

# 의약품 품목허가 보고서

접수일자	2023.11.30.	접수번호	20230190721 20230194036 20230194378
신청구분	희귀의약품		
신청인(회사명)	(주)글락소스미스클라인		
제품명	움짜라정100밀리그램(모멜로티닙염산염수화물) 움짜라정150밀리그램(모멜로티닙염산염수화물) 움짜라정200밀리그램(모멜로티닙염산염수화물)		
주성분명 (원료의약품등록번호)	모멜로티닙염산염수화물 (해당없음)		
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	필름코팅정 (100mg) 1정(312.0mg) 중 모멜로티닙염산염수화물 121.94mg(모멜로티닙으로서 100mg) (150mg) 1정(468.0mg) 중 모멜로티닙염산염수화물 182.91mg(모멜로티닙으로서 150mg) (200mg) 1정(624.0mg) 중 모멜로티닙염산염수화물 243.88mg(모멜로티닙으로서 200mg)		
최종 허가 사항	허가일자	2024.9.24.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	제조원	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	미국("23.9.15.), 유럽("24.1.25.)		
허가부서	의약품허가총괄과	허가담당자	신나예 주무관, 이근아 사무관, 김영주 과장, 김상봉 국장
심사부서	종양항생약품과 침단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 서정원 주무관, 박소라 연구관, 안미령 과장, 김영림 부장 (기시) 이나영 심사원, 권오석 연구관, 고용석 과장 (RMP) 정희금 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	정인식 심사원, 정수경 주무관, 정명훈 사무관, 김정연 과장

\* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

# 1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

## 1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

## 1.2 최종 허가사항

### ○ 효능·효과

빈혈이 있는 성인의 중간 위험군 또는 고위험군 골수섬유증(일차성 골수섬유증, 진성 적혈구증가증 후 골수섬유증 또는 본태성 혈소판증가증 후 골수섬유증)의 치료

### ○ 용법·용량

이 약은 1일 1회 200mg 경구투여 한다. 이 약은 식사 여부와 관계없이 복용할 수 있다. 이 약의 복용을 잊은 경우 예정된 용량을 다음날에 복용해야 한다.

이 약의 투여를 시작하기 전, 투여 중에 주기적으로, 그리고 임상적으로 필요한 경우 전체 혈구 수 측정 및 간 기능 검사를 실시해야 한다.

### 1. 용량 조절

혈액학적 및 비혈액학적 독성에 대해 용량 조절을 고려해야 한다(표1). 이 약 1일 1회 100mg 용량에 내약성이 없는 경우, 이 약의 투여를 중단한다.

표 1. 이상반응에 따른 용량 조절

혈액학적 독성		
혈소판감소증		
베이스라인 혈소판 수	혈소판 수	용량 조절 <sup>a</sup>
$\geq 100 \times 10^9/L$	$20 \times 10^9/L \sim 50 \times 10^9/L$	마지막 투여 용량으로부터 1일 용량을 50mg 씩 감량한다.
	$< 20 \times 10^9/L$	혈소판 수치가 $50 \times 10^9/L$ 로 회복될 때까지 투여를 일시 중지한다. 1일 용량을 마지막 투여 용량으로부터 50mg 감량하여 재개한다. <sup>b</sup>
$\geq 50 \times 10^9/L \sim 100 \times 10^9/L$	$< 20 \times 10^9/L$	혈소판 수치가 $50 \times 10^9/L$ 로 회복될 때까지 투여를 일시 중지한다. 1일 용량을 마지막 투여 용량

		으로부터 50mg 감량하여 재개한다. <sup>b</sup>
<50 × 10 <sup>9</sup> /L	<20 × 10 <sup>9</sup> /L	혈소판이 베이스라인으로 회복될 때까지 투여를 일시 중지한다. 1일 용량을 마지막 투여 용량으로부터 50mg 감량하여 재개한다. <sup>b</sup>
중성구감소증		
ANC <0.5 × 10 <sup>9</sup> /L	ANC ≥0.75 × 10 <sup>9</sup> /L가 될 때까지 투여를 일시 중지한다. 1일 용량을 마지막 투여 용량으로부터 50mg 감량하여 재개한다. <sup>b</sup>	
비혈액학적 독성		
간독성 (다른 명확한 원인이 있는 경우 제외)		
ALT 및/또는 AST >5×ULN (만약 베이스라인이 비정상인 경우 >5× 베이스라인) 및/또는 총 빌리루빈 >2×ULN (만약 베이스라인이 비정상인 경우 >2× 베이스라인)	ALT 및 AST가 ≤2 ×ULN 또는 베이스라인 수치로 회복하고 총 빌리루빈이 ≤1.5 × ULN 또는 베이스라인 수치로 회복할 때까지 투여를 일시 중지한다. 1일 용량을 마지막 투여 용량으로부터 50mg 감량하여 재개한다. <sup>b</sup> ALT 또는 AST의 >5 ×ULN 상승이 재발하는 경우, 이 약을 영구히 중단한다.	
기타 비혈액학적 독성		
3등급 이상의 비혈액학적 독성 <sup>c</sup> 2등급 이상의 출혈 <sup>c</sup>	1등급 이하 또는 베이스라인 수치로 회복될 때까지 투여를 일시 중지한다. 1일 용량을 마지막 투여 용량으로부터 50mg 감량하여 재개한다. <sup>b</sup>	
ANC = 절대 중성구 수; ALT = 알라닌 아미노 전이 효소; AST = 아스파테이트 아미노 전이 효소; ULN = 정상 상한치		
<sup>a</sup> 임상적으로 적절할 경우 투여를 재시작하거나 단계적으로 증량하여 1일 최대 200mg으로 투여한다.		
<sup>b</sup> 마지막 투여 용량이 100 mg인 경우 100mg으로 투여를 재시작할 수 있다.		
<sup>c</sup> 이상반응 등급기준은 공통용어기준(CTCAE)에 따른다.		
2. 신장애 환자 신기능 장애 환자의 경우 용량 조절은 필요하지 않다(사용상의 주의사항 ‘11. 약동학적 특성 5) 특수 환자 집단’ 참고).		
3. 간장애 환자		

경증 또는 중등증 간장애 환자의 경우 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애(Child-Pugh C 등급) 환자에서 이 약의 권장 시작 용량은 1일 1회 150mg이다(사용상의 주의사항 ‘12.2 약동학적 특성 5) 특수 환자 집단’ 참고).

○ 사용상의 주의사항

**1. 다음 환자에는 투여하지 말 것**

- 1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
- 2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당 분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 (glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

**2. 이상반응**

1) 임상시험 자료

성인 골수섬유증 환자를 대상으로 한 3건의 무작위 배정, 활성 대조군, 다기관 시험 (MOMENTUM, SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2)에 기반한 이 약의 안전성은 표 2에 나와 있다. 시험대상자는 처음에 24주 동안 이 약 200mg을 1일 1회 투여하도록 무작위 배정되었다(n = 448). 흔하게 보고된 이상반응은 설사(22.8%), 혈소판감소증(20.9%), 오심(16.7%), 두통(13.4%), 어지러움(12.9%), 피로(12.3%), 무력증(10.9%), 복통(10.7%), 기침(10.0%)이었다.

가장 흔하게 발생한 중증(3등급 이상) 이상반응은 혈소판 감소증(10.7%)이었다. 이 약의 투여중단을 초래한 가장 흔한 이상반응은 혈소판 감소증(2.2%)이었고, 투여중지 및/또는 용량 감량을 초래한 이상반응 또한 혈소판 감소증(6.9%)이었다. 이 약에 대해 확인된 이상반응을 신체 기관계 대분류(SOC, system organ class) 및 빈도별로 나열하였다.

빈도는 다음 기준에 의해 정의하였다: 매우 흔하게:  $\geq 1/10$ , 흔하게:  $\geq 1/100 \sim < 1/10$ , 흔하지 않게:  $\geq 1/1,000 \sim < 1/100$ , 드물게:  $\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$

표 2. 이상반응에 대한 요약 표

기관계 대분류(SOC)	이상반응	빈도 범주
감염 및 기생충 감염	감염 <sup>a</sup>	매우 흔하게
혈액 및 림프계 장애	혈소판 감소증 <sup>b</sup>	매우 흔하게
	중성구 감소증 <sup>c</sup>	흔하게
대사 및 영양 장애	비타민B1 결핍	흔하게
각종 신경계 장애	어지러움 두통	매우 흔하게
	실신 말초 신경 병증 <sup>d</sup> 지각 이상	흔하게
각종 눈 장애	둔화된 시야	흔하게
귀 및 미로 장애	현훈	흔하게
각종 혈관 장애	저혈압 혈중	흔하게

	홍조	
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침	매우 흔하게
각종 위장관 장애	설사 복통 오심	매우 흔하게
	구토 변비	흔하게
근골격 및 결합조직 장애	관절통 사지 통증	흔하게
전신 장애 및 투여 부위 병태	무력증 피로	매우 흔하게
	발열	흔하게
임상검사	알라닌아미노전이효소(ALT) 증가 아스파테이트아미노전이효소(AST) 증가	흔하게
손상, 중독 및 시술 합병증	타박상	흔하게

a 감염에는 요로 감염, 상기도 감염, 폐렴, 비인두염, COVID-19, 방광염, 기관지염, 구강헤르페스, 부비동염, 대상 포진, 연조직염, 기도 감염, 패혈증, 하기도감염, 구강 칸디다증, 피부 감염, 위장염 등의 감염 및 기생충 감염 SOC의 대표 용어가 포함되며 기회 감염은 제외된다.

b 혈소판 감소증에는 혈소판 수 감소가 포함된다.

c 중성구 감소증에는 중성구 수 감소가 포함된다.

d 말초 신경 병증에는 말초 감각 신경 병증, 운동 말초 신경 병증, 말초 신경 병증, 감각 운동 말초 신경 병증, 신경통, 다발 신경증이 포함된다.

## 2) 감염

3건의 무작위 배정 임상시험에서 이 약을 투여 받은 시험대상자의 40%(178/448)가 감염을 경험하였다. 가장 흔한 감염( $\geq 2\%$ )은 요로 감염(6%), 상기도 감염(4.9%), 폐렴(3.6%), 비인두염(2.9%), COVID-19(2.7%), 방광염(2.7%), 기관지염(2.5%), 구강 헤르페스(2.5%)였다. 감염의 대부분은 경증 또는 중등증이었으며, 시험대상자의 10.5%(47/448)가 중증 감염( $\geq 3$ 등급)을 경험하였다(폐렴, 패혈증, 요로감염, 연조직염, COVID-19 폐렴, COVID-19 감염, 대상포진, 방광염, 피부감염). 감염으로 인해 투여를 중단한 시험대상자의 비율은 2%(9/448)였다. 환자의 2.2%(10/448)에서 치명적인 감염이 보고되었다(가장 흔하게 보고된 것은 COVID-19와 COVID-19 폐렴).

## 3) 혈소판 감소증

3건의 무작위 배정 임상시험에서 이 약을 투여 받은 시험대상자의 21%(94/448)가 혈소판감소증을 경험했으며, 12%(54/448)가 중증 혈소판 감소증( $\geq 3$ 등급)을 경험하였다. 혈소판 감소증으로 투여를 중단한 시험대상자의 비율은 2.5%(11/448)였다.

## 4) 말초신경병증

3건의 무작위 배정 임상시험에서 이 약을 투여 받은 시험대상자의 8.7%(39/448)가

말초신경병증을 경험했다. 대부분의 사례는 경미하거나 중등도였고, 39건 중 1건은 중증( $\geq 3$ 등급)이었다. 말초신경병증으로 투여를 중단한 시험대상자의 비율은 0.7%(3/448)였다.

#### 5) ALT/AST 상승

3건의 무작위 배정 임상시험에서 이 약을 투여 받은 시험대상자의 각각 20%(88/448)와 20%(90/448)에서 ALT와 AST(모든 등급)의 새로운 상승 또는 악화된 상승이 발생했다. 3등급과 4등급 트랜스아미나제 상승은 각각 1.1%(5/448)와 0.2%(1/448)의 시험대상자에서 발생했다. 임상 시험에서 이 약을 투여 받은 골수섬유증 환자에서 가역적인 약물 유발 간 손상이 보고되었다.

### 3. 일반적 주의

#### 1) 감염

이 약을 투여한 환자에서 중대하고 가끔 치명적인 세균 및 바이러스 감염(COVID-19 포함)이 발생하였다(‘2. 이상반응’ 참고). 활동성 감염 환자는 이 약의 투여를 시작해서는 안 된다. 의료진은 이 약을 투여하는 환자의 감염의 징후 및 증상(발열, 기침, 설사, 구토, 오심, 배뇨 시 통증 등이 포함되나 이에 국한하지 않음)을 주의 깊게 관찰하고 즉시 적절한 치료를 시작해야 한다.

#### 2) B형 간염

알라닌 아미노전이효소(ALT) 및 아스파테이트 아미노전이효소(AST) 상승과 관련이 있거나 없는 B형 간염 바이러스 역가(HBV-DNA 역가)의 증가는 이 약을 포함한 JAK 억제제를 투여하는 만성 B형 간염 바이러스 감염 환자에서 보고되었다. 만성 B형 간염 바이러스 감염 환자에서 바이러스 복제에 대한 이 약의 효능은 알려지지 않았다. 만성 B형 간염 바이러스 감염 환자는 임상 지침서에 따라서 치료하고 모니터링 해야 한다.

#### 3) 혈소판 감소증 및 중성구 감소증

이 약을 투여한 환자에서 중증( $\geq 3$ 등급) 혈소판 감소증 및 중성구 감소증의 새로운 발생이 관찰되었다(‘2. 이상반응’ 참고). 이 약의 투여를 시작하기 전에, 투여 중에 주기적으로, 그리고 임상적으로 필요한 경우 혈소판 수치를 포함한 전체 혈구 수 측정을 실시해야 한다. 투여 일시 중지 또는 용량 감량이 필요할 수 있다(‘용법용량’ 참고).

#### 4) 주요 심혈관계 이상반응 (MACE)

류마티스 관절염 환자(동 품목의 대상 적응증 아님)에게 다른 JAK 억제제(토파시티닙)를 투여했을 때 중양괴사인자(TNF)- $\alpha$  억제제 대비 심혈관 사망, 심근 경색 및 뇌졸중을 포함하는 MACE의 위험이 증가하였다.

이 약을 투여한 환자들에게서 MACE가 보고된 바 있지만, 이 약과의 인과관계는 확립되지 않았다. 특히 65세 이상의 고령환자, 현재 흡연 중이거나 과거에 장기간 흡연을 한 환자 및 다른 심혈관 위험인자를 가진 환자의 경우, 이 약의 투여를 시작하거나 지속할 때, 개별 환자에 대한 유익성 및 위험성을 고려해야 한다.

#### 5) 혈전증

류마티스 관절염 환자(동 품목의 대상 적응증 아님)에게 다른 JAK 억제제(토파시티닙)를 투여했을 때 TNF- $\alpha$  억제제 대비 심부 정맥 혈전증(DVT) 및 폐색전증(PE)을 포함한 정맥 혈

전 색전증(VTE) 발생률이 용량 의존적으로 더 높은 것으로 관찰되었다.

이 약을 투여한 환자들에게서 DVT 및 PE 발생이 보고된 바 있지만, 인과관계는 확립되지 않았다. 임상시험에서 이 약으로 치료받은 골수섬유증 환자의 혈전색전증 발생률은 이 약과 대조군에서 유사했다. 혈전증 증상이 있는 환자는 즉시 평가하고 적절한 치료를 받아야 한다.

#### 6) 이차성 악성종양

류마티스 관절염 환자(동 품목의 대상 적응증 아님)에게 다른 JAK 억제제(토파시티닙)를 투여했을 때 TNF- $\alpha$  억제제 대비 림프종 및 기타 악성종양(비흑색종 피부암 제외)의 위험이 증가하였다. 65세 이상의 고령환자, 현재 흡연 중이거나 과거에 흡연을 한 환자의 경우에는 추가적으로 위험이 증가하였다.

이 약을 투여한 환자들에게서 림프종 및 기타 악성종양이 보고된 바 있지만, 인과관계는 확립되지 않았다. 65세 이상의 고령환자, 특히 알려진 악성 종양 (성공적으로 치료된 비흑색종 피부암 제외)이 있는 환자, 악성 종양이 발생한 환자, 현재 흡연중이거나 과거에 흡연을 한 환자의 경우, 이 약의 투여를 시작하거나 계속하기 전에 개별 환자에 대한 유익성과 위해성을 고려해야 한다.

7) 이 약이 운전 또는 기계조작 능력에 미치는 영향에 대해 연구된 바 없다. 그러나 이 약을 복용한 후 어지러움이나 둔화된 시야를 경험하는 환자는 운전 또는 기계 사용 시 주의를 기울여야 한다(‘2. 이상반응’ 참고).

### 4. 상호작용

#### 1) 강력한 CYP3A4 유도제

강력한 CYP3A4 유도제를 병용 투여하면 모렐로티닙 노출이 감소하여 결과적으로 유효성 감소의 위험이 발생할 수 있다. 따라서 이 약과 강력한 CYP3A4 유도제(카르바마제핀, 페노바르비탈, 페니토인 및 St John’s wort[Hypericum perforatum])를 포함하되 이에 국한되지 않음)를 병용 투여할 경우 추가적 모니터링이 권장된다.

#### 2) 민감한 유방암 내성 단백질(BCRP) 기질

모렐로티닙은 BCRP 억제제이다. 이 약을 로수바스타틴(BCRP 기질)과 병용 투여하면 로수바스타틴의 C<sub>max</sub>가 3.2배 및 AUC가 2.7배 증가하여 로수바스타틴의 이상반응 위험이 증가할 수 있다. 모렐로티닙은 설과살라진을 포함한 다른 민감한 유방암 내성 단백질 기질의 노출을 증가시킬 수 있다. 이 약과 병용 투여할 경우 환자를 모니터링해야 한다.

#### 3) 수송체

모렐로티닙은 유기 음이온 수송 단백질(OATP) 1B1/1B3의 기질이다. OATP1B1/1B3 억제제와의 병용은 모렐로티닙의 노출을 증가시킬 수 있다. OATP1B1/1B3 억제제(사이클로스포린 포함)와 병용 투여할 경우 이상반응에 대해 환자를 모니터링 해야 한다.

### 5. 임부, 수유부 및 가임 여성에 대한 투여

#### 1) 가임 여성 및 피임

가임 여성은 이 약으로 치료받는 동안 임신을 피해야 한다. 이 약은 약물상호작용으로 인해 전신 작용 호르몬 피임제의 유효성을 감소시킬 수 있으므로 치료를 받는 동안과 마지막 투

약 이후 적어도 1주일 동안은 호르몬 피임제와 함께 추가적인 피임법을 사용하여야 한다.

## 2) 임부

모렐로티닙이 사람의 임신에 미치는 영향에 관한 자료는 없다. 동물 실험 자료에 따르면 이 약은 배아-태아 독성을 유발할 수 있다. 랫트와 토끼의 경우, 모체 독성의 유무와 관계없이 매일 200mg의 임상 용량에 해당하는 노출에서 유산, 배아 사망 및 태아 기형이 관찰되었다(‘ 12.4. 비임상 정보’ 참고).

이 약은 임부에 대해 예상되는 유익성이 태아에 대한 잠재적인 위해성보다 클 경우에만 임신 중에 사용해야 한다. 임신 상태가 아닌 가임 여성은 투여 중 및 이 약의 마지막 투여 후 최소 1주일 동안 매우 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

## 3) 수유부

모렐로티닙이 모유로 배출되는지에 관한 자료는 없다. 모렐로티닙을 투여한 어미에게 수유 받은 새끼 랫트에서 이 약이 확인되었으며 새끼에게 부작용이 관찰되었다(‘ 12.4. 비임상 정보’ 참고). 모유 수유를 받는 유아에 대한 위해성을 배제할 수 없다. 환자는 이 약을 투여 받는 중 및 이 약의 마지막 투여 후 최소 1주일 동안 모유 수유를 하지 않아야 한다.

## 4) 수태능

이 약이 사람의 남성 및 여성의 수태능에 미치는 영향에 관한 자료는 없다. 동물 연구에서 이 약은 랫트의 수태능을 손상시켰다(‘ 12.4. 비임상 정보’ 참고).

## 6. 소아에 대한 투여

18세 미만 소아 및 청소년에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

## 7. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 고령 환자에서의 용량 조절은 필요하지 않다.

## 8. 신장애 환자

신기능 장애 환자의 경우 용량 조절은 필요하지 않다(‘ 12.2. 약동학적 특성 5) 특수 환자 집단’ 참고).

## 9. 간장애 환자

경증 또는 중등증 간장애 환자의 경우 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애(Child-Pugh C 등급) 환자에서 이 약의 권장 시작 용량은 1일 1회 150mg이다(‘ 12.2. 약동학적 특성 5) 특수 환자 집단’ 참고).

## 10. 과량투여시의 처치

이 약을 과량투여한 경험은 제한적이다. 과량투여가 의심되는 경우, 이상반응 또는 부작용의 모든 징후 및 증상에 대해 모니터링하고 적절한 표준치료를 시행해야 한다. 추가적인 관리 방법은 임상적으로 가능한 방법 또는 가능한 경우 국가 지침에 따라야 한다.

## 11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

## 12. 전문가를 위한 정보

### 12.1. 약력학적 특성

#### 1) 작용기전

모멜로티닙은 야생형(wild type) 야누스키나제 1 및 2(JAK1/JAK2)와 돌연변이 JAK2V617F의 억제제로서, 조혈 및 면역 기능에 중요한 다수의 사이토카인과 성장인자의 신호전달에 기여한다. JAK1 및 JAK2는 염증, 조혈, 면역 조절에 영향을 미치는 유전자 전사를 제어하는 신호전달 및 전사 활성화(STAT, signal transducers and activator of transcription) 단백질을 모집 및 활성화한다. 모멜로티닙과 그 주요 인간 순환 대사물질인 M21은 추가로 액티빈 A 수용체 1형(ACVR1, activin A receptor type 1)(액티빈 수용체-유사 키나제 2(ALK2, activin receptor-like kinase 2)로도 알려짐)을 억제하며 이는 이후 간 헵시딘 발현을 조절하여 철의 가용성 및 적혈구 생성을 증가시킨다. 골수섬유증은 염증 증가 및 ACVR1의 과활성화를 유도하는 구조적 활성화 및 조절되지 않는 JAK 신호전달과 관련된 골수 증식성 신생물이다.

#### 2) 약력학적 효과

모멜로티닙은 골수섬유증 환자의 전혈에서 사이토카인 유도 STAT3 인산화를 억제한다. 모멜로티닙 투여 후 2시간째에 STAT3 인산화가 최대로 억제되었고, 최소 6시간 동안 지속되었다. 또한 모멜로티닙은 골수섬유증 환자에서 순환 헵시딘의 급격한 감소 및 장기적 감소를 모두 입증하였고 결과적으로 철 가용성 증가 및 적혈구 생성을 초래하였다.

### 12.2. 약동학적 특성

#### 1) 흡수

모멜로티닙은 경구 투여 후 신속하게 흡수되며, 투여 후 3시간 이내에 최대 혈장 농도(C<sub>max</sub>)를 달성한다. 혈장 노출은 300mg 이상의 용량에서 용량 비례보다 낮은 방식으로 증가한다. 1일 1회 200mg의 용량의 항정상상태(steady state)에서 골수섬유증 환자의 모멜로티닙 C<sub>max</sub> 평균(%CV)은 479ng/mL(61%)이고 AUC는 3,288ng•h/mL(60%)이다.

금식 상태의 건강한 자원자에 비해, 저지방 및 고지방 식이 후의 건강한 자원자에서 모멜로티닙의 C<sub>max</sub>는 각각 38%, 28% 높았으며, AUC는 각각 16%, 28% 높았다. 이러한 노출의 변화는 임상적으로 유의미하지 않았다.

#### 2) 분포

모멜로티닙의 혈장 단백질 결합은 사람에서 약 91%이다. 매일 모멜로티닙 200mg을 투여받는 골수섬유증 환자에서 모멜로티닙의 평균 겉보기 분포 용적은 항정상상태에서 984L로 광범위한 조직 분포를 시사한다.

#### 3) 대사

모멜로티닙은 인간에서 주로 CYP 효소에 의해 대사된다(다음 순서로 기여: CYP3A4(36%), CYP2C8(19%), CYP2C19(19%), CYP2C9(17%) 및 CYP1A2(9%)). M21은 활성 인간 대사 산물이며 모체의 약리학적 활성의 약 40%를 갖는다. M21은 모멜로티닙이 CYP를 거친 후 알데히드 산화효소에 의해 대사되어 형성된다. M21 대 모멜로티닙 평균 AUC 비율은 1.4 ~ 2.1 범

위이다.

#### 4) 제거

모멜로티닙 200mg을 경구 투여한 후, 모멜로티닙의 평균 최종 반감기( $t_{1/2}$ )는 4-8시간이었고, M21의 반감기도 유사하다. 골수섬유증 환자에서 모멜로티닙의 겉보기 총청소율(CL/F, apparent total clearance)은 103L/h였다.

모멜로티닙은 주로 대사를 통해 제거되고 대변으로 배설된다. 건강한 남성 시험대상자가 [14C] 표지 모멜로티닙을 단회 경구 투여한 후, 방사능의 69%가 대변으로 배출되었고(13%는 미변화 모멜로티닙) 28%는 소변으로 배출되었다(<1%는 미변화 모멜로티닙).

#### 5) 특수 환자 집단

##### ① 신장에 환자

모멜로티닙 AUC는 신기능이 정상( $eGFR \geq 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$ )인 시험대상자에 비해 중등도 신장애( $eGFR 30\text{-}59 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ) 시험대상자에서 13% 감소하였고, 중증 신장애( $eGFR 15\text{-}29 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ) 시험대상자에서 16% 감소하였다. 활성 대사물 M21의 AUC는 정상 신기능 시험대상자에 비해 중등도 및 중증 신장애 시험대상자에서 각각 20%, 41% 증가하였다. 투석을 받는 말기 신질환(ESRD, end-stage renal disease) 환자에 대한 자료는 없다.

##### ② 간장애 환자

모멜로티닙 AUC는 간기능이 정상인 시험대상자에 비해 중등도(Child-Pugh B등급) 및 중증(Child-Pugh C등급) 간장애 시험대상자에서 각각 8%, 97% 증가하였다(용법용량 항 참고).

##### ③ 연령, 성별, 인종, 체중

모집단 약동학 분석에 따르면 연령, 성별, 인종 또는 체중은 모멜로티닙의 약동학에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않는다.

### 12.3. 임상시험 정보

이 약의 유효성은 중간위험-1, 중간위험-2 또는 고위험의 골수섬유증(일차성 골수섬유증(PMF, primary myelofibrosis), 진성 적혈구증가증(PV, polycythaemia vera) 후 골수섬유증 또는 본태성 혈소판증가증(ET, essential thrombocythaemia) 후 골수섬유증 포함) 성인 환자의 치료에 대해 2건의 무작위 배정, 활성 대조군 제3상 임상시험인 MOMENTUM 및 SIMPLIFY-1(빈혈이 있는 성인 환자 하위군)에서 평가되었다. 모든 시험대상자는 이 약을 1일 1회 200mg 시작 용량으로 투여하였다. 임상시험 참여에 적합한 시험대상자는 베이스라인 시점에 혈소판 수가 MOMENTUM 시험에서  $25 \times 10^9/L$  이상, SIMPLIFY-1 시험에서  $50 \times 10^9/L$  이상이었다.

#### 1) MOMENTUM 시험

MOMENTUM은 이전에 JAK 억제제 투여경험이 있고, 증상 및 빈혈이 있는 골수섬유증 환자 195명을 대상으로 수행된 이중 눈가림, 2:1 무작위 배정, 활성 대조 시험이었다. 모든 시험대상자는 이전에 룩소리티닙을 투여받았고, 4.6%의 시험대상자는 페드라티닙을 투여받았다. 이전 JAK 억제제 치료는 90일 이상 지속되었거나 적혈구 수혈 또는 3등급 또는 4등급의 혈소판감소증, 빈혈 또는 혈중으로 인해 치료가 중단된 경우 28일 이상이었다. 시험대상자는 스크리닝 시 골수섬유증 증상 평가 양식(MFSAF, Myelofibrosis Symptom Assessment Form) v4.0 총 증상 점수(TSS, total symptom score)가 10점 이상이고(베이스라인 시점에 평균

MFSAF TSS 27점), 헤모글로빈(Hgb, haemoglobin) 검사 수치가 10g/dL 미만으로 빈혈이 있었다. MFSAF 일일 일지에는 골수섬유증의 핵심 증상, 즉 야간 발한, 복부 불편감, 왼쪽 늑골 아래 통증, 피로/피곤함, 조기 포만감, 소양증, 골 통증이 기록되었다. MFSAF v4.0의 각 증상 점수는 0(증상 없음)에서 10점(상상할 수 있는 최악의 증상)까지 점수로 측정되었다. 임상시험에 적합한 시험대상자는 또한 베이스라인에서 비장비대가 있고 혈소판 수가 최소  $25 \times 10^9/L$  이상이였다. 연령 중앙값은 71세(38~86세)였으며, 79%는 65세 이상이였고 63%는 남성이었다. 시험대상자의 64%는 일차성 골수섬유증, 19%는 PV 후 골수섬유증, 17%는 ET 후 골수섬유증 환자였다. 5%의 시험대상자에서 동적 국제 진단 점수 시스템(DIPSS)으로 평가된 중간위험-1이 있었고, 시험대상자의 57%는 중간위험-2 위험이 있었으며, 35%는 고위험 질병이 있었다. 시험대상자의 16%는 중증의 혈소판감소증(혈소판 수  $50 \times 10^9/L$  미만)이 있었고, 48%의 대상자는 중증의 빈혈(베이스라인 Hgb  $<8 \text{ g/dL}$ )이었으며, 등록 전 8주 이내에 79%가 적혈구 수혈을 받았다. 베이스라인 시점에 수혈 비의존성 시험대상자는 이 약 투여군과 다나졸군에서 각각 13% 및 15%였다. 베이스라인 Hgb 중앙값은 8g/dL(범위 3.8 ~ 10.7 g/dL)였고, 혈소판 수 중앙값은  $96 \times 10^9/L$  (범위  $24 \sim 733 \times 10^9/L$ )였다. 베이스라인 시점에 촉진 가능한 비장 길이의 중앙값은 왼쪽 늑골연 아래 11.0cm이며, 비장 용적의 중앙값[자기 공명 영상(MRI) 또는 컴퓨터 단층 촬영(CT)으로 측정]은  $2,105\text{cm}^3$ (범위  $610\sim 9,717\text{cm}^3$ )였다.

시험대상자는 이 약 200mg 1일 1회 또는 다나졸 300mg 1일 2회를 24주 동안 투여 받은 후, 이후 이 약의 공개 투여를 받았다. 공동 일차 유효성 평가변수는 제24주에 베이스라인 대비 50% 이상의 TSS 감소를 보인 환자의 비율과 수혈 비의존성(제24주 이전 12주 동안 수혈 받지 않음 및 모든 헤모글로빈 수치가  $\geq 8\text{g/dL}$ 인 것으로 정의)이었다(표 3). 제24주에 베이스라인 대비 50% 이상의 TSS 감소를 달성한 시험대상자 비율은 다나졸군에 비해 이 약 투여군에서 유의하게 더 높았다. 주요 이차 평가변수로는 비장 용적 반응(35% 이상 감소)이 포함된다.

표 3. 제24주에 증상 감소, 수혈 비의존성, 비장 용적 감소를 달성한 시험대상자의 유효성 결과(MOMENTUM)

	이 약 n= 130	다나졸 n=65	p값
	n %	n %	
총 증상 점수(TSS)가 50% 이상 감소한 환자	32 25%	6 9%	0.0095
치료 효과 차이(95% CI)	16% (6, 26)		
수혈 비의존성 환자 <sup>a</sup>	39 30%	13 20%	0.0116
비열등성 치료 효과 차이 <sup>b</sup> (95% CI)	14% (2, 25)		

비장 용적이 25% 이상 감소한 환자	51 39%	4 6%	<0.0001
치료 효과 차이(95% CI)	33% (23, 44)		
비장 용적이 35% 이상 감소한 환자	29 22%	2 3%	0.0011
치료 효과 차이(95% CI)	18% (10, 27)		
수혈받지 않은 환자 <sup>c</sup>	46 35%	11 17%	0.0012
치료 효과 차이(95% CI)	17% (8, 26)		
	LS Mean <sup>d</sup>	LS Mean <sup>d</sup>	0.0014
총 증상 점수(TSS)의 베이스라인 대비 변화	-9.4	-3.1	
치료 효과 차이(95% CI)	-6.22 (-10.0, -2.43)		

CI = confidence interval(신뢰구간), LS = least square(최소 제곱)

a 제24주 이전 12주 동안 수혈받지 않음 및 모든 Hgb 수치  $\geq 8\text{g/dL}$ 로 정의됨

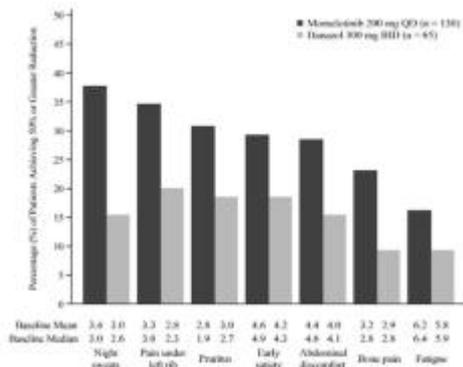
b 이 약의 반응률과 80%의 다나졸 반응률 간 비열등성 차이로, 단측 p값

c 24주 투여 기간 동안 적혈구 또는 전혈구 단위를 수혈받지 않은 환자의 비율

d 70점 척도에서 베이스라인 대비 연속 총 증상 점수의 변화에 대한 종방향 혼합 효과 모델에 기반한 제24주 시점의 최소 제곱 평균 및 차이

MFSAF TSS 개별 구성 요소를 기준으로 이 약 및 다나졸에 대한 반응을 비교하였다(그림 1). <사제> 각 개별 증상에 대해 이 약의 투여군이 다나졸군에 비해 50% 이상의 감소를 달성한 비율이 더 높았다.

그림 1. 제24주에 개별 증상 점수가 50% 이상 감소한 시험대상자의 비율(MOMENTUM)



QD = once daily(1일 1회), BID = twice a day(1일 2회)

## 2) SIMPLIFY-1 시험

SIMPLIFY-1은 이전에 JAK 억제제를 투여받은 경험이 없는 골수섬유증 환자 432명을 대상으로 수행된 이중 눈가림, 무작위 배정, 활성 대조 시험이었다. 빈혈(Hgb < 12g/dL)이 있는 323명의 하위군과 빈혈(Hgb < 10g/dL)이 있는 181명의 하위군에서 사후 분석이 실시되었다. 전체 모집단에서 일차 유효성 평가변수는 24주에 비장 용적 반응이 있는 환자의 비율(35% 이상 감소)이었다. 이차 유효성 평가변수 중 24주차 변형된 골수증식성 종양 증상 평가 양식(MPN-SAF) TSS 반응률(베이스라인 대비 24주의 TSS 점수가 50% 이상 감소한 환자 비율), 24주 수혈 비의존성(수혈을 받지 않고 24주 이전 12주 동안 모든 시점의 Hgb 수치 8g/dL 이상)이 포함되었다.

적격 기준으로서 시험대상자의 TSS 반응이 변형된 MPN-SAF v.2.0 일지를 이용하여 측정되었다(베이스라인에서 MPN-SAF TSS 평균 19점). 불활성 아이TEM은 TSS 계산에서 제외되었다. 적격 시험대상자는 또한 베이스라인에서 비장비대가 있었고, 혈소판 수는 최소  $50 \times 10^9/L$ 였다.

전체 모집단의 연령 중앙값은 66세(범위 25~86세)였으며 환자의 57%는 65세 이상이었고 56%는 남성이었다. 환자의 56%는 원발성 골수섬유증, 23%는 PV 후 골수섬유증, 21%는 ET 후 골수섬유증 환자였다. 환자의 21%에게 중간위험-1이 있었고, 33%에게 중간위험-2이 있었으며, 46%에게 고위험 질병이 있었다.

TSS 반응은 변형된 골수 증식성 신생물 증상 평가 양식(MPN-SAF, Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form) v.2.0 일지(베이스라인 시점에 평균 TSS 19)로 측정되었다. MPN-SAF 일일 일지에는 골수섬유증의 핵심 증상, 즉 야간 발한, 복부 불편감, 왼쪽 늑골 아래 통증, 피로/피곤함, 조기 포만감, 소양증, 골 통증이 기록되었다. 등록 전 8주 이내에 전체 시험대상자의 25%가 적혈구 수혈을 받았다. 베이스라인에서 이 약 군 68%와 룩소리티닙군 70%의 시험대상자가 수혈 비의존성(수혈받지 않고, 투약 이전 12주 동안 모든 시점에서 Hgb  $\geq 8g/dL$ )이었다.

전체 모집단의 베이스라인 Hgb 중앙값은 10.4g/dL였고, 혈소판 수 중앙값은 베이스라인 시점에  $243.0 \times 10^9/L$ 였다. 베이스라인 시점에 측정 가능한 비장 길이의 중앙값은 왼쪽 늑골 연 아래 12.0cm였으며, 비장 용적의 중앙값(MRI 또는 CT로 측정)은  $1,916cm^3$ (범위  $206\sim 9,022cm^3$ )였다.

시험대상자는 24주 동안 이 약 200mg 또는 룩소리티닙을 조정된 용량으로 1일 2회 투여받은 후, 룩소리티닙의 점감(테이퍼링)없이 이 약을 공개 투여 받았다. 일차 유효성 평가변수는 제24주 시점에 비장 용적 반응이 있는 환자의 비율이었으며(35% 이상 감소), 빈혈 환자의 하위군(Hgb<12 및 Hgb<10)에서도 분석을 실시하였다(표 4). 이 약 또는 룩소리티닙을 투여 받은 환자에서 비장 용적 반응을 달성한 비율은 두 집단 모두에서 비슷하였다. 다른 평가변수로는 TSS 반응과 적혈구 수혈 요건이 포함되었다.

표 4. 제24주에 증상 감소, 비장 용적 감소, 수혈 비의존성을 달성한 전체 환자 및 빈혈 환자(Hgb<12 및 Hgb<10)의 비율(SIMPLIFY-1)

	전체 모집단	빈혈 하위군 (Hgb <12	빈혈 하위군 (Hgb <10
--	--------	-----------------	-----------------

			g/dL)		g/dL)	
	이약 n=215	록소리티닙 n=217	이약 n=159	록소리티닙 n=164	이약 n=86	록소리티닙 n=95
	n %	n %	n %	n %	n %	n %
비장 용적이35% 이상 감소한 환자	57 27%	64 29%	46 29%	48 29%	27 31%	31 33%
비열등성 치료 효과 차이 <sup>a</sup> (95% CI) p값	9% (2,16) p = 0.014		—		—	
총 증상 점수가50% 이상 감소한 환자	60/211 28%	89/211 42%	46/155 30%	63/158 40%	21/84 25%	34/94 36%
비열등성 치료 효과 차이 <sup>b</sup> (95% CI) p값	0% (-8,8) p = 0.98		—		—	
수혈 비의존성 환자 <sup>c</sup>	143 67%	107 49%	99 62%	61 37%	40 47%	26 27%
치료 효과 차이(95% CI) p값	18% (9,26) p <0.001 <sup>d</sup>		—		—	

CI = confidence interval(신뢰구간)

- a 이 약 반응률과 60%의 록소리티닙 반응률 간 비열등성 차이
- b 이 약 반응률과 67%의 록소리티닙 반응률 간 비열등성 차이
- c 제24주 이전 12주 동안 수혈받지 않음 및 모든 Hgb 수치  $\geq 8\text{g/dL}$ 로 정의됨
- d 명목 p값

#### 12.4. 비임상 정보

##### 1) 발암성 및 변이원성

모델로티닙의 잠재적 발암성은 생후 6개월의 rasH2 유전자 조작 마우스 시험과 생후 2년의 랫트 발암성 시험을 통해 평가되었다.

모델로티닙은 1일 1회 권장 임상 용량 200mg의 약 12배 노출 수준에서(경구 용량 100mg/kg/day의 AUC 기준) 마우스에 대한 발암성이 없었다.

Sprague-Dawley 랫트의 2년 발암성 시험에서 경구 모델로티닙은 15mg/kg/day 용량에서 양성 라이디히 세포 종양을 유발하였다(1일 1회 권장 임상 용량 200mg의 약 17배 노출 수준). 라이디히 세포 선종의 증가는 종 특이적 기계론적 소견(즉, 랫트 라이디히 세포 프로락틴 의존)과 관련이 있는 것으로 간주되었으므로, 인간의 건강에 대한 위해성이 증가할 가능성은 낮은 것으로 간주된다.

모델로티닙은 복귀돌연변이시험(Bacterial reverse mutation assay)에서 돌연변이를 유발하거나, 인간 말초혈액 림프구를 이용한 생체 외(in vitro) 염색체이상시험 또는 생체 내(in vivo)

랫트 골수 미소핵분석에서 염색체 이상을 유발하지 않았다.

2) 생식발생 독성시험

① 수태능: 생식독성시험에서 모델로티닙은 수컷 및 암컷 랫트에 경구 투여되었다. 수컷의 경우, 모델로티닙은 25mg/kg/day 이상(모델로티닙과 M21 AUC 결합에 근거한 권장 용량인 200mg의 13배에 노출)에서 정자 농도와 운동성을 감소시켰고, 고환 및 정낭 무게를 줄여들게 했으며, 68mg/kg/day에서는 수태능 감소로 이어졌다. 암컷의 경우, 모델로티닙은 68mg/kg/day에서 난소 기능(생식 주기 및 배란)을 저하시켰고, 25mg/kg/day 이상에서는 임신한 암컷의 수를 감소시켰고 임신한 랫트 대부분의 착상 전후 손실이 증가하여 모든 새끼들이 손실되었다. 5mg/kg/day를 투여받은 수컷 및 암컷 랫트에서 부작용이 관찰되지 않는 수준의 노출은 권장 용량의 약 3배이다(모델로티닙과 M21 AUC 결합 기준).

② 임신: 동물 생식 시험에서 임신한 랫트에 기관 형성 기간 중 모델로티닙을 12mg/kg/day로 경구 투여하니 모체 독성이 유발되었고 배아 사망, 연조직 이상, 골격 변화, 평균 태아 체중 저하와 연관되었다. 모델로티닙과 M21(주요 인간 대사물) AUC 결합을 기준으로 일일 권장 용량 200mg 노출의 3.5배 노출인 6mg/kg/day에서 골격 변이가 관찰되었다. 권장 용량(모델로티닙과 M21 AUC 결합 기준)과 동등한 노출인 2mg/kg/day에서 발달 독성은 관찰되지 않았다.

임신 중인 토끼의 경우, 기관 형성 기간 중 권장 용량(모델로티닙과 M21 AUC 결합 기준)보다 적은 노출인 60mg/kg/day로 모델로티닙을 경구 투여하니 모체 독성이 유발되었고 배아-태아 독성의 증거(태아 체중 감소, 뼈 골화 지연, 낙태)가 유발되었다. 권장 용량(모델로티닙과 M21 AUC 결합 기준)보다 낮은 노출인 30mg/kg/day에서 발달 독성은 관찰되지 않았다.

산전 및 산후 발달 연구에서 임신한 랫트에게 기관 형성 시부터 수유 종료 시까지 경구 모델로티닙을 투여하였다. 6 및 12mg/kg/day에서 모체 독성, 배아 치명성, 새끼 체중 감소의 증거가 관찰되었다. 12mg/kg/day에서 새끼의 생존율이 출생 후부터 수유 4일 차까지 유의하게 감소했으며, 이는 모유를 통해 노출된 모델로티닙의 직접적인 영향으로 간주되었다. 6 및 12mg/kg/day에서 어미에서의 모델로티닙의 노출은 권장 용량 노출의 약 2배였다(모델로티닙과 M21 AUC 결합 기준). 발달 독성이 없는 어미에게 노출된 용량은 권장 용량 노출보다 낮은 2mg/kg/day이었다(모델로티닙과 M21 AUC 결합 기준).

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 습기를 피하여 30° C 미만 보관, 제조일로부터 36개월

○ 제조원

수입(수입자), (주)글락소스미스클라인, 서울특별시 용산구 한강대로 92

전공정위탁제조(제조의뢰자), GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 아일랜드, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24

전공정위탁제조(제조사) Patheon Inc., 2100 Syntex Court, Mississauga, ON, L5N 7K9, 캐나다

### 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 해당사항 없음(희귀의약품)

### 1.4 허가조건

- (희귀의약품)
- (위해성 관리계획) 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2제1항제2호 <붙임 2 참조>

### 1.5 개량신약 지정 여부

- 해당사항 없음

### 1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

### 1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

### 1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2023.11.30.	-	-	-	-
보완요청 일자	2024.2.27. 2024.9.3.	2024.2.27. 2024.9.3.	2024.2.27. 2024.9.3.	2024.2.19.	-
보완접수 일자	2024.7.16. 2024.9.13.	2024.7.16. 2024.9.13.	2024.7.16. 2024.9.13.	2024.5.20.	-
최종처리 일자	2024.9.24.			2024.6.28.	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약



4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

## [심사자 종합의견]

- 신청품목의 주성분은 모렐로티닙으로, JAK1, JAK2 및 ACVR1에 활성을 보이며, 신청질환의 안전성 및 유효성은 핵심 3상 임상시험 1편 및 보조 3상 임상시험 1편에서 평가되었음. 빈혈이 있는 성인의 중간 위험군 또는 고위험군 골수섬유화증(일차성 골수섬유증, 진성 적혈구증가증 후 골수섬유증 또는 본태성 혈소판증가증 후 골수섬유증)에서 공동 1차 유효성 평가변수인 제24주 MFSAF TSS 반응률 및 수혈의존성 환자 비율에 대하여 각각 우월성 및 비열등성을 입증하였으며, 2차 유효성 평가변수에서 대조약 대비 우월성을 입증하여 신청질환에서 유의한 임상적 개선이 확인되었음. 또한 이미 동일 적응증으로 허가받은 룩소리티닙을 대조약으로 하여 실시된 다른 치료적 확증 임상시험에서 룩소리티닙 대비 제24주 비장반응(35% 감소)에 대한 비열등성을 달성하여 일관된 유효성을 확인하였음.
- 안전성 측면에서, 룩소리티닙으로 치료받은 환자보다 치료 관련 빈혈이 3.5배 적었으며, 혈소판 감소증도 훨씬 낮게 나타나 안전성 측면에서의 유효성을 확인하였음. 가장 흔한 이상반응은 혈소판감소증, 설사, 오심 등이었으며, 치료관련 혈액학적 독성은 신청품목 보다 룩소리티닙 투여시 더 많이 발생하였음. 신청사는 관심 대상 이상 사례로 감염, 혈소판감소증, 말초신경병증, 간 효소수치 상승 등을 검토하였고, 이러한 안전성 우려는 허가사항(용량조절, 사용상 주의사항 정보 제공 등) 및 RMP에서 적절히 관리되도록 설정하였음.
- 비임상시험은 회귀의약품 허가에 적합하며 비임상시험에서 나타난 주요 독성 프로파일은 전신영양, 혈액학적 독성과 골수 및 비장세포 고갈, 비장무게 감소가 관찰됨. 다른 JAK 억제제와 마찬가지로 생식발생독성 소견이 관찰되었으나, 유전독성은 없었고, 양성 라이디히 세포 종양이 유발되었으나, 사람에게 미치는 영향은 적을 것으로 예상됨.
- 종합적으로, 국내 빈혈이 있는 골수섬유화증 환자에 대한 치료제는 부재한 상황으로 의학적 미충족이 있음. 제출된 핵심임상시험에서 해당 신청질환에서의 활성대조약 대비 우월성 및 비열등성을 입증하여 유효성이 확인되었고, RMP 및 허가사항(용량조절 관리 및 모니터링)에 따라 안전성 관리가 가능하므로 전반적으로 임상적 이익이 있을 것으로 사료됨. 신청품목은 회귀의약품으로 가교 면제 대상이나, 집단 약동학 분석 결과 인종간 약동학 차이는 미미한 것으로 확인되어 국내 허가시 별도의 용량조절 없이 허가 가능할 것으로 판단됨.
- 유럽의 허가당시 제출자료 증명을 제출하였음. TOC 제출되어 GCP 실사 면제 대상임.

## [약어 및 정의]

JAK	Janus kinase(야누스 키나아제)
MF	myelofibrosis(골수섬유증)
MFSAF v4.0	Myelofibrosis Symptom Assessment Form version 4.0(골수섬유증 증상 평가 양식 버전 4.0)
OL	open label(공개)
RT	randomized treatment(무작위배정 투여)
TI	transfusion independence(수혈 비의존성)
TSS	total symptom score(총 증상 점수)
SRR	splenic response rate(비장 반응률)

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 제품명: 움짜라정(모렐로티닙염산염수화물)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): JAK1, JAK2 및 ACVR1 억제제
- 신청 효능효과: 빈혈이 있는 성인의 중간 위험군 또는 고위험군 골수섬유화증(일차성 골수섬유증, 진성 적혈구증가증 후 골수섬유증 또는 본태성 혈소판증가증 후 골수섬유증)의 치료
- 신청 용법용량: 권장용량 1일 1회 200밀리그램

- 대상환자 연령: 성인(18세 이상)
- 약리작용 기전: JAK1, JAK2 및 ACVR1의 강력한 소분자 억제제
- 당해 의약품의 간단한 특징점: JAK1, JAK2 및 ACVR1 억제제로서 MF에 이용 가능한 다른 JAK 억제제의 경우 JAK-STAT 신호전달을 억제하는 반면 신청품목은 이와 함께 ACVR1도 억제하여 임상 활성을 차별화함. 모렐로티닙의 세가지 표적인 JAK1, JAK2 및 ACVR1은 모두 복잡하고 상호 연관된 방식으로 골수섬유증의 주요 발현에 기여하며 이러한 경로를 억제하는데, JAK1/2의 소분자 억제제로서 JAK-STAT 신호전달을 억제하여 비장비대와 질병관련 증상을 완화하는 동시에 ACVR1을 직접적으로 억제함으로써 혈청 헵시딘 및 헵시딘 mRNA 발현의 용량 의존적 감소를 유도하고 철 항상성을 복구하여 빈혈을 완화함.

## 1.2. 기원 및 개발경위

- MF를 포함한 MPN 환자에서 2005년에 JAK2V617F 돌연변이가 발견됨으로써 JAK 억제제 개발 및 MF의 잠재적 치료 표적으로서 기타 유전자 돌연변이 연구가 시작됨. 병원성 JAK 신호전달 및 전사 활성화 인자(JAK-STAT) 신호전달을 억제하는 JAK1, JAK2 및 JAK1/2 소분자 억제제가 개발되었으며, V617F 돌연변이 존재와 관계없이 MF 환자에서 치료적 이익을 입증하였음. 동종조혈모세포이식이 적합하지 않은 많은 환자에 대한 현행 표준치료에는 현재 승인된 루소리티닙, 페드라티닙 등 JAK 억제제 중 하나를 사용한 치료가 포함됨.
- 골수섬유증(MF)은 일차성 골수섬유증(PMF, primary myelofibrosis)으로 새로 발병하거나 선제성 진성 적혈구증가증(PV, polycythemia vera) 또는 본태성 혈소판증가증(ET, essential thrombocythemia)으로부터 발생할 수 있는 드문 골수증식종양(MPN, myeloproliferative neoplasm)임
- 골수증식종양(MPN) 발병기전의 핵심은 JAK-STAT 경로의 과활성화이며 이는 악성 표현형 및 클론성 골수 세포 증식의 진행을 촉진할 뿐 아니라 염증과 섬유증을 생성하는 이상 사이토카인 분비와 면역 조절장애를 유발함. 전신 염증은 ACVR1 활성 증가를 초래하고, 그에 따라 철 대사의 조절인자인 헵시딘의 분비가 증가하여 철 항상성 교란과 철 제한 빈혈이 발생함(Ganz, 2013; Langdon, 2014).
- JAK 억제제의 승인으로 비장비대와 증상을 지속적으로 조절할 수 있게 되었지만, JAK 억제제 치료로 인한 빈혈 발생의 문제가 있음. 빈혈은 골수섬유증 환자들에서 주요 미충족 요구에 해당하며 치료 옵션이 존재하더라도 이러한 방법의 유효성, 지속성, 내약성은 제한적임(Naymagon, 2017). 골수섬유증 환자의 빈혈과 혈소판감소증에 대해 현재 승인된 치료는 없음(Barraco, 2019).
- 모렐로티닙의 세가지 표적인 JAK1, JAK2 및 ACVR1은 모두 복잡하고 상호 연관된 방식으로 골수섬유증의 주요 발현에 기여하며 이러한 경로를 억제하며, JAK-STAT 신호전달을 억제하여 비장비대와 질병관련 증상을 완화하고(Pardanani, 2008; Pardanani, 2011) ACVR1을 직접적으로 억제함으로써 혈청 헵시딘 및 헵시딘 mRNA 발현의 용량 의존적 감소를 유도하고 철 항상성을 복구하여 빈혈을 완화함(Guglielmelli, 2022).
- MMB는 Cytobia Research(호주, 멜버른)에서 개발하였고, MF 치료제로 개발하기 위해 2009년부터 미국에서 1~2상 시험을 시작하였음. 2010년에 YM BioSciences, Inc.가 Cytobia를 인수했고, 초기 임상개발을 계속함. Gilead Science, Inc.가 2013년에 YM BioSciences를 인수했고, MF에 대한 2건의 제 3상 임상시험(SIMPLIFY-1 및 SIMPLIFY-2)을 포함한 후기 임상 개발을 개시하였고, 임상약리 프로그램을 완료하였음. Sierra Oncology가 Gilead로부터 MMB를 인수하여 3번째 3상 임상시험(MOMENTUM)을 포함한 후기 임상개발을 계속하였고, 2022년 6월 FDA에 NDA 승인신청을 제출함. GSK는 2022.7.1. Sierra를 인수하여 MAA가 됨.
- 국외 개발현황에 관한 자료 : 미국 승인(2023.09.15., OJJARA, GSK), 유럽 승인(2024.01.25., OMJJARA, GSK), 이외 스위스, 브라질, 일본, 대만에서 심사 중

## 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

### 1) 골수섬유증(MF)의 원인 및 일반적 특성

- 골수섬유증(myelofibrosis, MF)은 일차성 골수섬유증(primary myelofibrosis, PMF)으로 발생하거나 선제성 진성 적혈구증가증(polycythemia vera, PV)이나 본태성 혈소판증가증(essential thrombocythemia, ET)으로부터 발생하는

드문 골수증식종양(myeloproliferative neoplasm, MPN)이다. MF와 관련된 변이로 야누스 키나아제 2[Janus kinase 2, JAK2], 칼레티쿨린[calreticulin, CALR] 및 골수증식성 백혈병 바이러스[myeloproliferative leukemia virus, MPL]의 변이가 있으며 JAK/STAT 경로를 하향 조절하는 억제제가 MF 치료제로 허가 및 개발되고 있다.

- 선제성 진성 적혈구증가증(PV) 환자의 10% 미만은 첫 10년 이내에 골수섬유증으로 진행하고, 누적 발생률은 15년에 5%~14%이다. 본태성 혈소판증가증(ET)의 경우 골수섬유증의 누적 위험은 10년에 3.9%이고 15년에는 9.3%이다(Cerquozzi, 2015).
- 골수섬유증의 일반적인 임상 특징은 질병이 진행되면서, 모든 환자에게 골수섬유증/부전, 전신 염증 및/또는 장기비대(주로 비장/간)에 의한 증상이 나타나며 가장 일반적으로 피로, 야간 발한, 발열, 악액질, 뼈 통증, 소양증, 체중 감소와 같은 체질이나 기타 질병 관련 증상이나 빈혈(때때로 혈소판감소증이나 다른 혈구감소증과 관련) 및 장기비대(주로 비장/간)이며 비장비대, 적혈구 감소 등의 증상이 MF 환자의 삶의 질을 저하시킨다.
- 빈혈과 적혈구(red blood cell, RBC) 수혈 의존성(transfusion dependence, TD)은 골수섬유증 환자의 생존에 대한 주요 부정적인 예후 인자로, 빈혈 및 연관된 RBC 수혈 필요성은 골수섬유증 환자에서 백혈병 전환의 위험인자이기도 하다. 혈색소(hemoglobin, Hgb) 수치<10g/dL은 동적 국제 예후 평가 시스템(Dynamic International Prognostic Scoring System, DIPSS)의 핵심 구성요소로 생존을 예측하는 DIPSS-plus 점수의 핵심 구성요소이기도 하다.
- 골수섬유증 환자에게 중대한 우려사항은 백혈병 전환 위험 증가와 생존 기간 단축이다(O'Sullivan, 2018; Gangat, 2011). 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia, AML)으로의 전환이 골수섬유증 환자의 가장 흔한 사망 원인이지만(20%), 진행성 골수 부전에 의한 합병증, 감염, 혈전출혈성 합병증, 문맥 고혈압 또는 심혈관 합병증과 같은 기타 질병 관련 사건으로 인해 생존이 단축되는 것이 더 일반적이다. 모든 골수섬유증 환자의 생존기간 중앙값은 약 6년이지만 중간 2단계 위험(4년)이나 고위험 질병(2.25년) 환자의 그 기간이 상당히 더 짧다(Zahr, 2016; Cervantes, 2009). 중증 빈혈(Hgb<8mg/dL 또는 TD로 정의)은 중등증 빈혈(Hgb 8~<10mg/dL) 대비 사망 위험 > 1.5배 증가와 연관이 있다.

#### ※ 증상 평가

골수증식성 신생물(MPN)의 하위그룹인 본태성 혈소판 혈증(ET), 적혈구 증가증(PV) 및 골수섬유증(MF) 증상평가 시스템(TSS)을 사용하여 평가함.

- PGIS, PGIC: scoring system
  - PGIS: 1. not present, 2. very mild, 3. mild, 4. moderate, 5. moderately severe, 6. severe, 7. extremely severe
- MFSAF v4.0: 신청품목 임상시험 및 페드라티닙의 핵심3상 임상시험에서 평가되었거나 평가중임
  - 항목: 7개 항목으로 구성(피로, 야간발한, pruritis, 복부 불편감, 왼쪽 갈비뼈 아래 통증, early satiety, worst bone pain)
- MPNSAF v2.0:ms 전향적 대규모 임상연구에서 임상적 유용성이 입증됨
  - 항목: 임상적으로 가장 관련된 9개의 증상(집중력, 조기포만감, 활동부족, 야간발한, 가려움증, 뼈 통증, 복부 불편, 체중감소, 발열)으로 평가(여기에 BFI의 최악의 피로와 같이 평가됨)
  - 0~10점 체점 시스템에 점수가 10점 만점에 4점 이상인 경우 '임상적으로 부족함'으로 정의되었으며, MPN-SAF TSS 항목은 10개의 증상 중 4개 이상, 6개 이하이면 '중등도'로 지정되었고, 7개 이상이면 '심각함'으로 지정됨.
  - BFI 및 MPN-SAF의 10개 항목 중 관찰된 항목의 평균에 10을 곱하여 0~100 척도를 달성하여 MPN-SAF TSS의 가능한 범위는 0~100임.

#### 3) 골수섬유증(MF)에 대한 기존 치료제 현황

골수섬유증에 대한 치료는 각 환자의 연령, 동반이환, 증상 프로파일, 예후 위험 범주, 동부 종양학 공동연구 그룹(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 수행능력 상태, 치료 선호도 및 기타 요인을 고려하여 개인에 따라 결정되어야 한다.

현재 국내 골수섬유증에 적용할 수 있는 치료 옵션은 표1과 같다. 현재 골수섬유증에 대한 하나의 근치적 요법은 동종 조혈모세포 이식(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)으로, 매우 제한적인 환자 모집단에만 적합한 고위험 절차이다(Robin, 2019). 이식이 적합하지 않은 많은 환자들에 대한 현행 표준 치료에는 현재 국내 허가된

JAK 억제제인 룩소리티닙(Jakavi)과 페드라티닙(Inrebic) 중 하나를 사용한 치료가 포함되지만 이러한 치료도 모든 환자에게 적합한 것은 아니다.

JAK 억제제 허가로 비장비대와 증상을 조절할 수 있게 되었지만, JAK 억제제 요법 관련 빈혈의 위해성이 있다. 빈혈은 골수섬유증 환자들에서 주요 미충족 요구에 해당하며 치료 옵션이 존재하더라도 이러한 방법의 유효성, 지속성, 내약성은 제한적이다(Naymagon, 2017).

#### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 골수억제 및 빈혈, 혈소판감소증, 간독성 등

#### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 임상시험 계획승인
- 원발성 골수섬유증(PMF) 또는 진성 적혈구증가증 후 또는 본태성 혈소판증가증 후 골수섬유증(Post-PV/ET MF) 시험대상자에서 모멜로티닙 대 룩소리티닙을 평가하는 제3상, 무작위 배정, 이중 눈가림, 활성 대조군 적용 임상 시험(2014.1.17. 승인)
- 희귀의약품 지정(식약처 공고 제2023-485호, 2023.10.05.)
- 빈혈이 있는 성인의 중간 위험군 또는 고위험군 골수섬유화증의 치료 : 일차성 골수섬유증, 진성 적혈구증가증 후 골수섬유증 또는 본태성 혈소판증가증 후 골수섬유증

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

### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

#### 2.1.1. 일반정보

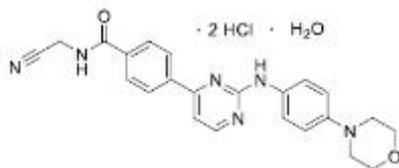
○ 모멜로티닙 염산염수화물

- 명칭: Momelotinib dihydrochloride monohydrate
- 일반명: Benamide, N-(cyanomethyl)-4-[2-[[4-(4-morpholinyl)phenyl]amino]-4-pyrimidinyl]

또는

N-(Cyanomethyl)-4-[2-(4-morpholin-4-ylanilino)pyrimidin-4-yl]benzamide dihydrochloride monohydrate

- 분자식:  $C_{23}H_{22}N_6O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$
- 구조식:



#### 2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상    ■ 확인시험    시성치 (  pH    비선광도    굴절률    융점    기타 )

순도시험 (  유연물질  잔류용매시험  중금속  기타 )  
 건조감량/강열감량/수분  강열잔분/회분/산불용성회분  
 특수시험  기타시험  정량법  표준품/시약·시액  
 \*시험항목이 설정된 경우 로 기재한다

## 2.2. 완제의약품(Drug product)

### 2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당사항 없음

### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

정상  확인시험 시성치 (  pH  비중  기타 )  
 순도시험 (  유연물질  기타 )  건조감량/수분  
 특수시험  기타시험  함량시험  표준품/시약·시액  
 \*시험항목이 설정된 경우 로 기재한다.

제제시험  
 분해/용출시험  질량(용량)편차/제제균일성시험  입도시험/입자도시험  
 금속성이물시험  단위분무량시험/단위분무당함량시험  
 무균시험  미생물한도시험  불용성미립자시험  불용성이물시험  
 알코올수시험  엔도독신/발열성물질시험  점착력시험  형상시험  기타시험  
 \*시험항목이 설정된 경우 로 기재한다.

\* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

\* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

## 3. 안정성에 관한 자료

### 3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	LDPE백 /HDPE 드럼	유의적인 변화 없이 기준 내 적합
중간조건시험	30℃/75% RH		
가속시험	40℃/75% RH		
가혹시험	온도, 습도, 수용액(산, 염기, 산화), 광선	노출	API의 주요 분해경로는 산화 및 가수분해로서, 분해경로에 따른 분해산물 및 미지 유연물질의 증가 경향 확인됨. 광 안정성시험 결과 안정함

### 3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	HDPE병, PP마개 +실리카겔 건조제	유의적인 변화 없이 기준 내 적합
중간조건시험	30℃/75% RH		
가속시험	40℃/75% RH		
가혹시험	온도, 습도, 산, 염기, 산화,	노출	API의 주요 분해경로는 산화 및 가수분해로서, 분해경로에 따른

	광선		분해산물 및 미지 유연물질의 증가 경향 확인되거나 유의적인 변화는 없음. 빛에 대한 영향은 확인되지 않음
--	----	--	--

### 3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 습기를 피하여 30℃ 미만 보관
- 제조일로부터 36개월

### 3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 장기보존, 중간조건, 가속의 안정성 시험 결과 유의적인 변화 없이 기준 내 적합함.
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간 타당함.

## 4. 독성에 관한 자료

### 4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
단회투여 독성시험	마우스 CL57BL6	PO	단회	5, 10, 15, 20 BID	×	모든 투여용량에서 전신영향, 체중증가 감소, 사료 섭취 감소 등이 관찰되었고, 고용량 군에서는 빈사, 사망 등의 심각한 독성이 관찰되었으나, 일부 시험에서는 용매대조군에서도 중증 이상의 임상징후가 관찰되었으며 조기 안락사됨. 표적장기는 특정되지 않았으며, 다른 JAK 억제제와도 유사하게 골수독성, 흉선, 비장 무게 감소, 위장관계
	마우스 BALB/c	PO	단회	20, 30, 40, 50 BID	×	
	랫드 SD	PO	단회, 14일 관찰	0, 50, 250, 500, 750	×	
	랫드 SD	PO 및 IV	단회	PO 20, 40, 60 BID IV 0, 7.5, 15, 30, 60 BID	×	
	개 비글	PO	단회, 14일 관찰	15, 45, 90, 150, 250, 500, 1000	×	
반복투여 독성시험	마우스 CL57BL6	PO	14일	5, 10, 15, 20 BID	×	JAK 억제제와도 유사하게 골수독성, 흉선, 비장 무게 감소, 위장관계
	마우스 BALB/c	PO	56일, 14일회복	미투여, 0, 25, 50 BID	×	
	마우스 BALB/c	PO	28일, 7일회복	미투여, 0, 35, 50 BID	×	
	마우스 RasH2 야생형	PO	4주	0, 30, 100, 300/150	○	
	랫드 SD	PO	14일	0, 50, 100, 125, 175	×	
	랫드 SD	PO, IV	14일, 7일회복	PO: 20, 35, 50 BID IV: 0, 12, 18, 24 BID	×	
	랫드 SD	PO	21일 <sup>c</sup> , 14일회복	0, 25, 50, 125	○	
	랫드 SD	PO	28일, 28일회복	0, 10, 30, 100	○	
	랫드 SD	PO	60~61일	0, 5, 10, 20	×	
	랫드	PO	13주, 10주	0, 4.3, 17, 68	○	

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과	
	SD		회복			영향, 전신 건강상태 영향이 관찰됨. <b>BOLD: NOAEL</b>	
	랫드 SD	PO	26주, 10주 회복	0, 5, 15, 50	○		
	토끼 NZW, 비임신	PO	7일	0, 30, 100, 300	×		
	개 비글	PO	14일	3, 30, 100, 300	×		
	개 비글	PO	28일, 28일회복	0, 5, 30, 100	○		
	개 비글	PO	13주, 6주 회복	0, 8.5, 17.0, 51QD 8.5BID	○		
	개 비글	PO	39주, 6주 회복	0, 10, 20, 50	○		
유전독성 시험	복귀돌연변이	삼모넬라티피 무름/ TA1535, TA1537, TA98 및TA100 대장균/WP2 uvrA	생체외 실험1: 평판법 실험2: 사전배양방법	in vitro	실험1: 1.6,8,40,200,1000µg /plate 실험2: 0.32,1.6,8,40,200 µg/plate	○	유전독성 음성
	염색체 이상	사람말초림프구	생체외	생체외 실험1: (±S9) 3시간 투여(투여후 수집 18시간) 실험2: (-S9) 18시간 투여(투여후 18시간 및 42시간 수확 포함) (+S9)3시간 투여(18시간 및 42시간 투여후 수확 포함)	실험1: ( S9) 0.1, 1, 5 또는(+S9) 0.1, 5, 15 µg/mL 실험2: ( S9) 0.01, 0.1, 1.25 또는(+S9) 0.1, 5, 12.7 µg/mL	○	
	소핵	골수소핵/랫트/SD	생체내 PO	1일	0, 250, 500 또는1000(투여후24시간시점에안락사됨) 또는0, 1000(투여후48시간 시점에안락사됨)	○	
생식· 발생 독성시험	Seg I	랫드 SD 수컷	PO	약총10주(교배 전4주, 교배단계내내, 안락사까지)	0, 5, 25, 100/68e	○	다른 JAK억제제와 유사하게 관찰되었음. 배태자 독성, 최기형성, 수태능 저하가 관찰됨.
		랫드 SD 암컷	PO	교배전최소14일부터GD 7까지	0, 5, 25, 100/68f	○	
	Seg II	랫드 SD	PO	GD 6~17	0, 4.3, 17, 68	○	
			PO	GD 6~17	0, 2, 6, 12	○	
			PO	GD 7~20	0, 7.5, 30, 75	○	
	Seg II	토끼	PO	GD 7~20	0, 7.5, 30, 60	○	
	Seg III	랫드	PO	GD 6~LD 20	0, 2, 6, 12	○	
Juvenile	용량범위설정 랫드 SD	PO	PND 7~21	0, 3, 10, 30	○		

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
		랫드 SD	PO	PND 7~56	0, 1, 3, 10	○	
면역독성 시험	항원성	마우스 CBA/Ca 국소림프절 분석	국소	3일	0, 10, 25, 50% w/v	○	
	기타면역독성	-					
발암성시험		마우스 RasH2	PO	26주	0(용매), 0(물), 3, 10, 30, 100	○	2년 랫트 시험에서 양성 라이디히 세포 종양이 발생하였으나, 사람에서 발생 가능성은 적은 것으로 판단하였음.
		랫드 SD	PO	104주(수컷) 102주(암컷)	0, 1.5, 5, 15 MMB, 5 MMB + 25 M21	○	
의존성시험		-					
국소독성시험 (국소내성시험)		피부부식성분 석/Corrositex	in vitro	4시간노출	~0.5g 니트(neat)	○	피부 및 안구 자극 시험에서 부식성이 관찰
		소각막흔탁및 투과성	in vitro	4시간시점의흔탁(90분시점의투과성평가포함)	0.9% 식염수내20% w/w	○	
		광독성/BAL B/c 3T3 마우스섬유아 세포	in vitro	90분	0, 3.2µg/mL	○	
<b>유연물질</b>							
반복투여		랫드 SD	PO	29일	0(용매), 17(로트 번호5749-168; 순도96.1%), 10 및17(로트 번호 5868-86-36; 순도91.9%)	○	
		랫드 SD	PO	28일	0(용매), 17(로트 번호0387-01-AC-5P; 순도99.5%), 10 및17(로트 번호 10150-77-11; 순도91.1%)	○	
유전독성 시험	복귀돌연변이	살모넬라티피 무름/ TA1535, TA1537, TA98 및TA100 대장균/WP2 uvrA	in vitro	52 ±4시간	GS-642109 5~5000µg/plate	○	
			in vitro	52 ±4시간	GS-652153 5~5000µg/plate GS-652157 5~5000µg/plate	○	
			in vitro	66시간	GS-030865 15~5000µg/plate GS-072388 50~5000µg/plate GS-713902 15~1500 µg/plate	○	
			in vitro	52 ±4시간	GS-072388 5~5000µg/plate	○	

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
		in vitro	52 ±4시간	GS-713902 5~5000µg/plate	○	

## 4.2. 독성시험자료 개별 요약

### 4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- (마우스) 급성내성용량(ATD) 결정을 위한 수컷에 대한 단회투여 시험에서 최고용량까지 유해한 임상조건 없음. 암컷 마우스에 대한 시험에서는 최고용량까지 유해한 임상적 조건 없음
- (랫드)
  - SD 랫드 대상 단회 경구투여 시(14일 관찰), MTD는 500mg/kg.
  - SD 랫드 대상 iv 투여시 ATD는 시험된 최고용량 수준인 60mg/kg BID(120mg/kg/day)를 초과하는 것으로 확인됨.
- (비글견) MTD는 500 및 1000mg/kg에서 구토로 인해 확립되지 않았으며, 경구흡수에 영향을 미쳤을 가능성 있음.

### 4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

- (마우스) 4주 경구: NOEL 100mg/kg/day
- (랫드) 26주 경구: NOEL 5mg/kg/day
- (개) 39주 경구: NOEL 20mg/kg/day
- 일반독성시험에서 관찰된 주요 결과는 일반적으로 모니터링이 가능하고 가역적이었으며, 임상 프로그램에서 관찰되지 않았음.

### 4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- GLP에 따라 수행되었으며 박테리아 복귀돌연변이 검사, 생체의 포유류 세포(사람 림프구) 세포유전학 검사, 랫트 소핵시험(최대 용량 1000mg/kg) 결과 유전독성 음성

### 4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

#### 4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험

- (랫트) 수컷 랫트에서 NOEL 5mg/kg/day, 암컷 랫트에서 모체독성 및 수태능에 대한 NOEL 25mg/kg/day, 초기배 발생에 대한 NOEL 5mg/kg/day이었음. 수유중 MMB 노출된 자손의 수태능은 영향을 받지 않았음

#### 4.2.4.2. 배·태자발생시험

- 랫트 배태자 발생 시험(GLP): 모체독성 및 배태자 영향에 대한 NOEL은 각각 12mg/kg/day 및 6mg/kg/day 였음.
- 토끼 배태자 발생 시험(GLP): 모체 및 배태자 독성에 대한 NOEL은 각각 7.5mg/kg/day 및 60mg/kg/day 였음. 수태능과 배태자 발생에 대한 영향은 랫트 및 개의 생식조직에서 관찰된 이상조건과 일치함.

#### 4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험

- 출생 전 및 출생 후 랫트 독성시험(GLP): F1 동물의 NOEL은 2mg/kg/day.

#### 4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타

- 발육기 랫트 독성시험(GLP): NOAEL 3mg/kg/day

#### 4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- 26주 형질전환 마우스 발암성 시험(GLP): NOAEL 100mg/kg/day 이상

#### 4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

- 국소내성: 피부 및 안구자극
- 광독성
- 감각 가능성
- 면역독성
- 의존성
- 대사체 시험
- 유연물질 시험: 2건의 랫트 4주 반복투여 독성시험 실시
- 시안화물 위험 평가

### 4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 단회투여 시험에서는 전신적인 영향과 위장관 독성 소견이 관찰되었으며 혈액학적 변화는 MMB의 약리학적 작용과 일치하였음. MTD는 랫드에서 500mg/kg, 비글견에서는 구토로 인하여 확립되지 않음.
- 반복투여 독성시험에서 대부분 전신 영향, 체중증가 감소, 사료섭취 감소 등이 관찰되었고, 고용량군에서는 빈사, 사망 등의 심각한 독성이 관찰되었으나, 일부 시험에서는 용매대조군에서도 중증 이상의 임상징후가 관찰되었고, 조기 안락사됨. 마우스 랫드 및 개에서 대부분 시험한 최고 용량에서 혈액학적 독성과 골수 및 비장세포 고갈, 비장 무게 감소 등이 있었으며 이는 MMB의 약리학적 작용에 의한 것으로 판단됨.
- 다른 JAK 억제제와 마찬가지로 생식발생독성 소견이 관찰되었음. 배태자 독성, 최기형성(토끼), 수태능 저하가 관찰되었으며, 사용상의 주의사항에 해당 내용이 반영됨.
- 유전독성은 없었고, 랫트 대상 2년 발암성시험에서 15mg/kg/day 투여 시 양성 라이디히 세포 종양을 유발하였음(임상노출의 약 39배 노출에서). 라이디히 세포 선종 증가는 중 특이적 소견(랫트 라이디히 세포의 프로락틴 의존)과 관련이 있는 것으로 간주되어 사람에게 미치는 영향은 적을 것으로 판단(사람에서의 라이디히 세포의 프로락틴 의존성 없음)하였으며, 사용상의 주의사항에 해당 내용이 반영됨.
- 기타 독성으로 피부 및 안구자극 시험에서 부식성이 있었으며, 소 각막을 이용한 분석에서 부식성, 심한 눈 자극 물질로 판단됨.
- 시안화물 위험 평가와 관련하여, 모멜로티닙은 시안화물로 추가 대사될 수 있는 아미노아세토니트릴 아미드를 형성할 가능성이 있는 2-아미노피리미딘 유도체이며, 시안화물은 랫드와 개에서 티오시안산염으로 전환되는데, 이는 시안화물 독성의 위험을 특성화하는 데 유용한 시안화물 생산의 정량화 가능한 지표임. 랫드에서 티오시안산의 혈중 농도는 농도 의존적이었으나 2년 발암성 시험에서 생존율은 대조군과 유사하였고, 개에서도 티오시안산으로의 전환은 미미하였음. 또한 사람에서 이 약 투여후 티오시안산 혈중 농도는 베이스라인 수준을 유지(CCL091 시험)하여 사람에서의 이에 대한 위험 영향은 미미할 것으로 판단됨.

## 5. 약리작용에 관한 자료

### 5.1. 약리작용시험 개요

- in vitro 및 in vivo 시험에서 MMB는 JAK1, JAK2 및 ACVR1에 대한 활성을 보였음. ACVR1 매개 헵시딘 생산에 대해서도 영향을 미쳐 간세포에서 헵시딘 전사를 농도의존적으로 감소시켰음. MMB는 염증신호 전달을 감소시키고, 조혈을 위한 철가용성 증가를 확인함. JAK2 V617F 의존성 설치류 MPN 모델에서 MMB는 용량의존적으로 백혈구증을 교정하고, 증가된 적혈구 용적률을 개선하였으며, 비장비대 및 비장무게 정상화가 관찰됨.
- 이차 약리학 시험 결과를 종합할 때, 잠재적인 독성의 우려는 거의 없을 것으로 예상됨
- 안전성 약리시험은 GLP 규정에 따라 실시되었으며 중추신경계, 호흡기계 및 순환계에 미치는 영향은 적었음.
- 비임상 시험에서 높은 생체의 투과성과 경구 생체이용률이 관찰되었고, 혈장 반감기는 중 의존적이었음. 대사는 주로 CYP3A, 2C8, 2C19 및 2C9에 의해 매개되며, 산화와 가수분해가 주요 대사경로였고, 주요 대사체는 M21이었음. 배설은 주로 대변으로 이루어짐(70% 이상)
- 약물 수송체 관련하여 UGT1A1 억제를 제외하고 다른 UGT 효소에 미치는 영향은 적었음. MMB 및 M21은 P-gp, BCRP에 대한 기질이었고, OATP1B1 및 1B3의 대한 기질이었으며, OCT1의 기질은 아니었음. 막 수송체 억제에 요구되는 MMB 농도는 생체의 JAK 억제에 요구되는 MMB 농도보다 훨씬 높았음. 약동학적 상호작용DDI는 임상시험 결과 CYP3A4, UGT1A1로 인한 상호작용은 임상적으로 영향이 없었으나, BCRP 기질인 로수바스타틴과 병용투여 시, 임상적 영향이 있을 정도로 로수바스타틴의 노출을 증가시킴.

## 5.2. 효력시험

- JAK 계열 효소에 대한 MMB 및 대사체의 역가 및 선택성
  - MMB는 JAK1 및 JAK2 에 대해 각각 30nM 및 3.8nM의 IC50값으로 효소 활성을 억제하는 강력하고 가역적인 억제제임.
- 유형 1 BMP 수용체 ACVR1에 대한 MMB의 역가
  - MMB는 JAK 효소 억제 외에도 ACVR1도 억제함(IC50값 6.83nM).
- STAT 인산화 경로에서 MMB의 생체의 세포 활성
  - IL-6, 트롬보포이에틴(TPO) 또는 IL-4 로 일차 사람 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 자극한 후 JAK 효소 활성의 MMB 및 M21 억제는 MMB의 경우 259nM(STAT3), 59.6nM(STAT5) 및 236nM(STAT6), M21의 경우 689nM(STAT3), 725nM(STAT5) 및 700nM(STAT6)의 EC50값으로 STAT3, STAT5 및 STAT6 의 JAK1/2 매개 인산화를 감소시켰음.
- JAK2 의존성 세포에서 세포 증식 억제
  - 72시간 세포 증식 분석에서 JAK2V617F 돌연변이 HEL92.1.7 세포(IC50 = 1.8μM)를 포함한 JAK2 의존성 BA/F3 설치류 골수 세포(IC50 = 0.8μM, 모세포 1.4μM, JAK3 의존성 세포 IC50 값 2.4μM)의 증식을 강력하고 선택적으로 억제함.
  - JAK 경로에 의존하지 않는 10종의 다양한 종양 세포주에서는 3μM에서 성장 억제가 최소화됨.
  - 종합하면 MMB를 JAK 활성 및 JAK 의존성 다운스트림 신호 전달을 억제하는 농도에서 사용한다면 비특이적 활성은 미미할 것으로 예상됨.
- ACVR1 매개 헵시딘 생산에 대한 생체의 세포 활성
  - MMB는 BMP와 같은 JAK 독립적 세포 경로에도 영향을 미치는 것으로 나타났음. BMP는 BMP 수용체(ACVR1 매개 SMAD1/5/8 신호 전달 포함)를 활성화하여 간세포에서 헵시딘 전사 유도를 매개하는 데 중심적인 역할을 하며, MMB 및 M21 치료는 HepG2 간암 세포주에서 BMP6 자극 헵시딘 RNA 전사의 농도 의존적 감소를 유발했고, EC50 값은 각각 652nM 및 1420nM 이었음. 이 결과들에서 MMB와 M21이 ACVR1 매개 헵시딘 발현의 조절을 통해 철 항상성을 회복시킬 수 있음을 보여줌.
  - MMB는 NF-κB 조절 인자와 다양한 세포 과정의 후속 NF-κB 유도를 억제함으로써 염증을 조절하는 데 더욱 폭넓은 역할을 할 수 있음. NF-κB 리포터-HEK293 세포주에서 MMB는 600nM의 IC50으로 NF-κB 리포터 활성을 억제했음. M21은 2900nM의 IC50로 활성을 억제했음. 경쟁적 결합 분석에서 NFκB 발현을 활성화시키는 키나제인 IKK-α, IKK-β 및 IKK-ε의 활성 부위에서의 리간드 결합을 방지했으며, Kd 값은 MMB의 경우 각각 0.73nM,

- 1.9nM 및 34nM, M21의 경우 각각 0.28, 0.88 및 24nM이었음. 이 결과에서 MMB는 항 JAK 활성 이외의 기전을 통해서도 MF 염증 환경에서 치료적 역할을 수행할 수 있음을 보여줌.
- MMB는 적혈구(IC50 범위: 0.90~1.21 $\mu$ M) 및 골수(IC50 범위: 0.81~1.29 $\mu$ M) 전구체 증식에 대해 유사한 역가를 입증했음. 일반적으로 MMB가 존재할 때 적혈구 및 골수 전구체의 집락 형태(크기 및/또는 밀도)는 독성이 관찰되는 곳에서 손상되었음.
  - JAK2 V617F 의존성 설치류 MPN 모델에서 MMB 투여는 6 일 이내에 용량 의존적 방식으로 백혈구증을 교정하고 빠르면 투여 시작 후 20 일부터 존재하던 증가된 적혈구 용적률을 개선했으며, 용량 의존적 감소와 더불어 비장 비대 및 비장 무게의 조직별 정상화를 동반함. 비장 계통 음성(Lin-neg) KIT+/CD34+(전구 세포를 나타냄) 및 KIT+/CD34-(조혈 줄기 세포 및 초기 전구체 포함)가 비장에서 감소하고 골수에서 증가하면서 골수 내 조혈이 회복됨.
  - 대조군 동물에 비해 MMB 투여 시 염증성 사이토카인(예: IL-17, IL-3, IP-10)의 농도를 감소시켰으며, 이는 이 모델에서 MMB 에 의한 잠재적인 NF- $\kappa$ B 억제 작용을 시사함
  - ACD의 랫트 모델에서 MMB 는 간의 STAT3 및 pSMAD1/5/8 수준을 감소시키고 혈청 헵시딘 감소, 혈청 철 증가, 골수 내 성숙 적혈구(RBC, red blood cell) 증가와 더불어 간 헵시딘 유전자(Hamp) 전사를 감소시켰음. 빈혈 랫트의 비장 내 IL-6 mRNA 수준은 MMB 투여 후 감소되었으며, 이는 전염증성 사이토카인에 대해 알려져 있는 MMB 의 억제 작용과 일치함.
  - 이러한 생체내 자료는 생체의 결과와 일치하며, MMB가 MPD의 염증 관련 표지자를 감소시킬 수 있고 헵시딘의 조절을 통해 ACD를 해소할 수 있다는 결론을 뒷받침함.
- 티아민 흡수 평가
    - MMB 및 M21은 티아민 흡수(수송)를 억제하지 않는 것으로 나타남.
    - 티아민 수송체의 억제는 JAK2(JAK1 및 JAK3 에 대해 선택적) 및 FLT3(FMS-like tyrosine kinase 3) 억제제인 페드라티닙의 임상 개발 과정에서 베르니케뇌병증(Wernicke encephalopathy) 소견의 추정 기전으로서 제안됨.
    - Caco-2 및 THTR 과발현 세포를 사용하여 티아민 수송 억제와 THTR과의 상호작용에 대한 시험 결과, 페드라티닙은 Caco-2 과발현 세포(IC50 = 0.940 $\mu$ M) 및 THTR-2 과발현 세포(IC50 = 1.36 $\mu$ M)와 낮은 정도로 THTR-1 과발현 세포(IC50 = 7.10 $\mu$ M)로의 티아민 흡수를 억제했으나, MMB 및 M21은 티아민 수송에 대한 억제 효과가 없었음. 페드라티닙의 2,4-디아미노피리미딘 잔기로 인해 페드라티닙이 티아민의 몇 가지 주요 특징과 일치하는 형태를 채택할 수 있기 때문에 티아민 수송에 영향을 주는 것으로 사료되며, MMB에는 이러한 구조가 존재하지 않음.

### 5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

시험항목	세부항목	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용경로	투여량(mg/kg)/적용농도(mole)	시험결과	GLP 여부
중추신경계	동물시험	랫트(SD) 8M	PO	0, 25, 75, 250mg/kg	75mg/kg(0.4°C) 및 250mg/kg(0.6°C)에서 체온 강하	○
호흡기계	동물시험	랫트(SD) 8M	PO	0, 25, 75, 250mg/kg	NOEL=250mg/kg	○
순환기계	in vivo (Telemetry)	개(비글) 4M	PO	0, 5, 30, 100mg/kg	평균 동맥 혈압은 용량 의존적으로 감소하여 투여 후 12 시간(30mg/kg)에 최대 18%, 투여 후 4 시간에 29%(100mg/kg)로 감소함. 심박수(HR)의 증가는 100mg/kg(투여 후 6 시간에 최대 59% 증가)에서 뚜렷하고 연장되었고, PR 및 RR 간격의 감소,	○

					QRS 기간의 변화 없음. 투여 후 6 시간 및 12 시간의 QT 간격의 현저한 감소를 동반하였으나, MMB가 심장 전도에 미치는 직접적인 영향이 아니라 HR 의 변화에 기인한 것으로 판단함. MMB 혈장 농도와 $\Delta\Delta QTcF$ 사이의 임상적 관련성은 결정적이지 않았음.	
	in vitro (HERG assay)	HEK293 세포	in vitro	0.001, 0.01, 0.1, 1, 10 $\mu$ M	IC50 >10 $\mu$ M K <sup>+</sup> 전류의 약한 억제제	×
이온 채널 억제	in vitro (FASTPatch 이온 채널 패널 분석)	HEK293 및 CHO 세포	in vitro	0.05, 0.1, 1, 3 $\mu$ M	전압 개폐 나트륨 (hNav1.6, hNav1.7, hNav1.8) 또는 칼륨 (hHCN2) 채널 또는 셰이커 계열 칼륨 채널 Kv1.1 및 Kv1.2의 억제 없음	×

#### 5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

##### 5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2)

- 10 및 30 $\mu$ M 에서 Caco-2 세포 단층을 통해 정방향 투과성이 높았으며, 사람에서 MMB의 장 흡수가 높을 가능성이 있음. 30 $\mu$ M에서 낮은 유출비를 보였는데, 농도에 따라 투과성이 달라지고 높은 농도에서 유출 수송체의 포화가 예상됨.
- 다양한 염 및 제형으로 MMB 경구 투여 시 혈장 노출은 랫트 및 개 모두에서 상대적으로 높은 생체이용률을 보였고, 경구 투여 후 흡수는 상대적으로 느렸고 MMB 혈장 반감기는 중 의존적이었음.

##### 5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3)

- MMB, M8, M19 및 M21 은 모든 종의 혈장에서 중등도 내지 높은 단백질 결합을 나타냈고, 다른 종에 비해 랫트 혈장에서의 단백질 결합이 더 높았음
- 비결합 MMB는 마우스에서 11.8%, 랫트에서 2.5%, 개 및 사람에서 19.2%였고, 비결합 M8, M19, M21 은 종에 걸쳐 0.9~66.6%의 범위였음
- 사람 간 마이크로솜 분획에 대한 MMB, M8, M19 및 M21 결합은 비결합 MMB 92.7%, 비결합 M8, M19 및 M21 81.5%~100%의 범위로 낮았음
- MMB 에 대한 생체의 B/P 농도비는 랫트 및 사람 혈액에서 약 1로 적혈구와 혈장 분획 사이의 분포는 유사함. 이 값은 대략 0.7~0.9 의 사람 생체내 14C-MMB 유도 B/P AUC 비와 일치함(CSR GS-US-352-1149).
- 랫트에게 14C-MMB 단회 경구 투여(80mg/kg; 100 $\mu$ Ci/kg) 시 평균 Cmax는 4시간에 관찰되었고, 이후 투여 후 120 시간까지 혈장 농도는 감소했음. MMB 관련 방사능은 넓은 조직에 분포하였고, 두 종 모두 소화관에서 방사능 농도가 가장 높았음
- 혈액-뇌 및 혈액-고환 장벽에 대한 14C-MMB 유래 방사능의 침투능은 낮았음.

##### 5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4)

- MMB(500ng/mL)는 랫트 또는 사람 전혈에서 안정적인
- 랫트 간 S9 분획에서 14C-MMB 의 반응 후 통합 반응물 중 총 방사능의 평균 72.2%(1.32 $\mu$ M) 및 5.2%(0.10 $\mu$ M)가 각각 정상 모약물 및 M17 대사체였음

- 간 마이크로솜과 사람 및 다양한 동물 종의 간세포에서 MMB 대사율은 낮거나 중등도이었으며 상대적 대사 속도에 주요 중간 차이는 나타나지 않았음
- 마우스, 랫트 및 개에게 14C-MMB 를 단회 경구 투여한 후 주요 대사 경로는 산화 및 가수분해였음. M21은 사람 혈장의 주요 대사체였음. 나머지 대사체는 경미했음.
- MMB는 M19로 가수분해되면 아미노아세토니트릴이 동시에 형성되며, 이 화합물은 추가적인 대사를 거쳐 시안화물을 형성하고 시안화물 방출을 유도할 수 있음. MMB의 생체외 및 생체내 프로파일링은 M19를 형성하는 아미드 결합의 대사 절단이 랫트 및 개에서는 주요 대사 경로이지만 사람에서는 부수적인 대사 경로로 사람 노출에서 안전성 위해성이 더 낮았음. 임상시험에서 티오시안산염 분석 결과, 임상적으로 유의한 것으로 간주되지 않았음(임상시험 CCL09101).

#### 5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5)

- 마우스, 랫트, 비글 개에게 14C-MMB 단회 경구 투여 후, 투여된 방사능의 평균 누적 전체 회수량은 시험된 모든 종에서 >91%이었고, 투여 후 첫 48 시간 이내에 회수됨
- 정상 동물의 배설 경로는 종들 간에 일치했으며 주로 대변 배설(용량의 >70%)이었고 소변(용량의 <15%)으로 배설됨
- 랫트 및 개에서 담즙 배설은 각각 용량의 약 33~42%였으며, 이러한 결과는 200mg 14C-MMB의 경구 투여 후 소변(~27.5%)에 비해 주로 대변(~69.3%)을 통해 소실된 사람 질량 균형 시험의 자료와 일치함.

#### 5.4.5. 약동학적 약물 상호작용 시험

- 주요 대사체인 M21의 사람 혈장 AUC가 MMB 유래 총 AUC의 >10%이며, M8 및 M19의 모약물 대비 AUC >25%이었으므로, 대사체 M8, M19 및 M21에 대한 CYP 및 수송체 매개 PK DDI 를 유발할 가능성에 대해 생체의 평가를 실시한 결과,
  - 사람 간 마이크로솜에서 MMB는 CYP2B6의 약한 가역적 억제제(IC50 = 9.6µM)였으며 대사체 M8, M19 및 M21은 CYP 효소를 억제하지 않았음(모두 IC50 >100µM)
  - CYP 동형 억제는 시험된 조건 하에서 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 및 3A4상의 MMB, M8, M19 및 M21에 대해 시간 또는 대사 의존적이지 않았으며, 생체내 MMB 투여로 인한 DDI에 대한 위해성은 낮았음.
- transporter 관련
  - 사람 마이크로솜 분획에서 MMB에 의한 UGT 억제는 UGT 1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A8, 2B7에서 IC50 ≥ 43.9µM으로 UGT1A1(IC50 0.9µM) 및 UGT1A9(IC50 4.2µM)를 제외하고는 약하거나 검출할 수 없었음. M8, M19 및 M21은 M21에 의한 UGT1A1 억제(IC50 = 15.9µM)를 제외하고 모든 UGT 효소에 대해 IC50 ≥ 39.8µM으로 억제 작용이 약하거나 검출할 수 없었음. MMB는 사람 UGT 1A3, 1A4, 1A6, 또는 2B7 의 억제를 통해 PK 약물 상호작용을 유발하지 않을 것으로 예상됨.
  - 사람 간세포에서 MMB, M8, M19 및 M21은 각각의 세포독성 한계까지 CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 또는 P-gp에 대한 mRNA의 유의미한 변화를 유도하지 않았으며, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19 및 UGT1A1에 대해 유도된 mRNA 변화는 일치하지 않았음. 사람 혈장 중 중등증의 높은 결합을 고려할 때, 임상 혈장 농도에서 유도제가 될 가능성은 거의 없음.
  - P-gp 및 BCRP 과발현 MDCKII 세포에서, MMB(10µM) 및 M21(1µM)은 사람 P-gp 및 BCRP 수송체에 대한 기질 이었고, MMB 및 M21의 유출비(efflux ratio)는 야생형 MDCKII 세포에서의 비에 비해 이들 세포에서 증가함. M8 1µM은 P-gp 또는 BCRP의 기질이 아니었고, M19는 BCRP 수송체의 기질이었으나 P-gp의 기질이 아니었음. MMB, M19 및 M21은 형질주입된 CHO 세포에서 사람 OATP1B1 및 OATP1B3 수송체의 기질이었으며, OCT1의 기질은 아님.
- 형질주입된 세포 및 막 소포 평가
  - MMB(0.7~72µM)는 IC50 값이 2.9µM인 BCRP를 억제하고 10µM에서 다약제 및 독소 배출 단백질 1(MATE1) 매

- 개 수송을 34% 억제함. 15 $\mu$ M 농도에서 P-gp, OAT1 및 OAT3, OCT1 및 OCT2, OATP1B1, OATP1B3 또는 담즙산염 유출 펌프(BSEP) 매개 수송은 억제하지 않았음.
- M21의 OATP1B1 및 OATP1B3에 대한 IC50는 각각 8.4 및 8.5 $\mu$ M으로 농도 의존적 억제, 10 $\mu$ M에서 각각 21%, 15% 및 19%의 OCT1, OCT2 및 BSEP 매개 수송 억제, MATE1에 대한 IC50는 2.4 $\mu$ M으로 농도-의존적 억제를 보였음. 10 $\mu$ M에서 OAT1 또는 OAT3의 농도 의존적 억제와 10 $\mu$ M에서 P-gp 및 BCRP 매개 수송의 억제는 없었음
  - M19의 OATP1B1 및 OATP1B3에 대한 IC50는 각각 >10 및 8.0 $\mu$ M으로 의 농도 의존적 억제를 나타내고, 10 $\mu$ M에서 BSEP 및 OAT1 매개 수송을 각각 16% 및 18% 억제함. 10 $\mu$ M에서 P-gp 및 BCRP 매개 수송의 억제 또는 10 $\mu$ M에서 OAT3, OCT1, OCT2 및 MATE1의 농도 의존적 억제는 관찰되지 않았음
  - M8은 OATP1B1에 대해 29.6 $\mu$ M의 IC50 값과 40 $\mu$ M에서 OATP1B3 매개 수송체의 30% 억제, 각각 30 $\mu$ M 및 24 $\mu$ M의 IC50 값으로 OCT1 및 MATE1 매개 수송 억제, 40 $\mu$ M에서 OCT2 및 OAT1 매개 수송을 최대 27% 억제함. 40 $\mu$ M에서 OAT3 또는 BSEP 매개 수송의 억제 또는 최대 50 $\mu$ M에서 P-gp 또는 BCRP 매개 수송 의 농도 의존적 억제는 없었음.
  - 이들 막 수송체의 억제에 요구되는 MMB 농도는 생체외에서 JAK 활성을 억제하는 데 요구되는 MMB 농도보다 더 컸음
  - DDI 평가
    - 장(R = 128.68), UGT1A1(R = 1.25) 및 BCRP(R = 665.58)에서 CYP3A4를 유의하게 억제함
    - M21은 CYP 및 UGT 효소 또는 MATE1에 대한 잠재적 위해성 없음
    - MMB에 의한 CYP3A4(장) 억제는 FDA DDI 지침에 정의된 절단값보다 높았으나 CYP3A4에 대한 민감한 기질인 미다졸람에 대한 임상시험에서는 DDI 관찰되지 않았음.
    - UGT1A1에 대하여 전형적인 생리학적 기질인 비접합 빌리루빈이 2배 유의성 임계값 이상으로 증가하지 않았으므로 유의한 안전성 문제는 없을 것으로 예상됨
    - BCRP 억제의 DDI 영향에 대해 BCRP에 대한 민감한 기질인 로수바스타틴을 이용한 DDI 임상평가 결과, 병용투여 시 로수바스타틴에 대한 용량 조절이 필요할 것으로 나타남
    - 항정상태 PK 프로파일에 대해 리토나비어의 반복 투여의 영향을 임상시험으로 평가한 결과, MMB는 CYP3A, P-gp 또는 BCRP의 민감한 기질이 아닌 것으로 판단됨.

## 5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- MMB는 JAK1, JAK2 및 ACVR1에 대한 활성을 보이며 in vitro 및 in vivo 시험에서 확인됨.
- MMB는 염증 신호 전달을 감소시키고 조혈을 위한 철 가용성을 증가시킴
- 비임상 종에서 높은 생체외 투과성과 경구 생체이용률이 관찰되었으며, 비임상 제제 투여 시 사람에서 예측된 것과 유사한 혈액/뇌 및 혈액/고환 장벽에 대한 낮은 침투율과 중간 간 추출률이 관찰됨
- MMB 의 경구 투여 후, 혈청 노출의 증가는 20~50mg/kg 범위에서 용량 증가 비례보다 컸으며, MMB, M8, M19 및 M21 은 모든 종의 혈장에서 중등도 내지 높은 단백결합률을 보였음.
- 시험한 종에서 주요 대사 경로는 산화 및 가수분해였으며 M21은 사람 혈장의 주요 대사체였고 주로 대변 배설이 확인되었음
- DDI의 가능성은 대사 효소 및 약물 수송체에 대한 비임상시험에서 확인되었으며, 임상 약리학 시험에서 CYP3A4, UGT1A1로 인한 상호작용은 임상적으로 영향이 없었으나, BCRP 기질인 로수바스타틴과 병용투여 시, 로수바스타틴의 노출이 3배 이상 증가하였음. 로수바스타틴의 안전성 영향을 고려하여 이 약과 로수바스타틴 병용시 로수바스타틴에 대한 용량 조절이 필요할 것으로 판단됨.
- 안전성 약리시험 결과, 개에서 순환기계 영향에 대한 telemetry 시험 결과와 13주 반복투여 독성시험에서 관찰된 심박수 증가의 영향은 경미할 것으로 예상됨. QTc 임상연구 및 농도-QTc 관계 분석에서는 MMB의 심혈관계 영

향은 없을 것으로 사료됨. 이차 약리학 시험 결과 표적 효력 이외 잠재적 독성의 영향은 미미할 것으로 예상됨.

- MMB의 생체외 및 생체내 프로파일링은 M19를 형성하는 아미드 결합의 대사 절단이 랫트 및 개에서는 주요 대사 경로이지만 사람에서는 부수적인 대사 경로로 사람 노출에서 안전성 위해성이 더 낮았음. 임상시험에서 티오시안산염 분석 결과, 임상적으로 유의한 것으로 간주되지 않았음.

## 6. 임상시험성적에 관한 자료

### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가당시 제출자료 증명(유럽)
- GCP 실사 면제 대상: TOC 제출

### 6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 16건, 1상 9건, 2상 4건, 3상 3건 (진행중인 시험 2건)
  - 1상시험으로 단회투여, 반복투여, 유효성평가(환자대상), 제형평가
  - 간장애, 신장애 영향 평가
  - QT 1건, 약물상호작용시험 1건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 중간위험 또는 고위험 PMF 또는 PV/ET 후 MF가 있는 성인 환자에 대한 3상 3편(MOMENTUM, SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2) 자료가 제출됨.

### 6.3. 생물약제학시험

- 식이영향평가: 고지방 식이 후 약물노출이 증가하며, Tmax는 지연됨

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
<b>생물약제학 시험</b>								
<b>[GS-US-352-0102] 정제 제형의 상대적 생체이용률 및 식이영향, 오메프라졸과 상호작용 평가를 위한 건강한 대상 1상 임상시험</b>								
1상	GS-US-352-0102	캡슐과 비교한 MMB 정제의 BA 평가[3]: 정제의 음식물 영향; 건강한 지원자에서 MMB와 PPI의 상호작용	1상, 적응형, 4개 파트, 단회 투여 교차, 단일기관 시험	건강인 90명	<u>파트 A (MMB 정제 및 캡슐):</u> -코호트 1(공복): 기간 1: 100, 150, 200, 300mg MMB(정제): 300mg MMB(캡슐) 기간 2(선택 사항): 임상시험 기간 1에서 결정된 용량의 MMB(정제): 300mg MMB(캡슐) <u>파트 B(MMB 정제):</u> -코호트 2 및 3(공복): 150, 400, 800mg MMB <u>파트 C (MMB</u>	단회	<약동학> 혈장 및 뇨에서의 AUC에 대한 GLSMM 값은 의 대사체농도 <안전성> 이상반응, 실험실직 검사, 활력징후, ECG	.공복 단회 투여 시, Cmax, AUC에 대한 GLSMM 값은 <b>이염산염 염형태 I 300mg 캡슐제와 이염산염 일수화물 염형태 II 200mg 정제 간 유사하였음.</b> Tmax여러 용량에 걸쳐 1.75~2.25시간, 최종 소실 반감기 5.27~6.45시간 .MMB 약물 노출은 저지방 및 고지방 식이 후 증가함. -저지방 식이에서 Cmax값이 약 38%, 고지방식이에서 28%, AUC는 저지방식이에서 16%, 고지방 식이에서 28% 증가 -음식물 섭취는 MMB 흡수를 지연시켰고, Tmax는 공복중 2.5시간, 저지방식

단계	시험 (번호/저 널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
					<b>정제):</b> -코호트 4: 공복, 저지방 식사 및 고지방 식사 시 200mg MMB <b>파트 D(MMB)</b> <b>정제):</b> -코호트 5(공복): 200mg MMB; 20mg 오메프라졸; 200mg MMB 및 20mg 오메프라졸			사 후 4.0시간, 고지방 식 사 후 4.5시간으로 증가 -AUC 및 Cmax에 대해 기 하평균비의 90% CI 한계 가 동등성 범위를 벗어났 지만, 치료범위에 근거하여 임상적으로 영향이 없는 것으로 판단하였고, 음식물 섭취와 관계없이 복용가능
<b>[YM387-I-02] MMB 이염산염 염형태 I 정제의 상대적 생체이용률, 생물학적 동등성 및 식이영향</b>								
1상	YM387 -I-02	MMB 캡슐과 비교한 MMB 정제의 BA 및 BE 평가, 건강한 지원자에서 정제의 음식물 영향	상, 무작 위 배 정, 공개라벨, 적응형, 4 원, 단회 투여 교 차, 단일 기관	건강인 32명	<b>투여요법:</b> 1군: -기간 1(공복): 캡슐, 150mg -기간 2(공복): 정제, 150mg -기간 3(고지방 식사): 정제, 300mg -기간 4(공복): 정제, 300mg 2군: -기간 1(공복): 정제, 150mg -기간 2(공복): 정제, 300mg -기간 3(공복): 캡슐, 150mg -기간 4(고지방 식사): 정제, 300mg 3군: -기간 1(공복): 정제, 300mg -기간 2(고지방 식사): 정제, 300mg -기간 3(공복): 정제, 150mg -기간 4(공복): 캡슐, 150mg 4군: -기간 1(고지방 식사): 정제, 300mg -기간 2(공복): 캡슐, 150mg -기간 3(공복): 정제, 300mg -기간 4(공복): 정제, 150mg	단회	<b>&lt;약동학&gt;</b> C <sub>max</sub> , T <sub>max</sub> , AUC <sub>0-120h</sub> , AUC, T <sub>1/2z</sub> <b>&lt;안전성&gt;</b> 이상반응, 임상실험 실적 검사, 활력징 후, ECG	.MMB 이염산 염형태 I 300mg 캡슐과 MMB 이염 산 일수화물 염형태 II 200mg 정제는 유사함 .MMB 약물 노출은 고지방 식사 후 Cmax 122%, AUCinf 142%, AUClast 152%로 증가함. Tmax는 고지방 식사 섭취에 의해 지연되었고, 중앙값은 공복 시 1.5시간, 식사 후 4.0시 간으로 흡수 지연됨

#### 6.4. 임상약리시험

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
임상약리시험								
약동학(PK)								
[CCL09101] 일차성 골수 섬유증 또는 진성 적혈구 증가증 후 또는 본태성 혈소판 증가증 후 골수 섬유증에서 경구 투여한 CYT387의 안전성, 내약성, 약동학, 약력학을 평가하는 1/2상, 공개라벨, 용량 증량 시험								
1상	CCL09101 NCT00935987	MF 시험대상자에서의 안전성 및 내약성, DLT, MTD, PK, 유효성	1~2상, 비무작위 배정, 공개라벨, 용량 증량, MTD	MF 환자 166명	- MMB 캡슐 용량 증량: MMB 100~400mg QD(1.5배 증분) - MMB 150mg BID 용량 확인: MTD 및 MTD 미만의 MMB 36주간 투여	36주	<약동학> C <sub>max</sub> , AUC, Tmax t1/2 등 <안전성> DLT 이상반응, 임상실험 실적검사, 활력징후, <b>시안화물 평가</b>	.Tmax 중앙값 1.08~3.03시간, t1/2 중앙값 3.67~6.28시간, .200mg QD 투여시 C <sub>max</sub> 490.0ng/mL, AUCt 4216.8ng·h/mL, 반감기 3.67시간, Tmax 2시간 .C <sub>max</sub> , AUC는 용량비례 수준 미만 증가 .축적비는 C <sub>max</sub> 1.1, AUC 0.95로 약물 축적은 없었음 <b>.Thiocyanate 평가</b> -베이스라인과 29일째 평가 결과, 166명 중 16명의 베이스라인 thiocyanate 수준 증가가 관찰되었고, 이 중 4명은 시험기간동안 증가된 thiocyanate 농도가 관찰됨. 베이스라인에서 정상범위였던 1/135명에서 thiocyanate 증가가 관찰되었으며, 베이스라인 표준편차 이내임.
[YM387-II-02] 일차성 골수 섬유증 또는 진성 적혈구 증가증 후 또는 본태성 혈소판 증가증 후 골수 섬유증에서 CYT387의 1일 2회 투여를 평가하는 1/2상, 공개라벨 시험								
1상	YM387-II-02 NCT01423058	MF 시험대상자에서의 안전성 및 내약성, DLT, MTD, PK, 유효성	1~2상, 다기관, 무작위 배정, 공개라벨, 용량 증가 및 MTD 미만 용량 확인, 유지 단계 포함	MF 환자 61명	- MMB 캡슐 용량 증량: MMB 200~300mg BID(50mg 증분) - 용량 확인: MTD 및 MTD 미만에서 최소 용량 150mg BID까지의 MMB 54.6주 투여	최대 54.6주	<약동학> C <sub>max</sub> , AUC, Tmax t1/2 등 <안전성> 이상반응, 임상실험 실적검사, 활력징후	.1일째: 200mg보다 250mg에서 C <sub>max</sub> 가 14%, AUCt가 33% 더 높았고, Tmax는 2시간으로 동일함 .28일째: 반복투여 후 250mg에서 200mg보다 C <sub>max</sub> 25%, AUCtau 36% 더 높았음. Tmax는 2시간
[GS-US-352-0102] 정제 제형의 상대적 생체이용률 및 식이영향, 오메프라졸과 상호작용 평가를 위한 건강한 대상 1상 임상시험								
1상	GS-US-352-0102	건강한 지원자에서 MMB와 PPI의 상호작용	1상, 적응형, 4개 파트,	건강한 성인 90명	파트 B(MMB 정제): - 코호트 2 및 3 (공복): 150, 400, 800mg MMB	단회	<약동학> C <sub>max</sub> , AUC, Tmax t1/2 등 <안전성>	.MMB Tmax는 용량군간 유사, terminal phase는 대략적으로 일치함. 200~800mg 범위에서 용

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
			단회 투여 교차		<b>파트 D(MMB 정제):</b> - 코호트 5(공복): 200mg MMB; 20mg 오메프라졸; 200mg MMB 및 20mg 오메프라졸		이상반응, 임상실험 실적검사, 활력징후	량비례수준 미만으로 증 가, Tmax 중앙값 약 1.8-3.0시간, t1/2 중앙 값 약 5.4~7.6시간 .M21에 대해서도 150-800mg 용량범위 에서 비례수준 미만에서 증 가(평균 MMB AUC 비율 범위 대비, 1.4~2.1), MMB보다 Tmax가 약간 더 길었고(3.5-4시간), 반 감기는 유사(4.9-8시간).

**[GS-US-352-1149] 모멜로티닙의 약동학, 대사 및 배설을 평가하기 위한 1상 시험**

1상	GS-US -352-1 149	mass balance	1상, 공 개 라 벨, 단회 투 여, 단일 기관 질 량 균 형 시험	건강인 6명	~ 1 0 0 μ C i 단회 14CMMB(0.77mg MMB 동량) 및 199.23mg의 비방 사성 표지 MMB 를 함유하는 200mL 내복액 단 회투여		<약동학> Cmax, AUC 등 <안전성> 이상반응, 임상실험 실적검사, 활력징후	.PK: Tmax 3.25시간, t1/2 5.98시간, 전체 방 사능 회수율 96.7%, 회수 는 소변에 비해 주로 대 변에서 이루어짐(소변: ~27.5%, 대변: ~69.3%) 평균 혈액-혈장 농도 비 는 투여 후 24시간까지 0.73~0.87로 혈구와 방사 능 활성 연관성 낮음 .순환 방사능은 주요 대 사체 M21 64.2%, MMB 17.3%, 부수적 대사체 M8 5.8%, M19 5.2%, M5 2.7%, M28 2.5%, M20 2.3%로 구성됨. 소 변에서 주요종은 M21 11.5%, MMB(미변화체) 0.6%였고, 대변으로는 M14 21.4%, MMB(미변 화체) 12.6%, M21 12.7%, 공동 용리된 M19 및 M33 7.1%가 배설됨. 이는 경구투여 후 광범위 한 흡수를 시사하였음. .MMB 대사에는 모르폴린 링의 산화 및 분할, 아마 이드 가수분해, N-탈알킬 화, 니트릴 가수분해, 니 트릴 산화 및 시아노메틸 아마이드 성분의 타우린 접합이 포함됨
----	------------------------	--------------	---	-----------	---	--	---	--

**[GS-US-352-1672] 일차성 골수 섬유증(PMF) 또는 진성 적혈구 증가증 후 또는 본태성 혈소판 증가증 후 골수 섬유증(PV/ET 후 MF)이 있는 수혈 의존 시험대상자에서 수행한 모멜로티닙에 대한 2상, 공개라벨, 중개 생물학 시험**

2상	GS-US -352-1 672	MF 시험대상자 에서의 안전성 및 내약성, 유효	CCL091 01에 대 한 2상,	MF 환자 120명	MMB 캡슐 이전 시험 CCL09101 에서 내약성이 있	87.1주 투 여	<약동학> PK, IL-6-자극 T세포 생체표지자, 인 포 생체표지자, 인	PK, IL-6-자극 T세포 생 체표지자, 인산화 신호, 전사 활성화 인자 3
----	------------------------	----------------------------------	--------------------------	---------------	---------------------------------------	--------------	--	---

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
		성	다 기관, 공개 라벨, 장기 안전성 및 유효성 연장 시험		있고 임상적 유의성을 제공했던 MMB 용량		산화 신호, 전사 활성화 인자 3 (pSTAT3) 및 헵시딘 측정 <안전성>	(pSTAT3) 및 헵시딘 측정(6.4.5 약력학시험 요약 참고)
<b>[MOMENTUM(SRA-MMB-301)]</b> 일차성 골수 섬유증(PMF, Primary Myelofibrosis), 진성 적혈구 증가증(PV, polycythemia Vera) 후 골수 섬유증 또는 본태성 혈소판 증가증(ET, essential Thrombocythemia) 후 골수 섬유증과 함께 빈혈이 있는 증상성 시험대상자로서 이전에 JAK 억제제 요법으로 치료받은 자에서 다나졸(DAN, Danazol)과 비교하여 모멜로티닙(MMB, Momelotinib)의 활성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중 눈가림, 제3상 시험								
3상	SRA-MMB-301	MMB 안전성·유효성 평가 확증 시험	무작위배정, 이중 눈가림, 제3상 시험	PMF 또는 PV/ET 후 MF 195명 MMB 130명 DAN 65명	MMB 정제 200mg QD 또는 DNA 300mg BID	24주 이상	<약동학> Cmax, AUC 등 <안전성>	. 4건의 다른 임상시험과 함께 popPK 분석에 사용
<b>[SIMPLIFY-1(GS-US-352-0101)]</b> 일차성 골수 섬유증(PMF) 또는 진성 적혈구 증가증 후 또는 본태성 혈소판 증가증 후 골수 섬유증(PV/ET 후 MF)이 있는 시험대상자에서 룩소리티닙과 비교하여 모멜로티닙을 평가하는 제3상, 무작위배정, 이중 눈가림, 활성-대조군 시험								
3상	GS-US-352-0101	MMB 안전성·유효성 평가 확증 시험	무작위배정, 이중 눈가림, 제3상 시험	PMF 또는 PV/ET 후 MF 430명 MMB 215명 RUX 217명	MMB 정제 200mg QD 또는 RUX 20mg BID	24주 이상	<약동학> Cmax, AUC 등 <안전성>	약동학 분석군 206명에 대하여 intensive sampling(21명) 및 sparse sampling 2주째 PK profile: 다른 시험에서 MMB 평가한 결과와 유사하였음. MMB 및 M21 투여전 혈장 농도는 2주째에 항정상태였고, RUX에서 MMB로 전환한 시험대상자는 공개 라벨 치료 단계 4주에 MMB 농도와 유사했음.
<b>[SIMPLIFY-2(GS-US-352-1214)]</b> 일차성 골수 섬유증, 진성 적혈구 증가증 후 골수 섬유증 또는 본태성 혈소판 증가증 후 골수 섬유증과 함께 빈혈 또는 혈소판 감소증이 있는 시험대상자로서 룩소리티닙으로 치료받은 자에서 최상의 가용 요법과 비교하여 모멜로티닙의 유효성을 평가하기 위한 3상, 무작위배정 시험								
3상	GS-US-352-1214	MMB 안전성·유효성 평가	1:1 무작위배정	MF 156명 MMB 104명 BAT 52명	MMB 정제 200mg QD 또는 BAT 치료	24주	<약동학> Cmax, AUC 등 <안전성>	.약동학 분석군 102명에 대하여 intensive sampling(7명) 및 sparse sampling - 2주째 PK profile: 이전의 연구 결과와 유사하였고, 2주째 항정상태였음.
<b>약력학(PD)</b>								
<b>[GS-US-352-1150]</b> 건강한 시험대상자에서 모멜로티닙이 QT/QTc 간격에 미치는 영향을 평가하기 위한 1상, 부분 눈가림, 무작위배정, 위약 및 양성 대조군 시험								
1상	GS-US-352-1	건강한 지원자에서 시간 정합,	공개	건강인 48명	투여방법: MMB 정제, 식후 상태.		<약력학> QTc 연장 평가	.MMB의 치료용량과 과치료용량과 위약간 평균

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
	150	베이스라인 대비 변화, 위약 보정 QTcF 및 기타 ECG 매개변수에 대한 MMB의 효과 평가			치료 A: 200mg MMB 및 상응하는 위약 치료 B: 800mg MMB 치료 C: 상응하는 위약 치료 D: 400mg 치로플록사신		<안전성>	차이에 대한 양측 90% CI 상한값은 모든 시점에서 10msec 미만으로 QTc 연장효과를 유도하지 않았음. 모든 치료에서 QTcF 간격 변화 평가시 유의한 영향이 없었음.
<b>내인성인자</b>								
<b>[GS-US-352-1152] 신기능 장애가 있는 시험대상자에서 MMB의 약동학을 평가하기 위한 1상 공개라벨 시험</b>								
1상	GS-US-352-1152	신장애	1상, 적응형, 공개라벨, 평행군	건강 및 신기능 장애 33명	MMB 200mg	정제 단회투여	<약동학> Cmax, AUC 등 <안전성>	.중등증 신장애에서 Cmax 16.1%, AUCinf 13.3% 감소 .중증 신장애에서 Cmax 31.96%, AUCinf 16.1% 감소, Tmax 증가 .대사체 M21의 PK 파라미터는 증가함 .혈장단백질 결합은 건강인보다 신장애 환자에서 약간 증가함.
<b>[GS-US-352-1153] 간기능 장애가 있는 시험대상자에서 MMB의 약동학을 평가하기 위한 1상 공개라벨 시험</b>								
1상	GS-US-352-1153	간장애	1상, 적응형, 공개라벨, 평행군	건강 및 간기능 장애 33명	MMB 200mg	정제 단회투여	<약동학> Cmax, AUC 등 <안전성>	.중등증 간장애에서 Cmax 21% 감소, AUCinf는 유사 .중증 간장애에서 Cmax 13%, AUCinf 97% 증가함 .대사체 M21의 PK 파라미터는 감소함 .혈장단백질 결합은 건강인보다 신장애 환자에서 약간 증가함.
<b>[GS-US-352-0108] 건강한 일본인 및 백인 시험대상자에서 모렐로티닙의 약동학, 안전성 및 내약성을 조사하기 위한 1상, 단회 투여 시험</b>								
1상	GS-US-352-0108	인종차이 PK, 안전성 및 내약성	1상, 공개라벨	건강 28명	MMB 200mg	정제 단회투여	<약동학> Cmax, AUC 등 <안전성>	.백인보다 일본인에서 약간 노출이 증가함(약 50%). 반감기는 백인에서 더 길었음. .대사체 M21의 노출은 일본인에서 약간 높았음.
<b>외인성인자</b>								
<b>[GS-US-352-0102] 정제 제형의 상대적 생체이용률 및 식이영향, 오메프라졸과 상호작용 평가를 위한 건강인 대상 1상 임상시험</b>								
1상	GS-US-352-0102	캡슐과 비교한 MMB 정제의 BA 평가; 정제의 음식물 영향; 건강한 지원자에서 MMB와 PPI의 상호작용	1상, 적응형, 4개 파트, 단회 투여 교차, 단일기관	파트 D 건강	파트 D(MMB 정제): -코호트 5(공복): 200mg MMB; 20mg 오메프라졸; 200mg MMB 및 20mg 오메프라졸	단회	<약동학> Cmax, AUC 등 <안전성>	.오메프라졸 병용 시 MMB Cmax는 약 36%, AUCinf는 약 33% 감소하였음. M21도 MMB와 유사하게 노출이 감소함. t1/2는 병용투여시에 상대적으로

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
								로 더 길었지만 Tmax에 영향을 미치지 않았음
[GS-US-352-1151] 프로브 기질을 사용하여 리토나비어 및 리팜핀이 모멜로티닙 약동학에 미치는 영향과 모멜로티닙이 CYP3A 효소 및 BCRP 0수송체에 미치는 잠재적 영향을 평가하는 1상 시험								
1상	GS-US-352-1151	DDI	1상, 공개 라벨, 고정 시퀀스, 다회 투여, 다중 코호트, 단일 기관	건강인 48명	- 코호트 1(음식물 포함): 100mg MMB 단독 및 100mg 리토나비어 병용 - 코호트 2(음식물 포함): 200mg MMB, 10mg 로수바스타틴, 200mg MMB 및 10mg 로수바스타틴 병용 - 코호트 3(공복): 200mg MMB, 200mg MMB 및 600mg 리팜핀 병용, 600mg 리팜핀 - 코호트 4(음식물 포함): 200mg MMB 단독 및 5mg 미다졸람 병용	단회	<약동학> C <sub>max</sub> , AUC 등 <안전성>	.CYP3A 억제제인 리토나비어와 병용투여 시 AUC, C <sub>max</sub> 는 증가하였으나, 무작용 경계 이내로 유지됨 .OATP1B1/1B3 억제제인 리팜핀과 단회 병용투여 시 MMB 노출이 중등증 수준 증가(약 50%), 리팜핀 반복투여 후 리팜핀의 CYP/P-gp/BCRP 유도 효과의 영향은 적었음. (AUC만 약 15% 감소) .BCRP 기질인 로수바스타틴과 병용투여 시, MMB의 변화는 없으나, 로수바스타틴의 C <sub>max</sub> 는 3.2배, AUC는 2.7배 증가함 .CYP3A4 기질인 미다졸람과 병용투여 시, 미다졸람의 노출은 거의 변화가 없었음.

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

##### • ADME

##### ① 흡수

- 생체외: Caco-2 세포 단층간 MMB 투과성은 10~30 μM로 높았음. 30 μM에서 더 낮은 유출비를 보였고, 투과성이 농도 의존적이며, 더 높은 농도에서 유출 수송체의 포화에 의해 야기될 수 있음을 나타냄. MMB의 장 흡수율이 높을 가능성이 있음을 시사함.
- 공복 투여 시, **MMB 100~800mg 단회 경구투여 후 흡수는 빨랐고**(T<sub>max</sub> 3시간 이내), 혈장 노출은 200mg을 초과하는 용량범위에서 **용량비례수준 미만으로 증가함. Tmax 중앙값은 1.8~3시간, t<sub>1/2</sub> 중앙값은 약 5.4~7.6시간**이었음. 대사체 M21 노출은 150~800mg에서 용량비례수준 미만으로 증가함 (M21 대 MMB 평균 AUC비: 1.4~2.1). M21의 T<sub>max</sub> 중앙값 범위 3.5~4시간, t<sub>1/2</sub> 중앙값 4.9~8시간으로 MMB와 유사하였음.
- 반복투여 시험에서
  - 1일차 C<sub>max</sub> 및 AUC는 100~400mg 범위에서 용량비례 수준 미만으로 증가함. T<sub>max</sub>는 QD 코호트간 유사함(중앙값 1.08~3.03시간). t<sub>1/2</sub>는 QD 코호트간 일치함(중앙값 3.67~6.28시간). 매개변수의 변동성은 중등도 수준이었고, 변동계수는 C<sub>max</sub>에 대해 3.1~73.9%, AUC<sub>t</sub> 및 AUC<sub>inf</sub>에 대해 26.9~82.4%였음.
  - 28일차에서 C<sub>max</sub> 및 AUC는 용량비례 미만 수준에서 증가하였고, T<sub>max</sub> 중앙값은 1~2.07시간, t<sub>1/2</sub>는 3.57~4.67시간이었음. 300mg QD에서 C<sub>max</sub> 및 AUC 누적 비는 각각 1.1 및 0.95로 약물 축적은 없었음.

**Table 3: CCL09101: Summary of PK Parameters Following Day 1 Dosing of MMB Form I Capsule (PK Analysis Set)**

PK Parameter	Mean (CV%)					
	100 mg QD (N=3)	150 mg QD (N=21)	200 mg QD (N=3)	300 mg QD (N=28-27) [1]	400 mg QD (N=4-6) [1]	150 mg BID (N=16-17) [1]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	347.3 (23.1)	349.7 (57.0)	490.0 (3.1)	590.8 (49.4)	507.5 (33.3)	391.0 (73.9)
T <sub>max</sub> (h) [2]	1.00 (0.98, 2.10)	2.98 (2.00, 4.00)	2.00 (1.95, 2.13)	2.17 (2.00, 3.00)	3.03 (2.00, 3.93)	2.00 (1.83, 2.00)
t <sub>1/2</sub> (h) [2, 3]	8.28 (1.01, 6.44)	4.18 (3.73, 5.06)	3.87 (2.73, 7.41)	4.21 (3.27, 5.35)	4.14 (3.00, 4.42)	2.67 (2.14, 3.71)
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL) [4]	2413.3 (54.9)	2084.3 (75.9)	4210.8 (26.9)	4319.8 (60.7)	3495.7 (38.6)	853.0 (81.7)
AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)	2502.4 (35.9)	2862.1 (77.9)	4441.9 (33.4)	4495.2 (62.9)	3948.7 (36.8)	1204.2 (82.4)

**Table 4: CCL09101: Summary of Day 28 PK Parameters Following QD or BID Dosing of MMB Form I Capsule (PK Analysis Set)**

PK Parameter	Mean (CV%)					
	100 mg QD (N=5)	150 mg QD (N=17-18) [1]	200 mg QD (N=5)	300 mg QD (N=25-27) [1]	400 mg QD (N=4-5) [1]	150 mg BID (N=13-14) [1]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	437.0 (67.9)	338.5 (39.2)	341.3 (10.8)	658.3 (33.8)	585.0 (41.3)	320.1 (94.0)
T <sub>max</sub> (h) [2]	1.00 (0.98, 2.07)	2.00 (1.00, 2.11)	2.00 (1.00, 2.00)	2.00 (1.58, 2.95)	2.07 (2.00, 3.00)	1.99 (1.50, 2.00)
t <sub>1/2</sub> (h) [2]	4.68 (2.98, 4.72)	4.67 (3.77, 5.51)	3.57 (3.56, 8.27)	4.60 (2.98, 5.45)	3.57 (3.12, 4.55)	3.02 (2.54, 4.37)
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL) [4]	2275.9 (47.8)	2349.9 (82.9)	4283.7 (27.5)	4281.3 (54.7)	3918.6 (55.4)	1744.8 (101.8)

- 음식물 섭취는 MMB 노출을 어느 정도 증가시켰으나, M21 노출량 변화는 미미하였음. 모든 3상 시험에서 **음식물과 관계없이 MMB 투여가 허용되었음**. MF가 있는 환자에서 음식물 존재 시 MMB 노출량의 소폭의 증가는 노출-안전성 관계가 부족하기 때문에 임상적인 의미는 없을 것으로 간주되었으며, 음식물과 관계없이 복용할 수 있음.
- 제산제(오메프라졸)와 병용투여 시 MMB 및 M21의 노출량이 일부 감소했으며, 이는 노출-유효성 관계에서 관찰된 경향에 기반하여 임상적으로 관련없는 것으로 판단함.

**② 분포**

- **생체의외**: MMB, M8, M19 및 M21은 모든 종의 혈장에서 **중등중 내지 높은 수준의 단백결합**을 보였음. 건강한 자원자 및 간장애 및 신장애가 있는 대상자에서 채취한 혈장검체에서 비결합 분획이 약 9%(결합률 91%)이고, 장기 손상 상태로 인해 유의미하게 변하지 않았음.
- 사람 혈액에서 MMB의 생체의외 혈액-혈장 농도비는 1에 근접하였고, 적혈구와 혈장 분획간 유사한 분포를 보였으나, mass balance 시험에서 투여 후 24시간까지 혈액-혈장 농도비가 0.73~0.87로 MMB 및 대사체의 혈구와 낮은 연관성을 시사함
- 3상 시험(SIMPLIFY-1)에서 Vz/F는 984 L였으며, 집단약동학 분석 결과, 200mg QD MMB 경구투여 후 분포용적 추정치는 821 L였음.

**③ 대사**

- 생체의외: 사람 전혈에서 6시간 배양기간 동안 측정된 모화합물의 손실이 없었고, 이 매트릭스에서 안정적임.
- MMB는 환원형 NADPH 보조인자 존재 시 간 미세소체 및 간세포 제제에서 낮은 수준 내지 중등중 수준의 대사율을 보였음. 혈장 및 미세소체 결합을 고려하지 않고 예측한 사람간 추출비는 0.3~0.5로 중등중 수준이었음.
- MMB는 여러 CYP 효소에 의해 대사되며, 담당효소는 **CYP3A(fm~0.36) > 2C8, 2C19 및 2C9 (fm~0.15~0.2) > 1A2(fm~0.1)**이었음. 사람에서의 활성대사체 M21의 생성에는 CYP 효소에 의한 생체 내 변화 후 알데히드 산화효소에 의한 대사가 포함됨.
- 200mg [<sup>14</sup>C]-MMB 경구투여 후, 순환방사능은 주요 대사체인 M21(64.2%), MMB(17.3%) 및 기타 부수적인 대사체로 구성됨. MMB는 모르폴린 링의 산화 및 분할, 아마이드 가수분해, N-탈알킬화, 니트릴 가수분해, 니트릴 산화 및 시아노메틸아마이드의 타우린 접합을 포함한 여러 대사경로를 통해 중등중 수준의 대사를 거쳤음.

**④ 배설**

- 전체 시험에서 걸보기 청소율(CL/F)는 중등중 수준이었고, 변동성이 높았음. 3상시험(SIMPLIFY-1)에서 항정상상태 CL/F는 103 L/h였고, 집단약동학 분석 결과는 83.1 L/h로 추산됨.
- t<sub>1/2</sub>는 전체 시험에서 약 4~8시간으로 유사함. 사람에서 **MMB는 다중 대사경로를 통해 중등중 수준의 대사를 거친 후, 주로 담관 경로를 통해 배설됨**. 신장청소율은 미미하였으며, 주요 순환대사체인 M21은 대소변 경로를 통해 배설됨.
- 200mg [<sup>14</sup>C]-MMB 경구투여 후, 소변(~27.5%)보다는 대변(~69.3%)으로 배설되었으며, 소변에서 대부분의 방사능은 24시간 이내 회수되었고, 대변에서는 96시간 이내 회수됨. [<sup>14</sup>C]-MMB는 대변에서 주

로 대사체로 소실되며, 그보다 정도는 덜하지만 미변화체로도 소실됨(용량의 12.6%). 미변화체의 소변 배설은 미량 수치였고, 용량의 약 11.5%가 M21로 소변으로 배설되었음.

- 요약하면, MMB는 대사체와 미변화 모약물의 결합으로 소실되었으며, 대변이 주요 소실경로였음.

● **건강인과 MF 환자 비교**

- 건강한 자원자와 MF 시험대상자에서 MMB 노출은 유사함

**6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK**

● **신장에 환자**

- 경증 내지 중증 신장애 환자에서 용량조절은 필요하지 않음

	MMB	M21
중등증 신장애 환자 (eGFR 30-59 mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	노출이 약간 감소함 Cmax 16.1%, AUC 13.3% 감소	Cmax는 유사하였고, AUC는 20.3% 증가
중증 신장애 환자 (eGFR 15-29 mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	Cmax 31.9%, AUC 16.1% 감소	Cmax는 유사하였고, AUC는 41.1% 증가
ESRD	투여경험 없음	투여경험 없음

● **간장애 환자**

- 중등증 간장애환자(Child-Pugh B)에서 MMB AUC는 유사하였으나, Cmax는 21% 감소, 중증 간장애 환자(Child-Pugh C)에서 13% 증가 및 AUC 97% 증가하였음.

- 경증~중등증 간장애 환자에서 MMB의 용량조절이 필요하지 않음.

- 중증 간장애 환자에서 MMB 노출이 증가하고, M21의 혈장노출이 감소하는 것을 고려하여 시작용량을 1일 1회 200mg에서 150mg으로 감량하는 것이 권장됨.

● **인종**

- 임상적으로 유의미한 인종차이는 발생하지 않을 것으로 예상됨(전체 E-R 관계 등 근거)

● **연령**

- 집단 PK 모델링 분석에서 연령 중앙값은 67.0세(28.0~92.0세)였고, MMB 및 M21의 청소율에 미치는 영향은 관찰되지 않았음. 소아에 대한 데이터는 없음.

● **성별**

- 집단 PK 모델링 분석에서 여성 40.5%, 남성 59.5%였고, MMB 및 M21의 청소율에 미치는 영향은 관찰되지 않았음

● **체중**

- 집단 PK 모델링 분석에서 체중 중앙값은 72.1kg(34.3~138kg)이었고, MMB 및 M21의 청소율에 미치는 영향은 관찰되지 않았음

**6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK**

● **음식물 영향**

- 음식물이 MMB 노출에 미치는 임상적으로 유의미한 영향은 없을 것으로 예상됨

- 고지방식사 후 Cmax 28% 증가, AUC 28% 증가하였고, 저지방 식사 후 Cmax 38% 증가, AUC 16% 증가하였음.

● **약물-약물상호작용(DDI)**

- 생체외에서 MMB 대사에는 CYP3A(fm~0.36) > 2C8, 2C19 및 2C9 (fm~0.15~0.2) > 1A2(fm~0.1)와 여러 CYP 동형이 연루됨

- 생체외에서 MMB 및 M21은 P-gp 및 BCRP의 기질일 수 있으며, OATP1B1 및 1B3 수송체의 기질이었으나, OCT1 수송체 기질은 아니었음.

- CYP3A, P-gp, BCRP의 강력한 억제제인 리토나비어와 병용투여 시, 용량조절이 필요한 MMB 노출 변

경을 일으키지 않았음.

- BCRP 기질인 로수바스타틴과 병용투여 시, MMB의 변화는 없으나, 로수바스타틴의 Cmax는 3.2배, AUC는 2.7배 증가함

#### 6.4.4. 집단 약동학시험

- 노출-반응 관계.
  - 유효성에 대한 E-R 분석 결과는 노출과 TSS 평가변수 간에 관계가 없었으나, MMB 노출이 높을수록 비장 용적 감소가 크고 비장 용적 반응( $\geq 35\%$  감소) 확률이 높았음. 평가한 안전성 평가변수에 대해서는 E-R 관계가 확인되지 않았으나, 예외적으로 MMB 일일 평균 노출이 높을수록  $\geq 3$ 등급 혈소판 감소증 발생률이 높고 말초 신경병증 발생률이 높은 경향이 관찰됨.
- 농도-QTc 관계.
  - 두 MMB 용량에서 임상적으로 중요한 ECG 또는 파형 변화가 나타나지 않았으며, 결론적으로 MMB는 ICH E14 지침에서 정의하는 바와 같이 정밀 QT 시험결과 음성이었음.

#### 6.4.5. 약력학시험(PD)

- 생체표지자 분석
  - 제2상 중개 생물학 시험 GS-US-352-1672에서, 베이스라인 시 MF 및 TD가 있는 시험대상자에게 24주 동안 MMB 정제(200 mg 1일 1회) 투여 후, IL-6 자극 CD3+ CD4+ T세포에서 인산-STAT3(phospho-STAT3, pSTAT3)의 변화를 분석하여 JAK1/2 억제를 평가하였음.
  - PK: 4주 및 24주에 MMB 및 M21 혈장농도는 항정상태였고, MMB 용량 및 투여방법에 예상되는 범위에 해당함(투여전 혈장농도 4주 35.63ng/mL, 24주 33.35ng/mL). 1일, 4주, 24주 피크 혈장농도는 311.28ng/mL, 392.63ng/mL, 369.39ng/mL이었고, 투여 2시간후 관찰됨.
  - 단회 또는 반복투여 후 2시간에 IL-6 자극 T 세포에서 pSTAT3를 감소시켰으며, pSTAT3 감소율 중앙값은 14.3%였음. 4주 및 24주 투여전 pSTAT3는 1일 투여전에 비해 각각 2.0%, 2.8% 더 낮았으며, 투여 후 2시간 pSTAT3 억제율 중앙값은 1일 투여전 대비 20.0%, 22.7%였음. 이는 JAK-STAT 경로의 강력한 억제와 일치했음. pSTAT3 최대 억제는 각 용량 투여 후 2시간에 도달되었으며 억제는  $\geq 6$ 시간 동안 지속됨.
  - 철 대사 표지자인 헵시딘 분석 결과, 매 시점에서 혈중 헵시딘 중앙값은 MMB 투여 후 6시간에 감소했고 시간에 따라 감소하는 경향을 보였음. 이러한 자료에서 MMB는 헵시딘 생성을 억제하고, ACVR1 억제하는 것을 확인함. MF에서 전신 염증으로 인한 순환 헵시딘 증가는 적혈구생성에 이용 가능한 철 감소와 관련이 있음. 전체 시험대상자에서 매일 헵시딘을 억제해도 베이스라인 대비 24주에 혈청 철이 증가하지 않았지만, 수혈에 의존하지 않는 반응자에서는 4주에 혈청 철의 일시적인 증가율 중앙값 39.8%가 관찰됨. 수혈에 의존하지 않는 반응자에서는 2주에 트랜스페린, 헤모글로빈, 망상적혈구 및 헤마토크리트도 증가함. 4주 피크 후에는 철 항상성이 회복되면서 혈청 철이 감소했으며, 헤모글로빈 및 헤마토크리트는 24주까지 증가하였고, 혈소판 수치도 증가하였음.
  - 전반적으로 이 시험에서 철 대사 및 적혈구 생성을 개선하면서 헵시딘 및 염증 표지를 감소시키는 것을 확인하였고, MF가 있는 TD 환자에서 수혈 의존성 감소에 대한 작용기전을 설명할 수 있음.

### 6.5. 유효성 및 안전성

#### 6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	시험번호	대상환자	투여방법	평가항목	결과
----	------	------	------	------	----

3상	MOMENTUM SRA-MMB-301 2019-000583-18 NCT04173494/ MOMENTUM	-195명(130 MMB, 65 DAN) -시험설계 : 무작위배정, 이중 눈가림, 활성대조 - 승인된 JAK 억제제로 이전에 치료받음 - Hgb < 10 g/dL로 정의되는 빈혈	-MMB 200mg day per day+danazole placebo, danazole 300mg twice per day+MMB placebo	(일차) - 제24주 골수섬유증 증상 평가 양식(Myelofibrosis Symptom Assessment Form, MFSAF) 총 증상 점수(total symptom score, TSS) 반응을 50% 이상을 달성한 환자 비율 - 제24주에 TI인 비율(제24주 TI 비율) (이차) -제24주 SRR(splenic response rate, 비장 용적의 베이스라인 대비 ≥ 25% 감소) -제24주에 MFSAF TSS의 베이스라인 대비 변화 -제24주 SRR(비장 용적의 베이스라인 대비 ≥ 35% 감소) -RT 기간 중에 수혈받은 RBC 단위 수가 0인 비율	• 24주 TSS: 우월성 입증 - MMB 24.62%, DAN 9.23% - 비율차이 15.67%(95% CI: 5.54, 25.81, p=0.0095) • 24주 TI - MMB 30.0%, DAN 20.0% - 우월성 비율 차이는 9.80% (95% CI: 2.03, 21.62, p=0.1265) - 비열등성 비율 차이는 13.58% (95% CI: 1.86, 25.30, 단측 p=0.0116) • 24주 SRR(주요2차, ≥35%) - MMB 22.3%, DAN 3.1%, - 비율차이 18.18% (95% CI: 9.77, 26.59, p=0.0011)
3상	SIMPLIFY-1 GS-US-352-0101 2013-002707-33 NCT01969838/ SIMPLIFY-1	-432명(215 MMB, 217 RUX) -시험설계 : 무작위배정, 이중 눈가림 - JAK 억제제로 이전에 치료받지 않음	-	(일차) -제24주 SRR(splenic response rate, 비장 반응률, 비장 용적의 베이스라인 대비 ≥ 35% 감소) (이차) -제24주 TSS 반응률 -제24주 TI 비율 -제24주 TD 비율 -이중 눈가림 투여 기간 중에 RBC 수혈 비율	• 24주 SRR(≥35%) - MMB 26.5%, RUX 29.5% - 반응비율 차이 9% (95% CI: 2, 16, p=0.014) • 24주 TSS: 실패 - MMB 28.4%(60/211명), RUX 42.2%(89/211명) - 비열등성 비율차이는 0 (95% CI: -8, 8, p=0.98)

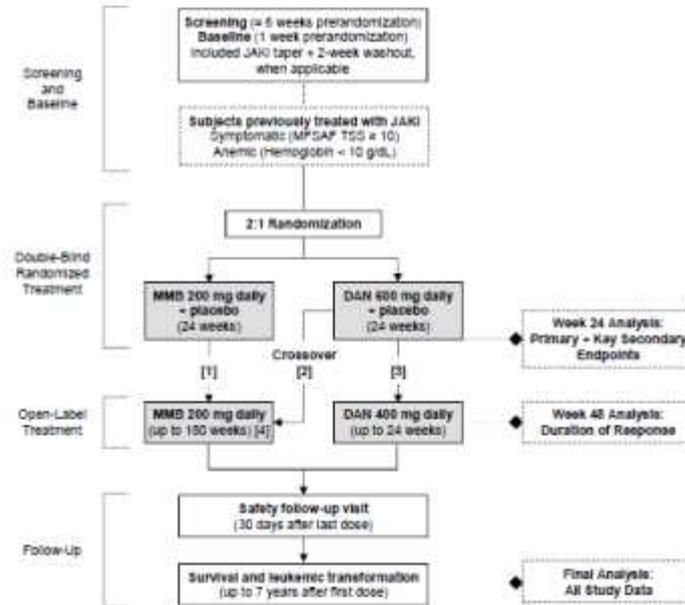
### 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) [MOMENTUM] 이전에 JAK 억제제 요법을 받았고 증상 및 빈혈이 있었던 중간위험 또는 고위험 원발성 MF(PMF, primary MF) 또는 진성적혈구증가증 후 또는 본태성 혈소판혈증 후(post-PV/ET, post polycythemia vera or post essential thrombocythemia) MF 시험대상자에서 MMB vs. DAN의 유효성 및 안전성을 평가한 다국가, 무작위배정, 이중 눈가림, 활성 대조약, 핵심 3상 시험 (DCO 2021.12.03., report date 2022.08.15.)

- A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study to Evaluate the Activity of Momelotinib (MMB) Versus Danazol (DAN) in Symptomatic, Anemic Subjects With Primary Myelofibrosis (PMF), Post-Polycythemia Vera (PV) Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocythemia (ET) Myelofibrosis Who Were Previously Treated With JAK Inhibitor Therapy

- 시험번호: SRA-MMB-301 / 2019-000583-18 / NCT04173494/MOMENTUM
- 시험디자인

Figure 1: Study Schema



- **시험목적:** MF 시험대상자에서의 유효성, 안전성 평가
- **대상환자군:** 이전에 승인된 JAK 억제제로 치료를 받았고, 빈혈이 있었던 중간위험 또는 고위험 골수 섬유증 환자
  - **층화:** 베이스라인 MFSAF TSS(<22 vs ≥22), 베이스라인 palpable spleen length below the LCM (<12 cm vs ≥12cm), 무작위배정 이전 8주 기간 내 수혈된 베이스라인 적혈구 또는 전혈 단위로 층화됨.
- **주요 선정기준**
  - 18세 이상
  - PMF 또는 PV/ET 후 MF 확진
  - 동적 국제 예후 점수 시스템(DIPSS) 또는 DIPSS-plus 정의에 따른 중간위험 또는 고위험 MF
  - 승인된 JAK 억제제를 사용하여 90일 이상 또는 8주 동안 4단위 이상의 적혈구 수혈 필요성 또는 3-4등급의 혈소판 감소증, 빈혈 또는 혈종의 이상사례로 인해 28일 이상 동안 MF 요법을 받은 경험이 있는 경우
  - 베이스라인 제1일(BL1일) 전 스크리닝 당시 MFSAF 버전 4.0(v4.0) 평가에 따라 MFSAF TSS ≥ 10으로 정의되는 유증상
  - Hb < 10g/dL로 정의되는 빈혈
  - 스크리닝 시 왼쪽 늑골연 하부의 ≥5cm 이상의 촉진 가능한 비장 비대증 또는 영상상 비장 용적 ≥ 450cm<sup>3</sup> (초음파, MRI 또는 CT)
- **시험기간:** 2020.2.7.~진행중
  - RT 기간 완료; OL 치료 기간 진행 중; 제24주 분석 자료 분석 기준일 **2021년 12월 3일**
  - 24주 완료 132명: MMB 94명, DAN 38명
  - OL 치료기간 132명: MMB→MMB 92명, DAN→MMB 40명, DAN→DAN 0명
- **가설**
  - (1차 유효성 판정기준)
    - ① 24주 TSS: ITT군에 대해 DAN 대비 우월성을 CMH 법을 사용한 층화분석 실시  
MFSAF TSS v4.0을 사용하여 평가(이전 임상시험에서 사용된 MFSAF v2.0과 동등한 결과를 제출하였음 (PRO 검증 실시함))
    - ② 24주 TI: ITT군에 대한 DAN 대비 우월성 평가, CMH 테스트를 사용. 1차 추론은 이 CMH 테스트의 Wald 통계를 기반으로 한 점근적 p값을 기반으로 함. 우월성이 유의하지 않은 경우, DAN 대비 비열등성을 평가하는데, MMB 비열등성은 활성대조의 치료효과가 미리 지정되지 않지만, 보존될 활성대조 효과의 비율이 지정되는 합성 점근법을 기반으로 산출되었으며, 비열등성을 보이려면 DAN 반

응률의 80%가 MMB에서 보존되어야 함. CI의 하한이 0 이상인 경우 MMB는 DAN 보다 열등하지 않은 것으로 선언됨.

- (2차 유효성 평가)

- 투여방법: MMB 또는 DAN(2:1): MMB 200mg QD 및 DAN 위약 BID 또는 DAN 300mg BID 및 MMB 위약 QD
- 감량 기준: 50mg 제제는 신청 안됨
- 용량 강도: RT 기간 94.42%, 전체 92.82%

• 결과

[유효성]

<1차 유효성> co-primary efficacy

ITT군에서 24주 TSS(total symptom score) 개선(베이스라인 대비 50% 이상 감소), 24주 TI(transfusion independence)인 비율

• 24주 MFSAF TSS

- MFSAF TSS 반응률은 대조약(다나졸, DAN) 대비 MMB의 통계적으로 유의한 우월성을 입증함. 24주차 MFSAF TSS가 베이스라인 대비 50% 이상 감소한 시험대상자 비율은 MMB 투여군에서 24.62%, DAN 투여군 9.23%였으며, 비율 차이는 15.67%(95% CI: 5.54, 25.81, p=0.0095)였음.

• 24주 TI

- TI 반응률은 대조약(DAN) 대비 MMB의 통계적으로 유의한 비열등성을 입증하였음. 24주차 TI 비율은 MMB 투여군에서 30.0%, DAN 투여군에서 20.0%였고, 우월성 비율 차이는 9.80% (95% CI: 2.03, 21.62, p=0.1265), 비열등성 비율 차이는 13.58% (95% CI: 1.86, 25.30, 단측 p=0.0116) 우월성은 유의하지 않았으나, 결과는 활성대조약 대비 높은 MMB의 유익성 경향(95%CI 하한이 0을 거의 배제함)과 임상적으로 유의미한 우월성 비율 차이를 보여줌.

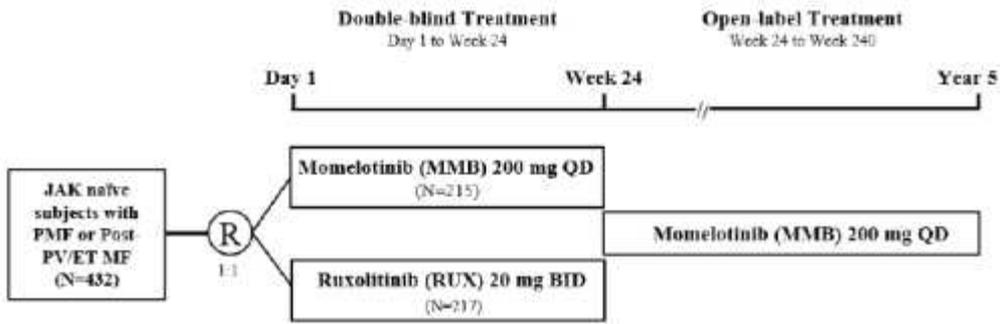
[안전성]

통합분석 결과 참고

2) [SIMPLIFY-1] 중간위험 또는 고위험 PMF 또는 PV/ET 후 MF JAK 억제제 무경험 시험대상자에서 MMB vs. RUX의 유효성 및 안전성을 평가한 다국가, 무작위배정, 이중 눈가림, 활성 대조약, 핵심 3상 시험

- A Phase 3, Randomized, Double-blind Activecontrolled Study Evaluating Momelotinib vs. Ruxolitinib in Subjects with Primary Myelofibrosis (PMF) or Post-polycythemia Vera or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis (Post-PV/ET MF)
- 시험번호: GS-US-352-0101 / 2013-002707-33 / NCT01969838/SIMPLIFY-1
- 시험디자인

**Figure 1: Study Design Schematic**



BID= twice daily; PMF=primary myelofibrosis; post-PV/ET MF= post-polycythemia vera or post-essential thrombocythemia myelofibrosis; QD= once daily; R= randomization

- **시험목적:** MF 시험대상자에서의 유효성, 안전성 평가
- **대상환자군:** 이전 JAK 억제제로 치료받지 않은, PMF 또는 PV/ET 후 MF 시험대상자
  - 층화: 베이스라인 TD 여부, 혈소판 수( $< 100 \times 10^9/L$ ,  $\geq 100 \times 10^9/L$  and  $\leq 200 \times 10^9/L$ , or  $> 200 \times 10^9/L$ )
- **주요 선정기준**
  - 18세 이상
  - PMF 또는 PV/ET 후 MF 확진
  - PMF에 대해 국제 예후 점수 시스템(IPSS)에 의해 정의한 고위험 또는 중간-2 위험의 MF 또는 IPSS 정의에 따른 유증상 비장 비대증, 간비대, 빈혈(Hgb  $< 10g/dL$ )와 관련된 중간-1 위험 및/또는 이용가능한 요법에 대한 비반응
  - 왼쪽 늑골연 하부의 촉진 가능한 비장 비대증  $\geq 5cm$
  - 시험자 의견상 MF 요법 필요
- **투여방법:** MMB 또는 RUX(1:1) 및 상응하는 위약: MMB 200mg QD 및 RUX 위약 BID 또는 RUX BID (투여량은 5, 10, 20mg BID 중 스크리닝값 기반) 및 MMB 위약 QD
  - 감량기준: 이상반응에 따른 용량조절 항 설정함(2차보완 후 신청 용법용량과 동일)

• **결과**

**[유효성]**

**<1차 유효성>**

- **ITT군에서 24주 SRR(비장 용적의 베이스라인 대비  $\geq 35\%$  감소)**
  - MMB 26.5%, RUX 29.5%, 반응비율 차이 9% (95% CI: 2, 16,  $p=0.014$ )
  - 하위군 분석: 지역, 연령, 인종, 베이스라인의 비장용적, 베이스라인 증상점수, 베이스라인 헤모글로빈 (Hb) 수치, 베이스라인 IPSS 점수, JAK2V617F 변이, 혈소판 수치, MF질병 종류(Post-PV MF, Post-ET MF, primary MF)

**<2차 유효성>**

- 하위군 분석: 연령, 성별, 인종, 베이스라인 TI, 베이스라인 Hgb 범주, 베이스라인 혈소판수에 따라 하위군 분석하였고, 일관되었음.
- **결론 및 고찰**
  - 24주 TSS 개선은 사전 지정된 분석은 아니었음
  - **이차평가변수인 24주 TSS 반응률은 비열등성 기준을 충족하지 못함.** 주로 MMB군에서 낮은 등급 이상사례 과잉으로 인한 조기중단으로 불균형이 있었고, TSS 반응률을 낮추는데 기여했을 수 있음. 용량감소 또는 일시중단을 경험한 시험대상자 비율은 RUX군에서 2배 이상 높았으며, 계획서에 정의된 RUX 중심의 용량 수정방식은 RUX군의 잠재적으로 낮은 조기중단율에 기여할 수 있음. 또한 다음과 같은 시험설계의 특성이 24주 TSS 평가를 복잡하게 했음.

- 무작위배정이 베이스라인 TSS로 증화되지 않았으며, 증상 부담이 낮은 시험대상자(TSS < 10)가 시험에 포함됨. 베이스라인 TSS ≥10인 유증상 시험대상자에서 MMB의 24주 TSS 반응률이 더 높았음.
- COMFORT-I 시험에서 위약 대비 RUX의 추정 치료효과를 사용했을 때, 사전 지정된 비열등성 마진이 엄격하게 도출되지 않았고, COMFORT-I 시험에서는 피로/피곤 항목이 포함되지 않은 6개 항목 TSS로 평가되었음. SIMPLIFY-1은 품목허가를 목적으로 비열등성 가설을 검정하기 위하여 ITT군에 대한 7개 항목 TSS 척도를 사용함(JAK 억제제 시험 중 최초로 도입).
- 대체 비열등성 마진 0.4874는 95%-95% 고정 마진 방법을 사용하여 사후 도출되었고, 이는 사전 지정된 0.67의 비열등성 마진이 보수적임을 나타냄. ITT군에 대한 7개 항목 TSS 평가, ITT군에 대한 6개 항목 TSS(COMFORT-I TSS 정의와 동일) 평가, 유증상 모집단에서의 7개 항목 TSS 평가 결과, 반응비의 95% CI의 하한은 사후 도출된 비열등성 마진 0.4874보다 컸으며, 비열등성을 입증함.
- MMRM 분석 결과, 베이스라인 대비 TSS 기하평균 변화는 수치적으로 RUX에 유리했으나, 평가된 모든 시점에서 치료차이는 70점 척도기준으로 1.24를 넘지 않아 RUX와 유사한 베이스라인 대비 변화가 있었음을 나타냄. 개별 증상 항목에 대한 분석에서도 투여기간 증상점수에서 유사한 베이스라인 대비 변화가 있었음.
- 이 시험에서의 MMB 투여군의 TSS 반응률(28.4%)은 MOMENTUM 및 SIMPLIFY-2 시험과 유사함(각각 24.6%, 26.2%). 결론은 MF 환자에서 MMB가 RUX와 비교할 때 다소 완만하지만 일관된 증상 유익성을 제공한다고 볼 수 있음.
- 모든 수혈 부담 평가변수는 RUX에 비해 MMB에서 개선이 더 컸으며, 빈혈 조절 가능성이 있음을 나타냄. JAK 억제제 무경험 MF 및 빈혈 환자의 높은 의학적 요구를 충족함.
- 하위군 분석 결과는 RUX와 비교할 때, 빈혈이 있는 환자의 TI 측면에서 차별화된 MMB의 유익성과 낮은 베이스라인 혈소판 수를 가진 환자에서 RUX의 유익성 프로파일이 약화됨을 시사함. 이러한 점에서 의학적 요구가 높은 MF 환자에서 MMB는 차별화된 유익성을 가짐.

**[안전성]**

통합분석 결과 참고

**6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)**

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/완료)	결과
<b>§ 안전성 · 유효성: MF</b>					
[SIMPLIFY-2] 이전에 RUX 치료를 받은 적이 있는 빈혈 또는 혈소판 감소증과 관련이 있는 PMF 또는 PV/ET 후 MF 환자를 대상으로 최적가용요법(BAT)와 비교하여 MMB의 유효성 및 안전성을 비교한 국제 무작위 공개 3상 연구					
단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/완료)	결과
3상	GS-US-352-1214 2013-005007-13 NCT02101268/SIMPLIFY-2	MF 시험대상자에서의 유효성, 안전성	MF	156/ 156  MMB 104 BAT 52 [RUX 46]  총 MMB 144 (치료전)	전체결과 아래 표 참조 <b>&lt;1차 유효성&gt;</b> • ITT군에서 24주 SRR(비장 용적의 베이스라인 대비 ≥35% 감소): MMB군 6.7%, BAT군 5.8%, 반응률 차이 1%, (95% CI: -9, 10, p=0.90)으로 우월성 입증 실패 - 비장용적의 기준선대비 평균 변화율은MMB군 0.2%(30.14), BAT군 1.0%(25.29) - 무반응자 중 MMB군 34명(32.7%), BAT군 33명

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/완료)	결과
환 40)					
<시험기간>					
2014.6.19.~2019.4.25.					
<대상환자군>					
이전에 승인된 RUX로 치료를 받았고, grade 3이상의 혈소판 감소증, 빈혈 혹은 출혈 등 최소 한가지 이상 경험한 환자로 수혈이 요구되거나, RUX 20mg twice a day 이하로 용량 감량이 있는 환자					
<선정기준>					
- 18세 이상					
- PMF 또는 PV/ET 후 MF 확진					
- DIPSS 정의에 따른 고위험 또는 중간위험-2 MF와 증상 비장비대 및/또는 간비대가 있는 중간위험-1 MF					
- 왼쪽 늑골 가장자리 아래 5cm 이상 만져지는 비장종대					
- RUX를 사용한 현재(28일 이상) 또는 이전치료로 발생한 적혈구 수혈 요구 등 혈액학적 독성 합병증이 있는 PMF 또는 PV/ET MF 또는 RUX 20mg BID 미만으로 용량조절했거나 3등급 이상 혈소판 감소증, 빈혈, 또는 혈종 발생					
스크리닝 전 최소 2주부터 스크리닝 종료시까지 용량이 안정적이도록 요구함으로써 스크리닝 시점의 진행중인 MF 요법의 washout은 금지됨. 스크리닝 당시 진행중인 MF 요법이 없는 경우, 최소 2주전부터 스크리닝 종료시까지 MF 치료는 허용되지 않았음.					
<무작위배정>					
- MMB 또는 BAT(2:1), 베이스라인 수혈 의존성(TD) 및 TSS 총 증상점수(18점 기준)으로 층화됨					
- BAT는 혈액학적 독성으로 인해 합병증이 있는 MF 관리를 위해 사용가능한 옵션을 선택할 수 있도록 하였고, 연구가 수행된 지역의 치료 표준에 따라 조사자별로 결정되었으며, RUX, 화학요법(예 하이드록시우레아), 아나그렐리드, 코르티코스테로이드, 조혈성장인자, 면역조절제, 안드로겐, 인터페론, 또는 적절한 치료 없음에 국한되지 않음.					<p>(25.0%)은 24주차 비장용적 데이터가 없었는데 이는 대부분 조기중단 때문임(MMB군 22.1%, BAT군 19.2%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 무반응자(비장용적 감소 35% 미만)는 MMB군 29명(27.9%), BAT군 17명(32.7%)</li> <li>- 특정 연구설계에 기인한 의도하지 않은 부정적 결과가 도출됨. 특히 무작위배정 전 JAK 억제제 washout은 스크리닝 시작 시 진행중인 MF 치료를 지속하도록 하였고, MMB군 74.0%, BAT군 75.0%가 JAK 억제제 치료를 진행중이었고, 무작위배정 전 두 치료군 모두에서 낮은 비장 반응에 기여할 가능성이 높았음. 돌이켜보면, 무작위로 MMB군에 배정된 대상자가 24주차에 비장용적이 35%이상 추가로 감소할 수 있다는 기대는 이 환경에서 비현실적이었음</li> <li>- BAT군의 88.5%는 BAT로 RUX를 투여받았고, 프로토콜에 따라 1개 이상의 BAT 치료의 순차적 또는 동시투여가 허용됨. BAT군 반응자 3명 중 1명의 시험대상자는 RUX 5mg BID 투여 후 10mg BID로 증량하였고, 프레드니손/프레드니솔론도 투여받았음. 1명은 RUX 5mg BID, 프레드니손/프레드니솔론 및 하이드록시우레아를 투여받았고, 1명은 RUX 20mg BID를 투여함.</li> <li>- Hb &lt; 10g/dL인 시험대상자의 24주차 SRR 결과는 전체 ITT결과와 일치하였고, Hb ≥ 10 g/dL 또는 &lt;12 g/dL는 각 치료군에서 적었음.</li> </ul>

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/완료)	결과
					<p>- RUX는 이전에 RUX로 치료받은 환자에 대한 치료옵션이 제한되어 있기 때문에 BAT로 허용됨. 하나 이상의 BAT의 순차적 투여가 허용되었고, 스크리닝 기간을 제외하고 변경도 허용됨. MMB군에는 수혈 외 다른 치료(조혈성장인자 포함)는 허용되지 않음.</p> <p>&lt;투여방법&gt; MMB 200mg QD 또는 BAT(RUX 포함)</p>

#### 6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

#### 6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

##### 1) 시험모집단

- 핵심 3상 임상시험은 고위험, 중간위험-2 또는 중간위험-1의 PMF 또는 PV/ET 후 MF가 있는 18세 이상 성인을 시험대상자로 등록함.
  - MOMENTUM 시험대상자는 유증상이고 빈혈이 있었으며(Hg <10g/dL), 비장비대증이 있었고, 이전에 JAK 억제제 치료경험이 있었음.
  - SIMPLIFY-1 시험대상자는 이전에 JAK 억제제로 비장비대증을 치료 받은 경험이 없었으나, 대부분 유증상이었고, 다수가 빈혈(선정기준은 없음)이 있었음.
- MOMENTUM은 195명(MMB 130명, DAN 65명, SIMPLIFY-1은 432명(MMB 215명, RUX 217명)을 무작위 배정하였음.
- 보조임상시험 SIMPLIFY-2 및 GS-US-352-1672 시험
  - SIMPLIFY-2 시험대상자는 PMF 또는 고위험, 중간위험-2 또는 중간위험-1의 PMF 또는 PV/ET 후 MF가 있고, 비장비대증이 있고, RUX를 사용한 이전 치료 후 혈액 독성 합병증을 앓은 18세 이상 성인 시험대상자 156명(MMB 104명, BAT 52명)을 무작위배정함.
  - GS-US-352-1672는 고위험, 중간위험-2 또는 중간위험-1이고, 베이스라인 TD가 있는 18세 이상 PMF 또는 PV/ET 후 MF 시험대상자 41명을 등록하였고, 대부분의 시험대상자는(87.8%)는 베이스라인 시점에서 JAK 억제제 치료경험이 없었음.

##### 2) 유효성

##### • 유효성 평가변수 및 분석

표 1: MOMENTUM 및 SIMPLIFY-1 일차 및 이차 평가변수 요약

평가변수	MOMENTUM	SIMPLIFY-1
일차[1]	제24주 MFSAF TSS 반응을 제24주 TI 비율(제24주 TI 비율)	제24주 SRR(베이스라인 대비 비장용적≥35% 감소)
이차[2]	주요 • 제24주 SRR(베이스라인 대비 비장용적 ≥25% 감소) • 제24주 MFSAF TSS의 베이스라인 대비 변화	• 제24주 TSS 반응을 • 제24주 TI 비율 • 제24주 TD 비율 • 이중눈가림 치료기간 중 RBC 수혈률

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 제24주 SRR(베이스라인 대비 비장 용적 <math>\geq 35\%</math> 감소)</li> <li>• RT 기간 동안 수혈받은 RBC 단위가 0인 시험대상자의 비율</li> <li>기타</li> <li>• 제24주 MFSAF TSS 반응 지속 기간</li> <li>• 제24주 TI 지속 기간</li> <li>• RT 기간 동안 수혈받은 RBC 단위가 <math>\leq 4</math>인 시험대상자 비율</li> <li>• 제24주 누적 수혈 위험</li> <li>• 제24주 TD 비율(제24주 TD 비율)</li> <li>• RT 기간 동안 Hgb 반응 비율(즉, 베이스라인 대비 <math>\geq 1</math>, <math>\geq 1.5</math> 또는 <math>\geq 2\text{g/dL}</math> 증가)</li> <li>• 베이스라인 TD 시험대상자의 제24주 TI 비율</li> <li>• 베이스라인 TD 시험대상자의 제24주 TI 지속 기간</li> <li>• 안전성</li> <li>• OS 및 LFS</li> <li>• 베이스라인에서 각 평가 시점까지의 질병 관련 피로(MFSAF v4.0 피로[피곤, 권태] 항목), 암 관련 피로(EORTC QLQ C30 피로 영역), 신체 기능 점수(PROMIS) 변화</li> </ul>	
--	---	--

- [1] MOMENTUM의 경우 2개의 일차 평가변수 간의 다중성은 계층 검정을 통해 조정되었다. 제24주 TSS 반응률에 대한 우월성이 MMB에 유리하게 통계적으로 유의한 경우( $p \leq 0.05$ ), 시험은 양성으로 간주되고 제24주 TI 비율에 대한 우월성 검정을 수행했다. 제24주 TI 비율에 대한 우월성 검정 결과가 유의하지 않은 경우 비열등성 검정을 수행했다. 비열등성을 입증하기 위해 MMB 투여군에서 DAN 반응률의 80%를 보존해야 했다.
- [2] 전체 제1종 오류율을 0.05로 통제하기 위해 주요 이차(MOMENTUM)/이차(SIMPLIFY 1) 평가변수를 계층 검정 순서로 통계적 유의성(양측  $p \leq 0.05$ )에 대해 평가했다. 귀무 가설이 기각되지 않으면 공식적인 순차 검정은 중단하고 나머지 평가변수에 대해 명목상의 유의성만 할당했다.

#### • 유효성 결과 요약

- 이전 JAK 억제제 치료여부와 관계없이 MF 관련 증상, 빈혈 및 비장비대증을 의미있게 개선하였고, MF 환자의 유의미한 생존기간을 제공할 것으로 예상됨. MMB는 다음과 같이 주요 유효성 평가변수와 MF 모집단 전체에 걸쳐 일관된 치료효과를 나타냄
  - 제24주 TSS 반응률은 3상 임상시험 전반에 걸쳐 24.6%~28.4%였고, 일관된 증상 유의성을 입증하였음
  - 제24주 TI 비율은 베이스라인에서 빈혈이 있는 시험대상자를 포함하여 대조군에 비해 MMB에서 일관되게 높았음
  - 제24주 SRR은 MOMENTUM에서 22.3%, SIMPLIFY-1에서 26.5%였으며, JAK 억제제 사용경험 유무에 관련없이 일관된 비장 유의성을 입증하였음

표 MOMENTUM(ITT 모집단) 일차, 주요 이차 및 기타 이차 유효성 평가변수의 전반적인 요약과 해당 SIMPLIFY-1 결과(ITT 모집단 및 빈혈 하위군)

MOMENTUM 평가변수	MOMENTUM		SIMPLIFY-1					
	ITT 모집단		ITT 모집단		베이스라인 Hgb <10g/dL		베이스라인 Hgb <12g/dL	
	MMB (N=130)	DAN (N=65)	MMB (N=214)	RUX (N=216)	MMB (N=86)	RUX (N=95)	MMB (N=159)	RUX (N=164)
일차유효성평가변수								
제24주MFSAF TSS 반응률[2]								
제24주평가가능, n	130	65	211	211	84	94	155	158
반응자, n(%)	32 (24.6%)	6 (9.2%)	60 (28.4%)	89 (42.2%)	21 (25.0%)	34 (36.2%)	46 (29.7%)	63 (39.9%)
정확95% CI[3]	17.49, 32.94	3.46, 19.02	22.45, 35.03	35.43, 49.15	16.19, 35.64	26.51, 46.73	22.62, 37.53	32.18, 47.96
우월성비율차이, %(95% CI)	<b>15.67 (5.54, 25.81)</b>		-14 (-23, -5)		<b>-12 (-26, 2)</b>		-10 (-21, 0)	
p-값	<b>0.0095</b>		0.9985 [4]		<b>0.089(명목)</b>		0.059(명목)	
비열등성비율차이, %(95% CI)	na		0 (-8, 8) [5]		-0(-12, 12)		3(-6, 12)	
p-값	na		0.98		1.00(명목)		0.50(명목)	
제24주TI 비율								
반응자, n(%)	39 (30.0%)	13 (20.0%)	143 (66.5%)	107 (49.3%)	40 (46.5%)	26 (27.4%)	99 (62.3%)	61 (37.2%)
정확95% CI[3]	22.28, 38.66	11.10, 31.77	59.78, 72.79	42.48, 56.16	35.68, 57.59	18.72, 37.48	54.24, 69.82	29.79, 45.08
우월성비율차이, %(95% CI)	9.80 (-2.03, 21.62)		18 (9, 26)		<b>22 (9, 36)</b>		26 (16, 36)	
p-값	0.1265		<0.001(명목)		0.001(명목)		<0.001(명목)	
비열등성비율차이, %(95% CI)	<b>13.58 (1.86, 25.30)</b> [6]		na		na		na	
단측p-값	0.0116		na		na		na	

### 3) 안전성

#### ① 베이스라인 특성

- 베이스라인 예후 점수는 모든 시험 및 치료에서 주로 중간-2 위험 또는 고위험이었음(MMB 84.4%, RUX 79.0%, DAN 96.9%). 베이스라인 시점에 수혈에 의존하는 시험대상자의 비율은 MOMENTUM 및 SIMPLIFY-2 에서 가장 높았고(대략 절반) SIMPLIFY-1 에서는 약 2/3가 수혈에 비의존적이었음.
- 각 시험에 등록된 모집단은 대부분 베이스라인 시점에 빈혈이 있었음. MOMENTUM 에서 거의 모든 시험대상자(MMB 96.9%, DAN 100%) 및 SIMPLIFY-2 에서 대부분의 시험대상자(MMB 61.5%, BAT 75.0%)는 베이스라인 Hgb <10g/dL 였음. SIMPLIFY-1에서 대부분의 시험대상자는 베이스라인 Hgb 가 ≥10g/dL 였지만(MMB 60.3%, RUX 55.6%), 대다수는 Hgb <12g/dL(MMB 74.3%, RUX 75.5%)를 토대로 볼 때 최소한 경증 빈혈이 있었음. 따라서 **통합 시험 모집단은 베이스라인 시점에 대부분 중등도 내지 중증 빈혈이 있었으며**, Hgb가 <10g/dL (MMB 61.4%, RUX 49.6%, DAN 100%) 및 <8g/dL (MMB 22.3%, RUX 9.2%, DAN 49.2%)였음.
- 기저질환 및 사전 JAK 억제제 치료로 인해 베이스라인 시점에는 혈소판 감소증도 일반적이었음. 베이스라인 혈소판 수치가 <150 × 10<sup>9</sup>/L 인 시험대상자의 비율은 각 시험 내에서 치료 간에 균형을 이루었다. 평균 베이스라인 혈소판 수는 SIMPLIFY-1 과 비교하여 MOMENTUM 및 SIMPLIFY-2 에서 더 낮았으므로, 통합 모집단에서 **베이스라인 혈소판 수가 <150 × 10<sup>9</sup>/L 인 비율은 RUX 보다 MMB 및 DAN 이 더 높았음**(MMB 43.1%, RUX 33.2%, DAN 66.2%).

- MOMENTUM 보다 SIMPLIFY-1 및 SIMPLIFY-2 에서 더 낮은 예후 위험 점수, 더 높은 Hgb 수치(중증도가 더 낮은 빈혈), 더 높은 수혈 비의존성 및 SIMPLIFY-1 에서 더 많은 혈소판 수로 인해 베이스라인 특성은 통합 RUX 투여군에서 더 유리했음. 통합 MMB 군에는 MOMENTUM이 포함되었으며, 이는 RUX 를 대조약으로 포함하지 않았고 질환이 더 진행된 모집단에서 베이스라인 Hgb 수치 및 혈소판 수치가 더 낮았음.

	MOMENTUM		SIMPLIFY-1		SIMPLIFY-2	
	MMB (N=130)	DAN (N=65)	MMB (N=214)	RUX (N=216)	MMB (N=104)	BAT (N=52)
베이스라인JAK 억제제상태, n(%)						
JAK 억제제무경험	0	0	214(100%)	216(100%)	0	0
JAK 억제제로치료받음	130(100%)	65(100%)	0	0	104(100%)	52(100%)
베이스라인예후점수, n(%)	DIPSS		IPSS		DIPSS	
중간1	2(1.5%)	1(1.5%)	45(21.0%)	42(19.4%)	23(22.1%)	16(30.8%)
중간2	63(48.5%)	31(47.7%)	76(35.5%)	67(31.0%)	62(59.6%)	28(53.8%)
고	65(50.0%)	32(49.2%)	93(43.5%)	107(49.5%)	19(18.3%)	8(15.4%)
보고되지않음	0	1(1.5%)	0	0	0	0
베이스라인헤모글로빈(g/dL)						
n	129	65	214	215	104	52
평균(SD)	8.06(1.140)	7.86(0.825)	10.60(2.027)	10.70(2.248)	9.60(1.810)	9.61(1.524)
중앙값(Q1, Q3)	8.00 (7.50,8.80)	8.00 (7.30,8.40)	10.50 (9.10,12.00)	10.30 (9.30,11.90)	9.20 (8.35,10.70)	9.25 (8.60,10.05)
최소, 최대	3.8, 10.7	5.7, 9.7	5.6, 15.8	6.0, 19.1	5.9, 16.1	7.5, 13.7
베이스라인헤모글로빈군(g/dL), n (%)						
<8	62(47.7%)	32(49.2%)	20(9.3%)	19(8.8%)	18(17.3%)	5(9.6%)
≥8	67(51.5%)	33(50.8%)	194(90.7%)	196(90.7%)	86(82.7%)	47(90.4%)
<10	126(96.9%)	65(100%)	85(39.7%)	95(44.0%)	64(61.5%)	39(75.0%)
≥10	3(2.3%)	0	129(60.3%)	120(55.6%)	40(38.5%)	13(25.0%)
<12	129(99.2%)	65(100%)	159(74.3%)	163(75.5%)	93(89.4%)	46(88.5%)
≥12	0	0	55(25.7%)	52(24.1%)	11(10.6%)	6(11.5%)
보고되지않음	1(0.8%)	0	0	1(0.5%)	0	0
베이스라인수혈상태, n(%)						
수혈비의존성	63(48.5%)	34(52.3%)	53(24.8%)	52(24.1%)	58(55.8%)	27(51.9%)
수혈비의존성	17(13.1%)	10(15.4%)	146(68.2%)	151(69.9%)	32(30.8%)	19(36.5%)
수혈이필요하지만수혈에의존하지않음	50(38.5%)	21(32.3%)	15(7.0%)	13(6.0%)	14(13.5%)	6(11.5%)
베이스라인혈소판수(10 <sup>9</sup> /L)						
n	128	64	210	210	102	49
평균(SD)	151.7(130.90)	130.7(100.97)	298.5(206.35)	303.7(258.92)	173.2(148.22)	127.2(97.50)
중앙값(Q1, Q3)	97.0 (60.0,195.5)	94.0 (53.5,175.0)	239.5 (155.0,376.0)	250.0 (146.0,399.0)	119.0 (71.0,236.0)	91.0 (64.0,160.0)
최소, 최대	24, 733	26, 459	50, 1165	54, 2865	11, 777	27, 509
베이스라인혈소판군(10 <sup>9</sup> /L),n(%)						
<150	81(62.3%)	43(66.2%)	47(22.0%)	55(25.5%)	65(62.5%)	35(67.3%)
≥150	47(36.2%)	21(32.3%)	163(76.2%)	155(71.8%)	37(35.6%)	14(26.9%)
보고되지않음	2(1.5%)	1(1.5%)	4(1.9%)	6(2.8%)	2(1.9%)	3(5.8%)

## ② 전체적인 안전성 프로파일

- COVID-19 위해성 증가를 제외하고, MOMENTUM 에서 전반적인 안전성 프로파일은 DAN보다 MMB에 유리했음. MMB군은 증대한 이상사례(MMB 34.6%, DAN 40.0%), ≥3등급 이상사례(MMB 53.8%, DAN

64.6%), 시험약 중단을 초래한 이상사례(MMB 17.7%, DAN 23.1%)를 경험한 비율이 더 낮았음.

- SIMPLIFY-1의 JAK 억제제 무경험 모집단에서 MMB의 전반적인 안전성 프로파일은 전반적으로 RUX와 유사했음. MMB 치료는 현저히 더 낮은 혈액학적 이상사례 비율과 관련이 있었음(혈소판 감소증 MMB 18.7%, RUX 29.2%; 빈혈 MMB 14.5%, RUX 37.5%). 설사(MMB 18.2%, RUX 19.9%) 및 두통(MMB 17.8%, RUX 19.9%)과 같이 가장 흔히 보고된 비혈액학적 이상사례의 경우에는 발생률이 유사했음.
- RUX군을 포함하지 않은 MOMENTUM에 등록된 모집단에서 더 진행된 질환으로 인해 MMB 투여군에서 더 열악한 베이스라인 혈액학 매개변수에도 불구하고 24 주 RT 기간 동안 통합군에서 안전성 프로파일은 RUX에 비해 MMB에 더 유리했음. 오심은 시험대상자의 >15%에서 유일한 이상사례로서 RUX보다 MMB가  $\geq 5\%$  더 높았으며(MMB 16.7%, RUX 5.0%), 혈소판 감소증 및 빈혈은 MMB보다 RUX가  $\geq 5\%$  더 높았음(혈소판 감소증 MMB 19.4%, RUX 26.3%; 빈혈 MMB 13.8%, RUX 34.4%).
- 일부 안전성 매개변수를 토대로 볼 때 SIMPLIFY-2에서 MMB의 전반적인 안전성 프로파일은 BAT 보다 덜 유리했으며, 이는 주로 더 낮은 내약성 용량에서 BAT 로 제공되는 RUX 88.5% 및 치료 부재라는 옵션을 포함한 BAT의 임의 변경이 BAT에 포함되어 있었기 때문일 것임.
- 통합 MMB 전체군의 경우, JAK 억제제 무경험 시험대상자(411명) 및 이전에 JAK 억제제로 치료받은 시험대상자(314명) 하위군은 모든/모든 관련 이상사례, 모든/모든 관련 3 등급 또는 4 등급 이상사례, 모든/모든 관련 중대한 이상사례, 모든 치명적인 이상사례, 시험약 조절을 초래한 모든 이상사례, 시험약 중단을 초래한 모든 이상사례를 포함한 각 중대한 이상사례 범주의 비율이 유사했으므로, JAK 억제제 무경험 시험대상자와 이전에 JAK 억제제로 치료받고 노출 기간이 최대 약 7.5년인 시험대상자는 전체 치료와 동등한 안전성 프로파일을 시사함.

### ③ 임상적으로 중요한 이상사례

- 기관계 대분류, 대표 용어 또는 SMQ 를 포함한 일부 검색 기준을 토대로 중요한 이상사례 용어를 선택하였고, 그룹에는 감염, 악성 종양, 기회감염, AML/전환, 비흑색종 피부암, MACE, 혈소판 감소증, 중성구 감소증, 빈혈, 말초신경병증, 혈전색전증, 출혈이 포함되었음.
- RT 동안 3건의 시험에서 임상적으로 중요한 이상사례를 보인 시험대상자의 비율은 일반적으로 치료군 간에 유사했으며 몇 건의 예외가 있었음. 대조약 치료보다 MMB에서  $\geq 5\%$  더 높았던 범주는 MOMENTUM에서 DAN 대비 MMB에서 높게 나타난 혈소판 감소증이었고 SIMPLIFY-2의 경우에는 BAT 대비 MMB에서 나타난 감염, 혈소판 감소증, 말초신경병증이었으며, SIMPLIFY-1에서는 RUX 대비 MMB에 대해 이 기준을 충족한 범주가 없었다. MMB 보다 대조약에서  $\geq 5\%$  더 높았던 범주는 MOMENTUM의 경우 MMB 대비 DAN에서 나타난 혈소판 감소증이었고, SIMPLIFY-1 의 경우에는 MMB 대비 RUX 에서 나타난 감염, 혈소판 감소증, 빈혈이었으며, SIMPLIFY-2 의 경우에는 MMB 대비 BAT 에 대해 나타난 빈혈이었음.
- 통합 분석에서 감염 범주는 모든 치료군 시험대상자의 최대 비율을 차지했으며(MMB 39.7%, RUX 42.7%, DAN 35.4%), 그 다음이 혈소판 감소증이였다(21.0%, 26.3%, 15.4%). RUX 보다 MMB에서  $\geq 5\%$  더 높은 범주는 없었으며, 혈소판 감소증 및 말초신경병증은 DAN 보다 MMB에서  $\geq 5\%$  더 높았음. 혈소판 감소증과 빈혈은 모두 MMB 보다 RUX가  $\geq 5\%$  더 높았음. 혈전색전증은 MMB 보다 DAN에서  $\geq 5\%$  더 높았음.
- MMB로 치료받은 시험대상자의 경우 대다수의 범주는 0~24 주(725 명)에서 289+주(64 명)까지 시간이 경과함에 따라 발생률이 감소했으며, 감염, 혈소판 감소증, 빈혈, 중성구 감소증, 말초신경병증, 출혈 및 AML/전환은 현저히 감소함.
- 노출 보정 후 MMB 노출 기간이 증가함에 따라 모든 범주가 감소했으므로, MMB 는 이들 중요한 사례의 누적 독성을 유발하지 않으며 장기간 치료제로 안전하게 제공될 수 있음.
- RT 동안 MMB와 RUX에서 임상적으로 중요한 각 이상사례 그룹의 발생률은 유사했음. 단, 빈혈과 혈소판 감소증은 SIMPLIFY-1(빈혈, MMB 14.5%, RUX 38.0%; 혈소판 감소증, MMB 18.7%, RUX 29.2%)및

통합 분석(빈혈, MMB 14.1%, RUX 35.1%; 혈소판 감소증, MMB 21.0%, RUX 26.3%)에서 모두 RUX가 더 높았음.

- RT 동안 MMB와 DAN에서 각 이상사례 그룹의 발생률은 유사함. 혈소판 감소증은 MOMENTUM(MMB 27.7%, DAN 15.4%) 및 통합 분석(MMB 21.0%, DAN 15.4%)에서 모두 MMB가 더 높았음. 혈전색전증은 SIMPLIFY-1(MMB 3.8%, DAN 9.2%) 및 통합 분석(MMB 3.3%, DAN 9.2%)에서 DAN이 더 높았음. 말초신경병증은 통합 분석에서 MMB가 더 높았음(MMB 8.7%, DAN 1.5%).
- 치료 관련 말초감각신경병증 사례는 MOMENTUM에서 MMB 0.8%, DAN 1.5%, SIMPLIFY-1에서 MMB 7.5%, RUX 2.3%, SIMPLIFY-2에서 MMB 6.7%, BAT 0이었으며, 통합 분석에서는 MMB 5.4%, RUX 1.9%, DAN 1.5%였음. 대부분의 이상사례는 경증 또는 중등도, 임상적으로 관리할 수 있었으며 누적되지 않았고 중단을 거의 초래하지 않았음.

### 6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

#### 6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

##### • MOMENTUM

- 증상: MMB는 제24주 MFSAF TSS의 일차 유효성 평가변수에서 DAN보다 우월했으며, p-값은 0.0095
- 증상 반응은 자료 분석 기준일인 2021년 12월 3일 기준으로 유지됨
- 두 번째 주요 이차 평가변수인 제24주 MFSAF TSS의 베이스라인 대비 변화는 DAN에 비해 MMB에서 유의하게 더 컸음(p = 0.0014).
- 제24주 MFSAF 개별 항목 점수의 베이스라인 대비 개선은 DAN보다 MMB에서 더 컸음
- 빈혈: 제24주 TI 비율의 두 번째 일차 평가변수에 대한 MMB와 DAN의 우월성 검정 비율차이는 9.80%(p=0.1265)였으나, 임상적인 의미는 있었음. 통계적으로 유의미한 비열등성이 충족되었으며, 단측 p-값은 0.0116임.
- 무작위배정 치료 기간 동안 수혈받은 RBC 단위가 0인 시험대상자 비율의 네 번째 주요 이차 평가변수는 DAN에 비해 MMB에서 유의하게 더 컸으며, p-값은 0.0012
- 제24주 누적 수혈 위험은 DAN에 비해 MMB에서 더 낮았음
- 수혈 필요성은 DAN에 비해 MMB에서 더 낮았고 Hgb 반응은 더 높았음
- 수혈 부담 평가변수 결과는 DAN보다 MMB에 대한 빈혈 유의성이 더 컸음
- 비장비대증: 베이스라인 대비 비장 용적 감소  $\geq 25\%$ (첫 번째 주요 이차 평가변수, p < 0.0001) 및 베이스라인 대비 비장 용적 감소  $\geq 35\%$  감소(세 번째 주요 이차 평가변수, p = 0.00060011)에 근거한 제24주 SRR의 경우 DAN에 비해 MMB의 통계적으로 유의미한 우월성 비장 유의성이 입증되었다
- 생존: OS 및 LFS에 대한 이차 및 탐색적 분석은 MMB가 유리한 경향을 보임
- SIMPLIFY-1 결과는 비장 비대증 개선에 대한 MMB의 유효성을 입증하고 수혈 부담 없이 질병의 증상을 개선하고 빈혈을 관리할 수 있는 잠재력이 있음을 확인함.
- 비장비대증: 비열등성 일차 유효성 충족, p=0.014
- 증상: RUX 대비 비열등성 입증하지 못하였음.
- 빈혈: 모든 수혈 부담 평가변수 개선은 MMB에서 더 컸음.
- 베이스라인 Hb 및 혈소판 수에 대한 차별적 유의성
- 베이스라인 Hgb가 <12 또는 <10g/dL인 시험대상자에서 MMB 치료는 RUX에 비해 제24주 상당히 더 높은 TI 비율, 유사한 SRR 및 더 낮은 TSS 반응률을 보임. 빈혈이 없는 시험대상자에 비해 빈혈이 있는 시험대상자에서 RUX에 대한 TSS 유의성은 보통이었고, 결과는 빈혈이 있고 JAK 억제제 무경험인 MF 시험대상자에서 RUX에 비해 MMB가 가지는 차별화된 유의성을 보임.

- 베이스라인 혈소판 수가 낮은( $\leq 150 \times 10^9/L$ ) 시험대상자에서 MMB는 RUX에 비해 제24주 TI 비율 및 SRR가 높았고, 제24주 TSS 반응률은 더 낮았음. RUX의 TSS 유의성은 베이스라인 혈소판 수가  $>300 \times 10^9/L$ 인 시험대상자에 비해 베이스라인 혈소판 수가 낮은 시험대상자에서는 미미했음. 따라서 혈소판 수가 낮은(즉, 혈소판 수  $<150 \times 10^9/L$ ) JAK 억제제 무경험 MF 시험대상자에서는 MMB가 차별화된 유의성을 가질 수 있음.

#### 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 전체 시험 및 치료에서 대부분의 시험대상자는  $\geq 65$ 세였고, 상당수가  $\geq 75$ 세였으며, 대부분은 남성, 백인이었으며, 유럽에서 등록됨
- 전체 시험에서 베이스라인 특성은 중간위험 내지 고위험 예후 점수가 있고 증상, 빈혈, 비장 비대증 중증도 측면에서 중복되었음. 베이스라인 시점에 TD 시험대상자의 비율은 MOMENTUM 및 SIMPLIFY-2에서 높았고(대략 절반) SIMPLIFY-1에서는 약 3분의 2가 TI였음.
- 등록된 MF 시험 모집단은 대부분 베이스라인 시점에 중증도 내지 중증 빈혈이 있었음(Hgb  $<10g/dL$  및  $<8g/dL$ )(MOMENTUM, SIMPLIFY-2). SIMPLIFY-1에서 대부분의 시험대상자는 베이스라인 Hgb가  $\geq 10g/dL$ 였지만, 대다수는 Hgb  $<12g/dL$ 로 최소한 경증 빈혈이 있었음.
- 기저질환 및 사전 JAK 억제제 치료로 인해 혈소판 감소증도 베이스라인 시점에 유병률이 매우 높은 것으로 보였으며, 베이스라인 혈소판 수치가  $<150 \times 10^9/L$ 인 시험대상자의 비율은 각 시험 내에서 치료 간에 균형을 이루었고 MOMENTUM 및 SIMPLIFY-2에서 더 높았음.
- MF 시험대상자 대상 1상 및 2상 용량 증량 시험과 제형간 비교 PK 시험은 3상 임상 개발 프로그램에 사용하도록 선정된 200mg 정제와 300mg 캡슐 간 동등한 노출량을 입증함.
- 시작 일일 용량 200mg MMB 정제는 내약성이 양호하였고, 용량강도는 전반적으로 높았음(200mg 시작 용량의  $\geq 88.0\%$ ).
- COVID-19 위해성 증가를 제외하고, MOMENTUM에서 전반적인 안전성 프로파일은 **DAN보다 MMB에 유리하였음**. MMB 투여군은 중대한 이상사례,  $\geq 3$ 등급 이상사례, 시험약 중단을 초래한 이상사례를 경험한 비율이 더 낮았음.
- SIMPLIFY-1에서 MMB의 전반적인 안전성 프로파일은 **전반적으로 RUX와 유사함**. MMB 치료는 혈액학적 이상사례인 혈소판 감소증 및 빈혈의 현저히 더 낮은 비율과 관련이 있었음. 설사 및 두통과 같이 가장 흔히 보고된 비혈액학적 이상사례의 경우에는 발생률이 유사함.
- MMB 투여군에서 더 열악한 베이스라인 혈액학 매개변수에도 불구하고 통합군에서 안전성 프로파일은 **RUX에 비해 MMB에 더 유리하였음**. 치료 간 직접 비교가 복잡했으나, 시험대상자의  $>15\%$  차이가 있는 이상사례인 오심은 MMB에서  $\geq 5\%$  더 높았으며, 시험별 분석 및 통합 분석에서 모두 혈소판 감소증 및 빈혈은 MMB보다 RUX가  $\geq 5\%$  더 높았음.
- 일부 안전성 변수에서 SIMPLIFY-2에서 MMB의 전반적인 안전성 프로파일은 BAT보다 덜 유리했으며, 이는 BAT에서 RUX는 더 낮은 용량으로 투여되며, 다른 BAT로 변경이 허용된 점이 영향을 주었을 것으로 사료됨.
- RT 동안 나타난 치료 관련 빈혈은 SIMPLIFY-1에서 RUX에서 비율이 MMB 보다 3.5배 높았으며 혈소판 감소증도 훨씬 더 높았음 치료 관련 혈액학적 독성 비율은 통합 분석에서 MMB보다 RUX가 더 높았고 DAN보다 MMB가 더 높았으며, 중성구 감소증은 치료 간에 유사했음.
- 통합 MMB 전체군에서는 설사(26.8%), 혈소판 감소증(23.4%), 빈혈(23.0%), 오심(19.4%), 피로(17.5%), 기침(17.4%), 현기증(15.4%)이 가장 많이 보고된 이상사례(시험대상자의  $\geq 15\%$ )였으며 모두 대부분 중증도가 1등급 또는 2등급이었다. 단, 혈소판 감소증과 빈혈은 대부분  $\geq 3$ 등급이었다.
- 중대한 혈소판 감소증(1건은 MMB와 유관함) 사례가 있는 시험대상자 7명 중 2명은 중대한 출혈 사례(MMB와 무관함)가 동반됨. 혈소판 감소증이 새로 발병하거나 악화된 시험대상자에서는 다른 중대한

출혈 사례가 없었으므로, MMB는 MF 및 혈소판 감소증 환자에게 안전하게 투여할 수 있음.

- 임상적으로 중요하며 사전 지정된 대다수의 이상사례 범주는 시간이 경과함에 따라 발생률이 감소했으며 감염, 악성 종양, 기회감염, AML/전환, **비흑색종 피부암, MACE**, 혈소판 감소증, 중성구 감소증, 빈혈, 말초신경병증, **혈전색전증, 출혈**을 포함한 모든 범주는 289주+의 치료 기간 내내 노출 보정 후 감소했으므로, MMB는 누적 독성을 유발하지 않으며 장기간 치료가 가능함. 특히 말초신경병증은 대부분 중증도가 경증/중등도였고, 임상적으로 관리가 가능했으며, 지속적인 MMB 노출로 악화되지 않았고, 중단을 거의 초래하지 않았음.
- **MMB 프로그램에서 사망 원인은 주로 AML/전환을 포함한 MF 진행이거나, 감염 및 혈전색전 사례를 포함하여 MF 환자에서 규명된 주요 사망 원인과 일치했음**
- 더 낮은 예후 위험, 더 높은 Hb 수치(중증도가 더 낮은 빈혈), SIMPLIFY-1 및 SIMPLIFY-2에서 더 높은 TI 상태, SIMPLIFY-1에서 더 높은 혈소판 수치를 포함하여 더 유리한 베이스라인 요인으로 인해 치료 결과가 좋을수록 통합 RUX 투여군의 베이스라인 특성이 더 유리했지만 통합 3상 시험에서 특성이 규명된 MMB의 안전성 프로파일은 이전 시험과 일치했고, RUX와 전반적으로 유사했으며, DAN과 비교하여 유리했음.
- 통합 MMB 전체군의 경우, JAK 억제제 무경험 시험대상자(411명) 및 이전에 JAK 억제제를 투여받은 시험대상자(314명) 하위군은 모든/약물관련 이상사례, 모든/약물 관련 3등급 또는 4등급 이상사례, 모든/약물 관련 중대한 이상사례, 모든 치명적인 이상사례, 시험약 조절을 초래한 모든 이상사례, 시험약 중단을 초래한 모든 이상사례를 포함한 각 중대한 이상사례 범주 내 시험대상자의 비율이 유사했으므로, JAK 억제제 무경험 시험대상자와 이전에 JAK 억제제를 투여받은 자로서 노출 기간이 최대 약 7.5년인 환자는 전체 치료로 안전성 프로파일이 동등했음.
- 팬데믹 중에 등록된 치명적인 증례(모두 백신 미접종 시험대상자)를 포함하여 MOMENTUM에서 COVID-19 사례의 위해성이 증가한 것으로 보고됨

### 6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

#### • 개요

##### ① 질환의 특성

골수섬유화증(MF)은 골수 내 조혈모세포의 클론 증식에 의해 유발되는 드문 만성 진행성 질환으로, 골수 과다증식, 비정상적인 사이토카인 발현, 골수섬유증 등 시간에 따라 특유의 임상적 특징(예: 골수의 조혈, 체질적 증상, 악액질, 백혈병 진행 및 생존기간 단축)을 나타냄. 주요 임상 특징에는 체질적 증상, 빈혈, 비장비대가 포함되며, 복통, 조기 포만감 등 관련증상을 유발할 수 있음.

유럽의 경우, PMF의 추정 연간 유병률은 10000명당 약 0.3, PV/ET 후 MF는 약 0.15 미만으로 알려짐 MF 진단시 연령 중앙값은 67세, 성별에 따른 차이는 없음

전체 MF 환자의 생존 중앙값은 약 6년이며, 중간위험-2군 또는 고위험 질환이 있는 PMF 환자에서 상당히 악화됨(각각 4년 및 1.5~2.25년)

빈혈 및 수혈 요구는 MF에서 생존에 대한 중요한 부정적 예후인자로, MF에서 빈혈의 병인은 **다인적이며**, 골수섬유증, 골수 미세환경에 대한 염증의 집적적 영향, 비장 격리를 수반하는 비장비대, RUX와 같은 JAK억제제의 치료효과, **헵시딘 상승으로 인한 간접 효과**, 기타 원인이 기여함.

모든 등급의 빈혈이 PMF 환자의 생존 단축과 관련이 있었고, 헵시딘 수치 상승도 PMF 환자의 불량한 생존과 상관관계가 있었음.

RBC 수혈은 급성 및 만성 합병증(예 감염, 체액 과부하, 주입반응, 철 과부하) 위험, 삶의 질 감소, 생존 감소와 관련이 있으며, 환자 및 가족, 의료시스템에 상당한 부담을 줌.

치료결정과 환자의 생존위험을 예측하기 위한 예후모델(IPSS, DIPSS 및 DIPSS-plus)이 개발되어 있으며, 빈혈(Hb < 10g/dL) 여부가 위험인자로 포함되어있음. DIPSS-plus 모델에는 TD가 추가적인 위험인

## 자료 포함됨

- 추가적으로 백혈구수  $<25 \times 10^9/L$ , 말초혈액(PB) 폭발수준  $\geq 1\%$  등이 있음

## ● 현재의 치료 옵션

MF 치료는 각 환자의 연령, 동반이환, 증상 프로파일, 예후 위험 카테고리, 수행능력 상태, 치료 선호도, 기타 요인을 고려하는 개별화된 접근법이 필요함

- 동종 HSCT가 유일한 MF에 대한 근치적 요법임. 다만, 특히 고령의 환자에서 높은 이환율 및 사망률과 연관이 있으므로 일반적으로 적절한 공여자가 있고, 유의한 동반이환이 없고, 수행능력 상태가 양호한 70세 미만의 환자에만 기회가 국한됨
- 동종 HSCT가 적합하지 않은 환자에 대한 현행 표준치료에는 승인된 JAK억제제 사용 치료가 포함됨. 룩소리티닙, 페드라티닙이 PMF, PV/ET 후 MF에 허가된 의약품이며, 다른 치료옵션으로는 히드록시카바마이드(히드록시우레아), 비장비대에 대한 지지치료로 비장절제술, 비장 방사선조사, 부분적 비장동맥 색전술이 있고, 빈혈 관련 지지요법에는 안드로젠(테스토스테론, 다나졸) 코르티코스테로이드(프레드니손), 면역조절제(레날리도마이드), 적혈구생성 자극제, RBC 수혈이 포함됨.
- MF 및 빈혈이 있는 환자에서 높은 의학적 요구: 룩소리티닙 및 페드라티닙은 혈구감소증(혈소판감소증, 빈혈, 호중구감소증)을 유발하거나 악화시켜 용량 조절, 투여 일시중지 또는 중단이 필요할 수 있고, 필요한 용량 강도를 저하시킬 수 있음. 룩소리티닙은 빈혈 및 TD환자에서 공식적으로 금기는 아니지만, 빈혈은 룩소리티닙의 흔한 중단 사유임. RUX 중단 후에는 생존이 짧고, 증상성 빈혈 또는 TD가 있는 일부 환자는 빈혈 악화 또는 수혈 요구 위험으로 인해 JAK 억제제 치료를 아예 시작하지 않음. 따라서 MF 환자에서 MF 관련 증상, 비장비대, 생존의 임상적 의미개선을 제공하는 것 외에도 빈혈을 관리할 수 있는 효과적인 치료옵션이 필요함.

## ● 유의성

- 핵심 제3상 시험 MOMENTUM 및 SIMPLIFY-1은 잘 설계된 무작위배정, 이중 눈가림, 활성 대조 시험이었으며, MF 환자에서 MMB의 임상적 이익을 입증하고 결과의 신뢰성이 확신을 제공하기 위해 시험모집단, 시험기관 수, 지역, 적절한 표본 크기, 통계적 검정력, 유효성 평가변수가 신중히 선택되었음.
- 시험 평가변수는 국외 규제기관의 권고사항, 이미 허가된 제품에 대한 선행 핵심 MF 임상시험의 규제적 선례, MF에 대한 예후적 중요성/임상적 관련성에 기반하여 MF의 주요 특징(MF 관련 증상, 빈혈, 비장비대)을 개선하는 MMB의 치료적 가능성을 평가하도록 선택함.
- 무작위배정, 공개, BAT 대조 제3상 시험 SIMPLIFY-2 및 제2상 중개 생물학 시험 GS-US-352-1672은 이익의 보조 증거를 제공함.
- **MOMENTUM**은 모든 사전에 명시된 일차 및 주요 이차 유효성 평가변수를 충족했고 **MF 관련 증상, 빈혈, 비장비대에 대해 통계적 유의성이 있었으며**, 이는 다른 이차 및 관련 평가변수의 개선뿐 아니라 OS 및 LFS로 뒷받침됨. 종합적으로, 이러한 결과는 다른 치료 옵션이 제한적인 승인된 JAK 억제제로 이전에 치료받은 고령의 증상성 빈혈(베이스라인 Hgb  $< 10$  g/dL) MF 모집단에서 활성 대조약 DAN 대비 MMB의 우월한 임상적 이익을 입증했음.
- **제24주 MFSAF TSS 반응률(첫 번째 일차 평가변수): 24.6% MMB 대 9.2% DAN, 우월성 비율 차이 15.67%(95% CI: 5.54, 25.81),  $p = 0.0095$ .**
  - 제24주 MFSAF TSS 반응은 자료 마감일 기준으로 40주 동안 유지되었다.
- **제24주 TI 비율(두 번째 일차 평가변수): 30.0% MMB 대 20.0% DAN; 우월성 비율 차이 9.80%(95% CI: 2.03, 21.62),  $p = 0.1265$ ; 비열등성 비율 차이( $p[MMB] - 0.8 \times p[DAN]$ 로 정의) 13.58%(95% CI: 1.86, 25.30), 단측  $p = 0.0116$ .**
  - 우월성에 대한 검정이 유의하지 않았지만, 95% CI 하한이 2.03%로, 거의 0을 배제했고 우월성 비율 차이가 임상적으로 의미 있었다.
  - TI 비율은 베이스라인부터 제24주까지 MMB에서 16.9% 증가했고 DAN에서 4.6% 증가했으며,

12.3%는 임상적으로 의미 있는 차이였다.

- 제24주 TI 지속 시간 중앙값은 두 투여군 모두에서 달성되지 않았으며, 자료 마감일 기준으로 제24주 TI 소실이 MMB 투여군 반응자의 10.3% 및 DAN 투여군 반응자의 23.1%에서 발생했다.
- 제24주 SRR(비장 용적의 베이스라인 대비  $\geq 25\%$  감소)(첫 번째 주요 이차 평가변수): 39.2% MMB 대 6.2% DAN, 우월성 비율 차이 33.05%(95% CI: 22.59, 43.51),  $p < 0.0001$ .
- 제24주에 MFSAF TSS의 베이스라인 대비 변화(두 번째 주요 이차 평가변수): 제24주에 MMRM에 의한 LS 평균 변화, 9.36 MMB 대 3.13 DAN, LS 평균 차이 6.22(95% CI: 10.0, 2.43),  $p = 0.0014$ .
- 제24주 SRR(비장 용적의 베이스라인 대비  $\geq 35\%$  감소)(세 번째 주요 이차 평가변수): 22.3% MMB 대 3.1% DAN, 우월성 비율 차이 18.18%(95% CI: 9.77, 26.59),  $p = 0.0011$ .
- 무작위배정 투여 기간 중에 수혈받은 RBC 또는 전혈 단위 수가 0인 비율(네 번째 주요 이차 평가변수): 35.4% MMB 대 16.9% DAN, 우월성 비율 차이 17.20%(95% CI: 7.99, 26.40),  $p = 0.0012$ .
- 다른 이차 수혈 부담 평가변수에서 수혈 요구 감소 및 Hgb 수치 증가를 통해 DAN 대비 MMB의 빈혈 이익을 입증함.
- MMB 투여는 제24주 및 제48주에 의미 있는 생존율과 관련이 있었으며, MF 시험대상자에서 OS 및 LFS에 유리하였음.
- 연령, 성별, 인종, 베이스라인 TI, 베이스라인 Hgb 수치, 베이스라인 혈소판 수에 따른 유효성 하위군 분석에서 MMB 투여 효과는 충분한 수의 시험대상자가 있는 각 하위군 내에서 일관되었고, DAN 대비 MMB의 이점은 베이스라인 시 중증 빈혈 또는 혈소판감소증이 있었던 시험대상자의 경우를 포함하여 유효성 하위군 분석에서 유지됨.
- SIMPLIFY-1은 사전에 명시된 일차 평가변수 제24주 SRR에서 RUX 대비 MMB의 우월성을 달성했음. 첫 번째 이차 평가변수 제24주 TSS 반응률에 대해서는 비열등성이 달성되지 않았음. 이 평가변수의 평가는 조기 중단 불균형에 의해 복잡해졌는데, 이는 MMB 투여군에서 과도한 낮은 등급의 이상반응 및 특정 시험 설계 특징에 주로 기인한 것으로 판단함. 그러나 MMB 투여 시 TSS 반응률은 제3상 시험 전반에서 일치했으며 추가 분석은 TSS 및 개별 항목 점수의 베이스라인 대비 변화가 RUX와 유사함을 나타냄. 이후의 이차 평가변수는 RUX 대비 MMB에서 높은 TI 비율 및 낮은 TD 비율 및 RBC 수혈 비율을 입증했으며, 이는 MMB에서 빈혈 이익이 더 큼을 시사함. 종합적으로, 결과는 비장비대 개선에 있어 MMB의 유효성을 입증하며 MMB가 JAK 억제제 미경험 MF 환자에서 수혈 부담에 추가로 기여하지 않으면서 증상을 개선하고 빈혈을 관리할 잠재성이 있었음.
- 제24주 SRR(비장 용적의 베이스라인 대비  $\geq 35\%$  감소)(일차 평가변수): 26.5% MMB 대 29.5% RUX, 비열등성 비율 차이 9%(95% CI: 2, 16),  $p = 0.014$ .
  - 베이스라인 시 빈혈이 있었던 시험대상자에서 제24주 SRR은 투여군 간에 유사했으며, 이는 전체 ITT 결과와 일치함
  - 베이스라인 시 혈소판 수가 낮았던(예:  $\leq 200$  또는  $\leq 150 \times 10^9/L$ ) 시험대상자에서, 전체 ITT 결과와 비교하여 비장 반응은 MMB 투여 시 유지되었으나 RUX 투여 시 감소했으며, 이는 베이스라인 혈소판 수로 인해 감소된 RUX 용량 사용이 필요했던 RUX 투여 시험대상자에서 비장 반응이 저하됨을 시사함.
  - 비장 반응은 MMB 연장 투여 시 시간에 따라 유지됨.
- 제24주 TSS 반응률(계층적 검정에서 첫 번째 이차 평가변수): 28.4% MMB 대 42.2% RUX, 비열등성 비율 차이 0(95% CI: 8, 8),  $p = 0.98$ .
  - 베이스라인 TSS에 따른 무작위배정 층화를 하지 않은 것과 증상 부담이 낮은 시험대상자를 포함한 것을 비롯하여 특정 시험 설계 특징이 TSS 반응 평가에 의도치 않은 영향을 미쳤으며, 사전에 명시된 비열등성 기준은 위약 대조 제3상 RUX 시험 COMFORT-1에서 엄격하게 도출되지 않았음.
  - 베이스라인 시 빈혈이 있었던 시험대상자에서, 제24주 TSS 반응률에 있어 치료 효과 차이(MMB 대 RUX)가 RUX에 유리했으나, 반응률 차이는 ITT 모집단에서의 차이에 비해 수치상 작았음

- 베이스라인 시 혈소판 수가 낮았던(예:  $\leq 200$  또는  $\leq 150 \times 10^9/L$ ) 시험대상자에서, 전체 ITT 결과와 비교하여 비장 반응은 MMB 투여 시 유지되었으나 RUX 투여 시 감소했으며, 이로 인해 혈소판 수가 낮은 하위군에서 치료 효과 차이가 작아졌음.
- 탐색적 MMRM 분석에서, 비록 TSS의 베이스라인 대비 LS 평균 변화가 수치상 RUX에 유리했지만, 평가한 모든 시점에서 치료 차이가 70점 척도에서 1.24 이하였으며, 이는 RUX와 비교해 MMB가 유사한 베이스라인 대비 TSS 변화를 나타낸 것을 나타냄. 개별 증상 항목 점수도 일관되게 베이스라인 대비 개선 정도가 투여군 간에 유사함.
- 제24주 TI 비율(이차 평가변수): 66.5% MMB 대 49.3% RUX, 비율 차이 18%(95% CI: 9, 26),  $p < 0.001$ .
  - 베이스라인 시 빈혈이 있었던 시험대상자에서, 제24주에 TI 비율은 RUX 대비 MMB에서 상당히 높았고, 치료 효과 차이(MMB 대 RUX)는 베이스라인 시 경증 빈혈(Hgb 10~<12 g/dL)이 있었던 시험대상자에서 가장 컸음(30.1%).
  - 베이스라인 시 혈소판 수가 낮았던(예:  $\leq 200$  또는  $\leq 150 \times 10^9/L$ ) 시험대상자에서, 제24주 TI 비율은 RUX 대비 MMB에서 상당히 높았으며, 이는 ITT 결과와 일치했다.
  - 언제든지(즉, 제24주까지 발생한 12주 툴링 TI 반응의 첫 번째 발생일부터 시험 중 언제든지 TI 소실의 가장 이른 발생일까지) TI 지속 시간 중앙값은 이전 MMB 투여군에서 35.4개월 및 이전 RUX 투여군에서 35.2개월의 추적관찰 중앙값 이후 두 투여군 모두에서 달성되지 않았음
- 제24주 TD 비율(이차 평가변수): 30.2% MMB 대 40.1% RUX, 비율 차이 -10%(95% CI: 19, 2),  $p = 0.019$ .
- 이중 눈가림 투여 기간 중에 RBC 수혈 비율(이차 평가변수): 중앙값 0단위/개월 MMB 대 중앙값 0.4단위/개월 RUX, 수혈 비율 비 0.28(95% CI: 0.19, 0.43),  $p < 0.001$ .
- OS 지속 시간은 이전의 무작위배정 MMB 및 RUX 투여군 간에 유사했으며, 이는 무작위배정 투여 기간 동안 MMB 또는 RUX 투여와 관계없이 이전에 JAK 억제제 미경험 MF 시험대상자에서 생존이 유사하였음
  - JAK 억제제 미경험 환자의 장기 생존에 대한 독립적 후향적 분석에서, RUX에 비해 MMB에서 치료 중 생존이 우월한 것으로 제시되었으며(중앙값, 25 대 10개월), 중단율은 3년 시점에 68% 대 88%였고 5년 시점에 84% 대 97%( $p < 0.001$ )(Tefferi, 2022).
- 연령, 성별, 인종, 베이스라인 TI, 베이스라인 Hgb 수치, 베이스라인 혈소판 수에 따른 유효성 하위군 분석에서 MMB 투여 효과는 충분한 수의 시험대상자가 있는 각 하위군 내에서 일관됨
  - RUX 투여군에서, 전체 ITT 결과와 비교하여 낮은 베이스라인 Hgb는 제24주 TI 비율 감소와 관련이 있었고 낮은 베이스라인 혈소판 수는 제24주 TSS 반응을 및 SRR 감소와 관련됨
  - 이러한 결과는 빈혈 및/또는 혈소판감소증이 있는 JAK 억제제 미경험 MF 환자에서 RUX와 비교하여 MMB의 차별화된 이익을 시사함
- **SIMPLIFY-2(보조)는 일차 평가변수인 제24주 SRR에서 BAT 대비 MMB의 우월성을 달성하지 못했으며, 이는 이전 JAK 억제제 치료 휴약 금지를 비롯해 교란을 준 시험 설계 특징 때문이었음.** 이 평가변수에 대한 우월성을 달성하지 못했음에도 불구하고, MMB에서 비장 조절이 유지되는 경우가 많았고 BAT 대비 MMB에서 **증상 개선 및 TI가 컸으며(명목적 유의성)**, 이는 중간에 휴약기 없이 RUX에서 MMB로 전환한 환자를 포함하여 이전의 JAK 억제제 치료에 혈액학적 독성의 합병증이 있었던 MF 환자에서 치료적 이익을 제공할 MMB의 잠재성을 시사함
- 베이스라인 시 빈혈이 있었거나 베이스라인 혈소판 수가  $\leq 200 \times 10^9/L$  이하였던 시험대상자에서, 충분한 수의 시험대상자가 있는 하위군 내에서 **제24주 SRR은 투여군 간에 유사했고 제24주 TSS 반응을 및 제24주 TI 비율에 있어 치료 차이가 MMB에 유리했으며, 이는 전체 ITT 결과와 일치했음**
- MMB 투여 효과는 보조 시험 SIMPLIFY-2를 포함한 제3상 시험 전반에서 일관됨.
  - 제24주 TSS 반응률은 MOMENTUM에서 24.6%, SIMPLIFY 1에서 28.4%, SIMPLIFY 2에서 26.2%
  - 제24주 TI 비율은 대조약 대비 MMB에서 일관되게 높았음
  - MMB에 대해 제24주 SRR은 MOMENTUM(22.3%) 및 SIMPLIFY 1(26.5%)에서 일치했음. MOMENTUM에

서 MMB 투여 시 비장 이익이 입증된 것은 SIMPLIFY-2에서 스크리닝 시 RUX를 투여 중이었던 시험대상자에 대해 무작위배정 전에 MF 치료 휴약을 금지한 것이 시험 설계를 교란시켰고 비장 용적의 추가  $\geq 35\%$  감소를 입증하지 못하는 결과를 초래했다는 가설이 확인됨

- 제2상 시험 GS-US-352-1672의 결과에서도 베이스라인 시 주로 JAK 억제제 미경험자였던 TD MF 시험대상자에서 증상, 빈혈, 비장비대에 대한 임상적 활성을 입증함. 임상시험의 생체표지자 분석과 비임상시험의 간에서 ACVR1 매개 헤파틴 발현 억제 결과는 MMB에 의한 빈혈 개선의 작용기전을 뒷받침함.

#### ● 위해성

- 장기투여를 포함하여 총 보정노출은 1260.93인년
- 연구된 환자는 SIMPLIFY-1(MMB 대 RUX)에서 이전에 JAK 억제제 치료를 받지 않은 환자, SIMPLIFY-2(MMB 대 BAT)에서 이전에 RUX 치료를 받은 환자, 가장 진행된 질병을 가진 환자를 포함한 MOMENTUM(MMB 대 DAN)에서 승인된 JAK 억제제(RUX 또는 페드라티닙)로 이전에 치료받은 환자를 포함하여 이 드물고 이질적인 질병의 초기부터 후기까지 연속적인 MF 경험을 대표함
- MMB 투여 시 안전성 결과는 SIMPLIFY-1에서 Hgb 10~12mg/dL, SIMPLIFY-2에서 <10g/dL, MOMENTUM에서 <8g/dL이고 흔히 경증 이상의 혈소판감소증(혈소판 수  $\leq 150 \times 10^9/L$ )이 있는 시험대상자 하위군을 포함하여 베이스라인 시 경증, 중등증, 중증 빈혈을 포괄하는 등록된 MF 시험 모집단 전반에서 일치함
- 시작 일일 용량 200 mg MMB의 평균 상대 용량 강도는 무작위배정, 공개, 전체 투여 기간 동안 높은 수준으로 유지되어(200 mg 시작 용량의  $\geq 88.0\%$  및  $> 90\%$  상대 용량 강도) 효과적인 치료적 약물 노출을 유지했음. MMB 투여를 중단할 때 증상 반응을 예방하기 위한 용량 점감은 필요하지 않음.

전체 시험 및 전체 투여에 걸쳐, 가장 흔히 보고된 이상반응은 기저 질환과 일치했으며, 여기에는 혈소판감소증, 설사, 무력증/피로, 빈혈, 복통, 호흡곤란, 소양증, 발열이 포함되었다.

#### <MMB에 대해 가장 많이 보고된 이상반응>

- $\geq 15\%$  시험대상자에서 발생한 이상반응은 통합 MMB 무작위배정 투여 중에 설사(22.8%), 혈소판감소증(19.4%), 오심(16.7%), 공개 투여 중에 빈혈(20.7%), 설사(19.9%), 혈소판감소증(17.5%), 전체적으로는 설사(26.8%), 혈소판감소증(23.4%), 빈혈(23.0%), 오심(19.4%), 피로(17.5%), 기침(17.4%), 어지러움(15.4%)
- 치료관련 AE는 혈소판감소증(15.4%), 설사(11.8%), 오심(10.9%)이었고, 설사 및 오심은 대부분 1 또는 2등급이었고 시험약 중단사유는 아님

#### <혈액학적 이상반응 혈소판감소증 및 빈혈>

- MMB의 경우 **혈소판감소증** 이상반응(19.4% MMB, 26.3% RUX, 10.8% DAN)이 가장 많이 보고된 투여 관련(15.4%, 22.5%, 4.6%),  $\geq 3$ 등급(10.7%, 5.0%, 7.7%), 투여 관련  $\geq 3$ 등급(8.3%, 4.6%, 4.6%) 사건이었음. MMB 및 RUX 모두에 대해, 혈소판감소증이 가장 많이 보고된 투여 일시중지 또는 조절을 초래한 이상반응(6.9% MMB, 21.4% RUX, 3.1% DAN) 및 시험약 중단을 초래한 이상반응(2.2%, 1.5%, 0)이었음. 혈소판감소증 중대한 이상반응은 투여 전반에서 적었고(0.7% MMB, 1.1% RUX, 0 DAN) 치명적인 사건이 없었음
  - 혈소판감소증은 투여 시작 전에 혈소판 수가 낮았던 환자에서 중증이 될 가능성이 더 높음. MOMENTUM 시험 모집단(RUX 대조 없음)의 평균 베이스라인 혈소판 수는 SIMPLIFY-1에 비해 훨씬 낮았으나( $145$  대  $301.2 \times 10^9/L$ ) MMB에 대한 혈액학적 이상반응 프로파일은 시험 전반에서 일치함.
  - 기저 MF로 인한 저세포성 골수 또는 진행성 골수 섬유증으로 인해 혈소판 수가 추가로 감소할 수 있으며, 일부 환자에서는 MMB가 혈소판감소증 악화에 기여할 수 있음
  - 시험 전반에서 MMB 투여 중 혈소판 수는 시간에 따라 비교적 안정적으로 유지됨
- RUX의 경우 빈혈 이상반응(13.8% MMB, 34.4% RUX, 15.4% DAN)이 가장 많이 보고된 투여 관련(6.5%, 26.3%, 1.5%),  $\geq 3$ 등급(8.3%, 21.8%, 10.8%), 중대한(2.9%, 3.1%, 4.6%) 이상반응이었으며, 이는 RUX가 MF 환자에서 빈혈을 악화시킨다는 증거임

### <임상적으로 중요한 이상반응>

- 감염, 악성종양, 기회 감염, AML/전환, MACE, **혈소판감소증**, 호중구 감소증, 빈혈, 말초 신경병증, 혈전색전증, 출혈 범주는 0~24주(725명)부터 289+주(64명)까지 24주 또는 48주 간격으로 분석했을 때 시간에 따라 발생률이 감소함. 비흑색종 피부암은 비교적 일정하게 유지되었지만 제289+주에 증가함
- 노출 보정 후, 비흑색종 피부암을 제외하고 모든 범주에 대해 사건 발생률은 무작위배정 투여부터 공개 투여까지 상당히 감소했으며, 이는 장기 투여의 독성에 대한 증거가 없음
- AML/백혈병 전환 발생률은 MF 환자에서 예상되는 비율과 일관되게 0~24주에 1.7%에서 289+주에 0으로 감소
- 초기 MMB 임상시험에서 말초 신경병증 발생률이 높게 보고되었지만 통합 제3상 자료에서는 더 낮았으며(< 10%) 가장 많이 보고된 사건은 말초 감각 신경병증이었음. 대부분의 이상반응은 경증 또는 중등증의 중증도였고, 임상적으로 관리 가능했으며, 누적되지 않았고, 중단을 거의 초래하지 않았음.

### <전체 안전성 프로파일>

- SIMPLIFY-1의 JAK 억제제 미경험 모집단에서 MMB의 전체 안전성 프로파일은 RUX와 대체로 비슷했으며, **혈액학적 이상반응 혈소판감소증 및 빈혈에서 주목할 만한 차이가 있었음**. 설사 및 두통 등 다른 흔히 보고된 비혈액학적 이상반응에 대한 발생률은 유사했음.
- MOMENTUM에서 전체 안전성 프로파일은 DAN 대비 MMB에 유리했으나, COVID-19 위험 증가는 예외였음. MMB 투여군에서 중대한 이상반응, ≥ 3등급 이상반응, 시험약 중단을 초래한 이상반응을 경험한 비율이 더 낮았음.
- 일부 안전성 매개변수에 근거할 때 MMB의 전체 안전성 프로파일은 BAT에 비해 덜 유리했는데, 이는 BAT에 RUX가 88.5% 포함되었고 무작위배정 전에 이미 RUX를 투여 중이었고 이에 따라 RUX의 유해 영향을 이미 경험했거나 이를 내약하고 있었던 많은 환자에서 BAT로서 더 낮고 내약성이 있는 용량으로 주로 투여되었기 때문일 가능성이 높았음. 또한 치료하지 않는 옵션을 포함하여 재량에 따른 BAT 변경이 BAT에 허용되었지만 MMB에 허용되지 않았고, 이상반응이 보고될 가능성이 더 낮았음.
- 점감 없이 RUX에서 MMB 투여로 즉각적 전환은 안전한 것으로 보이며, 약물이상반응은 관리 가능함
- 약 7.5년까지 MMB에 대한 전체 투여 기간을 고려할 때, JAK 억제제 미경험 환자 및 JAK 억제제 이전 치료 환자에서 MMB 안전성 프로파일이 동등함
- 사망률은 대조군 대비 증가하지 않았고, 혈소판 감소증, 호중구 감소증의 위해성 프로파일이 더 negative한 경향이 확인되며, 간독성에 대해서도 B형 간염 재활성화를 포함하여 DILI 2건(Hy 법칙 충족한 1건 포함) 발생하였음.

### <기타 잠재적 위해성>

- MACE, 혈전색전증, 이차 악성종양을 비롯해 다른 JAK 억제제 치료에 대해 우려되는 유해 영향과 MMB 간의 관계는 확립되지 않았음 짧은 치료기간과 적은 사건 발생하여 확립은 어렵지만, JAK억제제에서 잘 알려져 있는 위해성이므로 신청품목의 위험을 배제할 수 없음.
- 대유행병 중에 등록을 실시한 MOMENTUM 눈가림 해제 후, 치명적 증례를 포함하여 COVID-19 사건의 불균형이 관찰됨. 장기 연장 시험 XAP에서 추가적 COVID-19 증례가 보고됨. COVID-19 이상반응을 경험한 대부분의 시험대상자는 한 가지 이상의 추가적 위험인자(예: 연령 > 65세, 당뇨병, 고혈압) 또는 기타 소인성 위험인자를 가지고 있었음. 치명적 증례는 모두 COVID-19 백신이 널리 보급되기 전에 보고됨
- 이 위험은 SARS CoV 2 백신을 통해 잠재적으로 완화되며, COVID-19 관련 사망은 DAN 대비 MMB 투여에 유리한 생존 경향으로 상회함

### <위해성 관리>

- 전혈구 계수를 MMB 투여 시작 전에 실시하고 임상적 필요에 따라 투여 중에 정기적으로 실시하여 혈소판감소증 악화를 모니터링함. MMB 투여 시 위장 유해 영향(설사 및 오심)이 흔하기 때문에 필요하면 MMB 용량을 감량하거나 투여를 일시중지할 수 있음. 그 외 위해성에 대해서는 표준 감시절차에 따라 위해성을 관리함

## • 유익성-위해성 균형에 대한 고찰

핵심 3상시험 2건(MOMENTUM 및 SIMPLIFY-1)의 결과는 보조 임상시험 2건(SIMPLIFY-2 및 GS-US-352-1672)의 결과로 뒷받침되며, MMB는 JAK 억제제 치료경험에 상관없이 PMF 또는 PV/ET 후 MF인 성인환자에 대한 MF의 3가지 주요 증상을 개선할 수 있는 유효성, 안전성, 유익성-위해성 프로파일을 가진다는 실질적인 증거를 제공함.

- MMB는 빈혈 및 혈소판 감소증이 있는 환자를 포함하여 JAK 억제제 치료경험에 상관없이 PMF 또는 PV/ET 후 MF인 성인환자에서 일관되고 의미있는 MF 관련 증상 개선, 빈혈 이익, 비장크기 감소, 유리한 생존기간을 나타냄.
- MMB의 빈혈에 대한 임상적 이익은 ACVR1억제를 통해 발생할 가능성이 높고, 다른 JAK 억제제에 비해 활성을 차별화하여 빈혈이 있는 MF 환자에 대한 높은 의학적 요구를 해결할 수 있음
- RBC 수혈이 필요한 MF 환자에서 MMB는 급성 및 만성 합병증 위험, 삶의 질 및 생존 감소, 환자와 가족 및 의료시스템에 대한 부담을 낮출 수 있음.
- MMB는 대체로 내약성이 양호하며, 높은 용량강도와 치료적 약물 노출이 시간에 따라 유지되었고, 빈혈 또는 혈소판감소증에 의해 제한되지 않았음.
- ADR 발생률은 MMB와 RUX 투여군에서 유사하였고, 통합분석에서 MMB군에 중증 빈혈이 있는 환자가 더 많았음에도 불구하고 혈액학적 사건 발생률은 RUX군에 비해 낮았음
- 안전성 위험은 환자 증상, 혈구 수 모니터링으로 감지가 가능하고, 누적되지 않으며 용량조절 및 적절한 임상관리로 최소화할 수 있을 것으로 사료됨
- 신청사는 희귀질환으로서 높은 의학적 요구의 맥락에서 효과와 안전성에 대한 증거의 강도와 질을 고려하여 MMB의 유익성-위해성 평가 결과는 양호한 것으로 판단하였음.

## 6.6. 가교자료

- 해당사항 없음(희귀의약품)

## 6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 핵심 임상시험에서 PMF, PPV-MF, PET-MF 피험자는 비교적 고루 포함되었고(3건의 임상시험이 유사함. 약 60%, 20%, 20%), 중간위험-1군, 중간위험-2군 또는 고위험군은 3건의 임상시험에서 분포비율이 상이하나 전체적으로 고루 분포된 것으로 보임. (약 1:3:2 비율)
- 빈혈을 정의하는 헤모글로빈 수치 기준이 명확하게 제시되지 않았으며, MOMENTUM과 SIMPLIFY-1의 빈혈환자 기준은 상이함. MOMENTUM의 경우는 Hb <10g/dL 환자를 선정기준으로 하였음. SIMPLIFY-1의 베이스라인 Hb 수치가 10g/dL 미만이거나 12g/dL 미만인 하위군에서 유효성 평가변수 분석 결과는 하위군간 큰 차이는 발생하지 않았으며, 전체 ITT 모집단 결과의 경향성과는 일치함.
- 희귀의약품이므로 가교자료는 면제되나, 아시아인에서 임상시험 결과는 핵심임상시험에 일부 포함되었고, 일본인에서의 노출을 비교한 1상 임상시험 결과 Cmax 및 AUC가 일본인에서 약 50% 증가하여 임상적 차이는 없을 것으로 사료됨
- 안전성·유효성 입증자료로 2건의 핵심임상시험자료가 제출되었음.
  - 시험약은 **핵심임상시험 MOMENTUM**에서 대조약(다나졸)에 비해 1차 평가변수(MF 증상점수) 및 비장 용적이  $\geq 35\%$  감소한 환자의 비율이 유의하게 개선되었음. 표준치료에 반응하지 않는 심각한 불응성 혈소판 감소증이나 용혈성 빈혈을 동반하는 일부 난치성 혈액질환에 사용할 수 있는 다나졸은 대조약으로 인정 가능함(골수증식성 신생물 관리지침 2022 개정판(한국혈액학회 진료지침) 참고). **제24주 MFSAF TSS 반응률(첫 번째 일차 평가변수)**는 MMB 24.6% 대 DAN 9.2%, **우월성 비율 차이 15.67%(95% CI: 5.54, 25.81), p = 0.0095** 이었고, **제24주 TI 비율(두 번째 일차 평가변수)**은 MMB

30.0% 대 DAN 20.0%, 비열등성 비율 차이 13.58%(95% CI: 1.86, 25.30), 단측 p = 0.0116으로 유의하였음. 또한 첫 번째 주요 이차평가변수인 25% 이상 감소한 환자를 반응자로 평가하는 24주의 SRR의 결과는 MMB 39.2% 대 DAN 6.2%, 우월성 비율 차이 33.05%(95% CI: 22.59, 43.51),  $p < 0.0001$ 로 통계적 유의성을 입증함.

- 또한 이미 동일 적응증으로 허가받은 룩소리티닙을 대조약으로 하여 실시된 치료적 확증 임상시험 (SIMPLIFY-1 시험)에서 제24주 SRR에서 RUX 대비 MMB의 비열등성을 달성하였으며, 제24주 SRR(비장 용적의 베이스라인 대비  $\geq 35\%$  감소)(일차 평가변수)은 MMB 26.5%, RUX 29.5%, 비열등성 비율 차이 9%( $p=0.014$ )가 확인됨.
- 전체적인 임상시험에서 PFS나 OS 등에서 통계적으로 유의하지는 않으나, 대체로 MMB에 유리한 경향이 확인되었고, OS 중앙값에 도달한 결과는 없었으며, 일부 시험에서는 치료전환으로 교란되었음.
- 안전성 측면에서는 전반적으로 MMB의 안전성 프로파일은 RUX와 유사하고, DAN 보다 유리하며, BAT보다는 덜 유리하였음. RT 동안 나타난 치료 관련 빈혈은 SIMPLIFY-1에서 RUX에서 비율이 MMB 보다 3.5배 높았으며 혈소판 감소증도 훨씬 더 높았음. 치료 관련 혈액학적 독성 비율은 통합 분석에서 MMB보다 RUX가 더 높았고 DAN 보다 MMB가 더 높았으며, 중성구 감소증은 치료 간에 유사했음.
- JAK 억제제에서 나타날 수 있는 심각한 이상반응에 대해서는 짧은 치료기간과 적은 사건 발생으로 관찰된 정보가 많이 없으나, 신청품목의 위험성을 배제할 수 없으므로 해당 내용에 대한 사용상의 주의사항 추가 기재하도록 함. 아울러, 관심대상 이상반응으로서 감염, 혈소판감소증, 말초신경병증, ALT/AST 상승 등이 검토되었으며, 용법용량 및 사용상의 주의사항에 관련 모니터링 지침을 포함하여 관리가 가능하도록 하였음.
- 약동학적 측면에서 MMB는 흡수는 빨랐고, 혈장 노출은 용량증가에 비례하지는 않았음( $T_{max}$  1.8~3시간, 반감기 약 5.4~7.6시간). 활성대사체 M21의 노출은 용량증가에 비례 미만이었고,  $T_{max}$  3.5~4시간, 반감기 4.9~8시간으로 MMB와 유사하였음. 중등증 내지 높은 수준의 단백결합율을 보였으며, 혈액-혈장 농도비는 1에 근접함. 겔보기 분포용적은 984 L임. MMB는 환원형 NADPH 보조인자 존재 시 간 미세소체 및 간세포 제제에서 낮은 수준 내지 중등증 수준의 대사율을 보이며 주로 CYP3A, 2C8, 2C19, 2C9, 1A2에 의해 대사됨. 겔보기 청소율은 103 L/h였고, 반감기는 전체 시험에서 4~8시간으로 전체 시험에서 유사함. 주로 담관 경로를 통해 배설되며(대변이 주요 배설경로) 신장 청소율은 미미함. M21도 유사하였음. 건강인과 MF 환자의 노출은 유사함.
- 음식물 섭취가 MMB 노출에 미치는 영향은 임상적인 의미는 없을 것으로 사료되며, 약물 상호작용 시험 결과를 반영하여 신청사항이 작성되었음. 로수바스타틴과 병용투여 시에 로수바스타틴의  $C_{max}$  3.2배, AUC 2.7배 증가가 관찰되었으며, 다른 BCRP 기질과 병용투여시에도 주의가 필요할 것으로 판단되며, 관련 문구는 DDI 항에 반영되었음.
- 경증~중증 신장애 환자와 경증~중등증 간장애 환자에서의 용량조절은 필요하지 않을 것으로 사료되나, 중등증 간장애 환자에서 MMB 노출이 증가하고, M21의 혈장노출이 감소하는 것을 고려하여 시작용량을 1일 1회 200mg에서 150mg으로 감량하도록 설정되어 인정 가능함. 다른 내인성 요인(인종, 연령, 성별, 체중 등)의 노출영향은 확인되지 않았음.
- 신청 용법용량 관련하여
  - 핵심임상시험에서는 혈소판감소 및 호중구감소, 간효소수치 증가 등 혈액학적 및 비혈액학적 이상사례 발생 시 투여중단 및 감량/재개 기준에 따라 용량조절 기준이 추가되었음.

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 승인 (2023.09.15.)
- 유럽 승인 (2024.01.25.)

8. 국내 유사제 품과의 비교 검토 및 당해 의약품 등의 특성에 관한 자료

구분	기허가품목 1	기허가품목 2	신청품목 (보완접수 후)												
제품명	자카비정(록소리티닙인산염)	인레빅캡슐(페드라티닙염산염수화물)	옴짜라정(모멜로티닙염산염일수화물)												
효능효과	<p>골수섬유화증</p> <p>중간위험군 또는 고위험군 골수섬유화증의 치료 : 일차성 골수섬유화증, 진성적혈구증가증 후 골수섬유화증, 본태성혈소판증가증 후 골수섬유화증</p> <p>이 약의 유효성은 비장 용적 감소에 근거하였다.</p> <p>진성적혈구증가증</p> <p>히드록시우레아에 내성 또는 불내성을 보이는 진성적혈구증가증의 치료</p> <p>이식편대속주질환</p> <p>이전 코르티코스테로이드 치료에 충분한 반응을 보이지 않는 만 12세 이상의 급성 또는 만성 이식편대속주질환의 치료</p>	<p>이전에 록소리티닙으로 치료를 받은 성인환자의 다음 질병과 관련된 비장비대 또는 증상의 치료</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 일차성 골수섬유증</li> <li>- 진성적혈구증가증 후 골수섬유증</li> <li>- 본태성혈소판증가증 후 골수섬유증</li> </ul> <p>이 약의 유효성을 치료확증시험에서 입증한 자료는 없다.</p>	<p>빈혈이 있는 성인의 <u>중간위험군 또는 고위험군의 골수섬유증(일차성 골수섬유증, 진성 적혈구증가증 후 골수섬유증 또는 본태성 혈소판증가증 후 골수섬유증)</u>의 치료</p>												
용법용량	<p>이 약은 항암제 투여의 경험이 있는 의사에 의해 투여가 시작되어야 한다.</p> <p>이 약은 경구로, 음식물의 섭취 여부와 관계없이 복용할 수 있다. 복용을 잊었을 경우 환자는 추가적으로 이 약을 복용해서는 안 되고 다음의 처방 용량을 복용하여야 한다.</p> <p>골수섬유화증 및 진성적혈구증가증은 유익성/위험성 비가 긍정적인 한 이 약의 투여를 지속할 수 있다. 그러나 만약 투여 6개월 이후에도 비장 크기가 감소하지 않거나 증상이 개선되지 않는 경우, 이 약의 투여는 중단되어야 한다.</p> <p>치료 후 반응을 보인 이식편대속주질환 환자는 코르티코스테로이드를 중단한 후 이 약의 용량 점감(Tapering)을 고려할 수 있다. 이 약의 용량을 2개월 마다 50%씩 감량하는 것을 권장한다. 이 약의 용량 점감 도중 또는 용량 점감 이후 이식편대속주질환의 징후 또는 증상이 재발하는 경우, 용량의 재증량을 고려해야 한다.</p>	<p>이 약의 권장 용량은 1일 1회 페드라티닙으로서 400mg이다.</p> <p>항암제 사용에 속달된 의사의 감독 하에 이 약의 치료를 시작하고 모니터링 해야 한다.</p> <p>록소리티닙 치료를 받고 있는 환자는 이 약의 치료를 시작하기 이전에 록소리티닙의 허가사항에 따라 용량을 서서히 줄여 투여를 중단해야 한다.</p> <p>이 약의 치료를 시작하기 이전과 치료기간 중 주기적으로 베이스라인 티아민(비타민 B1) 검사, 전혈구수, 간 패널, 아밀라아제/리파아제, 혈중 요소 질소 (BUN, blood urea nitrogen) 및 크레아티닌 수치를 확인해야 한다. 티아민 결핍증이 있는 환자는 티아민 수치가 정상으로 회복될 때까지 이 약의 치료를 시작해서는 안 된다. 또한 베이스라인 혈소판 수치 50 x 10<sup>9</sup>/L 미만, 절대호중구수 1.0 x 10<sup>9</sup>/L 미만인 환자들은 이 약의 치료를 시작하는 것을 권장하지 않는다.</p>	<p>이 약은 1일 1회 200mg 경구투여한다. 이 약은 식사 여부와 관계없이 복용할 수 있다. 이 약의 복용을 잊은 경우 예정된 용량을 다음 날에 복용해야 한다.</p> <p>이 약의 투여를 시작하기 전, 투여 중에 주기적으로, 그리고 임상적으로 필요한 경우 전체 혈구 수 측정 및 간 기능 검사를 실시해야 한다.</p> <p>1. 용량 조절</p> <p>혈액학적 및 비혈액학적 독성에 대해 용량 조절을 고려해야 한다(표 1). 이 약 1일 1회 100mg 용량에 내약성이 없는 경우, 이 약의 투여를 중단한다.</p> <p>표 1. 이상반응에 따른 용량 조절</p> <table border="1"> <tr> <td colspan="3">혈액학적 독성</td> </tr> <tr> <td colspan="3">혈소판감소증</td> </tr> <tr> <td>베이스라인</td> <td>혈소판</td> <td>용량 조절<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td>인 혈소</td> <td>수</td> <td></td> </tr> </table>	혈액학적 독성			혈소판감소증			베이스라인	혈소판	용량 조절 <sup>a</sup>	인 혈소	수	
혈액학적 독성															
혈소판감소증															
베이스라인	혈소판	용량 조절 <sup>a</sup>													
인 혈소	수														

<p>1. 모니터링 지침</p> <p>혈구 수 측정 : 이 약의 투여 시작 전에 전체 혈구 수(CBC)를 반드시 측정해야 한다. 또한, 투여 용량이 안정화 될 때까지 매 2주 ~ 4주마다 전체 혈구 수를 모니터링하며, 그 이후에는 임상적으로 필요할 때 실시한다.</p> <p>2. 권장 초회 용량</p> <p>골수섬유화증: 이 약의 권장 초회 용량은 혈소판 수에 근거한다.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>혈소판 수</th> <th>권장 초회 용량</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>50,000/mm<sup>3</sup> ~ 100,000/mm<sup>3</sup></td> <td>10mg 씩 1일 2회</td> </tr> <tr> <td>100,000/mm<sup>3</sup> ~ 200,000/mm<sup>3</sup></td> <td>15mg 씩 1일 2회</td> </tr> <tr> <td>&gt;200,000/mm<sup>3</sup></td> <td>20mg 씩 1일 2회</td> </tr> </tbody> </table> <p>진성적혈구증가증 및 이식편대숙주질환: 10mg 씩 1일 2회</p> <p>3. 용량 조절</p> <p>투여량은 안전성 및 유효성에 근거하여 조절한다.</p> <p>○ 골수섬유화증 및 진성적혈구증가증</p> <p>약효가 부족하다고 생각되고 혈구 수가 적절한 경우 최대 5mg 1일 2회 투여 씩 증량할 수 있고, 이 약의 최대 용량은 25mg씩 1일 2회 투여이다.</p> <p>초회 투여 용량은 치료 시작 후 첫 4주까지는 유지되어야 하고, 그 이후 2주 간격보다 더 자주 증량해서는 안된다.</p> <p>혈소판 수가 50,000/mm<sup>3</sup> 미만 또는 절대 호중구 수가 500/mm<sup>3</sup> 미만인 경우 치료를 중단해야 한다. 진성적혈구증가증 치료에 사용할 경우에는 헤모글로빈이 8 g/dL 미만이면 치료를 중단해야 한다. 혈구 수가 이 수치 이상으로 회복되면 5 mg 1일 2회로 투여를 재개하고 주의깊게 혈구 수를 모니터링하며 서서히 증량한다.</p> <p>골수섬유화증에서 혈소판 수가 다</p>	혈소판 수	권장 초회 용량	50,000/mm <sup>3</sup> ~ 100,000/mm <sup>3</sup>	10mg 씩 1일 2회	100,000/mm <sup>3</sup> ~ 200,000/mm <sup>3</sup>	15mg 씩 1일 2회	>200,000/mm <sup>3</sup>	20mg 씩 1일 2회	<p>캡슐을 열거나, 부수거나 씹어서 복용해서는 안된다. 가급적 물과 함께 캡슐을 그대로 삼키도록 한다. 음식물 섭취와 관계없이 복용할 수 있으나, 이 약을 고지방식 이와 함께 투여할 경우 오심과 구토의 발생을 감소시킬 수 있으므로 식후 복용할 것을 권장한다. 치료 첫 8주 동안 예방적으로 항구토제의 사용을 권장하며, 항구토제 치료를 계속할 수 있다.</p> <p>복용을 놓친 경우에는 다음 날 계획된 정상 용량을 복용해야 한다. 놓친 용량을 보충하기 위해 추가적으로 용량을 복용해서는 안된다.</p> <p>이 약의 치료는 환자에게 임상적 유익성이 있는 한 계속할 수 있다. 혈액학적 또는 비혈액학적 독성에 대해서 용량조절을 고려해야 한다 (표1). 1일 1회 200mg의 용량에 내약성을 보이지 않는 경우에는 이 약의 치료를 중지한다.</p> <p>용량 조절</p> <p>혈액학적 독성, 비혈액학적 독성 및 베르니케 뇌병증 관리를 위한 용량 조절이 아래 표1에 나와있다.</p> <p>1) 티아민 수치에 따른 용량 관리</p> <p>이 약의 치료를 시작하기 전에 티아민 수치가 낮을 경우 보충해야 한다. 치료 중에는 티아민 수치를 정기적으로 평가해야 한다 (첫3개월 간은 매 달, 이후 매 3개월 마다).</p> <p>2) 강력한 CYP3A4 저해제와의 병용투여 시 용량 조절</p> <p>강력한 CYP3A4저해제의 사용이 불가피한 경우, 이 약의 용량을 200mg으로 조절해야 한다. 안전을 위해 환자의 상태를 최소한 1주일 간격으로 주의깊게 모니터링해야 한다.</p> <p>강력한 CYP3A4저해제와의 병용투여를 중단한 경우에는 이 약의 용량을 첫 2주 동안은 1일 1회 300mg으로 증량하고, 이후에 내약성을 보이면 1일 1회 400mg으로 증량한다. 이 약과 관련한 안전성 및 유효성 모니터링 결과에</p>	<table border="1"> <tr> <td>판 수</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2"> <math>\geq 100 \times 10^9/L</math> </td> <td> <math>20 \times 10^9/L \sim &lt; 50 \times 10^9/L</math> </td> <td> <p>마지막 투여 용량으로부터 1일 용량을 50mg 씩 감량한다.</p> <p>혈소판 수치가 <math>50 \times 10^9/L</math>로 회복될 때까지 투여를 일시 중지한다. 1일 용량을 마지막 투여 용량으로부터 50mg 감량하여 재개한다.<sup>b</sup></p> </td> </tr> <tr> <td> <math>&lt; 20 \times 10^9/L</math> </td> <td> <p>혈소판 수치가 <math>50 \times 10^9/L</math>로 회복될 때까지 투여를 일시 중지한다. 1일 용량을 마지막 투여 용량으로부터 50mg 감량하여 재개한다.<sup>b</sup></p> </td> </tr> <tr> <td> <math>\geq 50 \times 10^9/L \sim &lt; 100 \times 10^9/L</math> </td> <td> <math>&lt; 20 \times 10^9/L</math> </td> <td> <p>혈소판 수치가 <math>50 \times 10^9/L</math>로 회복될 때까지 투여를 일시 중지한다. 1일 용량을 마지막 투여 용량으로부터 50mg 감량하여 재개한다.<sup>b</sup></p> </td> </tr> <tr> <td> <math>&lt; 50 \times 10^9/L</math> </td> <td> <math>&lt; 20 \times 10^9/L</math> </td> <td> <p>혈소판이 베이스라인으로 회복될 때까지 투여를 일시 중지한다. 1일 용량을 마지막 투여 용량으로</p> </td> </tr> </table>	판 수			$\geq 100 \times 10^9/L$	$20 \times 10^9/L \sim < 50 \times 10^9/L$	<p>마지막 투여 용량으로부터 1일 용량을 50mg 씩 감량한다.</p> <p>혈소판 수치가 <math>50 \times 10^9/L</math>로 회복될 때까지 투여를 일시 중지한다. 1일 용량을 마지막 투여 용량으로부터 50mg 감량하여 재개한다.<sup>b</sup></p>	$< 20 \times 10^9/L$	<p>혈소판 수치가 <math>50 \times 10^9/L</math>로 회복될 때까지 투여를 일시 중지한다. 1일 용량을 마지막 투여 용량으로부터 50mg 감량하여 재개한다.<sup>b</sup></p>	$\geq 50 \times 10^9/L \sim < 100 \times 10^9/L$	$< 20 \times 10^9/L$	<p>혈소판 수치가 <math>50 \times 10^9/L</math>로 회복될 때까지 투여를 일시 중지한다. 1일 용량을 마지막 투여 용량으로부터 50mg 감량하여 재개한다.<sup>b</sup></p>	$< 50 \times 10^9/L$	$< 20 \times 10^9/L$	<p>혈소판이 베이스라인으로 회복될 때까지 투여를 일시 중지한다. 1일 용량을 마지막 투여 용량으로</p>
	혈소판 수	권장 초회 용량																						
	50,000/mm <sup>3</sup> ~ 100,000/mm <sup>3</sup>	10mg 씩 1일 2회																						
100,000/mm <sup>3</sup> ~ 200,000/mm <sup>3</sup>	15mg 씩 1일 2회																							
>200,000/mm <sup>3</sup>	20mg 씩 1일 2회																							
판 수																								
$\geq 100 \times 10^9/L$	$20 \times 10^9/L \sim < 50 \times 10^9/L$	<p>마지막 투여 용량으로부터 1일 용량을 50mg 씩 감량한다.</p> <p>혈소판 수치가 <math>50 \times 10^9/L</math>로 회복될 때까지 투여를 일시 중지한다. 1일 용량을 마지막 투여 용량으로부터 50mg 감량하여 재개한다.<sup>b</sup></p>																						
	$< 20 \times 10^9/L$	<p>혈소판 수치가 <math>50 \times 10^9/L</math>로 회복될 때까지 투여를 일시 중지한다. 1일 용량을 마지막 투여 용량으로부터 50mg 감량하여 재개한다.<sup>b</sup></p>																						
$\geq 50 \times 10^9/L \sim < 100 \times 10^9/L$	$< 20 \times 10^9/L$	<p>혈소판 수치가 <math>50 \times 10^9/L</math>로 회복될 때까지 투여를 일시 중지한다. 1일 용량을 마지막 투여 용량으로부터 50mg 감량하여 재개한다.<sup>b</sup></p>																						
$< 50 \times 10^9/L$	$< 20 \times 10^9/L$	<p>혈소판이 베이스라인으로 회복될 때까지 투여를 일시 중지한다. 1일 용량을 마지막 투여 용량으로</p>																						



<p>CYP3A4 저해제와 병용되거나 골수섬유화증, 진성적혈구증가증 및 이식편대숙주질환 환자에서 플루코나졸과 같은 CYP2C9 및 CYP3A4 효소의 이중 중등도 저해제와 병용될 때 이 약의 일일 총 투여량은 약 50% 감량해야 하며, 1일 2회 투여량을 감량하거나 1일 2회 투여가 불가능할 경우에는 투여 빈도를 감소시킴으로써 상응하는 1일 1회 용량으로 투여하여 조절한다. 이 약이 플루코나졸과 병용될 때, 플루코나졸은 1일 200mg을 초과하지 말아야 한다.</p> <p>이 약을 강력한 CYP3A4 저해제 또는 CYP2C9 및 CYP3A4 효소의 이중 중등도 저해제와 병용하는 경우, 혈액학적 파라미터와 이 약에 의한 이상 반응의 임상적인 징후 또는 증상에 대한 모니터링을 더 자주 해야 한다.</p> <p>이 약을 경도 및 중등도의 CYP3A4 저해제와 병용투여 시 용량 조절은 필요하지 않다.</p> <p>신장에 환자</p> <p>중등증(크레아티닌 청소율 30 mL/min 이상 50 mL/min 미만) 또는 중증 신장애(크레아티닌 청소율 30 mL/min 미만) 환자에서 골수섬유화증의 권장 초회 용량은 10mg을 1일 2회 투여하는 것이다. 중등증 또는 중증 신장애 환자에서 진성적혈구증가증 및 이식편대숙주질환의 권장 초회 용량은 5mg 씩 1일 2회 투여하는 것이다. 이 약을 투여받는 동안 안전성 및 유효성이 주의 깊게 모니터링되어야 하고, 추가적인 용량 조절이 필요할 수 있다.</p> <p>혈액투석이 필요한 말기 신질환 환자(ESRD)에서 골수섬유화증에 대한 최적의 용량을 결정하기 위한 자료는 제한적이다. 이 환자들에 대한 참고 가능한 결과에 의하면, 권장 초회 용량은 혈소판 수가 100,000~200,000/mm<sup>3</sup>인 환자에게는 15mg을 단회투여하고, 혈소판 수가 200,000/mm<sup>3</sup>을 초과하는 환자에게는 20mg을 단회투여하되, 투석을 한 날, 투석 이후에만 투여해야 하며 1일 1회를 초과하여 투여해서는 안 된다. 용량 조절은 안전성과 유효성을 주</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="694 190 821 414"></td> <td data-bbox="821 190 1077 414"> <p>지막 투여 용량보다 100 mg/일 낮은 용량으로 투여를 재개한다. 의사의 판단에 따라 과립구 성장인자를 사용할 수 있다.</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="694 414 821 750"> <p>수혈이 적용되는 3등급 이상의 빈혈 (해모글로빈 수치 &lt; 8.0 g/dL)</p> </td> <td data-bbox="821 414 1077 750"> <p>2등급 (해모글로빈 ≥ 8g/dL, &lt; 10.0 g/dL) 이하 또는 베이스라인 수치로 회복될 때까지 투여를 중지한다. 마지막 투여 용량보다 100 mg/일 낮은 용량으로 투여를 재개한다.</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="694 750 821 862"> <p>4등급 혈액학적 독성의 재발</p> </td> <td data-bbox="821 750 1077 862"> <p>의사의 판단에 따라 투여를 중단한다.</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="694 862 821 929"> <p>비 혈액학적 독성</p> </td> <td data-bbox="821 862 1077 929"> <p>용량 감량</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="694 929 821 1243"> <p>지지 요법에 48시간 이내에 반응하지 않는 3등급 이상의 오심, 구토 또는 설사</p> </td> <td data-bbox="821 929 1077 1243"> <p>1등급 이하 또는 베이스라인 수준으로 회복될 때까지 투여를 중지한다. 마지막 투여 용량보다 100mg/일 낮은 용량으로 투여를 재개한다.</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="694 1243 821 2004"> <p>3등급 이상의 ALT, AST 수치 상승 (정상 상한치의 5 배 초과 - 20 배 이하) 또는 빌리루빈 수치 상승 (정상 상한치의 3배 초과-10배 이하)</p> </td> <td data-bbox="821 1243 1077 2004"> <p>1등급 이하 (AST/ALT: 정상 상한치 1배 초과-3배 미만, 빌리루빈 정상 상한치의 1배 초과-1.5배 미만) 또는 베이스라인 수치로 회복될 때까지 투여를 중지한다. 마지막 투여 용량보다 100 mg/일 낮은 용량으로 투여를 재개한다.</p> <p>용량 감량 이후에는 ALT, AST 및 빌리루빈 (총빌리루빈 및 직접 빌리루빈) 수치를 최소 3개월간 매 2주마다 모니터링한다. 3등급 이상이 재발할 경우 투여를 중단한</p> </td> </tr> </table>		<p>지막 투여 용량보다 100 mg/일 낮은 용량으로 투여를 재개한다. 의사의 판단에 따라 과립구 성장인자를 사용할 수 있다.</p>	<p>수혈이 적용되는 3등급 이상의 빈혈 (해모글로빈 수치 &lt; 8.0 g/dL)</p>	<p>2등급 (해모글로빈 ≥ 8g/dL, &lt; 10.0 g/dL) 이하 또는 베이스라인 수치로 회복될 때까지 투여를 중지한다. 마지막 투여 용량보다 100 mg/일 낮은 용량으로 투여를 재개한다.</p>	<p>4등급 혈액학적 독성의 재발</p>	<p>의사의 판단에 따라 투여를 중단한다.</p>	<p>비 혈액학적 독성</p>	<p>용량 감량</p>	<p>지지 요법에 48시간 이내에 반응하지 않는 3등급 이상의 오심, 구토 또는 설사</p>	<p>1등급 이하 또는 베이스라인 수준으로 회복될 때까지 투여를 중지한다. 마지막 투여 용량보다 100mg/일 낮은 용량으로 투여를 재개한다.</p>	<p>3등급 이상의 ALT, AST 수치 상승 (정상 상한치의 5 배 초과 - 20 배 이하) 또는 빌리루빈 수치 상승 (정상 상한치의 3배 초과-10배 이하)</p>	<p>1등급 이하 (AST/ALT: 정상 상한치 1배 초과-3배 미만, 빌리루빈 정상 상한치의 1배 초과-1.5배 미만) 또는 베이스라인 수치로 회복될 때까지 투여를 중지한다. 마지막 투여 용량보다 100 mg/일 낮은 용량으로 투여를 재개한다.</p> <p>용량 감량 이후에는 ALT, AST 및 빌리루빈 (총빌리루빈 및 직접 빌리루빈) 수치를 최소 3개월간 매 2주마다 모니터링한다. 3등급 이상이 재발할 경우 투여를 중단한</p>	<p>라닌 아미노 전이 효소; AST = 아스파테이트 아미노 전이 효소; ULN = 정상 상한치</p> <p><sup>a</sup> 임상적으로 적절할 경우 투여를 재시작하거나 단계적으로 증량하여 1일 최대 200mg으로 투여한다.</p> <p><sup>b</sup> 마지막 투여 용량이 100 mg인 경우 100mg으로 투여를 재시작할 수 있다.</p> <p>2. 신장에 환자</p> <p>신기능 장애 환자의 경우 용량 조절은 필요하지 않다(사용상의 주의사항 ‘11. 약동학적 특성 5) 특수 환자 집단’ 참고).</p> <p>3. 간장애 환자</p> <p>경증 또는 중등증 간장애 환자의 경우 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애(Child-Pugh C 등급) 환자에서 이 약의 권장 시작 용량은 1일 1회 150mg이다(사용상의 주의사항 ‘11. 약동학적 특성 5) 특수 환자 집단’ 참고).</p>
	<p>지막 투여 용량보다 100 mg/일 낮은 용량으로 투여를 재개한다. 의사의 판단에 따라 과립구 성장인자를 사용할 수 있다.</p>													
<p>수혈이 적용되는 3등급 이상의 빈혈 (해모글로빈 수치 &lt; 8.0 g/dL)</p>	<p>2등급 (해모글로빈 ≥ 8g/dL, &lt; 10.0 g/dL) 이하 또는 베이스라인 수치로 회복될 때까지 투여를 중지한다. 마지막 투여 용량보다 100 mg/일 낮은 용량으로 투여를 재개한다.</p>													
<p>4등급 혈액학적 독성의 재발</p>	<p>의사의 판단에 따라 투여를 중단한다.</p>													
<p>비 혈액학적 독성</p>	<p>용량 감량</p>													
<p>지지 요법에 48시간 이내에 반응하지 않는 3등급 이상의 오심, 구토 또는 설사</p>	<p>1등급 이하 또는 베이스라인 수준으로 회복될 때까지 투여를 중지한다. 마지막 투여 용량보다 100mg/일 낮은 용량으로 투여를 재개한다.</p>													
<p>3등급 이상의 ALT, AST 수치 상승 (정상 상한치의 5 배 초과 - 20 배 이하) 또는 빌리루빈 수치 상승 (정상 상한치의 3배 초과-10배 이하)</p>	<p>1등급 이하 (AST/ALT: 정상 상한치 1배 초과-3배 미만, 빌리루빈 정상 상한치의 1배 초과-1.5배 미만) 또는 베이스라인 수치로 회복될 때까지 투여를 중지한다. 마지막 투여 용량보다 100 mg/일 낮은 용량으로 투여를 재개한다.</p> <p>용량 감량 이후에는 ALT, AST 및 빌리루빈 (총빌리루빈 및 직접 빌리루빈) 수치를 최소 3개월간 매 2주마다 모니터링한다. 3등급 이상이 재발할 경우 투여를 중단한</p>													

<p>의 깊게 모니터링하여 조정하여야 한다. 복막투석 또는 지속적인 정맥 혈액여과를 하는 환자에게 투약한 자료는 없다.</p> <p>혈액 투석이 필요한 ESRD 환자에서 진성적혈구증가증 및 이식편대숙주질환에 대한 권장 초회 용량은 10mg을 단회 투여하되, 투석을 한 날, 투석 이후에만 투여해야 하며 안전성과 유효성을 주의 깊게 모니터링해야 한다.</p> <p>간장애 환자</p> <p>간장애 환자에서 골수섬유화증의 권장 초회 용량은 10mg을 1일 2회 투여하는 것으로 감소시켜야 하고, 진성적혈구증가증의 권장 초회 용량은 5mg을 1일 2회 투여하는 것으로 감소시켜야 한다. 이후의 투여 용량은 안전성과 유효성을 주의 깊게 모니터링하여 조정하여야 한다.</p> <p>간 이식편대숙주질환을 포함한 간장애가 있는 이식편대숙주질환 환자에서는 초회 용량의 변경이 권장되지 않는다.</p> <p>이식편대숙주질환의 간 침범 및 총 빌리루빈 수치가 3 x ULN을 초과하는 환자에서는 독성 및 혈액 수치를 더욱 빈번하게 모니터링해야 하며 용량 수준의 한 단계 감량을 고려할 수 있다.</p> <p>소아 환자</p> <p>골수섬유화증 및 진성적혈구증가증 소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.</p> <p>만 12세 이상 이식편대숙주질환 소아 환자에서 이 약의 용량은 성인에서와 동일하다. 만 12세 미만 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.</p> <p>고령 환자</p> <p>고령의 환자에서의 용량 조정은 필요하지 않다.</p>	<p>다.</p> <p>3등급 이상 의 아밀라아제 및 리파아제 수치 상승 (정상 상한치의 2배 초과-5배 이하)</p>	<p>1등급 이하 (정상 상한치 1배초과-1.5배 미만) 또는 베이스라인 수치로 회복될 때까지 투여를 중지한다. 마지막 투여 용량보다 100 mg/일 낮은 용량으로 투여를 재개한다.</p> <p>용량 감량 이후에는 아밀라아제 및 리파아제 수치를 최소 3개월 간 매 2주마다 모니터링한다. 3등급 이상이 재발할 경우 투여를 중단한다</p>	
	<p>기타 3등급 이상의 비혈액학적 독성</p>	<p>1등급 이하 또는 베이스라인 수준으로 회복될 때까지 투여를 중지한다. 마지막 투여 용량보다 100mg/일 낮은 용량으로 투여를 재개한다.</p>	
	<p>티아민 수치 및 베르니케 뇌병증의 관리</p>	<p>용량 감량</p>	
	<p>티아민 수치가 정상 수치 (74-222 nmol/L)* 미만이나, 30 nmol/L 이상이고 베르니케 뇌병증의 징후나 증상이 없는 경우</p>	<p>이 약의 투여를 중지한다. 티아민 수치가 정상으로 회복될 때까지 경구 티아민을 100 mg/일의 용량으로 투여한다.</p> <p>티아민 수치가 정상범위*내에 있을 경우 이 약의 치료재개를 고려한다.</p>	
	<p>티아민 수치가 30 nmol/L 미만이고 베르니케</p>	<p>이 약의 투여를 중지한다. 티아민 수치가 정상*으로 회복될 때까지 비경구 티아민을 치료용량으로 투여한</p>	

		<table border="1"> <tr> <td data-bbox="694 190 829 347">뇌 병증의 징후나 증상이 없는 경우</td> <td data-bbox="829 190 1082 347">다. 티아민 수치가 정상범위*내에 있을 경우 이 약의 치료재개를 고려한다.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="694 347 829 609">티아민 수치와 관계 없이 베르니케 뇌병증의 징후나 증상이 있는 경우</td> <td data-bbox="829 347 1082 609">이 약의 투여를 중단하고 즉시 비경구 티아민을 치료용량으로 투여한다.</td> </tr> </table>	뇌 병증의 징후나 증상이 없는 경우	다. 티아민 수치가 정상범위*내에 있을 경우 이 약의 치료재개를 고려한다.	티아민 수치와 관계 없이 베르니케 뇌병증의 징후나 증상이 있는 경우	이 약의 투여를 중단하고 즉시 비경구 티아민을 치료용량으로 투여한다.	
뇌 병증의 징후나 증상이 없는 경우	다. 티아민 수치가 정상범위*내에 있을 경우 이 약의 치료재개를 고려한다.						
티아민 수치와 관계 없이 베르니케 뇌병증의 징후나 증상이 있는 경우	이 약의 투여를 중단하고 즉시 비경구 티아민을 치료용량으로 투여한다.						
		<p>* 티아민 수치의 정상 범위는 실험실에서 사용하는 검사방법에 따라 다를 수 있다.</p>					
		<p>4) 신장애 환자에 대한 투여</p> <p>중증의 신장애 (Cockcroft-Gault 크레아티닌 청소율 15-29 mL/min) 환자의 경우, 1일 200mg으로 감량한다. 경증 또는 중등증 신장애 환자 (Cockcroft-Gault 크레아티닌 청소율 30-89mL/min)에 대한 시작 용량의 조절은 필요하지 않다. 잠재적인 노출 증가의 가능성 때문에, 기존에 중등증의 신장애를 가진 환자들은 최소 주 1회의 안전성 모니터링을 실시해야 하며, 이상반응에 근거하여 용량 조절을 실시한다.</p>					
		<p>5) 간장애 환자에 대한 투여</p> <p>간장애 환자에서 이 약의 약동학 평가는 이루어지지 않았다. 중증의 간장애 환자 (Child-Pugh C 등급, 또는 AST 상승을 동반한 총빌리루빈 수치가 정상 상한치의 3배 초과)에게 이 약을 투여하는 것은 피해야한다. 경증 또는 중등증 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.</p>					

## [붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

### □ 품목 개요

회사명	(주)글락소스미스클라인	허가일	2024.9.
제품명	옴짜라정100밀리그램, 옴짜라정150밀리그램, 옴짜라정200밀리그램(모델 로티넵염산염수화물)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	Korea Risk Management Plan (V.2.0, 날짜 미기재)
주성분 및 함량	모델로티넵염산염수화물 121.94mg, 182.9mg, 243.88mg		
효능·효과	빈혈이 있는 성인의 중간 위험군 또는 고위험군 골수섬유증(일차성 골수섬유증, 진성 적혈구증가증 후 골수섬유증 또는 본태성 혈소판증가증 후 골수섬유증)의 치료		

### □ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
<b>1. 중요한 규명된 위해성</b>		
중대한 감염	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 시판 후 조사	· 첨부문서 · 환자용 사용설명서
<b>2. 중요한 잠재적 위해성</b>		
주요심혈관사례(MACE) 혈전색전증 이차성 악성 종양	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 시판 후 조사	· 첨부문서
<b>3. 중요한 부족정보</b>		
없음	해당없음	해당없음

\* 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)