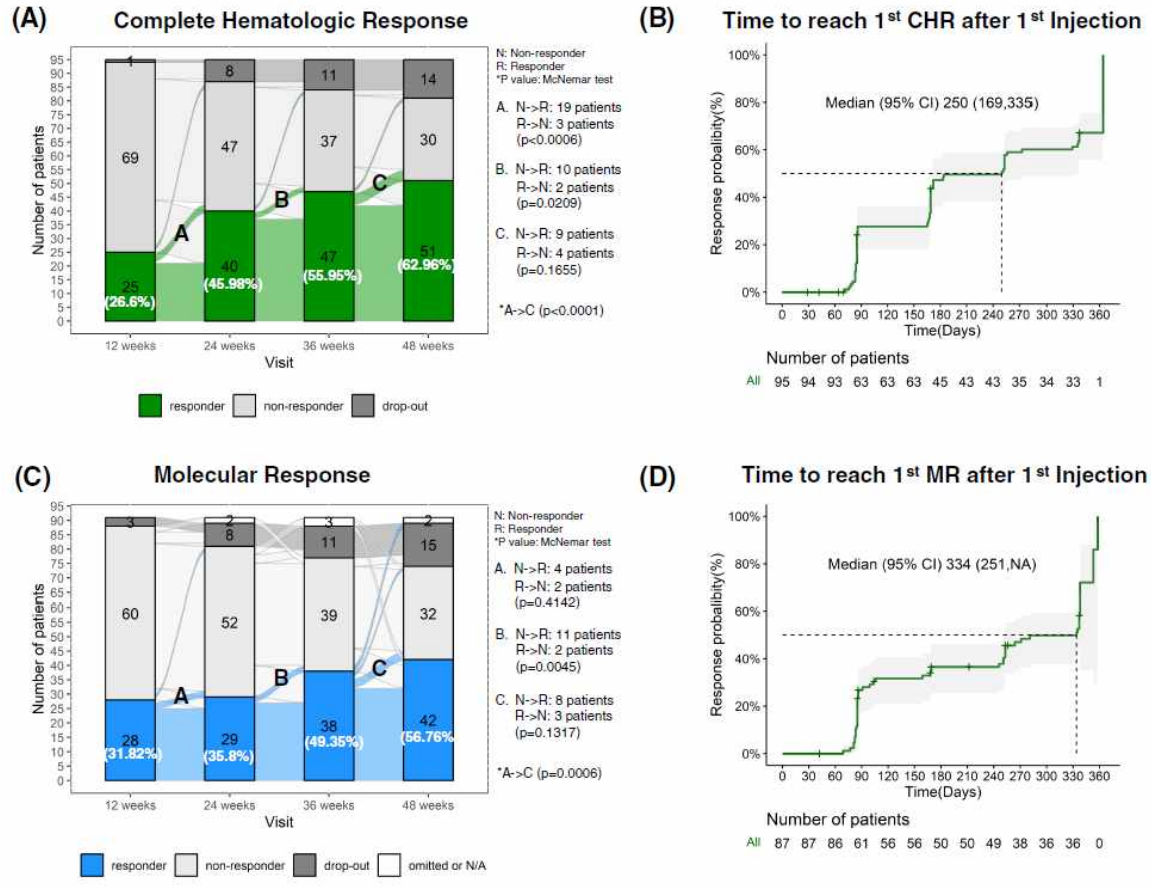
Figure S2: Median *JAK2V617F* allele burden over 72 months (last observation carried forward)



- [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.][32] 2016 WHO criteria에 따라 진성적혈구증가증으로 진단된 19세 이상의 한국인 환자(n=95)를 대상[33]으로 신청품[34]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] 치료관련부작용은 57%(56/99)에서 발생했으며, 가장 흔한 부작용은 hepatobiliary-related 부작용(35%), 탈모(13%)로 나타남. 치료관련 심각한 부작용은 5%(5/99)에서 발생했으며[35], grade 4이상으로 보고된 부작용은 없었으며, 치료관련부작용으로 2명의 환자가 치료를 중단함.

32) 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

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

34) 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

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

○ [Yoon SY et al.][36] hydroxyurea에 불응성 또는 불내성(resistant/intolerant)인 한국인 진성적혈구증가증 환자(n=43)를 대상으로 신청품의 효과를 분석한 다기관, open-label, 단일군 2상 임상시험 결과[37],

- [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. 또한, 기저치 대비 JAK2V617F allele burden 감소 평균값은 16.95%(SD 21.34%)이었음.

	CHR (n/N, % (95% CI))	MR (n/N, % (95% CI))
12 weeks	4/43, 9.3 (0.62-17.98)	7/42, 16.67 (5.40 - 27.94)
24 weeks	12/40, 30.0 (15.80 - 44.20)	8/38†, 21.05 (8.09 - 34.01)
36 weeks	17/38, 44.74 (28.93 - 60.55)	12/35†, 34.29 (18.56 - 50.02)
48 weeks	19/36, 52.78 (36.47 - 69.09)	13/33†, 39.39 (22.72 - 56.06)

†The sample has been excluded from the analysis due to DNA were lower than 5 ng/uL

- [안정성] 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[38], 신청품과 관련이 있을 것으로 예상되는 심각한 부작용은 2건[39]이 발생하였으나, 부작용 때문에 치료를 중단한 환자는 없었음.

36) 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)

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

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

39) chest pain, one of hepatotoxicity

(5) 학회 의견

○ 관련 학회[40]에 따르면, 신청품은 진성적혈구증가증 환자의 세포감소요법으로 국내 허가된 유일한 인터페론 제제로 현재 급여되고 있는 세포독성 화학 요법인 hydroxyurea와는 작용 기전이 다른 약제이고, 3상 임상연구를 통해 기존 치료제 대비 장기적인 임상성과 개선이 입증되어 치료적 위치가 동등한 약제나 치료법이 없는 경우에 해당하며, 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 것으로 판단된다는 의견을 제시함.

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

○ 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.

40) 대한혈액학회 ([redacted])

(7) 급여기준 검토 결과

○ 제168차 암질환심의위원회 (일자: 2024년 7월 10일)

[39] 기타 암

연번	대상질환	항암요법
11	진성 적혈구증가증	ropeginterferon alfa-2b • 투여대상: hydroxyurea에 resistant 또는 intolerant한 비장비대증이 없는(size ≤17cm) 진성 적혈구증가증 ※ 투여기간은 최대 3년이며, 12개월 반응 평가 시 완전 혈액학적 반응(complete hematologic response)을 보이지 않은 경우 투여를 중단함. ※ HU-resistant/intolerant 및 완전 혈액학적 반응은 ELN(European LeukemiaNet) or modified ELN 가이드라인을 따른다.

(8) 제외국 등재 현황

▢ 신청품은 A8 국가 중 5개국(미국, 영국, 이탈리아, 스위스, 일본)[41] 약가집에 수재되어 있음.

▢ 제외국 평가결과

○ NICE, CADTH, PBAC: 검색결과 없음

○ SMC(2023.6.): not recommended

- 신청품은 비장비대증이 없는 성인 진성적혈구증가증 환자의 단독 치료요법으로 급여 권고되지 않음.
  - 신청품은 3상 임상시험에서 hydroxycarbamide에 부분반응이 있는 환자 및 세포감소요법이 필요한 이전 치료 경험이 없는 진성적혈구증가증 환자에서 hydroxycarbamide 대비 비열등성을 입증하지 못하였고, 신청품이 대체할 것으로 예상되는 페길화된 interferon alfa-2a 또는 ruxolitinib과의 직접비교가 없어 임상적 유용성의 불확실성이 있음.
    - ✓ 또한, 제약사가 제시한 'hydroxycarbamide resistant/intolerant'한 환자 대상으로 투여하는 것은 3상 임상시험인 PROUD/CONTINUATION-PV의 연구대상과 달라 해당 결과를 일반화하기 어려움.
  - 신청품은 ruxolitinib과 비용-최소화 분석을 진행하였고 5년 cumulative incremental cost는 £37,801로 분석됨.
    - ✓ 신청품과 ruxolitinb의 unanchored naïve comparison에 기반한 임상적 유용성 평가 및 비교약제로 페길화된 interferon alfa-2a가 포함되지 않는 등 비용-최소화 분석의 불확실성이 큼.

41) 250mcg: 4개국(영국, 이탈리아, 스위스, 일본), 500mcg: 2개국(미국, 일본)