의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2024.8.2. (1,3)
2024.8.9. (2,4)</td><td>접수번호</td><td>1) 20240139965
2) 20240155269
3) 20240086123
4) 20240155157</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">희귀의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국엠에스디(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">1) 윈레브에어주45밀리그램(소타터셉트)
2) 윈레브에어주60밀리그램(소타터셉트)
3) 윈레브에어키트주45밀리그램(소타터셉트)
4) 윈레브에어키트주60밀리그램(소타터셉트)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">소타터셉트</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">윈레브에어주 : 1 바이알 중 소타타셉트 45mg, 60mg
윈레브에어키트주 : 1 바이알 중 소타타셉트 45mg, 60mg (첨부물 등 포함)</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2025.7.23.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국: 2024.3.26. 허가 (윈레브에어키트주만 허가됨)
유럽: 2024.8.22. (윈레브에어주, 윈레브에어키트주 모두 허가됨)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오허가TF</td><td>허가담당자</td><td>김미애 주무관, 도희정 연구관, 박현정 팀장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>(안유, 기시) 신속심사과
(RMP) 바이오의약품품질관리과
(첨부물(키트주만 해당)) 구강소화기기과, 화장품심사과</td><td>심사담당자</td><td>(안유)정경아 주무관, 채희지 주무관, 임숙 연구관 (기시)윤은진 주무관, 박송희 연구관, 박재현 과장
(RMP) 안새롬 심사원, 김영림 연구관, 안광수 과장
(의료기기) 박남정 심사원(보완전), 하민지 심사원(보완후), 류지혜 주무관, 박종호 연구관(보완전), 안영욱 연구관(보완후), 정승</td></tr>
</table>

			태 과장(보완전), 허찬회 과장(보완후) (알콜스왑) 황정분 주무관, 윤소미 연구관, 김달환 과장(보완전), 강인호 과장(보완후)
GMP* 평가부서	바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	김해인 심사원, 문성은 사무관, 안광수 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 : 윈레브에어주, 윈레브에어키트주 공통

다른 폐동맥고혈압 치료와 병용하여 WHO 기능분류 II-III 단계에 해당하는 성인(18세 이상) 폐동맥고혈압(WHO Group I) 치료로 운동 능력 개선

○ 용법·용량

<윈레브에어주>

이 약은 폐동맥고혈압 치료경험이 있는 의사가 투여를 시작하고 치료를 모니터링해야 한다.

1. 권장 시작 용량

이 약은 환자의 체중에 따라 매 3 주마다 피하주사 (SC)로 투여한다. 이 약의 시작 용량으로 0.3 mg/kg을 투여한다 (표 1 참조).

이 약을 처음 투여하기 전에 헤모글로빈 (Hgb) 및 혈소판 수를 측정한다. 혈소판 수가 <50,000/mm^3 (<50.0 x 10^9/L)일 경우, 이 약의 투여를 시작해서는 안 된다 [3. 헤모글로빈 증가 또는 혈소판 수 감소로 인한 용량 조절 참조].

표 1: 0.3 mg/kg 용량에 대한 주입량

환자 체중 범위 (kg)	주입량 (mL)*	바이알 유형
30.0 – 40.8	0.2	45 mg
40.9 – 57.4	0.3	
57.5 – 74.1	0.4	
74.2 – 90.8	0.5	
90.9 – 107.4	0.6	
107.5 – 124.1	0.7	

124.2 - 140.8	0.8	
140.9 - 157.4	0.9	
157.5 - 174.1	1.0	60 mg
174.2 - 180.0	1.1	

* 이 약을 재구성한 용액의 최종 농도는 50 mg/mL이다.

2. 권장 목표 용량

이 약의 목표 용량으로 매 3 주마다 0.7 mg/kg (표 2 참조)을 투여한다. 시작 용량 0.3 mg/kg 투여 3주 이후 이 약을 목표 용량까지 증량하기 전에 헤모글로빈 (Hgb) 및 혈소판 수가 적절한 수준인지 확인해야 한다. 용량 조절이 필요하지 않는 한, 매 3 주마다 0.7 mg/kg을 계속 투여한다 [3. 헤모글로빈 증가 또는 혈소판 수 감소로 인한 용량 조절 참조].

표 2: 0.7 mg/kg의 주입량

환자 체중 범위 (kg)	주입량 (mL)*	바이알 유형
30.0 - 31.7	0.4	45 mg
31.8 - 38.9	0.5	
39.0 - 46.0	0.6	
46.1 - 53.2	0.7	
53.3 - 60.3	0.8	
60.4 - 67.4	0.9	
67.5 - 74.6	1.0	60 mg
74.7 - 81.7	1.1	
81.8 - 88.9	1.2	
89.0 - 96.0	1.3	2 x 45 mg
96.1 - 103.2	1.4	
103.3 - 110.3	1.5	
110.4 - 117.4	1.6	
117.5 - 124.6	1.7	
124.7 - 131.7	1.8	
131.8 - 138.9	1.9	2 x 60 mg
139.0 - 146.0	2.0	
146.1 - 153.2	2.1	
153.3 - 160.3	2.2	
160.4 - 167.4	2.3	

167.5 및 그 이상	2.4	

* 이 약을 재구성한 용액의 최종 농도는 50 mg/mL이다.

투여 누락, 과량 투여

이 약의 투여가 누락된 경우, 가능한 빨리 투여한다. 이 약의 누락된 투여가 기존의 계획된 투여일로부터 3 일 이내에 이루어지지 않을 경우, 3 주간의 투여 간격을 유지할 수 있도록 투여 일정을 조정해야 한다. 과량 투여의 경우, 적혈구증을 모니터링 한다 [사용상의 주의사항 중 11. 과량투여시의 처치 참조].

3. 헤모글로빈 상승 또는 혈소판 수 감소로 인한 용량 조절

이 약의 처음 5회 투여 시 매 투여 전 헤모글로빈과 혈소판 수를 확인하여야 하며, 수치가 불안정한 경우는 이후에도 헤모글로빈과 혈소판 수를 정기적으로 모니터링 해야 한다.

다음의 경우, 3 주 동안 투여를 연기해야 한다:

- 헤모글로빈이 이전 투여 시 대비 > 2.0 g/dL 증가하고 정상 상한을 초과한 경우.
- 헤모글로빈이 베이스라인 대비 > 4.0 g/dL 증가한 경우.
- 헤모글로빈이 정상 상한 대비 > 2.0 g/dL 증가한 경우.
- 혈소판 수가 <50,000/mm^3 (< 50.0 x 10^9/L)으로 감소한 경우.

투여 지연이 9 주보다 길게 지속되는 경우, 0.3 mg/kg으로 치료를 재개한다.
혈소판 수가 지속적으로 50.0 x 10^9/L 미만으로 나타나 9주 초과하여 투여가 지연된 경우, 유익성・위해성을 고려하여 투여를 재개해야 한다 [사용상의 주의사항 중 4. 일반적 주의 참조].

<윈레브에어키트주>

이 약은 폐동맥고혈압 치료경험이 있는 의사가 투여를 시작하고 치료를 모니터링 해야 한다.

1. 권장 시작 용량

이 약은 환자의 체중에 따라 매 3 주마다 피하주사 (SC)로 투여한다. 이 약의 시작 용량으로 0.3 mg/kg을 투여한다 (표 1 참조).

이 약을 처음 투여하기 전에 헤모글로빈 (Hgb) 및 혈소판 수를 측정한다. 혈소판 수가 <50,000/mm^3 (<50.0 x 10^9/L)일 경우, 이 약의 투여를 시작해서는 안 된다 [3. 헤모글로빈 증가 또는 혈소판 수 감소로 인한 용량 조절 참조].

표 1: 0.3 mg/kg 용량에 대한 주입량

환자 체중 범위 (kg)	주입량 (mL)*	키트 유형
30.0 – 40.8	0.2	45 mg 키트 (45mg 바이알 1개 포함 키트)
40.9 – 57.4	0.3	
57.5 – 74.1	0.4	
74.2 – 90.8	0.5	
90.9 – 107.4	0.6	
107.5 – 124.1	0.7	
124.2 – 140.8	0.8	
140.9 – 157.4	0.9	
157.5 – 174.1	1.0	60 mg 키트 (60mg 바이알 1개 포함 키트)
174.2 – 180.0	1.1	

* 이 약을 재구성한 용액의 최종 농도는 50 mg/mL이다.

2. 권장 목표 용량

이 약의 목표 용량으로 매 3 주마다 0.7 mg/kg (표 2 참조)을 투여한다. 시작 용량 0.3 mg/kg 투여 3주 이후 이 약을 목표 용량까지 증량하기 전에 헤모글로빈 (Hgb) 및 혈소판 수가 적절한 수준인지 확인해야 한다. 용량 조절이 필요하지 않는 한, 매 3 주마다 0.7 mg/kg을 계속 투여한다 [3. 헤모글로빈 증가 또는 혈소판 수 감소로 인한 용량 조절 참조].

표 2: 0.7 mg/kg의 주입량

환자 체중 범위 (kg)	주입량 (mL)*	키트 유형
30.0 – 31.7	0.4	45 mg 키트 (45mg 바이알 1개 포함 키트)
31.8 – 38.9	0.5	
39.0 – 46.0	0.6	
46.1 – 53.2	0.7	
53.3 – 60.3	0.8	
60.4 – 67.4	0.9	
67.5 – 74.6	1.0	60 mg 키트 (60mg 바이알 1개 포함 키트)
74.7 – 81.7	1.1	
81.8 – 88.9	1.2	
89.0 – 96.0	1.3	90 mg 키트 (45mg 바이알 2개 포함 키트)
96.1 – 103.2	1.4	
103.3 – 110.3	1.5	
110.4 – 117.4	1.6	
117.5 – 124.6	1.7	
124.7 – 131.7	1.8	
131.8 – 138.9	1.9	120 mg 키트 (60mg 바이알 2개 포함 키트)
139.0 – 146.0	2.0	
146.1 – 153.2	2.1	
153.3 – 160.3	2.2	
160.4 – 167.4	2.3	
167.5 및 그 이상	2.4	

* 이 약을 재구성한 용액의 최종 농도는 50 mg/mL이다.

투여 누락, 과량 투여 또는 저용량 투여

이 약의 투여가 누락된 경우, 가능한 빨리 투여한다. 이 약의 누락된 투여가 기존의 계획된 투여일로부터 3 일 이내에 이루어지지 않을 경우, 3 주간의 투여 간격을 유지할 수 있도록 투여 일정을 조정해야 한다. 만일 환자 또는 보호자가 과량 또는 저용량을 투여한 경우 의료전문가는 적절한 투여방법에 대한 재교육을 해야 한다. 과량 투여의 경우, 적혈구증을 모니터링 한다 [사용상의 주의사항 중 11. 과량투여시의 처치 참조].

3. 헤모글로빈 상승 또는 혈소판 수 감소로 인한 용량 조절

이 약의 처음 5회 투여 시 매 투여 전 헤모글로빈과 혈소판 수를 확인하여야 하며, 수치가 불안정한 경우는 이후에도 헤모글로빈과 혈소판 수를 정기적으로 모니터링 해야 한다.

다음의 경우, 3 주 동안 투여를 연기해야 한다:

- 헤모글로빈이 이전 투여 시 대비 > 2.0 g/dL 증가하고 정상 상한을 초과한 경우.
- 헤모글로빈이 베이스라인 대비 > 4.0 g/dL 증가한 경우.
- 헤모글로빈이 정상 상한 대비 > 2.0 g/dL 증가한 경우.
- 혈소판 수가 <50,000/mm^3 (< 50.0 x 10^9/L)으로 감소한 경우.

투여 지연이 9 주보다 길게 지속되는 경우, 0.3 mg/kg으로 치료를 재개한다.
혈소판 수가 지속적으로 50.0 x 10^9/L 미만으로 나타나 9주 초과하여 투여가 지연된 경우, 유익성・위해성을 고려하여 투여를 재개해야 한다 [사용상의 주의사항 중 4. 일반적 주의 참조].

4. 투여 부위

환자 또는 간병인이 직접 피하투여 할 경우, 복부 또는 허벅지 위쪽 부위 중 한 부위를 선택하여 주사한다. 매 주사 투여마다 흉터, 압통, 또는 멍이 없는 새로운 부위를 선택한다.

○ 사용상의 주의사항

<윈레브에어주>

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자

2) 임부 [6. 임부 및 수유부에 대한 투여 참조].

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 출혈 경향 또는 그 소인이 있는 환자
2) 프로스타사이클린 또는 항혈전제를 투여받고 있는 환자
3) 고령자

3. 이상사례

1) 임상시험 경험

이 약의 이상반응은 주요 임상시험(STELLAR)에서 폐동맥고혈압으로 진단받은 시험대상자(n=323)를 이 약 또는 위약에 무작위 배정(1:1)하여 표준치료 요법과 병용하여 24주 이중눈가림, 위약-대조 투여기간(DBPC) 및 이중눈가림 연장기간(LTDB) 동안 피하주사 투여 시의 결과에 근거한다. [14. 전문가를 위한 정보 3) 임상시험 정보 참조].

이 약을 투여 시 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 두통(24.5%), 비출혈(22.1%), 모세혈관확장증(16.6%), 설사(15.3%), 어지러움(14.7%), 발진(12.3%) 및 혈소판 감소증(10.4%) 이었다.

이상반응 빈도의 정의는 다음과 같다; 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/100, < 1/10), 흔하지 않게(≥ 1/1,000, < 1/100), 드물게(≥ 1/10,000, < 1/1,000), 매우 드물게(< 1/10,000)

표 3: 이 약을 투여 받은 환자에서 발생한 이상반응

기관계	빈도	이상반응
혈액 및 림프계 장애	매우 흔하게	혈소판 감소증[1,2]
	흔하게	헤모글로빈 증가[1,3]
신경계 장애	매우 흔하게	두통, 어지러움
호흡기, 흉부 및 종격동 장애	매우 흔하게	비출혈
위장관계 장애	매우 흔하게	설사
	흔하게	치은 출혈
피부 및 피하 조직 장애	매우 흔하게	모세 혈관 확장증[1], 발진

	흔하게	홍반
전신 장애 및 투여부위 상태	흔하게	주사부위 소양증
임상 검사치	흔하게	혈압 증가[1,4]

1 해당 이상반응에 대한 상세 정보는 아래의 설명을 참고한다.
2 혈소판 감소증은 '혈소판 감소증' 및 '혈소판 수 감소'를 포함한다.
3 헤모글로빈 증가는 '헤모글로빈 증가', '적혈구 증가증' 및 '적혈구 용적률 증가'를 포함한다.
4 혈압 증가는 '고혈압', '확장기 혈압 증가' 및 '혈압 증가'를 포함한다.

헤모글로빈 증가

이 약을 투여한 환자에서 헤모글로빈 증가는 CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) 등급 분류에 따라 2등급(정상 상한보다 >2 g/dL)은 15.3%(25명)에서 발생하였고, 3등급 (정상 상한보다 ≥4 g/dL)은 발생하지 않았다. 헤모글로빈 증가는 투여 조절로 관리되었다.

혈소판감소증

이 약을 투여한 환자의 3.1%에서 혈소판 수가 <50,000/mm^3 (<50.0 x 10^9/L)인 중증 감소가 발생했다. 혈소판 감소증은 배경요법으로 프로스타사이클린 주입 환자군(21.5%)에서 프로스타사이클린 비주입 환자군(3.1%)보다 더 자주 보고되었다. 혈소판 감소증은 투여 조절로 관리되었다.

모세혈관확장증

임상시험(STELLAR 시험)에서 이 약에 노출된 환자들에서 발현까지의 시간 중앙값은 18.6주였다. 모세혈관확장증으로 인한 투여 중단은 이 약 투여군에서 1.0%에서 나타났고, 위약 투여군에서는 발생하지 않았다. 모세혈관확장증과 관련된 중대한 출혈 사례는 없었다.

혈압 증가

이 약을 투여한 환자들에서 24 주 시점에 평균 수축기 혈압이 베이스라인으로부터 2.2 mmHg 상승했으며 확장기 혈압은 4.9 mmHg 상승했다. 위약을 투여한 환자

들에서 평균 수축기 혈압은 베이스라인으로부터 1.6 mmHg 감소했으며, 확장기 혈압은 0.6 mmHg 감소했다. 이 약 투여군에서 혈압 증가 (고혈압, 확장기 혈압 증가, 혈압 상승) 사례에서 중증 사례는 보고되지 않았다.

치료 중단

이상반응으로 인한 치료 중단의 전체적인 발생률은 이 약 투여군에서 3.7%이었고 위약 투여군에서 6.9% 이었다. 이 약 투여군에서 발생빈도가 1% 보다 높은 치료 중단을 초래하는 이상반응은 나타나지 않았다.

장기 안전성

24주, 이중 눈가림, 위약 대조 투여 기간 이후 30개월 공개 라벨 연장 기간으로 구성된 2상 임상시험 (PULSAR 시험)에서의 장기 안전성 데이터가 이용가능하다 (n=104). 이 환자들의 대부분이 이후 장기 추적 시험을 지속했다.

PULSAR 시험 및 장기 추적 시험에서 이 약에 노출된 기간의 중앙값은 169.5주 (범위: 41일~218주)였다. 안전성 프로파일은 핵심 임상시험(STELLAR 시험)에서 관찰된 것과 전반적으로 비슷했다. 그러나, PULSAR 시험에서 이중 눈가림, 위약 대조 치료 기간 동안 모세혈관확장증은 관찰되지 않았다. 모세혈관확장증은 공개 라벨 연장에서 처음 보고되었으며, 시험 종료 시점에 환자의 26.9%(28명/104명)에서 발생했고 증상 발현까지의 시간 중앙값은 106주(범위: 12주 ~ 168주)였다.

4. 일반적 주의

1) 적혈구증

이 약으로 치료하는 동안 환자들에서 헤모글로빈 증가가 관찰되었다. 중증 적혈구증은 혈전색전증 사건 또는 과점성증후군의 위험을 증가시킬 수 있으므로 주의하여 사용해야 한다. 처음 5회 투여 시 매 투여 전에 헤모글로빈을 모니터링 하거나, 헤모글로빈 수치가 불안정한 경우 더 오랜 기간 모니터링 하며 이후 용량 조절의 필요성을 결정하기 위해 주기적으로 모니터링 한다 [용법・용량 및 3. 이상사례 참조].

2) 중증 혈소판감소증

이 약을 투여한 일부 환자들에서 혈소판 수 감소가 관찰되었으며 중증 혈소판감소증 (혈소판 수 <50,000/mm^3 (<50.0 x 10^9/L))이 관찰되었다. 혈소판감소증은 프로스타사이클린 주입을 병용한 환자에게서 더 자주 발생했다. 중증 혈소판 감소는 출혈의 위험을 증가시킬 수 있다.

혈소판 수가 <50,000/mm^3 (<50.0 x 10^9/L)인 경우 치료를 시작하지 않는다 [용법·용량 참조].

처음 5회 투여 시 매 투여 전에 혈소판 수를 모니터링 한다. 수치가 불안정한 경우 더 오랜 기간 모니터링 하며, 이후 용량 조절의 필요성을 결정하기 위해 주기적으로 모니터링 한다 [용법·용량 및 3. 이상사례 참조].

3) 중대한 출혈

임상시험에서 중대한 출혈 사례가 (예, 위장관, 두개 내 출혈) 이 약 투여 환자의 4.3%(7명/163명), 위약 투여 환자의 0.6%(1명/160명)에서 보고되었다. 중대한 출혈이 발생한 환자들은 프로스타사이클린 배경 요법을 받고 있거나 그리고/또는 항혈전제를 받고 있거나 혈소판 수가 낮거나 65세 이상 고령 환자일 경향이 더 높았다. 혈액 손실의 징후와 증상에 대해 환자들에게 안내한다. 의료전문가는 출혈을 평가하고 적절히 치료한다. 환자가 중대한 출혈 사례를 겪고 있다면 이 약을 투여하지 않는다 [3. 이상사례 및 4. 일반적 주의 참조].

4) 배태자 독성

동물 생식·발생독성시험에서의 결과를 근거 시, 이 약을 임부에게 투여할 경우 태아 손상을 유발할 수 있다. 임부에게 태아에 대한 잠재적 위험을 알려야 한다. 임신 가능성이 있는 여성에게 이 약을 투여하는 동안 그리고 마지막 투여 후 최소 4개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 권장한다 [6. 임부 및 수유부에 대한 투여 및 14. 전문가를 위한 정보 4) 비임상 정보 참조].

5) 생식 능력 손상

이 약은 여성 및 남성의 생식 능력을 손상시킬 수 있다. 환자에게 생식 능력에 대한 잠재적인 영향을 알려야 한다.
수컷 랫드 동물 시험에서의 생식기관(고환, 부고환)의 조직학적 변화는 13주 후에도 회복되지 않았으나, 생식 기능은 가역적으로 회복되었다 [6. 임부 및 수유부에 대한 투여 및 14. 전문가를 위한 정보 4) 비임상 정보 참조].

5. 상호작용

이 약에 대한 약물 상호작용 연구는 수행되지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

폐동맥고혈압이 있는 임부는 심장 부전, 조기 분만, 및 산모와 태아 사망의 위험이 있다.
임부에서의 이 약 사용에 관한 데이터는 없다. 그러나, 동물 배태자 독성에 근거시, 이 약을 임부에게 투여할 경우 착상 후 소실 또는 태아 손상을 유발할 수 있다. 임부에게 이 약이 태아에 대한 잠재적 위험을 안내한다. 이 약은 임신 중에 투여해서는 안 된다 [14. 전문가를 위한 정보 4) 비임상 정보 참조].

2) 수유부

이 약이 사람 모유에 존재하는지 여부와 수유받는 영아 혹은 모유 생성에 미치는 영향에 대한 데이터는 존재하지 않는다. 소타터셉트가 모유에 분비되는지 알려져 있지 않으므로, 수유부에서 소타터셉트의 사용을 피한다 [14. 전문가를 위한 정보 4) 비임상 정보 참조].

3) 가임 여성 및 남성

가임 여성에서 이 약의 투여를 시작하기 전에 임신 검사 실시가 권장된다.

가임 여성은 이 약을 투여하는 동안 그리고 투여를 중단한 경우 마지막 투여 후 최소 4개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다 [6. 임부 및 수유부에 대한 투여 및 14. 전문가를 위한 정보 4) 비임상 정보 참조].

7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 환자에서 이 약의 용량 조절은 요구되지 않는다.
출혈 사례 (임상적 관심 대상 이상사례의 집단 그룹)를 제외하면, 65세 미만과 65세 이상 하위군 간에 안전성의 차이는 없었다. 이 약의 출혈 사례는 연령이 더 높은 하위군에서 더 흔하게 발생했으나, 특정 출혈 사례에 대하여 연령 하위군 사이에 뚜렷한 불균형은 나타나지 않았다.

심각한 출혈은 이 약을 투여받은 65세 미만 환자에서 3.6%, 65세 이상 환자에서 8.0%로 발생하였다.

9. 신장애 환자에 대한 투여

이 약은 신장애에 근거한 용량 조절이 필요하지 않다. 소타터셉트는 중증 신장애 (eGFR <30 mL/min/1.73m^2)가 있는 폐동맥고혈압 환자에서 연구되지 않았다 [14. 전문가를 위한 정보 1) 약리작용 정보 참조].

10. 간장애 환자에 대한 투여

이 약은 간장애 (Child-Pugh 분류 A ~ C)가 있는 환자에서 연구되지 않았다. 소타터셉트는 세포 이화작용을 통해 대사되므로 간장애는 소타터셉트의 대사에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다 [14. 전문가를 위한 정보 1) 약리작용 정보 참조].

11. 과량투여시의 처치

건강한 자원자 대상 임상시험에서 이 약 1 mg/kg이 투여되었을 때 고혈압과 관련된 헤모글로빈 상승이 초래되었으며, 정맥 절개술로 개선되었다. 과량 투여 시, 헤모글로빈 및 혈압 상승을 면밀하게 모니터링하고 지지요법을 적절하게 제공한다. 이 약은 혈액 투석 중에 투석되지 않는다.

12. 적용상의 주의사항

이 약은 의료전문가에 의해 준비되고 투여되어야 한다. 단계별 준비와 투여 방법은 아래에 나와있다.

<재구성 방법>

- 냉장고에서 바이알을 꺼낸 후 준비하기 전에 약이 실온이 되도록 15분 동안 기다린다.
- 바이알의 사용기간이 만료되지 않았는지 확인한다. 이 약의 분말은 흰색에서 미백색이며 덩어리 또는 조각처럼 보일 수 있다.
- 이 약 동결건조 분말이 들어있는 바이알의 뚜껑을 벗겨낸 후 알콜솜으로 고무마개를 닦는다.
- 주사용수로 바이알의 내용물을 재구성한다. 최종 농도가 50 mg/mL가 된다.
  - 이 약의 각 45 mg 바이알마다, 주사용수 1.0mL를 주입한다.
  - 이 약의 각 60 mg 바이알마다, 주사용수 1.3mL를 주입한다.

  재구성 후 용액 부피는 45 mg 바이알에서 0.9 mL, 60 mg 바이알에서 1.2 mL까지 제공될 수 있다.
- 바이알을 부드럽게 돌려 이 약을 재구성한다. 흔들거나 세게 휘젓지 않는다.
- 기포가 사라질 수 있도록 바이알을 최대 3 분 동안 그대로 둔다.
- 재구성된 용액을 육안으로 확인한다. 적절하게 혼합된 경우, 이 약은 투명하거나 유백광을 띠고 무색에서 옅은 황갈색이어야 하며 덩어리 또는 분말이 없어야 한다.
- 처방 용량이 2개의 바이알을 필요로 하는 경우, 두 번째 바이알을 준비하기 위해 위의 재구성 방법 단계들을 반복한다.

- 재구성된 용액은 가능한 빨리 사용하고, 재구성 후 4시간을 넘겨서는 안 된다. 사용하지 않은 재구성 용액은 폐기한다.
- 이 약은 다른 약물과 혼합해서는 안 된다.

<투여 방법>
- 투여할 용량에 따라 1개 또는 2개의 바이알에서 재구성한 이 약의 적절한 용량을 빼낸다.
- 복부 (배꼽에서 최소 5 센티미터 떨어진 곳), 허벅지 위쪽 또는 상완 중에서 주사 부위를 선택하고 알콜솜으로 닦는다. 매 주사마다 흉터, 압통, 또는 멍이 없는 새로운 부위를 선택한다.
- 피하 주사로 투여한다.
- 투여 후 빈 주사기를 의료폐기통에 폐기한다. 주사기를 재사용하지 않는다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 바이알은 빛을 피하기 위해 원래 상자에서 2° C ~ 8° C로 냉장 보관한다. 얼리지 않는다.
3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.
4) 재구성된 용액은 가능한 빨리 사용하고, 재구성 후 4시간을 넘겨서는 안 된다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

(1) 작용 기전

이 약은 TGF-β(transforming growth factor-β) 리간드 상과에 속하는 이량체 당단백질인 액티빈-A에 높은 선택성을 가지는 액티빈 신호전달 억제제이다. 액티빈 A(Activin A)는 액티빈 수용체 타입 IIA(ActRIIA; activin receptor type IIA)에 결합하여 염증, 세포 증식, 세포 사멸 및 조직 항상성에 대한 주요 신호전달을 조절한

다.

폐동맥고혈압 환자는 액티빈 A 수치가 높아져 있다. ActRIIA에 결합한 액티빈은 세포증식 신호를 촉진시키는 반면 BMPR-II(bone morphogenetic protein receptor type II)의 신호전달 감소를 초래한다. 폐동맥고혈압 상태에서 ActRIIA-BMPRII 신호전달의 불균형은 혈관세포 과증식을 유발하여 폐동맥 벽의 병리학적 재형성, 동맥 내강 협착, 폐혈관의 저항 증가를 초래하며, 폐동맥 압력 및 우심실 기능 장애를 증가시킨다.

이 약은 재조합 동종 이량체 액티빈 수용체 타입 IIA-Fc (ActRIIA Fc) 융합 단백질로 이루어져 있으며 과도한 액티빈 A와 ActRIIA에 대한 다른 리간드를 제거하는 리간드 트랩 역할을 하여 액티빈 신호전달을 억제한다. 결과적으로, 소타터셉트는 증식-촉진 (ActRIIA/Smad2/3-매개) 신호전달과 항-증식 (BMPRII/Smad1/5/8- 매개) 신호전달 간의 균형을 재조정하여 혈관 증식을 조절한다.

폐동맥고혈압의 랫드 모델에서, 소타터셉트 유사체는 폐동맥 벽의 전염증성 표지자의 발현을 감소시키고, 백혈구 동원을 감소시켰으며, 내피 및 평활근 세포의 세포 증식을 억제하고, 또한 병든 혈관 구조에서 세포 사멸을 촉진했다. 이러한 세포 변화는 혈관 벽 얇아짐, 동맥 및 우심실 재형성 역전 및 혈류역학 개선과 관련이 있었다.

2) 약동학적 정보

폐동맥고혈압 환자에서 이 약 0.7 mg/kg을 3주에 한번 투여했을 때, 항정 상태의 기하평균 (%CV) AUC 및 최고 농도 (C_{max})는 각각 171.3 μg×day/mL (34.2%) 및 9.7 μg/mL (30.0%) 이었다. 이 약의 AUC 및 C_{max}는 용량에 비례하여 증가한다. 건강한 폐경기 여성 및 폐동맥고혈압 환자를 포함한 집단 약동학 분석 결과, 3주에 한번 투여하는 용법을 여러 번 투여하여 약 15주가 지난 후 항정상태에 도달했다. 이 약의 AUC 축적률은 약 2.2였다.

흡수

피하주사 제형의 절대 생체이용률은 약 66%로 확인되었다. 건강한 폐경기 여성에게 피하주사로 이 약을 반복투여(매 4주마다 0.1 mg/kg) 시, 최고 혈장 농도에 도달

하는 시간(T_{max})의 중앙값은 약 7일 (범위: 2일 - 8일)이었다.

분포

집단약동학 분석에서 이 약의 중심 분포용적(Vc) (%CV)은 약 3.6 L (24.7%) 이다. 말초 분포용적(Vp) (%CV)은 약 1.7 L (73.3%) 이다.

배설

집단약동학 분석에서 이 약의 청소율(CL)은 약 0.18 L/일이다. 폐동맥고혈압 환자에서 기하평균 제거 반감기($t_{1/2}$)(%CV)는 약 21일 (33.8%)이다.

대사

이 약은 일반적인 단백질 분해과정을 통해 분해될 것으로 예상된다.

특수 집단

연령, 성별 및 인종

이 약의 약동학에 대하여 나이 (18 ~ 81세), 성별, 또는 인종에 따른 임상적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

체중

체중이 증가함에 따라 이 약의 청소율 (CL) 및 중심 분포용적 (Vc)이 증가했다. 권장되는 체중-기반 투여방법은 일관적인 소타터셉트 노출을 나타낸다.

신장애

이 약의 약동학적 특성은 정상 신기능을 가진 폐동맥고혈압 환자 (eGFR ≥90 mL/min/1.73m^2)와 경증에서 중등증의 신장애 (eGFR 범위 30 ~ 89 mL/min/1.73m^2)를 가진 폐동맥고혈압 환자 사이에 서로 유사한 것으로 확인되었다. 또한, 폐동맥고혈압이 아닌 말기 신장 질환 (ESKD) 환자와 정상 신기능을 가진 환자 사이에서도 약

동학적 특성이 유사하게 나타났다. 이 약은 혈액 투석 중에 투석되지 않는다. 소타터셉트는 중증 신장애 (eGFR <30 mL/min/1.73m^2)를 가진 폐동맥고혈압 환자에서 연구되지 않았다.

간장애

이 약은 간장애 (Child-Pugh 분류 A ~ C)를 가진 폐동맥고혈압 환자에서 연구되지 않았다.
이 약은 세포 이화작용을 통해 대사되므로 간장애가 소타터셉트의 대사에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다.

면역원성

주요 임상시험 (STELLAR)에서 24주 치료 기간 중에 이 약을 투여한 환자 44명/163명 (27.0%)에서 항-소타터셉트 항체가 발생했다. 이들 44명 중, 12명이 소타터셉트에 대한 중화 항체 양성 반응을 나타냈다.
항-소타터셉트 항체가 24주 치료기간 동안 소타터셉트의 약동학, 약력학, 안전성 또는 효과에 미친 임상적 영향이 확인되지 않았다.

3) 임상시험 정보

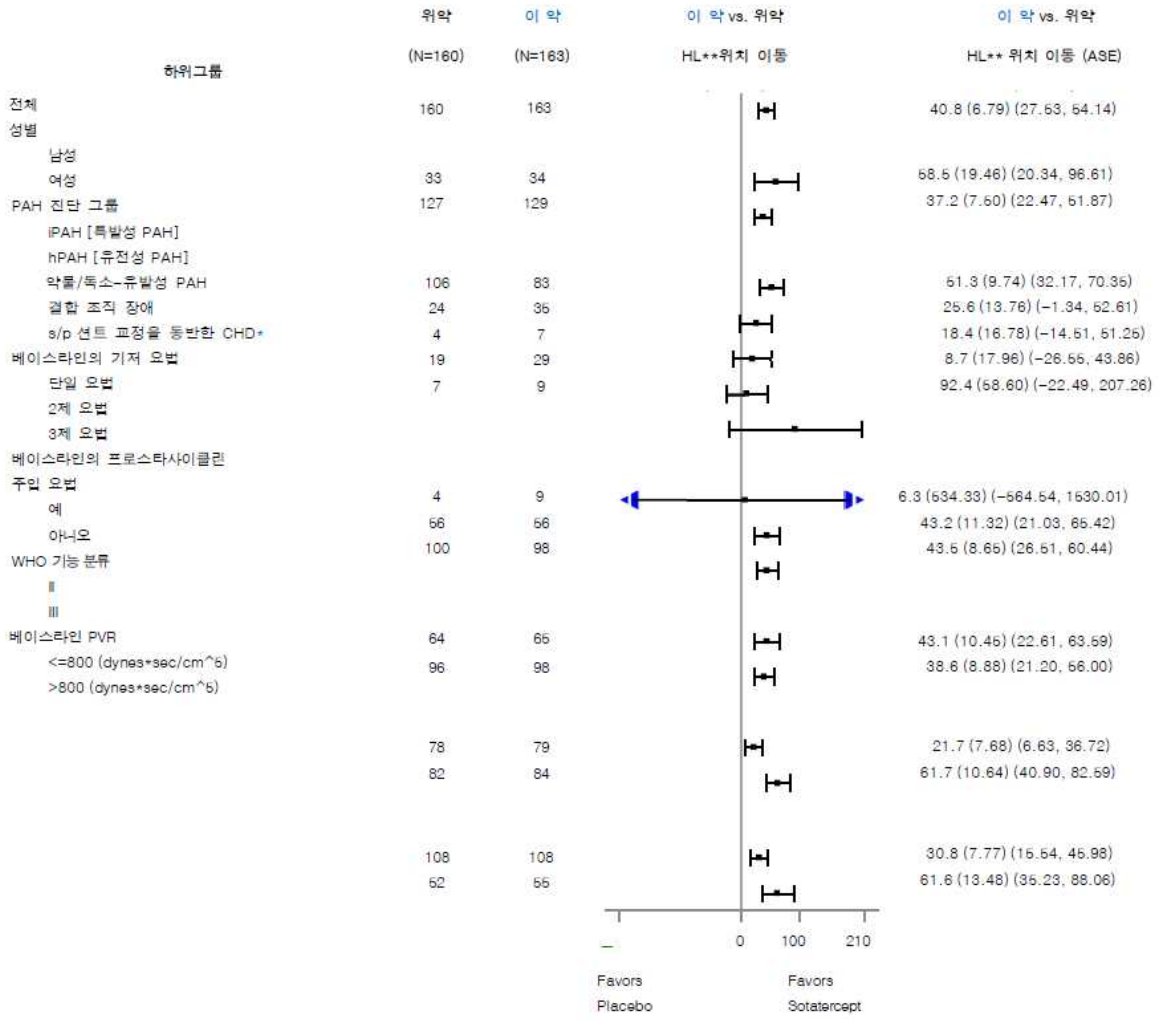
이 약의 성인 폐동맥고혈압 환자에 대한 유효성은 핵심 임상시험(STELLAR 시험)에서 평가되었다. 해당 임상시험은 다국가, 다기관, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군 설계이며, 323명의 폐동맥고혈압 (WHO 그룹 1 FC II 또는 III) 환자를 이 약 (시작 용량 0.3mg/kg에서 목표 용량 0.7 mg/kg까지 증량) (n=163) 또는 위약 (n=160) 투여군으로 1:1 무작위 배정하여 매 3주마다 피하주사로 투여하였다. 환자들은 모든 환자가 24주차를 완료할 때까지 장기 이중 눈가림 투여기간 동안 투여를 지속하였다 [데이터컷오프(2022.8.22.), 분석대상 FAS군].

임상시험에 참여한 시험대상자들의 연령 중앙값은 48.0세 (범위: 18 ~ 82세)이었고, 체중 중앙값은 68 kg (범위: 38.0 ~ 141.3 kg)이었다. 시험대상자는 주로 백인(89.2%), 비-히스패닉 또는 라틴계(79.3%), 여성(79.3%)으로 구성되었다. 가장 흔한 폐동맥고혈압 병인은 특발성 폐동맥고혈압 (58.5%), 유전성 폐동맥고혈압 (18.3%), 및 결합조직 질환 (CTD)과 관련된 폐동맥고혈압 (14.9%) 이었다. 폐동맥고혈압 진단 시점

부터 스크리닝 시점까지의 평균 시간은 8.76년이었다. 대부분의 시험대상자들은 폐동맥고혈압에 대한 배경 요법으로 3제 요법 (61.3%) 또는 2제 요법(34.7%)을 투여중이었으며, 3분의 1 이상(39.9%)이 프로스타사이클린 주입을 받고 있었다. 모든 시험대상자는 WHO FC Ⅱ (48.6%) 및 WHO FC Ⅲ (51.4%)에 해당하였다. 이 임상시험에서 사람면역결핍바이러스(HIV)와 관련된 폐동맥고혈압, 문맥고혈압과 관련된 폐동맥고혈압, 주혈흡충병과 관련된 폐동맥고혈압 및 폐정맥 폐색성 질환으로 진단된 환자는 제외되었다.

일차 유효성 평가변수는 24주 시점에 6분 보행거리 (6MWD)의 베이스라인 대비 변화였다. 이 약 투여군에서 24주 시점에 6MWD의 베이스라인 대비 위약-보정 변화의 중앙값은 40.8 미터 (95% CI: 27.5, 54.1; p <0.001)이었다. 24주차 6MWD의 위약-보정 변화의 중앙값에 대해 성별, PAH 진단그룹, 베이스라인의 배경요법, 프로스타사이클린 주입요법, WHO 기능분류(Ⅱ, Ⅲ) 및 PVR에 따른 하위 분석을 수행하였다 (그림 1 참조).

그림 1: 하위군에서 24주 시점의 위약-보정 6분 보행거리 (미터)의 베이스라인 대비 변화



* CHD(congenital heart disease) with s/p Shunt Repair : 션트 교정을 동반한 선천성 심장 질환

** 위약 추정치에서 Hodges-Lehmann 위치 이동(모든 데이터 쌍의 차이에 대한 중앙값). ASE(asymptotic standard error) = 점근적 표준 오차.

사망한 시험대상자의 24주차 6MWD의 베이스라인 대비 변화는 가장 낮은 순위를 받기 위해 -2000 미터의 값으로 입력되었다. 치명적이지 않은 임상적 악화 사례로 인해 데이터가 누락된 시험대상자에 대한 24주 6MWD의 베이스라인 대비 변화는 다음으로 낮은 순위를 받기 위해 -1000 미터 값으로 대체되었다.

이차 유효성 평가변수로서 다중요소 개선(MCI), 폐혈관 저항(PVR), N-말단 프로-B형 나트륨이뇨펩티드(NT-proBNP), WHO 기능분류 및 사망 또는 첫 번째 임상적으로 악화된 사례의 발생까지 소요되는 시간을 평가하였다.

다중요소 개선(MCI)은 베이스라인 대비 24주차에 다음의 3개 기준을 모두 달성한

시험대상자의 비율로 측정된 사전에 정의된 평가변수로 평가되었다. 해당 기준은 6MWD의 개선 (≥30 m 상승), NT-proBNP의 개선 (NT-proBNP ≥30% 감소 또는 NT-proBNP 수준 <300 ng/L 유지/달성) 및 WHO FC의 개선 또는 WHO FC Ⅱ 유지로 구성되어 있다. 3개의 기준을 모두 만족하는 환자의 비율은 이 약 투여군(63명, 38.9%)이 위약 투여군(16명, 10.1%)보다 유의하게 높게 나타났다 (p< 0.001). 이 약 투여군과 위약 투여군 사이의 베이스라인 대비 24주차의 PVR 변화 중앙값 차이는 -234.6 dyn*sec/cm^5 (95% CI: -288.4, -180.8; p<0.001)이었다. 베이스라인 대비 24주차의 NT-proBNP 수준의 변화 중앙값 차이는 -441.6 pg/mL (95% CI:-573.5, -309.6; p<0.001)이었다. 베이스라인 대비 24주차의 WHO FC 등급이 개선된 환자의 비율은 이 약 투여군(48명, 29.4%)이 위약 투여군(22명, 13.8%)보다 유의하게 높았다 (p<0.001).

질병 진행은 사망까지의 시간 또는 임상적으로 악화된 사례의 최초 발생까지의 시간으로 측정되었다. 임상적으로 악화된 사례에는 폐 및/또는 심장 이식 관련 악화 사례, 허가된 PAH 요법을 사용한 구제 요법의 시작 필요 또는 프로스타사이클린 용량을 10% 이상 증량할 필요가 있는 사례, 심방중격절개술이 필요한 사례, 폐동맥고혈압 악화로 인한 입원 (≥24시간), 또는 폐동맥고혈압 악화 (동시에 또는 서로 다른 시간에 발생한 WHO 기능 등급 악화 및 6MWD의 ≥15% 감소)가 포함되었다(표 4). 사망 또는 임상적 악화 사례의 첫 번째 발생까지의 시간 분석에서 위약 투여군 대비 이 약 투여군에서의 위험비는 0.163 (95% CI: 0.076, 0.347; p<0.001)이었다.

표 4: 사망 또는 임상적 악화 사례

	위약 (N=160)	이 약 (N=163)
사망 또는 최소 한 건의 임상적 악화 사례를 경험한 시험대상자의 전체 수, n (%)	42 (26.3)	9 (5.5)
사망 또는 첫 번째 임상적 악화 사례 발생*의 평가, n (%)		
- 사망	6 (3.8)	2 (1.2)
- 폐 및/또는 심장 이식에 대한 악화와 관련된 사례	1 (0.6)	1 (0.6)
- 허가된 폐동맥고혈압 요법을 사용한 구제 요법의 시작이 필요하거나 또는 프로스타사이클린 주입 용량을 10% 이상 증량이 필요	17 (10.6)	2 (1.2)

- 심방중격절개술 필요	0 (0.0)	0 (0.0)
- 폐동맥고혈압-특이적 입원 (≥24 시간)	7 (4.4)	0 (0.0)
- 폐동맥고혈압의 악화†	15 (9.4)	4 (2.5)

* 시험대상자의 첫 번째 임상적 악화 사례는 아래 칸에 나열된 하나 이상의 평가를 가질 수 있다.

† 폐동맥고혈압의 악화는 각각 다른 시점에 시작하더라도 베이스라인 대비 언제든지 다음의 두 가지 사례 모두가 발생하는 것으로 정의된다: (a) WHO 기능 등급 악화 (II에서 III, III에서 IV, II에서 IV, 등.); 및 (b) 6MWD의 ≥15% 감소 (4시간 이상. 그러나 1주일 이하의 간격으로 실시된 2번의 6MWT에서 확인됨).

N = FAS군에서 시험대상자의 수; n = 항목별 시험대상자 수. 백분율은 (n/N)*100으로 계산되었다.

4) 비임상 정보

(1) 급성 독성

반복투여 피하주사 독성시험에서 랫드에게 최대 30 mg/kg 및 원숭이에게 최대 50 mg/kg 용량 (단회 투여량은 MRHD (추정 AUC 기준)에서 사람 노출량의 각각 약 5배 및 25배에 해당하는)을 단회투여 시 급성 독성을 시사하는 징후나 증상이 관찰되지 않았다.

(2) 반복 투여 독성

랫드와 원숭이에 대한 피하주사 독성시험 중 가장 긴 시험기간은 각각 3개월과 9개월이었다. 30 mg/kg을 주 1회 3개월 동안 투여한 랫드에서 유해한 소견으로 세정관/고환 변성, 부신 울혈/괴사, 및 신장의 막증식성 사구체 신염과 간질성 신세뇨관염이 포함되었다. 부신의 변화는 1 개월의 회복 기간 후 가역적인 것으로 확인되었다. 9개월 동안 10 mg/kg을 4주 1회 및 10 mg/kg을 2주 1회 투여한 원숭이에서, 유해한 변화로 피질수질 접합부에서 간질 기질 증가, 사구체 다발 크기 감소, 신장의 사구체 신염 및 간질성 신세뇨관염이 포함되었으며, 이는 3개월의 회복 기간 후 부분적으로 회복되었다. 랫드와 원숭이의 무독성량 (NOAEL)에서, 소타터셉트 노출은 MRHD에서 임상 노출의 각각 2배 및 1배였다. 임상 노출 한계에서 원숭이에게 발생한 다른 소견으로는 간의 염증성 침윤, 비장에서 림프구 감소, 그

리고 맥락총에서 염증성 침윤이 포함되었다.

(3) 발암성

소타터셉트에 대해 발암성 시험이 실시되지 않았다.

(4) 변이원성

소타터셉트에 대해 돌연변이 시험이 실시되지 않았다.

(5) 생식

암컷 랫드에서 실시된 생식 및 초기 배아 발달시험에서, 교배 2주 전부터 임신 7일까지 소타터셉트 5, 15, 및 50 mg/kg을 매주 1회 피하주사로 투여했다. 투여량 ≥ 15 mg/kg에서 임신율이 감소했으며 착상 전과 착상 후 손실이 상승하고 생존 새끼의 크기가 감소했다. 또한 50 mg/kg을 투여한 경우 발정 주기의 기간이 길어졌다. 암컷 생식 평가변수에 대한 NOAEL에서, 소타터셉트 노출은 MRHD에서 임상 노출의 2배였다.

수컷 랫드의 생식력 시험에서, 소타터셉트 0.3, 3, 및 30 mg/kg을 주 1회 13주 동안 피하주사로 투여했다 (교배 10주 전 투여 시작). 하위그룹의 동물들에 대해 13주의 회복 기간을 가진 후 평가를 진행했다. 투여량 ≥ 0.3 mg/kg에서 수출관, 고환 및 부고환에서 비가역적인 조직 변화가 나타났다. 투여량 30 mg/kg에서 가역적인 생식력 감소가 발생했다. 고환 조직학적 변화에 대한 NOAEL은 확립되지 않았으며 남성 생식 기능 변화에 대한 NOAEL은 MRHD에서 임상 노출의 2배에 해당하는 소타터셉트 노출을 나타냈다.

(6) 발달

배태자 발달독성시험에서 임신한 동물의 기관 형성 기간 동안 소타터셉트를 피하로 투여했다. 랫드의 임신 6 일 및 임신 13 일에 소타터셉트 5, 15, 또는 50 mg/kg을 투여하였고 토끼의 임신 7일 및 임신 14일에 소타터셉트 0.5, 1.5, 또는 5 mg/kg을 투여했다. 랫드의 투여량 ≥ 15 mg/kg, 토끼의 투여량 ≥ 1.5 mg/kg에서, 두 종 모두에서 발생한 효과에는 생존 수 및 태자 체중의 감소, 골화 지연, 및 재

흡수와 착상 후 손실 상승이 포함되었다.
랫드 단독에서 50 mg/kg에서 골격 변형 (과잉 갈비뼈의 수 증가 및 흉추 및 요추의 수 변화)이 발생했다. 랫드와 토끼의 NOAEL에서, 소타터셉트 노출량은 MRHD에서 임상 노출의 각각 2배와 0.4배였다.

랫드의 출생 전후 발달시험에서, 임신 6 일 및 임신 13 일에 소타터셉트 1.5 및 5 mg/kg을 피하로 투여하거나 또는 수유 1, 8, 및 15 일에 소타터셉트 1.5, 5, 또는 10 mg/kg을 피하로 투여하였다. 임신 중 약을 투여한 어미에서 태어난 1세대 (F1) 새끼에서 이상반응이 관찰되지 않았으며, 이는 MRHD의 최대 2배까지에 해당하는 노출로 추정된다. 수유 기간에 투여량 ≥ 5mg/kg으로 투여한 어미의 F1 새끼에서 성적 성숙의 지연과 관련된 체중 감소가 관찰되었다. 새끼의 성장 및 성숙에 미치는 영향에 대한 NOAEL은 MRHD에서 임상 노출의 0.6배에 해당하는 소타터셉트의 추정 노출을 나타냈다.

<윈레브에어키트주>

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자
2) 임부 [6. 임부 및 수유부에 대한 투여 참조].

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 출혈 경향 또는 그 소인이 있는 환자
2) 프로스타사이클린 또는 항혈전제를 투여받고 있는 환자
3) 고령자

3. 이상사례

1) 임상시험 경험

이 약의 이상반응은 주요 임상시험(STELLAR)에서 폐동맥고혈압으로 진단받은 시험대상자(n=323)를 이 약 또는 위약에 무작위 배정(1:1)하여 표준치료 요법과 병용하여 24주 이중눈가림, 위약-대조 투여기간(DBPC) 및 이중눈가림 연장기간(LTDB)

동안 피하주사 투여 시의 결과에 근거한다. [14. 전문가를 위한 정보 3) 임상시험 정보 참조].

이 약을 투여 시 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 두통(24.5%), 비출혈(22.1%), 모세혈관확장증(16.6%), 설사(15.3%), 어지러움(14.7%), 발진(12.3%) 및 혈소판 감소증(10.4%) 이었다.

이상반응 빈도의 정의는 다음과 같다; 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/100, < 1/10), 흔하지 않게(≥ 1/1,000, < 1/100), 드물게(≥ 1/10,000, < 1/1,000), 매우 드물게(< 1/10,000)

표 3: 이 약을 투여 받은 환자에서 발생한 이상반응

기관계	빈도	이상반응
혈액 및 림프계 장애	매우 흔하게	혈소판 감소증[1,2]
	흔하게	헤모글로빈 증가[1,3]
신경계 장애	매우 흔하게	두통, 어지러움
호흡기, 흉부 및 종격동 장애	매우 흔하게	비출혈
위장관계 장애	매우 흔하게	설사
	흔하게	치은 출혈
피부 및 피하 조직 장애	매우 흔하게	모세 혈관 확장증[1], 발진
	흔하게	홍반
전신 장애 및 투여부위 상태	흔하게	주사부위 소양증
임상 검사치	흔하게	혈압 증가[1,4]

1 해당 이상반응에 대한 상세 정보는 아래의 설명을 참고한다.
2 혈소판 감소증은 '혈소판 감소증' 및 '혈소판 수 감소'를 포함한다.
3 헤모글로빈 증가는 '헤모글로빈 증가', '적혈구 증가증' 및 '적혈구 용적률 증가'를 포함한다.
4 혈압 증가는 '고혈압', '확장기 혈압 증가' 및 '혈압 증가'를 포함한다.

헤모글로빈 증가

이 약을 투여한 환자에서 헤모글로빈 증가는 CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) 등급 분류에 따라 2등급(정상 상한보다 >2 g/dL)은 15.3%(25명)에서 발생하였고, 3등급 (정상 상한보다 ≥4 g/dL)은 발생하지 않았다. 헤모글로빈 증가는 투여 조절로 관리되었다.

혈소판감소증

이 약을 투여한 환자의 3.1%에서 혈소판 수가 <50,000/mm^3 (<50.0 x 10^9/L)인 중증 감소가 발생했다. 혈소판 감소증은 배경요법으로 프로스타사이클린 주입 환자군(21.5%)에서 프로스타사이클린 비주입 환자군(3.1%)보다 더 자주 보고되었다. 혈소판 감소증은 투여 조절로 관리되었다.

모세혈관확장증

임상시험(STELLAR 시험)에서 이 약에 노출된 환자들에서 발현까지의 시간 중앙값은 18.6주였다. 모세혈관확장증으로 인한 투여 중단은 이 약 투여군에서 1.0%에서 나타났고, 위약 투여군에서는 발생하지 않았다. 모세혈관확장증과 관련된 중대한 출혈 사례는 없었다.

혈압 증가

이 약을 투여한 환자들에서 24 주 시점에 평균 수축기 혈압이 베이스라인으로부터 2.2 mmHg 상승했으며 확장기 혈압은 4.9 mmHg 상승했다. 위약을 투여한 환자들에서 평균 수축기 혈압은 베이스라인으로부터 1.6 mmHg 감소했으며, 확장기 혈압은 0.6 mmHg 감소했다. 이 약 투여군에서 혈압 증가 (고혈압, 확장기 혈압 증가, 혈압 상승) 사례에서 중증 사례는 보고되지 않았다.

치료 중단

이상반응으로 인한 치료 중단의 전체적인 발생률은 이 약 투여군에서 3.7%이었고 위약 투여군에서 6.9% 이었다. 이 약 투여군에서 발생빈도가 1% 보다 높은 치료 중단을 초래하는 이상반응은 나타나지 않았다.

장기 안전성

24주, 이중 눈가림, 위약 대조 투여 기간 이후 30개월 공개 라벨 연장 기간으로 구성된 2상 임상시험 (PULSAR 시험)에서의 장기 안전성 데이터가 이용가능하다 (n=104). 이 환자들의 대부분이 이후 장기 추적 시험을 지속했다.

PULSAR 시험 및 장기 추적 시험에서 이 약에 노출된 기간의 중앙값은 169.5주(범위: 41일~218주)였다. 안전성 프로파일은 핵심 임상시험(STELLAR 시험)에서 관찰된 것과 전반적으로 비슷했다. 그러나, PULSAR 시험에서 이중 눈가림, 위약 대조 치료 기간 동안 모세혈관확장증은 관찰되지 않았다. 모세혈관확장증은 공개 라벨 연장에서 처음 보고되었으며, 시험 종료 시점에 환자의 26.9%(28명/104명)에서 발생했고 증상 발현까지의 시간 중앙값은 106주(범위: 12주 ~ 168주)였다.

4. 일반적 주의

1) 적혈구증

이 약으로 치료하는 동안 환자들에서 헤모글로빈 증가가 관찰되었다. 중증 적혈구증은 혈전색전증 사건 또는 과점성증후군의 위험을 증가시킬 수 있으므로 주의하여 사용해야 한다. 처음 5회 투여 시 매 투여 전에 헤모글로빈을 모니터링 하거나, 헤모글로빈 수치가 불안정한 경우 더 오랜 기간 모니터링 하며 이후 용량 조절의 필요성을 결정하기 위해 주기적으로 모니터링 한다 [용법・용량 및 3. 이상사례 참조].

2) 중증 혈소판감소증

이 약을 투여한 일부 환자들에서 혈소판 수 감소가 관찰되었으며 중증 혈소판감소증 (혈소판 수 <50,000/mm^3 (<50.0 x 10^9/L))이 관찰되었다. 혈소판감소증은 프로스타사이클린 주입을 병용한 환자에게서 더 자주 발생했다. 중증 혈소판 감소는 출혈의 위험을 증가시킬 수 있다.

혈소판 수가 <50,000/mm^3 (<50.0 x 10^9/L)인 경우 치료를 시작하지 않는다 [용법・용량 참조].

처음 5회 투여 시 매 투여 전에 혈소판 수를 모니터링 한다. 수치가 불안정한 경우 더 오랜 기간 모니터링 하며, 이후 용량 조절의 필요성을 결정하기 위해 주기적으로 모니터링 한다 [용법・용량 및 3. 이상사례 참조].

3) 중대한 출혈

임상시험에서 중대한 출혈 사례가 (예, 위장관, 두개 내 출혈) 이 약 투여 환자의 4.3%(7명/163명), 위약 투여 환자의 0.6%(1명/160명)에서 보고되었다. 중대한 출혈이 발생한 환자들은 프로스타사이클린 배경 요법을 받고 있거나 그리고/또는 항혈전제를 받고 있거나 혈소판 수가 낮거나 65세 이상 고령 환자일 경향이 더 높았다. 혈액 손실의 징후와 증상에 대해 환자들에게 안내한다. 의료전문가는 출혈을 평가하고 적절히 치료한다. 환자가 중대한 출혈 사례를 겪고 있다면 이 약을 투여하지 않는다 [3. 이상사례 및 4. 일반적 주의 참조].

4) 배태자 독성

동물 생식·발생독성시험에서의 결과를 근거 시, 이 약을 임부에게 투여할 경우 태아 손상을 유발할 수 있다. 임부에게 태아에 대한 잠재적 위험을 알려야 한다. 임신 가능성이 있는 여성에게 이 약을 투여하는 동안 그리고 마지막 투여 후 최소 4개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 권장한다 [6. 임부 및 수유부에 대한 투여 및 14. 전문가를 위한 정보 4) 비임상 정보 참조].

5) 생식 능력 손상

이 약은 여성 및 남성의 생식 능력을 손상시킬 수 있다. 환자에게 생식 능력에 대한 잠재적인 영향을 알려야 한다.
수컷 랫드 동물 시험에서의 생식기관(고환, 부고환)의 조직학적 변화는 13주 후에도 회복되지 않았으나, 생식 기능은 가역적으로 회복되었다 [6. 임부 및 수유부에 대한 투여 및 14. 전문가를 위한 정보 4) 비임상 정보 참조].

5. 상호작용

이 약에 대한 약물 상호작용 연구는 수행되지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

폐동맥고혈압이 있는 임부는 심장 부전, 조기 분만, 및 산모와 태아 사망의 위험이 있다.
임부에서의 이 약 사용에 관한 데이터는 없다. 그러나, 동물 배태자 독성에 근거 시, 이 약을 임부에게 투여할 경우 착상 후 소실 또는 태아 손상을 유발할 수 있다. 임부에게 이 약이 태아에 대한 잠재적 위험을 안내한다. 이 약은 임신 중에 투여해서는 안 된다 [14. 전문가를 위한 정보 4) 비임상 정보 참조].

2) 수유부

이 약이 사람 모유에 존재하는지 여부와 수유받는 영아 혹은 모유 생성에 미치는 영향에 대한 데이터는 존재하지 않는다. 소타터셉트가 모유에 분비되는지 알려져 있지 않으므로, 수유부에서 소타터셉트의 사용을 피한다 [14. 전문가를 위한 정보 4) 비임상 정보 참조].

3) 가임 여성 및 남성

가임 여성에서 이 약의 투여를 시작하기 전에 임신 검사 실시가 권장된다.
가임 여성은 이 약을 투여하는 동안 그리고 투여를 중단한 경우 마지막 투여 후 최소 4개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다 [6. 임부 및 수유부에 대한 투여 및 14. 전문가를 위한 정보 4) 비임상 정보 참조].

7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 환자에서 이 약의 용량 조절은 요구되지 않는다.
출혈 사례 (임상적 관심 대상 이상사례의 집단 그룹)를 제외하면, 65세 미만과 65세 이상 하위군 간에 안전성의 차이는 없었다. 이 약의 출혈 사례는 연령이 더 높은 하

위군에서 더 흔하게 발생했으나, 특정 출혈 사례에 대하여 연령 하위군 사이에 뚜렷한 불균형은 나타나지 않았다.

심각한 출혈은 이 약을 투여받은 65세 미만 환자에서 3.6%, 65세 이상 환자에서 8.0%로 발생하였다.

9. 신장애 환자에 대한 투여

이 약은 신장애에 근거한 용량 조절이 필요하지 않다. 소타터셉트는 중증 신장애 (eGFR <30 mL/min/1.73m^2)가 있는 폐동맥고혈압 환자에서 연구되지 않았다 [14. 전문가를 위한 정보 1) 약리작용 정보 참조].

10. 간장애 환자에 대한 투여

이 약은 간장애 (Child-Pugh 분류 A ~ C)가 있는 환자에서 연구되지 않았다. 소타터셉트는 세포 이화작용을 통해 대사되므로 간장애는 소타터셉트의 대사에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다 [14. 전문가를 위한 정보 1) 약리작용 정보 참조].

11. 과량투여시의 처치

건강한 자원자 대상 임상시험에서 이 약 1 mg/kg이 투여되었을 때 고혈압과 관련된 헤모글로빈 상승이 초래되었으며, 정맥 절개술로 개선되었다. 과량 투여 시, 헤모글로빈 및 혈압 상승을 면밀하게 모니터링하고 지지요법을 적절하게 제공한다. 이 약은 혈액 투석 중에 투석되지 않는다.

12. 적용상의 주의사항

이 약은 의료전문가의 지도 하에 사용한다. 환자 및 간병인은 의료전문가로부터 이 약의 재구성, 준비, 계량 및 주사 방법에 대해 교육 및 후속 지도를 받은 경우에만 이 약을 투여할 수 있다.

의료전문가는 다음의 경우에 후속 방문에서 환자 또는 간병인이 이 약을 정확하게 준비 및 투여할 수 있는지 확인한다:
・용량이 변경되거나 환자에게 다른 키트가 필요한 경우
・환자에게 헤모글로빈 상승 및 혈소판 수 감소로 인한 용량 조절이 발생한 경우[용법•용량 및 4. 일반적 주의 참조].
이 약의 적절한 준비 및 투여에 대한 자세한 설명은 제공되는 사용방법 설명서를 참조한다.

<적절한 제품 키트 선택>
환자의 체중 기반 투여용량으로 인해 45 mg 바이알 2개 또는 60 mg 바이알 2개를 사용해야 할 경우, 2개 바이알이 함께 포장되어 있는 키트를 사용해야 한다. 2개 바이알을 포함한 키트는 적절한 용량을 계량하고 반복 주사할 필요가 없도록 바이알 2개의 내용물을 합치는 방법에 대한 추가설명이 포함되어 있다.

<재구성 방법>
- 냉장고에서 주사용 키트를 꺼낸 후 재구성 준비하기 전에 프리필드시린지와 이 약이 실온이 되도록 15분 동안 기다린다.
- 바이알의 사용기간이 만료되지 않았는지 확인한다. 이 약의 분말은 흰색에서 미백색이며 덩어리 또는 조각처럼 보일 수 있다.
- 이 약 동결건조 분말이 들어있는 바이알의 뚜껑을 벗겨낸 후 알콜솜으로 고무마개를 닦는다.
- 바이알 어댑터를 바이알에 부착한다.
- 프리필드시린지에 손상이나 새는 곳이 있는지 육안으로 확인해야 하며 주사용수 안에 육안으로 보이는 이물질이 없는 것을 확인한다.
- 프리필드시린지의 뚜껑을 꺾어내고 프리필드시린지를 바이알 어댑터에 부착한다.
- 부착된 프리필드시린지에서 동결건조 분말이 들어있는 바이알 안으로 주사용수 전부를 주입하여 바이알의 내용물을 재구성한다. 최종 농도가 50 mg/mL가 된다.
  - 이 약 45 mg 바이알과 함께 제공되는 프리필드시린지는 1개당 주사용수 1.0mL를 포함한다.
  - 이 약 60 mg 바이알과 함께 제공되는 프리필드시린지는 1개당 주사용수 1.3mL를 포함한다.

재구성 후 용액 부피는 45 mg 바이알에서 0.9 mL, 60 mg 바이알에서 1.2 mL까지 제공될 수 있다.

- 바이알을 부드럽게 돌려 이 약을 재구성한다. 흔들거나 세게 휘젓지 않는다.
- 기포가 사라질 수 있도록 바이알을 최대 3 분 동안 그대로 둔다.
- 재구성된 용액을 육안으로 확인한다. 적절하게 혼합된 경우, 이 약은 투명하거나 유백광을 띠고 무색에서 옅은 황갈색이어야 하며 덩어리 또는 분말이 없어야 한다.
- 프리필드시린지를 돌려 바이알 어댑터에서 분리하고 빈 프리필드시린지를 의료폐기통에 폐기한다.
- 처방 용량이 2개의 바이알을 필요로 하는 경우, 두 번째 바이알을 준비하기 위해 위의 재구성 방법 단계들을 반복한다.
- 재구성된 용액은 가능한 빨리 사용하고, 재구성 후 4시간을 넘겨서는 안 된다. 사용하지 않은 재구성 용액은 폐기한다.
- 이 약은 다른 약물과 혼합해서는 안 된다.

<주사기 준비>
- 바이알 어댑터를 알콜솜으로 닦는다.
- 포장에서 투여용 주사기를 꺼내고 투여용 주사기를 바이알 어댑터에 부착한다.
- 부착된 투여용 주사기와 바이알을 위-아래로 뒤집은 다음 주사기로 환자 체중에 근거한 적절한 주입량을 천천히 빼낸다.
- 만약 투여량에 따라 2개의 바이알을 사용해야 할 경우, 첫 번째 바이알의 내용물을 전부 빼내고 전체 내용물을 두 번째 바이알로 천천히 옮겨 담는다.
- 투여용 주사기와 바이알을 위-아래로 뒤집은 다음 필요한 용량의 재구성 용액을 빼낸다.
- 필요한 경우, 투여용 주사기의 밀대를 밀어 주사기에서 여분의 약물 또는 공기를 제거한다.
- 바이알에서 투여용 주사기를 제거하고 주사바늘을 부착한다.

<투여 방법>
- 복부 (배꼽에서 최소 5 센티미터 떨어진 곳), 허벅지 위쪽 또는 상완 중에서 주사 부위를 선택하고 알콜솜으로 닦는다. 매 주사마다 흉터, 압통, 또는 멍이 없는 새로운 부위를 선택한다.
- 환자 또는 간병인이 주사할 경우, 복부 및 허벅지 위쪽만 사용한다(키트에 동봉된 사용방법 설명서 참조).
- 피하 주사로 투여한다.
- 투여 후 빈 주사기를 의료폐기통에 폐기한다. 주사기를 재사용하지 않는다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 바이알은 빛을 피하기 위해 원래 상자에서 2° C ~ 8° C로 냉장 보관한다. 얼리지 않는다.
3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.
4) 재구성된 용액은 가능한 빨리 사용하고, 재구성 후 4시간을 넘겨서는 안 된다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

(1) 작용 기전

이 약은 TGF-β(transforming growth factor-β) 리간드 상과에 속하는 이량체 당단백질인 액티빈-A에 높은 선택성을 가지는 액티빈 신호전달 억제제이다. 액티빈 A(Activin A)는 액티빈 수용체 타입 IIA(ActRIIA; activin receptor type IIA)에 결합하여 염증, 세포 증식, 세포 사멸 및 조직 항상성에 대한 주요 신호전달을 조절한다.

폐동맥고혈압 환자는 액티빈 A 수치가 높아져 있다. ActRIIA에 결합한 액티빈은 세포증식 신호를 촉진시키는 반면 BMPR-II(bone morphogenetic protein receptor type Ⅱ)의 신호전달 감소를 초래한다. 폐동맥고혈압 상태에서 ActRIIA-BMPRII 신호전달의 불균형은 혈관세포 과증식을 유발하여 폐동맥 벽의 병리학적 재형성, 동맥 내강 협착, 폐혈관의 저항 증가를 초래하며, 폐동맥 압력 및 우심실 기능 장애를 증가시킨다.

이 약은 재조합 동종 이량체 액티빈 수용체 타입 IIA-Fc (ActRIIA Fc) 융합 단백질로 이루어져 있으며 과도한 액티빈 A와 ActRIIA에 대한 다른 리간드를 제거하는 리간드 트랩 역할을 하여 액티빈 신호전달을 억제한다. 결과적으로, 소타터셉트는

증식-촉진 (ActRIIA/Smad2/3-매개) 신호전달과 항-증식 (BMPRII/Smad1/5/8- 매개) 신호전달 간의 균형을 재조정하여 혈관 증식을 조절한다.

폐동맥고혈압의 랫드 모델에서, 소타터셉트 유사체는 폐동맥 벽의 전염증성 표지자의 발현을 감소시키고, 백혈구 동원을 감소시켰으며, 내피 및 평활근 세포의 세포 증식을 억제하고, 또한 병든 혈관 구조에서 세포 사멸을 촉진했다. 이러한 세포 변화는 혈관 벽 얇아짐, 동맥 및 우심실 재형성 역전 및 혈류역학 개선과 관련이 있었다.

2) 약동학적 정보

폐동맥고혈압 환자에서 이 약 0.7 mg/kg을 3주에 한번 투여했을 때, 항정 상태의 기하평균 (%CV) AUC 및 최고 농도 (C_{max})는 각각 171.3 μg×day/mL (34.2%) 및 9.7 μg/mL (30.0%) 이었다. 이 약의 AUC 및 C_{max}는 용량에 비례하여 증가한다. 건강한 폐경기 여성 및 폐동맥고혈압 환자를 포함한 집단 약동학 분석 결과, 3주에 한번 투여하는 용법을 여러 번 투여하여 약 15주가 지난 후 항정상태에 도달했다. 이 약의 AUC 축적률은 약 2.2였다.

흡수

피하주사 제형의 절대 생체이용률은 약 66%로 확인되었다. 건강한 폐경기 여성에게 피하주사로 이 약을 반복투여(매 4주마다 0.1 mg/kg) 시, 최고 혈장 농도에 도달하는 시간(T_{max})의 중앙값은 약 7일 (범위: 2일 - 8일)이었다.

분포

집단약동학 분석에서 이 약의 중심 분포용적(Vc) (%CV)은 약 3.6 L (24.7%) 이다. 말초 분포용적(Vp) (%CV)은 약 1.7 L (73.3%) 이다.

배설

집단약동학 분석에서 이 약의 청소율(CL)은 약 0.18 L/일이다. 폐동맥고혈압 환자에서 기하평균 제거 반감기($t_{1/2}$)(%CV)는 약 21일 (33.8%)이다.

대사

이 약은 일반적인 단백질 분해과정을 통해 분해될 것으로 예상된다.

특수 집단

연령, 성별 및 인종

이 약의 약동학에 대하여 나이 (18 ~ 81세), 성별, 또는 인종에 따른 임상적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

체중

체중이 증가함에 따라 이 약의 청소율 (CL) 및 중심 분포용적 (Vc)이 증가했다. 권장되는 체중-기반 투여방법은 일관적인 소타터셉트 노출을 나타낸다.

신장애

이 약의 약동학적 특성은 정상 신기능을 가진 폐동맥고혈압 환자 (eGFR ≥90 mL/min/1.73m^2)와 경증에서 중등증의 신장애 (eGFR 범위 30 ~ 89 mL/min/1.73m^2)를 가진 폐동맥고혈압 환자 사이에 서로 유사한 것으로 확인되었다. 또한, 폐동맥고혈압이 아닌 말기 신장 질환 (ESKD) 환자와 정상 신기능을 가진 환자 사이에서도 약동학적 특성이 유사하게 나타났다. 이 약은 혈액 투석 중에 투석되지 않는다. 소타터셉트는 중증 신장애 (eGFR <30 mL/min/1.73m^2)를 가진 폐동맥고혈압 환자에서 연구되지 않았다.

간장애

이 약은 간장애 (Child-Pugh 분류 A ~ C)를 가진 폐동맥고혈압 환자에서 연구되지 않았다.
이 약은 세포 이화작용을 통해 대사되므로 간장애가 소타터셉트의 대사에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다.

면역원성

주요 임상시험 (STELLAR)에서 24주 치료 기간 중에 이 약을 투여한 환자 44명/163명 (27.0%)에서 항-소타터셉트 항체가 발생했다. 이들 44명 중, 12명이 소타터셉트에 대한 중화 항체 양성 반응을 나타냈다.
항-소타터셉트 항체가 24주 치료기간 동안 소타터셉트의 약동학, 약력학, 안전성 또는 효과에 미친 임상적 영향이 확인되지 않았다.

3) 임상시험 정보

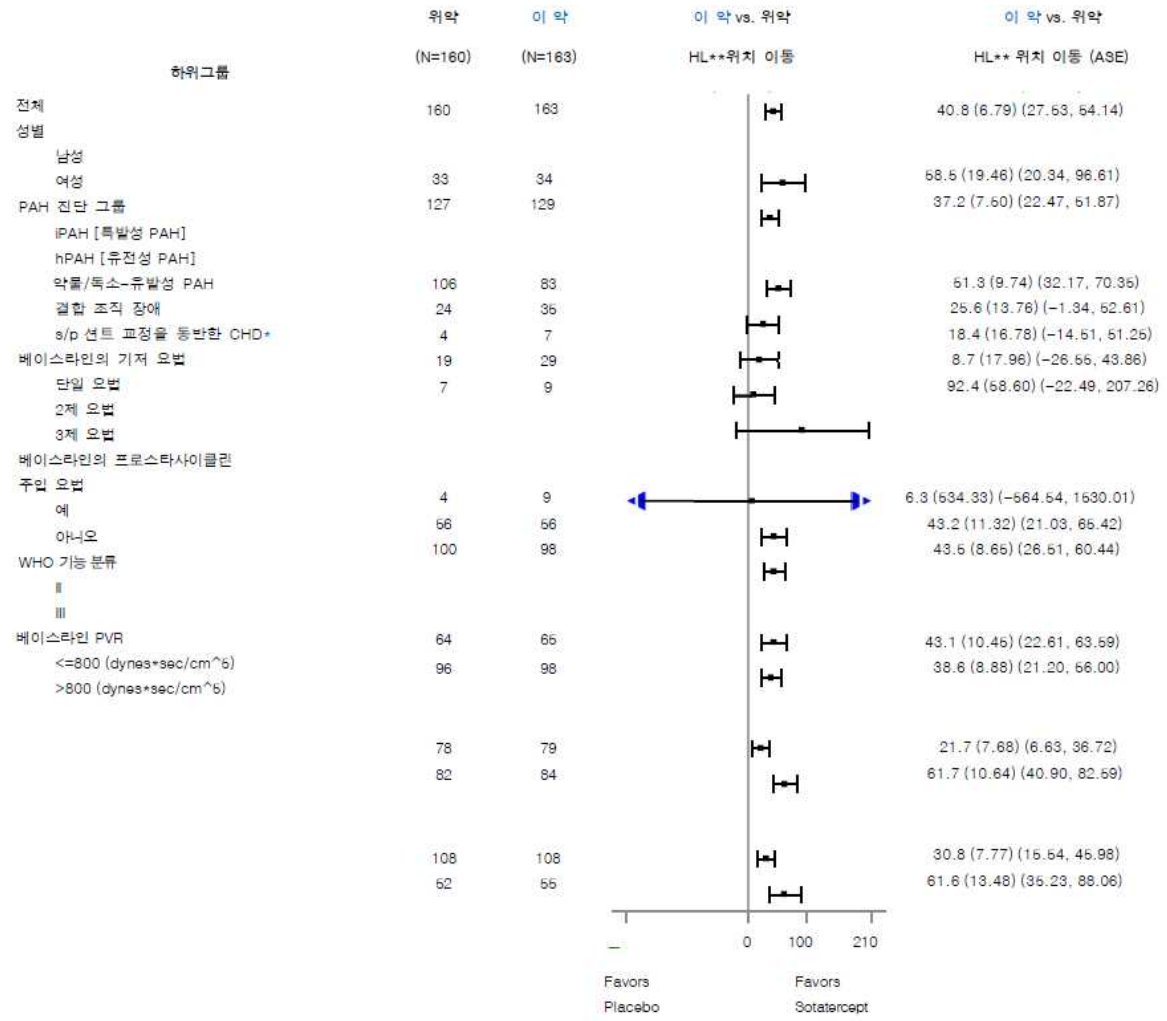
이 약의 성인 폐동맥고혈압 환자에 대한 유효성은 핵심 임상시험(STELLAR 시험)에서 평가되었다. 해당 임상시험은 다국가, 다기관, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군 설계이며, 323명의 폐동맥고혈압 (WHO 그룹 1 FC Ⅱ 또는 Ⅲ) 환자를 이 약 (시작 용량 0.3mg/kg에서 목표 용량 0.7 mg/kg까지 증량) (n=163) 또는 위약 (n=160) 투여군으로 1:1 무작위 배정하여 매 3주마다 피하주사로 투여하였다. 환자들은 모든 환자가 24주차를 완료할 때까지 장기 이중 눈가림 투여기간 동안 투여를 지속하였다 [데이터컷오프(2022.8.22.), 분석대상 FAS군].

임상시험에 참여한 시험대상자들의 연령 중앙값은 48.0세 (범위: 18 ~ 82세)이었고, 체중 중앙값은 68 kg (범위: 38.0 ~ 141.3 kg)이었다. 시험대상자는 주로 백인(89.2%), 비-히스패닉 또는 라틴계(79.3%), 여성(79.3%)으로 구성되었다. 가장 흔한 폐동맥고혈압 병인은 특발성 폐동맥고혈압 (58.5%), 유전성 폐동맥고혈압 (18.3%), 및 결합조직 질환 (CTD)과 관련된 폐동맥고혈압 (14.9%) 이었다. 폐동맥고혈압 진단 시점부터 스크리닝 시점까지의 평균 시간은 8.76년이었다. 대부분의 시험대상자들은 폐동맥고혈압에 대한 배경 요법으로 3제 요법 (61.3%) 또는 2제 요법(34.7%)을 투여 중이었으며, 3분의 1 이상(39.9%)이 프로스타사이클린 주입을 받고 있었다. 모든 시험대상자는 WHO FC Ⅱ (48.6%) 및 WHO FC Ⅲ (51.4%)에 해당하였다. 이 임상시험에서 사람면역결핍바이러스(HIV)와 관련된 폐동맥고혈압, 문맥고혈압과 관련된 폐동맥고혈압, 주혈흡충병과 관련된 폐동맥고혈압 및 폐정맥 폐색성 질환으로 진단된 환자는 제외되었다.

일차 유효성 평가변수는 24주 시점에 6분 보행거리 (6MWD)의 베이스라인 대비 변화였다. 이 약 투여군에서 24주 시점에 6MWD의 베이스라인 대비 위약-보정 변화의 중앙값은 40.8 미터 (95% CI: 27.5, 54.1; p <0.001)이었다. 24주차 6MWD의 위약-보정 변화의 중앙값에 대해 성별, PAH 진단그룹, 베이스라인의 배경요법, 프로스타

사이클린 주입요법, WHO 기능분류(II, III) 및 PVR에 따른 하위 분석을 수행하였다 (그림 1 참조).

그림 1: 하위군에서 24주 시점의 위약-보정 6분 보행거리 (미터)의 베이스라인 대비 변화



* CHD(congenital heart disease) with s/p Shunt Repair : 션트 교정을 동반한 선천성 심장 질환

** 위약 추정치에서 Hodges-Lehmann 위치 이동(모든 데이터 쌍의 차이에 대한 중앙값). ASE(asymptotic standard error) = 점근적 표준 오차.

사망한 시험대상자의 24주차 6MWD의 베이스라인 대비 변화는 가장 낮은 순위를 받기 위해 -2000 미터의 값으로 입력되었다. 치명적이지 않은 임상적 악화 사례로 인해 데이터가 누락된 시험대상자에 대한 24주 6MWD의 베이스라인 대비 변화는 다음으로 낮은 순위를 받기 위해 -1000 미터 값으로 대체되었다.

이차 유효성 평가변수로서 다중요소 개선(MCI), 폐혈관 저항(PVR), N-말단 프로-B형 나트륨이뇨펩티드(NT-proBNP), WHO 기능분류 및 사망 또는 첫 번째 임상적으로 악화된 사례의 발생까지 소요되는 시간을 평가하였다.

다중요소 개선(MCI)은 베이스라인 대비 24주차에 다음의 3개 기준을 모두 달성한 시험대상자의 비율로 측정된 사전에 정의된 평가변수로 평가되었다. 해당 기준은 6MWD의 개선 (≥30 m 상승), NT-proBNP의 개선 (NT-proBNP ≥30% 감소 또는 NT-proBNP 수준 <300 ng/L 유지/달성) 및 WHO FC의 개선 또는 WHO FC Ⅱ 유지로 구성되어 있다. 3개의 기준을 모두 만족하는 환자의 비율은 이 약 투여군(63명, 38.9%)이 위약 투여군(16명, 10.1%)보다 유의하게 높게 나타났다 (p< 0.001). 이 약 투여군과 위약 투여군 사이의 베이스라인 대비 24주차의 PVR 변화 중앙값 차이는 -234.6 dyn*sec/cm^5 (95% CI: -288.4, -180.8; p<0.001)이었다. 베이스라인 대비 24주차의 NT-proBNP 수준의 변화 중앙값 차이는 -441.6 pg/mL (95% CI:-573.5, -309.6; p<0.001)이었다. 베이스라인 대비 24주차의 WHO FC 등급이 개선된 환자의 비율은 이 약 투여군(48명, 29.4%)이 위약 투여군(22명, 13.8%)보다 유의하게 높았다 (p<0.001).

질병 진행은 사망까지의 시간 또는 임상적으로 악화된 사례의 최초 발생까지의 시간으로 측정되었다. 임상적으로 악화된 사례에는 폐 및/또는 심장 이식 관련 악화 사례, 허가된 PAH 요법을 사용한 구제 요법의 시작 필요 또는 프로스타사이클린 용량을 10% 이상 증량할 필요가 있는 사례, 심방중격절개술이 필요한 사례, 폐동맥고혈압 악화로 인한 입원 (≥24시간), 또는 폐동맥고혈압 악화 (동시에 또는 서로 다른 시간에 발생한 WHO 기능 등급 악화 및 6MWD의 ≥15% 감소)가 포함되었다(표 4). 사망 또는 임상적 악화 사례의 첫 번째 발생까지의 시간 분석에서 위약 투여군 대비 이 약 투여군에서의 위험비는 0.163 (95% CI: 0.076, 0.347; p<0.001)이었다.

표 4: 사망 또는 임상적 악화 사례

	위약 (N=160)	이 약 (N=163)
사망 또는 최소 한 건의 임상적 악화 사례를 경험한 시험대상자의 전체 수, n (%)	42 (26.3)	9 (5.5)
사망 또는 첫 번째 임상적 악화 사례 발생*의 평가, n (%)		
- 사망	6 (3.8)	2 (1.2)

- 폐 및/또는 심장 이식에 대한 악화와 관련된 사례	1 (0.6)	1 (0.6)
- 허가된 폐동맥고혈압 요법을 사용한 구제 요법의 시작이 필요하거나 또는 프로스타사이클린 주입 용량을 10% 이상 증량이 필요	17 (10.6)	2 (1.2)
- 심방중격절개술 필요	0 (0.0)	0 (0.0)
- 폐동맥고혈압-특이적 입원 (≥24 시간)	7 (4.4)	0 (0.0)
- 폐동맥고혈압의 악화†	15 (9.4)	4 (2.5)

* 시험대상자의 첫 번째 임상적 악화 사례는 아래 칸에 나열된 하나 이상의 평가를 가질 수 있다.

† 폐동맥고혈압의 악화는 각각 다른 시점에 시작하더라도 베이스라인 대비 언제든지 다음의 두 가지 사례 모두가 발생하는 것으로 정의된다: (a) WHO 기능 등급 악화 (II에서 III, III에서 IV, II에서 IV, 등.); 및 (b) 6MWD의 ≥15% 감소 (4시간 이상. 그러나 1주일 이하의 간격으로 실시된 2번의 6MWT에서 확인됨).

N = FAS군에서 시험대상자의 수; n = 항목별 시험대상자 수. 백분율은 (n/N)*100으로 계산되었다.

4) 비임상 정보

(1) 급성 독성

반복투여 피하주사 독성시험에서 랫드에게 최대 30 mg/kg 및 원숭이에게 최대 50 mg/kg 용량 (단회 투여량은 MRHD (추정 AUC 기준)에서 사람 노출량의 각각 약 5배 및 25배에 해당하는)을 단회투여 시 급성 독성을 시사하는 징후나 증상이 관찰되지 않았다.

(2) 반복 투여 독성

랫드와 원숭이에 대한 피하주사 독성시험 중 가장 긴 시험기간은 각각 3개월과 9개월이었다. 30 mg/kg을 주 1회 3개월 동안 투여한 랫드에서 유해한 소견으로 세정관/고환 변성, 부신 울혈/괴사, 및 신장의 막증식성 사구체 신염과 간질성 신세뇨관염이 포함되었다. 부신의 변화는 1 개월의 회복 기간 후 가역적인 것으로 확인되었다. 9개월 동안 10 mg/kg을 4주 1회 및 10 mg/kg을 2주 1회 투여한 원숭이

에서, 유해한 변화로 피질수질 접합부에서 간질 기질 증가, 사구체 다발 크기 감소, 신장의 사구체 신염 및 간질성 신세뇨관염이 포함되었으며, 이는 3개월의 회복 기간 후 부분적으로 회복되었다. 랫드와 원숭이의 무독성량 (NOAEL)에서, 소타터셉트 노출은 MRHD에서 임상 노출의 각각 2배 및 1배였다. 임상 노출 한계에서 원숭이에게 발생한 다른 소견으로는 간의 염증성 침윤, 비장에서 림프구 감소, 그리고 맥락총에서 염증성 침윤이 포함되었다.

(3) 발암성

소타터셉트에 대해 발암성 시험이 실시되지 않았다.

(4) 변이원성

소타터셉트에 대해 돌연변이 시험이 실시되지 않았다.

(5) 생식

암컷 랫드에서 실시된 생식 및 초기 배아 발달시험에서, 교배 2주 전부터 임신 7일까지 소타터셉트 5, 15, 및 50 mg/kg을 매주 1회 피하주사로 투여했다. 투여량 ≥ 15 mg/kg에서 임신율이 감소했으며 착상 전과 착상 후 손실이 상승하고 생존 새끼의 크기가 감소했다. 또한 50 mg/kg을 투여한 경우 발정 주기의 기간이 길어졌다. 암컷 생식 평가변수에 대한 NOAEL에서, 소타터셉트 노출은 MRHD에서 임상 노출의 2배였다.

수컷 랫드의 생식력 시험에서, 소타터셉트 0.3, 3, 및 30 mg/kg을 주 1회 13주 동안 피하주사로 투여했다 (교배 10주 전 투여 시작). 하위그룹의 동물들에 대해 13주의 회복 기간을 가진 후 평가를 진행했다. 투여량 ≥ 0.3 mg/kg에서 수출관, 고환 및 부고환에서 비가역적인 조직 변화가 나타났다. 투여량 30 mg/kg에서 가역적인 생식력 감소가 발생했다. 고환 조직학적 변화에 대한 NOAEL은 확립되지 않았으며 남성 생식 기능 변화에 대한 NOAEL은 MRHD에서 임상 노출의 2배에 해당하는 소타터셉트 노출을 나타냈다.

(6) 발달

배태자 발달독성시험에서 임신한 동물의 기관 형성 기간 동안 소타터셉트를 피하로 투여했다. 랫드의 임신 6 일 및 임신 13 일에 소타터셉트 5, 15, 또는 50 mg/kg을 투여하였고 토끼의 임신 7일 및 임신 14일에 소타터셉트 0.5, 1.5, 또는 5 mg/kg을 투여했다. 랫드의 투여량 ≥ 15 mg/kg, 토끼의 투여량 ≥ 1.5 mg/kg에서, 두 종 모두에서 발생한 효과에는 생존 수 및 태자 체중의 감소, 골화 지연, 및 재흡수와 착상 후 손실 상승이 포함되었다.
랫드 단독에서 50 mg/kg에서 골격 변형 (과잉 갈비뼈의 수 증가 및 흉추 및 요추의 수 변화)이 발생했다. 랫드와 토끼의 NOAEL에서, 소타터셉트 노출량은 MRHD에서 임상 노출의 각각 2배와 0.4배였다.

랫드의 출생 전후 발달시험에서, 임신 6 일 및 임신 13 일에 소타터셉트 1.5 및 5 mg/kg을 피하로 투여하거나 또는 수유 1, 8, 및 15 일에 소타터셉트 1.5, 5, 또는 10 mg/kg을 피하로 투여하였다. 임신 중 약을 투여한 어미에서 태어난 1세대 (F1) 새끼에서 이상반응이 관찰되지 않았으며, 이는 MRHD의 최대 2배까지에 해당하는 노출로 추정된다. 수유 기간에 투여량 ≥ 5mg/kg으로 투여한 어미의 F1 새끼에서 성적 성숙의 지연과 관련된 체중 감소가 관찰되었다. 새끼의 성장 및 성숙에 미치는 영향에 대한 NOAEL은 MRHD에서 임상 노출의 0.6배에 해당하는 소타터셉트의 추정 노출을 나타냈다.

○ 저장방법 및 사용기간

<저장방법>
밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8℃) 보관, 얼리지 말 것
<사용기간>
1) (윈레브에어주45밀리그램 및 에어키트주45밀리그램) 제조일로부터 30개월
2) (윈레브에어주60밀리그램 및 에어키트주60밀리그램) 제조일로부터 36개월

○ 제조원

수입(수입자): 한국엠에스디(주), 대한민국, 서울특별시 중구 한강대로 416 23층(남대문로5가,서울스퀘어)
전공정위탁제조(제조의뢰자): Merck Sharp & Dohme LLC, 미국, 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(위해성 관리계획)** 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 및 '생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정' 제7조의2 해당하는 희귀의약품 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

<윈레브에어주45mg, 60mg>

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	'24.8.2.(45mg) '24.8.9.(60mg)				
보완요청 일자	'24.11.27.	'24.11.25.	'24.11.25.	(1차)'24.11.4. (2차)'25.6.30.	'24.11.27.
보완접수 일자	'25.5.12.	'25.5.13.	'25.5.13.	(1차)'25.3.31. (2차)'25.7.10.	'25.5.13.
최종처리 일자	'25.7.23.	'25.5.29.	'25.5.29.	'25.7.18.	'25.7.8.

<윈레브에어키트주45mg, 60mg>

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	'24.8.2.(45mg) '24.8.9.(60mg)				
보완요청 일자	(1차)'24.11.27. (2차)'25.5.26.	(1차)'24.11.25. (2차)'25.5.22.	(1차)'24.11.25.	(1차)'24.11.4. (2차)'25.6.30.	(1차)'24.11.27. (2차)'25.5.23.
보완접수 일자	(1차)'25.5.12. (2차)'25.6.5.	(1차)'25.5.13. (2차)'25.6.9.	(1차)'25.5.13.	(1차)'25.3.31. (2차)'25.7.10.	(1차)'25.5.13. (2차)'25.6.9.
최종처리 일자	'25.7.23.	'25.6.17.	'25.6.17.	'25.7.18.	'25.7.8.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처고시) 제6조, 제23조제1항, 제27조 [별표1] 제2부, I. 신약 1. 유전자재조합의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																						비고
	1	2																3				4						5				6		7	8	
		가								나								가		나																			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○			주2
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	X1)	X1)	○	○	○	○	○	X2)	○	X3)	○	○			
면제사유	1) 제4조다목, 라목은 ICH S6(R1)에 따라 면제 2) 제5조라목은 제5조가목, 나목, 다목으로 약리작용에 관한 근거로 충분하여 추가적인 약리작용에 관한 자료 불필요 3) 가교 자료 면제 가능(희귀의약품)																																					

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
3) 제조방법에 관한 자료
4) 기준 및 시험방법
5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
6) 시험성적에 관한 자료
7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
2) 제조방법에 관한 자료
3) 기준 및 시험방법
4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
5) 시험성적에 관한 자료
6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험
2) 가속시험자료
3) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 발암성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 이 약은 기존 폐동맥고혈압(Pulmonary arterial hypertension; PAH) 치료제와 병용하여 성인(18세 이상) 폐동맥고혈압 환자(WHO Group 1, WHO FC II-III)의 운동 능력을 개선하는 유전자 재조합 치료제로서 주성분 소타터셉트 45mg 또는 60mg 를 포함한 피하주사제임. 이 약은 두 용량 모두 소타터셉트 동결건조 케이크 또는 분말이 포함된 바이알(윈레브에어주)과 의료전문가로부터 충분히 투여 교육을 받은 후 PAH 환자 또는 보호자가 환자에게 자가 투여하는 제제(윈레브에어키트주)로서 수입허가 신청함. 윈레브에어키트주는 소타터셉트 바이알, 주사용수가 든 프리필드시린지, 바이알어댑터, 주사침, 주사기 및 알콜솜이 함께 포장된 제제임.
- 이 약은 신속심사대상지정(2023.12.14.), 희귀의약품지정(2023.12.26.) 품목이며, 국외에서 폐동맥고혈압에 대한 희귀의약품 지정 이후 미국(2024.3.26.), EMA (2024.8.22.)에서 허가됨.
- 이 약은 사람 IgG1 Fc 도메인에 연결된 사람 액티빈(activin) 수용체 IIA 형(ActRIIA)의 세포외 도메인으로 구성된 동종이량체 재조합 융합 단백질로서 과잉 액티빈 A를 제거하고 ActRIIA과 결합할 다른 리간드들을 제거하는 리간드 트랩 역할을 하여, 액티빈의 신호전달을 억제하여 혈관증식을 조절함으로써 폐동맥 고혈압 치료 약물로 개발됨.
- 이 약은 환자의 체중에 따라 매 3주마다 피하주사하며, 처음 투여하기 전에는 헤모글로빈 및 혈소판 수를 측정하여야 하며, 혈소판 수가 <50,000/mm^3 (<50.0 x 10^9/L)일 경우에는 이 약의 투여를 시작하는 것은 권장되지 않음. 또한 이 약의 용법·용량에 따라 목표 용량으로 증량하거나 유지하는 동안에도 정기적으로 투여 환자의 헤모글로빈 및 혈소판 수를 모니터링하며 특정한 기준에 부합할 경우 이 약의 투여를 연기해야 함. 윈레브에어주 및 윈레브에어키트주 각각 체중 기반 용량에 따라 필요한 바이알 또는 키트 제형이 설정되어 있으며, 특히, 자가투여에 사용되는 윈레브에어키트주는 피하주사 시의 주의사항(투여부위 포함)이 용법용량에 반영됨.
- 이 약의 '사용상주의사항_적용상주의'은 윈레브에어주 및 윈레브에어키트주 각각 별도로 설정되어 있음. 윈레브에어주는 의료전문가에 의해 준비되고 투여되어야 함과 재구성 방법이 반영되어 있음. 윈레브에어키트주는 자가 투여 제제로서 용법·용량 및 사용상주의사항에 바이알 및 첨부물에 대한 사용방법이 반영되었고, 상세한 조작 방법은 사용설명서 책자(국문본)가 윈레브에어키트주에 함께 포장되어 제공될 예정임.
- 독성시험 자료에 대한 검토의견

- 독성시험 자료로서 랫드, 원숭이 및 토끼에서 수행된 단회투여독성, 반복투여독성, 생식발생독성 및 면역독성시험 결과가 제출됨. 항원성 및 국소독성은 반복투여독성시험의 일부로 평가됨. 유전독성시험 및 발암성시험은 ICH S6(R1)에 따라 수행되지 않음.
- 랫드(최대 3개월) 및 원숭이(최대 9개월)에서의 소타터셉트를 피하주사로 반복투여하였음. 혈액학적 지표에서 적혈구 파라미터 증가와 혈소판 감소는 랫드와 원숭이 모두에서 발생함. 적혈구 파라미터 증가는 소타터셉트의 액티빈 A 및 GDF-11 억제와 관련 있을 수 있음. 혈소판 감소는 주로 고용량군에서 발생함. 이는 임상시험에서도 관찰되어 사용상의 주의사항에 반영됨. 1차 보완자료로서 혈소판 감소에 관한 고찰이 제출됨. 원숭이에서 발생한 맥락총의 조직학적 변화는 소타터셉트의 직접적 영향으로 평가되었음. 소타터셉트는 BBB를 통과하지 않을 것으로 예상되기 때문에 이에 대한 1차 보완자료로서 상세 고찰 제출됨. 사용상의 주의사항의 전문가를 위한 정보_비임상 정보 항에 단회투여 및 반복투여독성시험의 통합 분석 결과를 반영함.
- 랫드 및 토끼에서 소타터셉트의 생식발생독성시험 결과가 제출됨. 랫드의 생식력, 출생 전·후 발생, 발육기, 랫드와 토끼의 배·태자 발생에 대한 소타터셉트 영향이 사용상의 주의사항 중 '일반적 주의', '임부 및 수유부에 대한 투여', '전문가를 위한 정보' 중 비임상 정보에 적절히 반영됨.

- 약리시험 자료에 대한 검토의견

- 약리시험 자료로서 효력시험, 안전성 약리시험, 흡수·분포·대사 및 배설 시험 자료가 제출됨. ICH S6(R1)에 의거하여, 안전성 약리학 평가변수(신경학적 검사 및 체온, 호흡수, ECG 및 혈압 측정)는 원숭이를 대상으로 한 GLP 9개월 반복 투여 독성 시험에 통합하여 평가됨. 소타터셉트의 작용 기전과 단백질 치료제라는 특성을 고려할 때 약물 상호작용이 예상되지 않음.
- in vitro 약리 시험을 통해 소타터셉트는 액티빈A 및 B, GDF-11, GDF-8, BMP10과 같은 TGF-β 상과 리간드들을 포획하여 ActRIIA 결합 및 하류 Smad2/3 신호전달 유도를 방지할 수 있음을 보임. 또한 다양한 기전의 PAH 유도 랫드/마우스 모델에서 RAP-011 투여는 폐혈관 리모델링, 폐고혈압, 대식세포 침윤, 우심실 리모델링 및 기능 개선에 유의한 효과를 보임. 사용상의 주의사항 중 '전문가를 위한 정보'의 작용 기전에 적절히 반영함. 또한, 비임상시험에서 소타터셉트의 약동학적 프로파일이 적절히 규명됨.

• 임상시험자료에 대한 검토의견

- 이 약은 기존 폐동맥고혈압 치료제를 복용하고 있는 성인 폐동맥고혈압 환자 대상으로 한 위약-대조 임상시험을 수행하였음. 신청 효능·효과, 용법·용량 및 사용상주의사항 설정은 제출된 자료를 통해 뒷받침되었음.
- 임상시험자료는 총 5건으로 1상 2건, 2상 2건, 3상 1건을 제출함. 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 3상 STELLAR 시험이며, 그 외 2상 임상시험으로 PULSAR 시험 및 SPECTRA 시험 결과가 제출됨. 안전성 및 유효성에 대한 2상 및 3상 시험대상자는 모두 PAH 표준치료를 유지하였음. 이러한 2상 및 핵심 임상시험을 완료한 시험대상자를 대상으로 한 장기, 공개, 추적관찰 SOTERIA 시험은 진행 중으로 임상시험계획서 및 안전성 통합분석 자료 데이터로서 제출되었음. 이와 관련하여 위해성 관리계획의 부족정보로서 장기안전성에 대한 추가적인 의약품 감시활동으로 설정됨.
- 효능·효과와 관련하여 핵심 임상시험에서 기존 PAH 치료제를 병용하는 폐동맥고혈압 환자에 대한 일차 유효성 평가변수로서 24주차 운동능력에 대한 평가항목인 기저치 대비 '6분보행거리' 변화에 대해 위약군 대비 소타터셉트군에서 유의한 개선을 확인하였음. 동 시험의 선정기준 등에 따라 시험대상자는 성인 PAH 환자에서도 WHO 기능분류 II, III에 해당하고, 기존 PAH 요법과 병용함에 따라 이 약의 최초 신청 허가사항에 대한 보완답변 등을 고려하여 최종적으로 이를 효능·효과에 반영하였음.
- 용법·용량과 관련하여, 매 3주마다 피하주사로 체중 기반 시작 권장 용량 0.3mg/kg 및 목표 권장 용량 0.7mg/kg 을 투여함에 대한 임상적 근거가 제출되었음. 처음 5회 투여할 때와 용량 증량 시 헤모글로빈 수치 및 혈소판 수치를 확인 후 투여해야 함. 헤모글로빈 상승 또는 혈소판 수치 감소(50.0 x 10^9/L 미만)이 관찰되는 경우 이 약의 투여를 지연해야 하며, 9주 이상 지속되는 경우 유익성 위해성 평가를 통해 투여재개를 고려해야 함. 용량 조절과 관련하여 임상시험계획서에서 설정된 지속적인 헤모글로빈 증가 또는 혈소판 수치 감소로 인한 투여중단, 모세혈관확장에 따른 용량 조절(감량, 재증량 포함) 및 투여중단에 대한 분석 결과에 대한 보완요구에 대한 보완답변과 전반적인 임상시험 프로파일을 근거하여 용량 조절을 반영함.
- 사용상주의사항과 관련하여, 핵심 임상시험 결과를 근거한 가장 빈번하게 보고된(10% 이상) 이상반응은 두통, 비출혈, 모세혈관확장증, 설사, 어지러움, 발진 및 혈소판 감소증이었음. 헤모글로빈 증가는 흔하게 관찰되었으며, 관심이상사례인 헤모글로빈 증가, 혈소판 감소증, 모세혈관확장증 및 혈압 증가에 대한 상세 이상반응 설명이 반영됨. 최초 신청 시의 경고, 투여금기 및 신중 투여에 대한 미설정에 대한 보완요구에 대하여 최종적으로 주요 비임상 생식발달 독성 등을 고려하여 임부에서의 투여 금기 및 출혈이 증가될 수 있는 사례(이상반응 데이터 근거)를 고려하여 신중 투여를 추가 설정되었음.
- 2상 임상시험 및 안전성·유효성 통합분석 결과에서도 전반적으로 핵심 임상시험과 일관적인 경향을 나타냄.

• 이 약의 PAH 환자에 대한 유익성은 위해성을 상회하는 것으로 나타남. 핵심 임상시험은 성인 PAH 시험대상자에서 6MWD, MCI, PVR, NT-proBNP 및 WHO FC의 개선을 나타냈고, 사망 위험 또는 임상적 악화 사례의

최초 발생 위험이 위약에 비해 감소를 나타내었음. 소타터셉트의 2상 임상시험 결과 및 유효성 통합 데이터(Efficacy Pool)는 상술한 핵심 임상시험(STELLAR) 결과를 뒷받침하였음. PAH 시험대상자에 투여된 소타터셉트에서 보고된 위험(모세혈관확장증, 헤모글로빈 상승, 혈소판감소증, 비출혈 및 혈압 상승)은 대부분 중대하지 않았고 조절 가능했음. 또한, 동물 생식독성시험 결과에 따르면 소타터셉트가 임신한 여성에 투여되면 배아 또는 태아 손상을 야기할 수 있으며 여성과 남성의 생식력을 손상시킬 수 있음에 따라 사용상주의사항에 반영됨. PAH 질환이 환자를 쇠약하게 만드는 측면과 PAH 환자가 사망 위험이 더 높다는 것을 감안할 때, 소타터셉트의 유익한 효과는 소타터셉트의 위험성을 상회하는 것으로 판단됨.

- 이 약은 희귀의약품으로 신청하였으며, 성인 폐동맥고혈압 환자 대상 임상시험 수행을 통해 안전성·유효성을 입증하였음. 위해성관리계획에서 이 약의 안전성 프로파일을 기반하여 중요한 규명된 위해성, 중요한 잠재적 위해성 및 부족정보를 설정하였음. 최종 사용상주의사항을 고려하여 배태자 독성을 중요한 잠재적 위해성으로 추가하였고, 첨부문서, 환자용 설명서를 통한 위해성 완화 조치를 설정하였음. 자가투여 시의 과량투여를 초래할 수 있는 반복적인 투약 오류(적혈구증을 유발)와 관련하여 중요한 잠재적 위해성으로 설정하였음. 사용성적조사에서 시판일로부터 2년간 등록된 환자에 대해 전수 조사(희귀의약품)를 설정하였음.
- 이 약은 액티빈 신호계 전달 억제를 통한 혈관 증식 조절하는 새로운 기전의 폐동맥고혈압 치료제로서 폐동맥고혈압 환자의 치료 선택지가 확대되는 이점이 있을 것으로 사료됨.

[약어 및 정의]

약어	정의
6MWD	6-minute walk distance
ActRIIA	activin receptor type IIA
ADA	antidrug antibody
AEOI	adverse event of interest
AESI	adverse event of special interest
BMP	bone morphogenetic protein
BMPR2	bone morphogenetic protein receptor type II
BNP	brain natriuretic peptide
cAMP	cyclic adenosine monophosphate
cGMP	cyclic guanosine monophosphate
CH2(3)	heavy chain constant region domain 2(3)
CI	confidence interval
CYP	cytochrome P450
DBPC	double-blind placebo-controlled
ECD	extracellular domain
ECG	electrocardiogram
ERA	endothelin receptor antagonists
ET-1	endothelin-1
Fc	fragment crystallizable
FC	functional class
GDF	growth and differentiation factor
GTP	guanosine triphosphate
HIV	human immunodeficiency virus
HPAH	heritable PAH
HR	hazard ratio
ICH	International Council for Harmonisation
IgG1	human immunoglobulin G subclass 1
IPAH	idiopathic PAH
IV	intravenous
LTDB	Long-Term Double-Blind
MCI	multi-component improvement
mPAP	mean pulmonary arterial pressure
NO	nitric oxide
NT-proBNP	N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide
PAH	pulmonary arterial hypertension
PAH SYMPACT®	Pulmonary Arterial Hypertension Symptoms and Impact Questionnaire
PCY	prostacyclin

PDE5	phosphodiesterase 5
PDE5i	phosphodiesterase 5 inhibitors
PH	pulmonary hypertension
PMW	postmenopausal women
PRO	patient reported outcome
PVR	pulmonary vascular resistance
QoL	quality of life
SAE	serious adverse event
SC	subcutaneous
sGC	soluble guanylate cyclase
Smad	Small Mothers Against Decapentaplegic
TEAE	treatment-emergent adverse event
TGF	transforming growth factor
VSMC	vascular smooth muscle cell
WHO	World Health Organization

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : [214] 혈압강하제
- 약리작용 기전
  - 소타터셉트는 염증, 세포 증식, 세포자멸 및 조직 항상성을 위한 핵심 신호전달을 조절하는 액티빈 수용체 IIA 형(ActRIIA)에 결합하는 액티빈(Activin)-A에 대해 높은 선택성을 갖는, 액티빈 신호전달 억제제임.
  - 소타터셉트는 과잉 액티빈 A를 제거하고 ActRIIA과 결합할 다른 리간드들을 제거하는 리간드 트랩 역할을 하여, 액티빈의 신호전달을 억제함. 그 결과, 소타터셉트는 증식 촉진성(ActRIIA/Smad2/3-매개) 및 항증식성(BMPRII/Smad1/5/8-매개) 신호전달의 균형을 재조정하여 혈관 증식을 조절함.
- 기타 약물의 간단한 설명
  - 중국 햄스터 난소세포에서 발현되고 인간 IgG1 Fc 도메인에 연결된 인간 액티빈(activin) 수용체 IIA 형(ActRIIA)의 세포외 도메인으로 구성된 동종이량체 재조합 융합 단백질임.
  - 기질-보조 레이저 탈리/이온화 비행시간 질량분광분석법에 의해 관측된 크기는 약 92 kDa임
  - 소타터셉트 제형은 재구성을 위한 단회투여용 45 mg 및 60mg 동결건조 분말 바이알이며, 주사용 소타터셉트는 바이알 형태 또는 재구성과 피하주사에 필요한 보조 구성요소와 함께 포장된 의약품-의료기기 조합(제품명에 '키트'를 포함) 형태임.
  - 바이알 소타터셉트는 의료전문가만 투여하도록 허가 신청하였고, 키트 형태의 소타터셉트는 의료전문가의 교육을 충분히 받은 환자 또는 간병인이 투여하도록 허가 신청하였음.
- 당해 의약품의 간단한 특장점
  - 소타터셉트는 액티빈 리간드와 성장 및 분화인자를 차단하여 기능하는 기전-표적성, 비-혈관 확장성 약물로, 항증식 경로와 증식-촉진성 경로 사이의 Smad 신호전달의 균형을 회복하여 골형성단백질(BMP) 활성을 약화시키고 폐 혈관 재형성을 개선할 수 있음. PAH 아형 전체에서 BMPR2 발현이 감소되어 있기 때문에 PAH에 대한 이러한 기전은 PAH 병인과 관계없이 효과적일 수 있음.

1.2. 기원 및 개발경위

- 소타터셉트는 과잉 액티빈 A를 제거하고 ActRIIA과 결합할 다른 리간드들을 제거하는 리간드 트랩 역할을 하여, 액티빈의 신호전달을 억제하여 혈관 증식을 조절함으로써 폐동맥고혈압 치료 약물로 개발하였음.
- 이 약은 미국 FDA로부터 PAH에 대한 희귀의약품으로 지정받았고(2019.09.05.), Merck Sharp& Dohme LLC가 소타터셉트 주사제 키트로 허가받았음 (2024.3.26.). 유럽 EMA로부터 PAH에 대한 희귀의약품으로 지정받았고 (2020.12.9.), Merck Sharp& Dohme B.V.가 소타터셉트 주사제(바이알 및 키트)로 허가받았음(2024.8.22.).

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 폐고혈압(Pulmonary hypertension; PA) : 어떠한 원인으로 인해 폐에서 높은 혈압 지칭.
- 폐동맥 고혈압(Pulmonary arterial hypertension; PAH) 정의 및 분류

1) 국내 폐고혈압 진료지침 (2020년; 대학심장학회, 대한결핵 및 호흡기학회)

심장에서 폐로 공급하는 폐동맥의 혈압이 높아져 혈액순환이 나빠지는 질환으로 안정 시 우심도자술로 측정한 평균 폐동맥압(mean pulmonary arterial pressure; mPAP)이 ≥ 25 mmHg 이며 폐질환, 만성혈전색전폐고혈압 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension; CTEPH) 또는 기타 희귀질환 등 모세혈관전 폐고혈압 (pre-capillary pulmonary hypertension)을 유발할 수 있는 다른 원인 질환이 없는 상태에서 혈역학적으로 폐동맥쐐기압(pulmonary arterial wedge pressure; PAWP) ≤ 15 mmHg 및 폐혈관저항 > 3 WU 인 모세혈관전 폐고혈압의 특징을 보이는 폐고혈압 환자군을 의미함

2) 국외 지침

① WHO

WHO_PH 유형 5가지	
Group 1	**Pulmonary Aterial Hypertension (PAH)**
Group 2	Pulmonary Hypertenson due to Left Heart Disease
Group 3	Pulmonary Hypertenson due to Lung Disease
Group 4	Pulmonary Hypertenson due to Chronic Blood Clots in the Lung
Group 5	Pulmonary Hypertenson due to Unknown Causes

WHO_PH 환자의 기능등급 (4단계)	
WHO-FC I	Patients with PH but without resulting limitation of physical activity. Ordinary physical activity does not cause undue dyspnoea or fatigue, chest pain, or near syncope
WHO-FC II	Patients with PH resulting in slight limitation of physical activity. They are comfortable at rest. Ordinary physical activity causes undue dyspnoea or fatigue, chest pain, or near syncope
WHO-FC III	Patients with PH resulting in marked limitation of physical activity. They are comfortable at rest. Less than ordinary activity causes undue dyspnoea or fatigue, chest pain, or near syncope
WHO-FC IV	Patients with PH with an inability to carry out any physical activity without symptoms. These patients manifest signs of right HF. Dyspnoea and/or fatigue may even be present at rest. Discomfort is increased by any physical activity

② 유럽 (2022 ESC/ERS guidlines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension)

PH : 휴식 시, a mean pumlmonary arterial pressure(mPAP)가 > 20mmHg

PAH : 혈역학적으로 모세혈관전 PH이며, 모세혈관전 PH의 기타 원인 요인이 없는 경우

Haemodynamic definitions of pulmonary hypertension

Definition	Haemodynamic characteristics
PH	mPAP > 20 mmHg
Pre-capillary PH	mPAP > 20 mmHg
IpcPH	mPAP > 20 mmHg

	PAWP >15 mmHg PVR ≤ 2 WU
CpcPH	mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg PVR > 2 WU
Exercise PH	mPAP/CO slope between rest and exercise > 3 mmHg/L/min
CO, cardiac output; CpcPH, combined post- and pre-capillary pulmonary hypertension; IpcPH, isolated post-capillary pulmonary hypertension; mPAP, mean pulmonary arterial pressure; PAWP, pulmonary arterial wedge pressure; PH, pulmonary hypertension; PVR, pulmonary vascular resistance; WU, Wood units. Some patients present with elevated mPAP (>20 mmHg) but low PVR (≤2 WU) and low PAWP (≤15 mmHg); this haemodynamic condition may be described by the term 'unclassified PH' (see text for further details).	

임상적 분류	
Group 1	Pulmonary Aterial Hypertension (PAH)
Group 2	Pulmonary Hypertenson associated with Left Heart Disease
Group 3	Pulmonary Hypertenson associated with Lung Disease and/or hypoxia
Group 4	Pulmonary Hypertenson associated with Chronic pumonary artery obstruction
Group 5	Pulmonary Hypertenson with unclear and/or mutifactorial mechanisms

③ 미국 (Journal of the American Heart Association 2023, Circulastion 2023)

Haemodynamic definitions of pulmonary hypertension

Definition	Haemodynamic profile	Typical clinical group
PH	mPAP > 20 mmHg	All
Pre-capillary PH	mPAP > 20 mmHg PVR > 2WU PAWP ≤ 15 mmHg	Pulmonary arterial hypertension PH attributable to lung disease CTEPH
IpcPH	mPAP > 20 mmHg PVR ≤ 2 WU	Left heart disease
CpcPH	mPAP > 20 mmHg PVR > 2 WU PAWP > 15 mmHg	Left heart disease Left heart+lung disease overlap
Exercise PH	mPAP/CO slope between rest and exercise > 3 mmHg/L/min	Exertional dyspnea with preserved LV ejection fraction with normal resting PAWP

- PAH는 연령에 상관없이 나타날 수 있는 희귀하고(백만 명당 15~60 명) 진행성이며 치명적인 질병으로, 기존 치료법 사용에도 불구하고 신체 활동과 삶의 질에 제한을 초래함.

  PAH의 병태생리학에는 폐 내피 기능 장애가 관여하는데 이는 내인성 혈관 확장물질 (예: 산화질소 및 프로스타사이클린)의 생산 장애, 혈관 수축 물질(예: 엔도텔린-1)의 과발현, 그리고 폐세동맥 내에서 폐 혈관 평활근세포의 비정상적인 증식을 초래함. 이는 진행성 폐 혈관 재형성, 폐 혈관 저항(PVR) 증가, 궁극적으로는 우측심부전을 초래하게 되며, 치료하지 않으면 대부분의 환자는 심부전에 걸려 진단 후 몇 년 내에 사망함.
- 폐동맥고혈압 유병율 : 해외 역학 보고에서 가장 낮은 추정치는 성인 인구 100만 명당 59건이고, 발병률의 최저 추정치는 연간 성인 인구 100만 명당 24 명임. 우리나라 폐동맥고혈압 발생률은 건강보험심사평가원 자료 기반 후향적 연구(2008-2016년)에 연간 인구 100만명 당 4.84명이었고, 여성이 69.3% 였음. 국내 건강보험심사평가원 자료에 따르면 우리나라 1군 폐동맥고혈압 환자의 평균 연경은 44 ± 13세 였음.
- 폐동맥고혈압 원인 : 폐동맥고혈압 환자의 대략 절반이 특발, 유전 또는 약물로 인한 것으로 보고되었고, 다른 질환과 관련된 폐동맥고혈압(APAH)의 주요 원인은 결합조직병으로 이중 특히 전신경화증이 가장 중요한 질환임.

- 약물 소인

명확한 연관성	가능성 있음
식욕억제제 아미노렉스(Aminorex) 펜플루라민(Fenfluramine) 덱스플루라민(Dexfenfluramine) 벨플루오렉스(Benfluorex) 메쓰암페타민(Methamphetamines)	마약류(각성제) 코카인(Cocaine) 암페타민(Amphetamine) 엘-트립토판(L-tryptophan) 페닐프로파놀아민(Phenylpropanolamine)# 서양 고추나물(St John's wort)*
유채씨기름 독성 평지씨 기름(Toxic rapeseed oil)	항암제 알킬화제(Alkylating agents) 미토마이신-C (Mitomycine C), 시클로포스파미드(Cyclophosphamide)** 보수티닙(Bosutinib) 레플루노미드(Leflunomide)
항암제 다사티닙(Dasatinib)	항염증제(항바이러스제) 인터페론(Interferon)-α, -β C형간염에 직접 작용하는 항바이러스제제 인디루빈[Indirubin: 청대(Qing-Dai)]***

감기약 성분으로 광범위하게 처방되었으나, 혈성 뇌졸중을 유발한다는 것이 알려져 2004년 8월 국내 시판이 금지됨.
* 우울증, 불면증, 스트레스 해소 등의 효과가 있어 차나 건강보조식품으로 복용.
** 폐정맥폐쇄질환 유발의 가능성이 알려짐.
*** 궤양대장염 등의 치료목적으로 한방에서 사용.

- 유전적 소인 : BMPR2, BMPR1 및 SMAD9 등

BMPR2 유전자 돌연변이는 가족폐동맥고혈압 환자의 75%, 산발적 폐동맥고혈압의 최대 25%에서 발견됨. 특발폐고혈압 환자의 22%에서 BMPR2 돌연변이가 확인됨. BMPR2 유전자는 혈관 세포 증식 제어에 관여하는 BMPR2 수용체를 생성함. 유전출혈모세혈관확장증을 가진 폐동맥고혈압 환자에서는 BMPR1B와 SMAD9 단밸질뿐만아니라 activin receptor-like kinase 1과 endoglin을 코딩하는 유전자의 돌연변이가 확인됨. 가족 폐정맥폐쇄질환/ 폐모세혈관종증의 100%, 산발적으로 발생한 폐정맥폐쇄질환/ 폐모세혈관종증의 25%에서 eukaryotic translation initiation facto-2 alpha kinase 4 (EIF2AK4)의 두 대립형질 돌연변이가 확인되었음. EIF2AK4는 진핵생물에서 아미노산 결핍 시 관련 유전자 발현의 변화를 유도하는 serine-threonine kinase를 생성함.

- 폐동맥고혈압 진단

① 임상 증상 : 폐고혈압의 증상은 비특이적이나, 주로 우심실의 기능장애가 점차 발생하는 것과 관련있음. 초기에는 주로 운동 시에 호흡곤란, 피로, 협심증, 실신 등의 증상이 발현될 수 있으며, 그외 마른기침과 운동시 유발되는 메스꺼움과 구토 등이 발생할 수 있음. 질병 진행됨에 따라 안정 시에도 증상이 발생하며, 우심실 부전이 진행되면 복부팽만과 발목부종과 같은 증상이 나타남. 폐고혈압의 증상은 폐고혈압을 일으킨 원인, 관련 질환, 또는 동반된 다른 질환에 의해 변화할 수 있음.

② 심전도 (ECG) : 폐성 P파(P pulmonale), 우축편위(right axis deviation), 우심실 비대, 우심실 과부하(strain), 우각 차단(right bundle branch block), QTc 간격연장 등의 심전도 이상이 나타날 수 있음. 그러나 정상적인 심전도인 경우에도 경증의 폐고혈압 배제할 수 없음

③ 가슴 X선 검사(Chest radiography) : 특발폐동맥고혈압 환자의 90%에서 비정상적인 소견이 보임. 폐동맥고혈압과 폐정맥고혈압을 구별하는데 도움이 될 수 있음.

④ 폐기능 검사 및 동맥혈액가스(PFT, ABG) : 기도 또는 폐실질을 침범하는 폐질환의 유무를 확인함. 폐동맥고혈압 환자는 경도-중등도 폐용량 감소가 나타나며, 질환의 중증도와 관련됨. 폐동맥고혈압 환자의 대부분은 일산화탄소폐확산능(DLCO)이 낮아져 있으며, 정상예측치의 45% 이하인 경우 예후가 좋지 않음. 폐동맥고혈압 환자의 수면 시 저산소증과 무호흡의 유병률 70~80%.

⑤ 심초음파검사(Echocardiography) : 폐고혈압이 의심되는 환자에게 반드시 시행하여 폐고혈압의 유무와 원인 진

단에 도움. 다만, 우심도자술 꼭 필요함. 위험도 평가에 활용 가능함(우심방면적, 심장막삼출)

⑥ 폐 환기/관류 스캔 (Ventilation/perfusion lung scan (V/Q SPECT)) : 폐고혈압 환자에서 만성혈전색전증에 따른 폐고혈압을 배제하기 위해 시행. CTPA보다 민감도 높음.

⑦ 컴퓨터단층촬영(CT) 및 CT폐혈관조영술(Non-contrast and contrast-enhanced chest computed tomography examinations, and digital subtraction antiography(CTPA)): 영상을 통해 혈관, 심장, 폐실질 및 종격동 등 흉부의 구조 이상에 대한 포괄적인 정보를 획득함(폐고혈압 유무 단서, 폐고혈압의 원인, 동반 이상)

⑧ 심장 자기공명영상(Cardiac magnetic resonance imaging): 우심실의 크기, 구조 및 기능을 정확히 평가 가능. 일회심박출량, 심박출량, 폐동맥 확장성 및 우심실 질량 등 다양한 지표에 대한 비침습적 평가 가능함.

⑨ 혈액검사 및 면역학(Blood test and immunology) : 폐고혈압 진단 목적으로는 유용하지 않으나, 말초 장기 손상 여부 확인하거나, 일부 폐고혈압에서 발병 원인 탐색. BNP/NT-proBNP 상승을 통한 예후 예측 변수임. 간기능 검사 결과는 우심실부전으로 인한 높아진 간정맥압, 간질환 및/또는 간독성이 있는 엔도텔린 수용체 길항제 치료 등의 상황에서 비정상일 수 있음. 갑상선 질환은 폐동맥고혈압에서 흔히 관찰되며, 질병의 진행 과정에서도 발병할 수 있기 때문에, 환자의 상태가 갑작스럽게 악화하는 경우에 갑상선 질환 여부를 항상 고려해야 함.

⑩ 복부초음파검사(Abdominal ultrasound) : 폐동맥고혈압과 관련된 여러 임상 질환을 확인하는 데 유용함. 간문맥고혈압 여부 확인할 수 있음.

⑪ 심폐 운동성 검사 (Cardiopulmonary exercise testing)

⑫ 우심도자술, 혈관반응성 등(Right heart catheterization, vasoreactivity, exercise, and fluid challenge) : 우심도자술은 폐동맥고혈압과 만성혈전색전폐고혈압의 확진에 반드시 필요한 검사로, 혈역학적 중증도 평가와 함께 필요한 환자에서는 폐순환계의 혈관확장 반응성 여부도 확인할 수 있음. 우심도자술을 통해 측정한 지표들은 임상 양상과 영상검사, 특히 심초음파검사 소견과 함께 해석하는 것이 필요함.

⑬ 유전자 검사(Genetic counselling and testing) : 산발 또는 가족폐동맥고혈압 환자와 식욕억제제와 관련한 특발폐동맥고혈압 환자는 유전 상담 및 BMPR2 유전자 돌연변이 검사를 전문기관에서 시행하는 것이 필요. 그외 ACVRL1 및 ENG 유전자, KCNK3, CAV1, EIF2AK4의 돌연변이

- 중증도 평가

① 임상, 영상 및 혈역학적 지표 : 호흡곤란, 폐동맥압, 우심실 구조 및 기능(우심방압, 심박출량지수(CI), 혼합정맥혈 산소포화도(SvO2))가 있음. 호흡곤란의 평가결과는 평가자 간의 편차가 있음에도 진단 시뿐만 아니라 추적관찰 중 환자의 예후를 예측할 수 있는 강력한 지표 중 하나임.

② 운동능력의 평가

- 6분 보행검사(6MWT): 최대치 이하에서 운동능력 평가, 폐고혈압 가장 널리 사용됨
- 6분 보행거리(6MWD): 절대값으로 표기(보행거리 변화가 아님), 여러 요인 영향받음
- 심폐운동검사(CPET): 최대치의 운동능력을 평가, 운동 중 가스교환, 호흡효율 및 심장기능에 대한 중요한 정보 제공함. 폐동맥고혈압 환자는 심폐운동검사에서 호기말 이산화탄소 분압(end-tidal PCO_2)이 낮고, 이산화탄소의 환기등가치(ventilator equivalents for carbon dioxide; VE/VCO_2)는 높고, 맥박당 산소섭취량(VO_2/HR)은 낮으며, 최대 산소섭취량도 낮은 패턴을 보이는 것이 전형적임.

③ 생화학 지표 : 폐동맥고혈압이나 폐혈관 리모델링에 대한 특이적 지표는 개발되지 않았음.

BNP와 NT-proBNP가 임상 연구에서뿐만 아니라 폐고혈압 일상 진료에 널리 사용되는 유일한 지표이며, 이 수치는 심근기능장애와 관련있으며 거의 모든 심장질환에서 증가할 수 있음.

- 혈관 기능 이상 지표 : ADMA(asymmetric dimethylarginine), endothelin-1, angiopoietin, von Willebrand factor
- 염증 지표 : CRP, IL-6, chemokines
- 심근 스트레스 지표 : ANP, BNP/NT-proBNP, troponins
- 낮은 심박출량 또는 조직 저산소증 지표 : pCO2, 요산, GDF-15 (growth differentiation factor 15), osteopontin
- 이차적 장기 손상 지표 : creatinine, bilirubin

④ 포괄적인 예후 및 위험도 평가 : 정기적 평가로 임상적 악화증거, 우심실 기능, 저위험도 기준 평가 등

- 폐동맥고혈압 치료법 :

1) 단계적 치료

- 1단계: 일반적 조치(신체 활동 및 재활 치료, 임신, 임신 상담 및 폐경 후 호르몬 치료, 선택적 수술, 감염 예방, 심리사회적 지지, 치료순응도 유지, 유전상담 및 여행)와 지지 요법(경구용 항응고제, 이뇨제, 산소, 디곡신), 전문센터 의뢰, 급성 혈관반응성검사를 통한 장기 칼슘통로차단제 치료 대상 환자 선별
- 2단계: 개별 지표의 조합에 따라 환자의 위험도를 평가하고, 권장 등급 및 근거 수준에 따라 급성 혈관반응성검사에 음성인 환자에서는 폐동맥고혈압으로의 치료 승인된 약물을 사용하고, 급성 혈관반응성검사 양성 환자에서는 고용량 칼슘통로차단제의 사용을 포함한 초기 치료 시행
- 3단계: 초기 치료에 합당한 반응이 없으면 승인된 약물들의 병용치료와 폐 이식 고려

2) 관련 치료제 현황

① 지지요법

- 경구용 항응고제(혈관내혈전 등) : 와파린
- 이뇨제(우심부전으로 인한 체액저류, 우심정맥압상승, 간울혈, 복수, 말초부종) : 이뇨제 선택과 용량은 의료진 결정, 알도스테론 길항제 추가 고려
- 산소 : 폐혈관 저항 감소. 현재의 대다수 진료지침은 만성폐쇄폐질환 환자의 연구 결과에 기초해 동맥혈 산소 분압이 일관되게 < 60 mmHg (8 kPa), 또는 동맥혈 산소포화도가 91% 이하인 경우, 동맥혈 산소 분압을 60 mmHg 이상으로 유지하기 위해 산소를 투여하는 것을 권장
- 디곡신 : 초기 심박출량 개선, 심박 박동수 감소
- 철분대체체 : 폐동맥고혈압 환자에게 흔히 나타나는 철분 결핍은 운동능력 감소와 관련 있으며, 빈혈 유무 및 중증도와 무관한게 사망율 높임.

② 폐고혈압 약물요법

- 칼슘통로차단제(급성 혈관반응성검사 양성 환자만) : 니페디핀, 딜티아젬, 암로디핀
- 엔도텔린 수용체 길항제(ERA) : 암브리센탄, 보센탄, 마시텐탄

  엔도텔린-1은 폐혈관 평활근세포에서 서로 다른 수용체 동형단백질인 엔도텔린 수용체 A형과 B형에 결합함으로써 혈관 수축과 유사분열 촉진 효과 나타냄
- 포스포디에스터라제-5억제제(PDE5i) 및 구아닐산 고리화 효소 자극제(GCs)

  PDE5i : 실데나필, 타다라필, 바데나필, 유데나필

  GCs : 리오시구앗

  폐혈관계에는 상당한 양의 포스포디에스터라제-5가 분포되어 있기 때문에, cGMP (cyclic guanosine monophosphate)를 분해하는 효소인 PDE5를 억제하게 되면 축적된 cGMP와 전구물질인 일산화질소(NO)가 폐혈관 확장. PDE5i는 혈관평활근세포의 증식을 억제하는 효과있음
- 프로스타사이클린(Prostacyclin, PC) 유사체 및 프로스타사이클린 수용체 효능제

PC 유사체 : 베라프로스트, 에포프로스테놀, 일로프로스트, 트레프로스티닐

PC 수용체 효능제 : 셀레시팍

PC는 주로 혈관내피세포에 의해 생성되며, 모든 혈관에서 강력한 혈관 확장을 유발함. 혈소판 응집에 대해 가장 강력한 내인성 억제제이고, 세포 보호 및 항증식 활동

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 이 약의 배태자 독성(비임상시험 결과 근거)을 포함한 안전성 프로파일은 사용상주의사항 참조

- 이 약의 작용 기전 및 계열 약물의 안전성 프로파일을 고려하여 모세혈관확장증, 헤모글로빈 상승, 혈소판감소증, 출혈 사건, 여포자극호르몬 억제, 면역원성 관련, 배태자 독성, 혈전 색전증, 혈압 상승/고혈압, 신장독성, 간독성, 심장 사건, 백혈구 감소증, 호중구 감소증 등을 평가한 결과를 사용상주의사항에 반영함

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 3상 임상시험 3건(위약-대조 임상 2건, 공개라벨 장기 임상 1건)을 승인 이력 있음.

- (A011-11) 폐동맥 고혈압(PAH) 치료를 위해 배경 PAH 요법에 추가된 소타터셉트의 유효성 및 안전성을 위약과 비교 평가하기 위한 제3상, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험 (2021년 8월 승인)

- (A011-13) 새롭게 진단받은 중간 및 고위험 폐동맥 고혈압(PAH) 환자를 대상으로 배경 PAH 요법에 추가한 소타터셉트를 평가하기 위한 제3상, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험 (2021년 10월 승인)

- (A011-12) 폐동맥 고혈압(PAH)의 치료를 위한 배경 PAH 요법에 소타터셉트를 추가했을 때 소타터셉트의 영향을 평가하기 위한 공개 장기 추적 관찰 임상시험 (2021년 12월 승인)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2..1.1. 일반정보

- 주성분: 소타터셉트(숙주: CHO-DUKX B11, 벡터: pAID4 ACE-011)
  인간 액티빈 수용체 IIA형의 세포외 도메인과 인간 IgG의 Fc 도메인이 연결된 재조합 융합 단백질
- 분자식: $C_{3448}H_{5264}N_{920}O_{1058}S_{42}$

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(성상, 미생물한도, 순도, 불순물)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 백당, 시트르산나트륨수화물, 시트르산수화물, 폴리소르베이트 80

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제
■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 ■수분 ■확인
■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 □실용량 ■제제균일성)
■기타(순도, 삼투압, 폴리소르베이트 80 함량, 재구성시간)

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	-80 ±10℃	PETG 병/ HDPE 마개	적합
가속	-20 ± 5℃		제출
가혹	25±2℃/ 60±5% RH		제출
	광안정성 (≥1,200,000 Lux•hr, ≥200w•hr/m^2)		제출

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	5±3℃	유리바이알/ 브로모부틸 마개	적합
가속	25±2℃/ 60±5% RH		제출
가혹	40±2℃/ 75±5% RH		제출
	광안정성 (≥1,200,000 Lux・hr, ≥200w・hr/m^2)		제출

3.3. 안정성에 대한 심사자 의견

- ‘생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정’ 제7조제1항제3호에 따라 검토한 결과 신청한 보관조건 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수
단회 투여 독성 시험	SD 랫드	정맥	단회	0, 10, 30	No
반복 투여 독성 시험	SD 랫드	정맥	4주(Q1W)/4주 회복	0, 1, 10, 30	Yes

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수
		SD 랫드	피하	3개월(Q1W)/1개월 회복	0, 0.3, 3, 30	Yes
		SD 랫드	피하	3개월(Q1W)/1개월 회복	0, 0.3, 3, 30	Yes
		사이노 몰거스 원숭이	정맥	4주(Q1W) /4주 회복	0, 1, 10, 30	Yes
		사이노 몰거스 원숭이	피하	3개월(Q2W)/2개월 회복	0, 10, 30, 50	Yes
		사이노 몰거스 원숭이	피하	27주(Q2W)/13주 회복	0, 10, 30, 50	Yes
		사이노 몰거스 원숭이	피하	9개월(Q4W or Q2W) /3개월 회복	Q4W 0, 1, 2.6, 10 Q2W 10	Yes
생식·발생독성시험	수태능 및 초기배발생 시험	SD 랫드	피하	13주(Q1W)/13주 회복	0, 0.3, 3, 30	Yes
		SD 랫드	피하	교미 전 2주 및 GD7(Q1W)	0, 5, 15, 50	Yes
	배·태자 발생 시험	SD 랫드	피하	GD6, GD13 (Q1W)	0, 5, 15, 50	Yes
		뉴질랜드 화이트 토끼	피하	GD7, GD14 (Q1W)	0, 5, 15, 50	No
		뉴질랜드 화이트 토끼	피하	GD7, GD14 (Q1W)	0, 0.5, 1.5, 5	Yes
	출생전·후 발생 및 모체 기능시험	SD 랫드	피하	GD6, GD13 또는 LD1, LD8, LD15(Q1W)	0, 1.5, 5, 10	Yes
	발육기 동물시험 및 기타	SD 랫드	피하	12주(Q1W)/13주 회복	0, 0.3, 3, 30	Yes
		SD 랫드	피하	13주(Q1W)/18주 회복	0, 1, 3, 10	Yes

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 랫드(최대 3개월) 및 원숭이(최대 9개월)에서 소타터셉트의 반복 투여 독성이 평가됨.

-(혈액학적 지표) 적혈구 파라미터 증가와 혈소판 감소는 랫드와 원숭이 모두에서 발생함. 적혈구 파라미터 증가는 소타터셉트의 액티빈 A 및 GDF-11 억제와 관련 있을 수 있음. 마우스에서 수행한 2차 약력학 시험에서 소타터셉트는 통계적으로 유의한 적혈구 생산 유도, EPO 전사체 및 단백질 수치 증가를 보인 바 있음. 적혈구 최대 3개월의 비투여기간 후 적혈구 파라미터 변화는 모두 가역적이었음. 랫드와 원숭이의 적혈구 파라미터 증가에 대한 NOAEL 용량에서 AUC 노출은 MRHD에서 임상 AUC 노출의 각 18배, 13배임. 혈소판 감소는 주로 고용량군(MRHD에서 임상 AUC 노출의 13-18배)에서 발생하였고, 관련 출혈은 없었음. 혈소판 감소 메커니즘은 알려져 있지 않음.

-(신장, 정소) 약물을 3개월 이상 투여한 랫드와 원숭이에서 모두 신장 독성이 관찰됨(각각 NOAEL은 MRHD에서 임상 노출의 2배). 랫드에서 관찰된 정소 독성(NOAEL은 MRHD 임상 노출의 <0.5배)은 해부학적 차이로 인해 인간에게 관찰될 가능성이 낮음. 원숭이에서 정소 독성은 관찰되지 않았지만, 대부분 성적으로 성숙하지 않았고 정자를 생산하지 않았기 때문에 영장류에서 잠재적인 고환 영향에 대한 정보는 제공되지 않음.

-(맥락총) 원숭이에서 맥락총의 조직학적 변화가 관찰됨. 소타터셉트의 분자량(homodimer의 경우 78kDa)을 고려하였을 때, 소타터셉트는 BBB를 통과하지 않음. 또한 소타터셉트의 CSF 농도는 전신 혈장 농도의 약 1/1000에 이르는 것으로 나타난 단일클론항체와 유사할 것으로 예상됨. 소타터셉트 매개 액티빈 A 신호전달 감소로 인한 면역 반응의 가능성을 배제할 수 없음. 원숭이 맥락총 소견은 가역적이었으며(MRHD에서 임상 노출의 13배까지) 중증도가 낮고 관련 신경 행동학적 또는 중추 신경계 영향이 관찰되지 않음.

- 랫드 및 토끼에서 소타터셉트의 생식·발생 독성시험이 평가됨.

-(생식력 및 초기 배아 발달) 수컷 랫드 생식력에 대한 NOAEL은 3mg/kg/week임(MRHD에서 임상 노출의 2배), 암컷의 랫드 생식력과 초기 배아 발달에 대한 NOAEL은 5mg/kg임(MRHD에서 임상 노출의 2배).

-(배태자 발달) 랫드의 발달 독성에 대한 NOAEL은 5mg/kg(MRHD에서 임상 노출의 2배)임. 소타터셉트는 모든 용량 수준 (모체 농도의 1~39%)에서 어미 토끼가 분만한 태자 혈청에서 검출됨. 토끼의 발달 독성에 대한 NOAEL 은 0.5 mg/kg (MRHD 에서 임상 노출의 0.4배)임.

-(모체 기능을 포함한 출생 전후 발달) 새끼 랫드의 발달에 관한 NOAEL은 수태 중 투여에 대해서 5.0 mg/kg(MRHD 에서 임상 노출의 2 배), 수유 중인 투여에 대해서 1.5 mg/kg (MRHD 에서 임상 노출의 0.6 배)임.

-(발육기 동물시험 및 기타) 성장기 랫드에서 소타터셉트가 성장, 발달, 생식, 적혈구 세포 및 부신 성숙 및 고환 기능에 영향을 미침. 사망률과 품질 문제로 인해 성장기 독성 시험이 반복 실시됨. 초기 독성 시험(NOAEL <0.3mg/kg/week)과 후기 성장기 독성 시험(NOAEL <1 mg/kg/week임)에서 보고된 시험 물질 관련 소견은 비슷하였으며, 모두 최소 시험 용량에서 부정적 영향이 평가됨.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

(1) 1차 약력학

시험 항목	시험계	투여량/ 투여 방법	GLP 준수	study #
In vitro				
TGF-β Superfamily 리간드의 종간 아미노산 서열 동일성	데이터 분석	In vitro	×	PD008
TGF-β Superfamily 리간드에 대한 소타터셉트의 In Vitro 결합 친화도, 기능 활성 및 특이성	Biacore	In vitro	×	PD001
	cell based assay	In vitro	×	PD002
In Vivo				
모노크로탈린(MCT) 폐동맥 고혈압 모델 랫드에서의 RAP-011 활성	수컷 Wistar 랫드 (n=6-8/group)	5mg/kg SC 주 2회 4주간	×	PD007
Sugen-저산소-정상산소 상태(SuHxNx) 폐동맥 고혈압 모델 랫드에서의 RAP-011 활성	수컷 SD 랫드 (n=8-14/group)	2.5mg/kg SC, 주 2회, 4주간	×	PD004

	수컷 SD 랫드 (n=11-14/group)	2.5mg/kg SC, 주 2회, 4주 투여 후 4주 휴약	×	PD005
$Bmpr2^{+/R899X}$ 마우스 PAH 모델에서의 RAP-011 활성	수컷 C57BL/6J +마우스 (n=7-12/group)	10mg/kg, SC, 주 2회, 5주간	×	PD003
우측 심부전이 있는 폐동맥 밴딩(PAB) 마우스 모델에서의 RAP-011 활성	수컷 C57BL/6 마우스 (n=10-15/group)	10mg/kg, SC, 주 2회, 21일간	×	PD006
(2) 2차 약력학				
시험 항목	**시험계**	**투여량/ 투여 방법**	**GLP 준수**	**study #**
마우스에서 적혈구 생산에 대한 RAP-011 영향	수컷 C57BL/6 마우스 (n=5/group)	10mg/kg, IP, 1회 혹은 2회	×	PD009
(3) 안전성 약리학				
시험 항목	**시험계**	**투여량/ 투여 방법**	**GLP 준수**	**study #**
In vitro hERG 분석	HEK-293 세포	300, 600, 1000 (㎍/mL)	○	TT #21-7806
중추신경/심혈관/호흡계	사이노몰거스 원숭이	1-10mg/kg, SC, 2주 혹은 4주마다, 9개월	○	TT #08-7938 (WHH00061)

5.2. 효력시험

5.2.1 약리에 대한 심사자 의견

- 소타터셉트의 작용기전과 비임상 약동학적 프로파일이 적절히 규명됨.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- GCP에 따른 임상시험결과보고서를 제출하였고, 유럽 허가 시의 제출자료 증명서를 제출함.

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험자료 : 총 5건; 1상 2건(1건은 문헌), 2상 2건, 3상 1건(핵심)

- 1상 시험에서 건강한 폐경기 여성에서 단회투여, 반복투여 하였음.
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 STELLAR 시험이고, 공개 연장시험으로 SOTERIA 시험이 있음. 기타 임상시험으로 PULSAR 시험, SPECTRA 시험(2상) 있음.
- 공개 연장 시험(SOTERIA; 3상 1건)의 임상시험계획서를 제출하였음. 안전성 통합 분석(ISS) 자료에서 정보 확인됨(데이터컷오프 2022.8.26.)

단계	**임상시험번호**	**시험디자인**	**투여용량**	**시험대상군**	**시험대상자 수**	**평가변수 (일차)**

단계	임상시험번호	시험디자인	투여용량	시험대상군	시험대상자 수	평가변수 (일차)
1상	P009 (7962-009)	이중맹검, 위약대조, 무작위배정, 단회투여	단회투여 ACE-011 0.01 mg/kg IV 0.03 mg/kg IV 0.1 mg/kg IV 0.3 mg/kg IV 1.0 mg/kg IV 3.0 mg/kg IV **0.03 mg/kg SC** **0.1 mg/kg SC**	건강인 폐경기 여성 49-79세	ACE-011 총 40명 (IV, SC) 투여군 당 5명 PBO 총 8명 IV 6명 SC 2명	PK, 안전성
1상	P010 (7962-010)	이중맹검, 위약대조, 무작위배정, 반복투여	SC 반복투여 ACE-011 0.1 mg/kg (D1, 29, 57 및 85) 0.3 mg/kg (D1, 29, 및 57) 1.0 mg/kg (D1 및 29) PBO (시험약군 일정과 동일)	건강인 폐경기 여성 18-90세	ACE-011 총24명 투여군당 8명 PBO 7명	PK, 안전성
2상	**PULSAR** (7962-001; A-011-09) -표준치료에 추가 투여 시 위약 대비 안전성·유효성 비교 -이후 3상시험의 디자인, 투여법	위약대조기간 이중맹검, 위약대조, 무작위배정, 평행군	(24주) SC, Q3W S 0.7mg/kg S 0.3mg/kg PBO	≥18 M/F PAH (WHO Group1, WHO FC Ⅱ or Ⅲ)	S 0.7mg/kg 42명 S 0.3mg/kg 32명 PBO 32명 총 106명	6MWD, **PVR,** NT-proBNP, WHO FC
		연장기간 공개라벨, 무작위배정	(Q21days, 30개월) SC, Q3W S 0.7mg/kg S 0.3mg/kg			
2a상	**SPECTRA** (7962-002;A-011-10) -소규모 탐색적 임상	다기관, 단일군, 공개라벨	치료기간(24주) SC, Q3W MK-7962 0.3mg/kg 0.7mg/kg 연장기간(18개월) SC, Q3W MK-7962 0.7mg/kg	≥18 M/F PAH (WHO Group1, WHO FC Ⅲ)	MK-7962 21명	iCPET(침습성 심폐운동검사) 척도 **(VO2 max)** PVR, 6MWD, NT-proBNP, and WHO FC
3상	**STELLAR** **-핵심 임상** -LTDB Data cut off(안유) :2022.8.26. -DPBC, LTDB Data cut off (PK,면역원성) : 2022.8.5.	이중맹검, 위약대조, 무작위배정, 평행군	이중맹검,위약대조 치료기간 (24주) 장기-이중맹검치료기간 (~72주) SC, Q3W MK-7962 0.3mg/kg	≥18 M/F PAH (WHO Group1, WHO FC Ⅱ or Ⅲ)	MK-7962 163명 PBO 160명	**6MWD,** PVR, NT-proBNP, WHO FC

단계	임상시험번호	시험디자인	투여용량	시험대상군	시험대상자 수	평가변수 (일차)
			0.7mg/kg PBO			
3상	SOTERIA -장기,공개,추적 -Data cut off : 2022.8.26	공개라벨, 장기 추적	Sotatercept 0.7mg/kg 0.3 mg/kg	PULSAR, SPECTRA, 또는 STELLAR 등 시험에서 도입된 시험대상자	진행중	안전성

FC=functional class, PAH=pulmonary arterial hypertension; Q3W=every 3 weeks, SC=subcutaneous, WHO=World Health Organization, S=sotatercept, PBO=placebo

- PULSAR 시험의 예비적 24주 위약대조 시험 결과를 바탕으로 핵심 임상 STELLAR 시험의 디자인과 소타터셉트 투여방법 설정되었음. PULSAR 시험과 STELLAR 시험은 유사하게 설계된 시험이었으며 시험 집단과 평가변수도 유사함. 이러한 평가변수는 기존 제제에서도 유효성 입증에 사용됨.

	PULSAR 시험	STELLAR 시험	SPECTRA	SOTERIA
디자인	(2상)위약대조, 이중맹검	**(3상)**위약대조,이중맹검	(2a) 단일군, 공개	(3상) 장기, 공개, 추적관찰
시험대상자수	106 명	323 명	21명	소타터셉트 2/3상 PAH 시험 완료자
배경요법	(ERA, PDE5 억제제, 가용성 guanylate cyclase 자극제 및/또는 prostacyclin 유사체 또는 수용체 작용제의 **단독투여** 또는 **복합투여**)을 안정적으로 투여 중(≥90 일)		배경적 PAH 복합요법 (단독요법 허용 X)을 안정적으로 투여 중(≥90 일)	-
시험대상자 (베이스라인)	WHO 그룹 1, FC Ⅱ, Ⅲ ・우심카테터 검사(RHC) 상 폐혈관저항(PVR) ≥5 Wood units (≥400 dynes*sec/cm^5)		WHO 그룹 1, FC Ⅲ 에 한함 (PVR) ≥4 Wood units, ≥320 dynes*sec/cm5	-
	・6MWD ≥150 - ≤550 미터	・6MWD ≥150 - ≤500 미터	・6MWD ≥100 - ≤550 미터	-
일차투여	24주간 위약대조기간	24주간 DBPC 투여기간	24주간	-
연장투여	연장기간 공개라벨 최대 30개월	장기 이중맹검 투여 최대 72주(약 18개월)	최대 18개월	-
임상시험용약 투여	위약대조기간 : 위약, 소타터셉트 0.3mg/kg, 0.7mg/kg 공개라벨기간 : 소타터셉트 0.3mg/kg, 0.7mg/kg	시작 용량 0.3mg/kg 나머지 기간 0.7mg/kg	시작 용량 0.3mg/kg 나머지 기간 0.7mg/kg	(STELLAR에서 이전된) 최초 배정과 **무관하게** 시작 용량 0.3mg/kg 나머지 기간 0.7mg/kg ---------- (PULSAR 또는SPECTRA에서 이전된) 최초 시험과 동일 투여법 (0.7→ 0.7mg/kg)

6.3. 생물약제학시험

- 본 제제는 피하 주사로 투여하는 생물학적제제이므로 식이영향평가는 미수행됨.
- 소타터셉트의 면역원성 평가는 임상 개발과정에서 2세대 ADA 분석법(혈청샘플) 및 3세대 NAb 분석법을 포함한 다수의 분석법이 사용되었음.
- 절대 생체이용률
  - 1상 임상시험, PULSAR, SPECTRA 및 STELLAR에서 얻은 소타터셉트의 혈청 농도 데이터의 통합 PopPK 모델에서 소타터셉트 SC 흡수는 절대 생체이용률 65.9%를 가지고 1차 반응(first-order process)을 함
  - 1상 임상시험, PULSAR, SPECTRA 및 STELLAR 간에 실제 용량-표준화된 소타터셉트 혈청 농도 간에 차이가 관찰되지 않았음. 또한, 용량 표준화된 소타터셉트 농도의 중첩은 소타터셉트 PK의 흡수 단계 또는 분포 및 배설 단계에서 편차를 보이지 않았음. 이는 소타터셉트 제형 변화가 소타터셉트의 약동학적 프로파일에 영향을 미치지 않음을 뒷받침함

6.4. 임상약리시험

- 소타터셉트의 임상약리시험은 건강한 폐경기 여성 대상의 1상 임상시험 2건으로 구성됨
  - 단회투여 IV/SC 용량증량 시험(P009) 및 반복투여 SC 용량증량 시험(P010) 제출함
  - 건강한 사람과 환자에서 PK/PD 관계에 대한 시험 : PopPK 분석
  - 완제의약품의 PK 및 PD : 임상시험 수행, PopPK 분석
  - PK와 PK/PD 관계에 영향을 미치는 내적, 외적 요인의 영향에 대한 시험: PopPK 분석

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	
	임상약리시험							
[P009] 건강한 폐경기 자원자에서 ACE-011 (ActRIIA-IgG1)을 투여 시 안전성, 내약성, 약동학, 골 바이오마커에 대한 효과를 평가하기 위한 단일 시험기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 단회투여, 용량 증량 임상시험								
1a상	P009 (2006.5.8.~2007.4.6.) (호놀룰루)	건강한 폐경기 여성(PMW) 지원자에서 ACE-011 단계적 용량 증가를 통한 안전성, 내약성 평가 약동학 파라미터 추정, IV 및 SC의 생체이용률 결정 골바이오마커 효과 결정	이중맹검 위약대조 무작위배정 단회투여 용량증량	건강한PMW 등록 및 투여 48명 ACE-011: 40명 위약 : 8명	·정맥주입 (IV infusion) 대략 1시간 ·피하주사(SC) <8개 코호트> (ACE-011:위약= 5:1) 0.01 mg/kg IV 0.03 mg/kg IV 0.1 mg/kg IV 0.3 mg/kg IV 1.0 mg/kg IV 3.0 mg/kg IV Placebo IV 0.03 mg/kg SC 0.1 mg/kg SC Placebo SC	단회투여 추적관찰 ~4개월	**<안전성>** 이상반응, 임상실험실적검사, 신체검사, 활력징후, 심전도, 항-약물 항체/중화항체 검사, 내분비 기능 검사, 부신피질자극호르몬(ACTH)자극검사 **<약력학>** FSH, 골 형성 바이오마커(PINP, BSAP, P1CP), 골 흡수 바이오마커(CTX, TRACP-5b), 골밀도(BMD) **<약동학>** AUC, C_{max},, T_{max}, $t_{1/2}$, CL, Vz, BA	

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	
[P010] 건강한 폐경기 자원자에서 ACE-011의 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학 평가를 위한 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 반복투여, 용량증량 시험								
1b상	P010	건강한 **PMW** 지원자에서 용량증량, 반복투여 시 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학 평가 연구	이중맹검 위약대조 무작위배정 반복투여 용량증량	건강한PMW 계획 40명 분석 31명 ACE-011: 24명 위약: 7명	·피하주사(SC) <4개 코호트> (ACE-011:위약= 8:2) 0.1 mg/kg 0.3 mg/kg **1.0 mg/kg*** 2.0 mg/kg(투여X) placebo	28일마다 1회 투여, 총 4회 **0.1mg/kg 4회 완료** (n=8) 0.3mg/kg 3회 완료 (n=8) 1.0mg/kg 2회 완료 (n=8) 추적관찰 최대 12개월	**<안전성>** 이상반응, 임상실험실적검사, 신체검사, 활력징후, 심전도, 항-약물 항체/중화항체 검사, 내분비 기능 검사, 부신피질자극호르몬(ACTH)자극검사 **<약력학>** FSH, LH, 골 형성 바이오마커(PINP, BSAP, P1CP), 골 흡수 바이오마커 (CTX, TRACP-5b), 골밀도(BMD) **<약동학>** AUC, C_{max},, T_{max}, $t_{1/2}$, CL, Vz, BA	

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

- 건강한 폐경기 여성에서 소타터셉트 단회투여 시, 약물동태학(PK)을 0.01 - 3 mg/kg 정맥투여(IV)와 0.03 - 1 mg/kg 피하투여(SC) 범위에서 평가 시 이 약의 PK는 건강한 폐경 후 여성(PMW)과 PAH 시험대상자에서 유사하였음.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 통합 Pop PK(제 1, 2, 3상 시험의 데이터 포함) 분석에서 내인성 요인 영향 평가를 위해 개별적으로 예측된 AUCs가 공변량 범주별로 요약되었음. 각 범주에 해당하는 AUC의 GMR이 계산되었으며, GMR이 임상적 한계 이내일 경우, 영향의 크기는 임상적으로 관련이 없는 것으로 간주되었음. Pop PK 모델에서 체중, 알부민, eGFR 및 나이는 연속형 공변량으로 처리되었음.
  - 시간에 따라 변하는 체중과 베이스라인 알부민이 소타터셉트 노출에 대한 유의한 예측 인자였으나, 체중 기반 용량인 점을 고려 시 두 공변량이 소타터셉트 노출에 미치는 영향의 크기는 임상적으로 관련 없었음.
  - 성별, 연령, 인종, ADA 상태와 같은 기타 요인은 소타터셉트 노출에 유의한 영향 없었음
- 신장애 환자
  - ESKD 임상시험에 따르면[Ref. 5.3.5.4: P013MK7962], 소타터셉트는 투석을 통해 제거되지 않음.
  - 소타터셉트의 2 상 및 3 상 임상시험에는 정상 신기능을 가진 시험대상자 97 명, 경증 신장애를 가진 시험대상자 143 명, 및 중등증 신장애를 가진 시험대상자 46 명이 포함됨.
  - 경증 및 중등증 신장애 시험대상자에 대한 AUCss는 정상 신기능을 가진 시험대상자의 결과와 비슷할 것으로

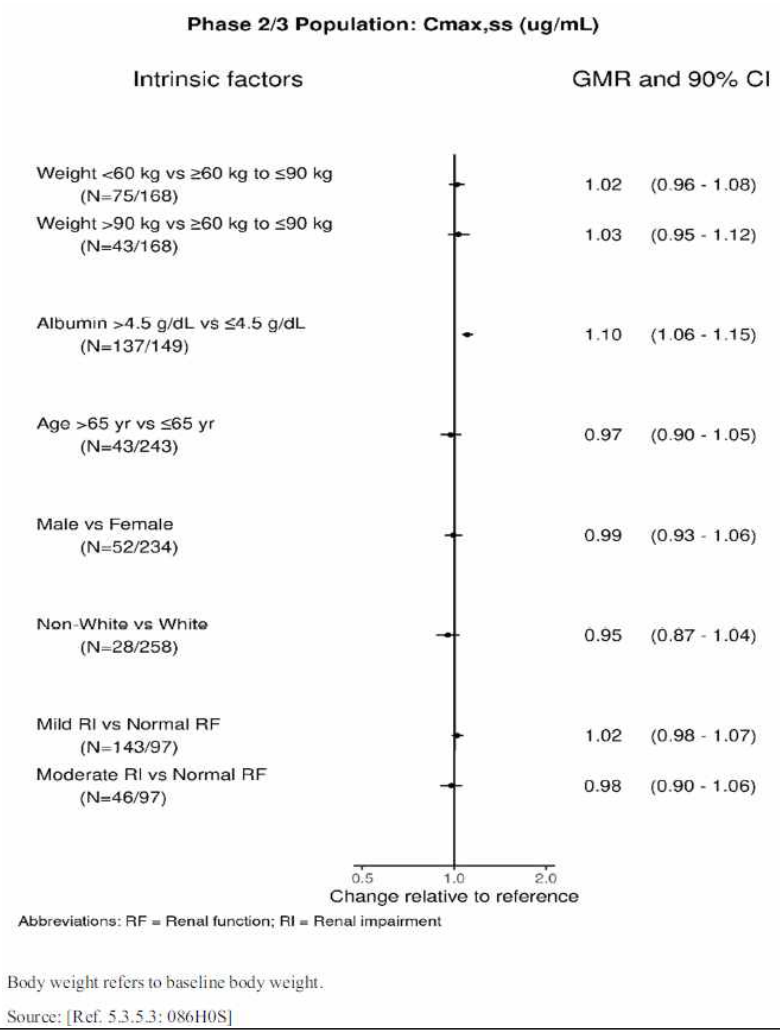
예상되었음 (STELLAR 시험에 참여한 경증 신장애 시험대상자에 대한 GMR 1.03 및 중등증 신장애 시험대상자에 대한 GMR 0.98)

- 중증 신 장애(eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2)가 동반된 PAH 시험대상자에서 소타터셉트는 연구되지 않았음.
- 말기 신 질환(ESKD)이 있는 비-PAH 시험대상자에 대한 시험에서 PK 차이가 관찰되지 않았음. ESKD 시험대상자에 대한 다회투여 시험의 경우 [P014MK7962], 0.3 mg/kg Q4W 피하 첫 투여 후의 평균 Cmax 와 평균 AUC28d는 건강한 시험대상자의 결과와 유사했음.

• 간장애 환자 : 간 장애에 관한 별도 시험은 수행되지 않았음.

- 소타터셉트는 세포 이화작용으로 대사되므로 간 장애 (Child-Pugh 등급으로 결정함)가 소타터셉트의 대사에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않으며 간의 약물 대사효소와 수송체의 영향을 받을 것으로 예측되지 않음.
- 간 장애(Child-Pugh A-C 등급)가 있는 PAH 시험대상자에서 연구되지 않았음.

Figure 2.7.2-pah: 9



6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

• 약물-약물상호작용(DDI) : 미수행

- 소타터셉트는 높은 친화도로 액티빈 A/B, GDF11, BMP-10에 결합할 뿐만 아니라 다수의 기타 TGF-β 상과(superfamily) 리간드와는 낮은 친화도로 결합하지만 다른 내인성 표적과는 대체로 상호작용하지 않기 때문에,

소타터셉트가 배경적 PAH 치료제 등 병용투여되는 약물의 PK 에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않았음. 소타터셉트가 다른 내인성 표적과 상호작용하지 않을 뿐만 아니라 염증-촉진성 사이토카인이나 염증-촉진성 사이토카인 농도에 영향을 미치는 치료용 단백질이 아니기 때문에, 대사 효소의 기능이나 활성에 염증-매개성 변화가 예상되지는 않음.

- ICH M12 가이드라인에 따르면 단백질 의약품의 PK 약물 상호작용 위험은 더 낮음. 또한 소타터셉트가 약물 상호작용에 관련될 수 있는 기타 기전은 발견되지 않았음.

6.4.4. 집단 약동학시험

- 소타터셉트 흡수·분포·대사·배설 특성 (건강한 PMW 79명)

1) 흡수 : 통합 PopPK 분석에서 소타터셉트 피하주사 제형의 절대 생체이용률은 약 66%로 추정됨. Tmax 중앙값은 7일이었음.
2) 분포 : 혈관외 분포용적이 제한적이고 단백질 결합이 없을 것으로 예측되므로, 통합 PopPK 분석에서 소타터셉트의 중심 분포용적은 약 3.6 L 이고, 말초 분포용적은 약 1.7 L 였음.
3) 대사 : 소타터셉트는 일반적인 단백질 분해 경로로 분해되며 일반적인 대사경로(CYP 등)는 소타터셉트의 제거에 기여하지 않음.
4) 배설 : 소타터셉트는 일반적인 단백질 분해 경로로 분해되며 신장이나 담즙 배설 경로로 제거되지 않음. 통합 PopPK 분석에서 소타터셉트의 청소율은 약 0.18 L/day로, 평균 제거 반감기는 약 21 일로 추정됨.

- 환자 인구집단에 대한 약동학

1) 비-PAH 시험대상자에 대한 임상시험 (P011, P012, P013, P014, P015, P016, P017 및 P018)
   - 대상 : 골용해성 병변이 있고 MPT 화학 요법을 투여 중인 MM 시험대상자, CIA를 가진 여성 전이성 유방암 시험대상자, CIA 및 고형암을 가진 시험대상자, MDS 또는 비증식성 CMML을 가진 시험대상자 및 β-지중해성 빈혈을 가진 시험대상자가 포함
   - 소타터셉트 특정 용량 범위에서 SC 경로로 Q4W로 반복투여 평가 시, 약동학적으로 선형성을 나타냄
   - ESKD를 가진 시험대상자를 대상으로 한 2개 임상시험(P013 및 P014)에서 PK 평가 시, 특정 용량 범위에서 소타터셉트의 노출도는 용량 비례하여 증가하였으며, 반복 투여 시 약동학적 선형성을 나타냄
2) PAH 시험대상자에 대한 임상시험 (PULSAR, SPECTRA 및 STELLAR)
   - 3가지 임상시험 모두 기저요법을 투여중인 PAH 환자를 대상으로 소타터셉트 투여하였고, SPECTRA 및 STELLAR 시험은 유사한 임상설계로 초기용량 0.3mg/kg 투여 후, 나머지 치료기간 동안 0.7mg/kg를 투여함.
   - PULSAR, SPECTRA 및 STELLAR 임상시험에서 얻은 PK, Hgb, 6MWD, PVR, 및 NTproBNP 데이터는 집단 모델에 통합함.
3) 소타터셉트의 PK 규명을 위한 건강한 PMW(P009 및 P010) 및 PAH 를 가진 시험대상자들 (PULSAR, SPECTRA, STELLAR)에서 통합 popPK 모델링 분석 (IV, SC 투여 모두 포함)에서 공변량들을 평가한 결과, 시간에 따라 변동하는 체중(CL 및 Vc에 대해) 및 베이스라인 알부민(CL에 대해)만이 유의한 공변량으로 확인되었음
4) 노출-반응에 대한 내인성 및 외인성 요인 평가 시, 노출-반응 및 PK/PD 관계에 임상적으로 관련된 영향을 미치는 요인은 없었음.

6.4.5. 약력학시험(PD)

- **건강한 사람과 환자에서의 PD 및 PK/PD**
  - 소타터셉트 노출량과 유효성 평가변수인 6MWD, PVR, NTproBNP사이의 상관관계를 평가하기 위해 E-R 분석을 수행하였고, 안전성 평가변수인 헤모글로빈에 대해서는 PK/PD분석을 수행하였음.
  - 개별 평가변수(6MWD, PVR, NT-proBNP, 헤모글로빈) 모두에 대해 E-R 상관관계 또는 PK/PD 상관관계가 확인되었음. 소타터셉트 노출이 0.7 mg/kg에 의한 노출에 상응할 때 안정기에 접근할 것으로 예측되었음. 이는 신청된 목표 용량인 0.7 mg/kg을 뒷받침함.
  - 내인성 또는 외인성 요인 중 E-R 또는 PK/PD 상관관계에 임상적 관련성이 있는 영향을 미친 것은 없었음.
- QT 시험 : 심층적 QTc 시험 미수행. 치료용 단백질은 대체로 큰 분자 크기로 인해 QTc 간격에 대해 임상적으로 의미있는 효과를 나타내지 않음.
  - 임상 프로그램 중 1상 시험, PULSAR, SPECTRA 및 STELLAR 시험의 모든 용량과 모든 시점에 측정된 QTc 결과는 모두 <500 msec 였음. 베이스라인 대비 변화는 모두 <60 msec 였음. 따라서 건강한 시험대상자와 PAH 시험대상자 모두에서, 소타터셉트는 QTc 간격에 영향을 미치지 않았음.
- 면역원성
  - PULSAR과 SPECTRA시험의 소타터셉트를 투여한 건강한 시험대상자 125명 중 13명(10.4%)에서 소타터셉트에 대한 항약물항체(ADA)가 발생하였고, ADA 양성 시험대상자 중 1명 (전체 소타터셉트 투여 시험대상자의 0.8%)에서는 중화 활성이 나타남.
  - STELLAR 시험의 소타터셉트를 투여한 시험대상자 162명 중 42명(25.9%)에서 소타터셉트에 대한 ADA가 발생하였음. 이들 42명 중 11명(전체 소타터셉트 투여 시험대상자의 6.8%)에서 소타터셉트에 대한 중화항체가 양성으로 검출되었음.
  - PK, PD (헤모글로빈 농도), 유효성 (6MWD, PVR, NT-proBNP), 안전성에 관해 면역원성이 미치는 영향에 대한 분석은 PULSAR 및 SPECTRA 통합 데이터와 STELLAR 개별 데이터에서 수행되었음. 항-소타터셉트 항체 생성과 중화항체 생성은 소타터셉트의 PK, PD 또는 유효성에 의미 있는 영향을 미치지 않았음. 2상 또는 3상 시험에서 ADA가 안전성에 미치는 영향을 평가할 수 있도록 선정된 안전성 파라미터(아나필락시스 반응, 과민반응, 투여부위 반응[소타터셉트 관련])들에 대해 항-소타터셉트 항체는 임상적으로 의미있는 효과를 미치지 않았음.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 신청 적응증에 대한 안전성·유효성을 평가한 2개 2상 시험 및 핵심 3상 임상시험 1건의 데이터를 근거함

단계	임상시험명		디자인	시험대상자 수(명)
2상	P001/A011-09	PULSAR❶	위약대조, 연장	106
	P002/A011-10	SPECTRA❷	탐색적, 공개	21
3상 (핵심)	P003/A011-11	STELLAR❸	위약대조, 연장	323
3상	A011-12	SOTERIA❹	장기,공개, 추적	시험❶❷❸으로부터 도입된 환자

STELLAR❸
CTD 2.5, 2.7 기준
- 데이터 마감일 (2022 년 8 월 26 일)까지 확보된 최대 72 주 LTDB 연장 기간의 모든 유효성 및 안전성 데이터
- 데이터 마감일 (2022 년 8 월 5 일)까지 확보된 DBPC 기간과 LTDB 연장 기간의 PK 데이터 및 면역원성 데이터
[Sec. 2.7.2-pah] [Ref. 5.3.5.3: isi]

SOTERIA[4]
과거 PULSAR, SPECTRA, 또는 STELLAR 시험으로부터 이동한 시험대상자에서 데이터 마감일 (2022 년 8 월 26 일)까지 확보된 모든 안전성 데이터.

- 안전성·유효성 요약표

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목	결과
[PULSAR] 폐동맥고혈압(PAH) 치료를 위한 표준치료요법에 소타터셉트를 추가 시, 위약 대비 유효성 및 안정성을 비교하기 위한 2상, 이중 맹검, 위약대조 무작위 배정 임상시험								
2상	PULSAR (P001) (2018-2022) Acceleron Pharma Inc	위약대조 이중맹검 무작위 평행군	PAH 환자 ≥18 남녀 (WHO Group1, WHO FC **Ⅱ or Ⅲ**) 계획 100명 무작위 배정 106명	피하주사, 매 21일마다 · 소타터셉트 0.7mg/kg 42명 0.3mg/kg 32명 · 위약 32명	24주	PAH 배경요법 유지	**(일차)PVR** (이차) 6MWD, T-proBNP, mPAP 임상적 악화 사례 (사망, 기능적 악화, PAH 로 인한 입원) CAMPHOR 척도 (증상, 활동성, QoL 하위척도, 총점)와 SF-36 (PCS & MCS) PRO 척도 점수 이상반응, 활력징후, 실험실검사, 심전도	소타터셉트 0.7 mg/kg 과 0.3 mg/kg 은 위약에 비해 베이스라인으로부터 24주차 PVR (일차 평가변수)의 유의한 개선을 나타냄 제 18 개월-제 24 주의 베이스라인 대비 PVR 개선 정도는 통합 소타터셉트 연속 투여군과 통합 위약 교차 투여군 간에 유의한 차이를 보이지 않았음.
		연장기간 공개라벨, 무작위		피하주사, 매 21일마다 · 소타터셉트 0.7mg/kg 0.3mg/kg	~30 개월			
[SPECTRA] 폐동맥 고혈압 치료를 위한 소타터셉트(ACE-011)의 효과를 평가하기 위한 2a상, 단일군, 공개-라벨, 다기관 탐색적 임상시험								
2a상	SPECTRA (P002)	다기관, 단일군, 공개라벨	PAH 환자 ≥18 남녀 (WHO Group1, WHO FC Ⅲ) 21명	(치료기간) 피하주사, 매 21일마다 · 소타터셉트 0.7mg/kg 0.3mg/kg	24주	PAH 배경요법 유지	(일차) VO2 max (이차)PVR, 6MWD 및 WHO FC NT-proBNP 이상반응, 활력징후, 실험실검사, 심전도	소타터셉트 투여 후 기간 종료(EOP)에 VO2 max (일차 평가변수)를 측정한 결과, 소타터셉트 투여는 심폐 건강을 개선함 사전-지정된 알파수준 0.10 (단측성)에 따라 분석했을 때 EOP 시점에 소타터셉트 투여군의 베이스라인으로부터 평균 VO2 max 증가는 유의하게 더 컸음. 평균 VO2 max 에 미친 효과는 제 12 개월에도 유지되었음. EOP 또는 제 12 개월
				(연장기간) · 소타터셉트 0.7mg/kg	18 개월			

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목	결과
								에 심장 MR 로 측정한 결과, 소타터셉트 투여군의 평균 우심실 1 회 박출량(RV SV)은 베이스라인으로부터 개선되지 않았음. 혈류역학 파라미터로 계산된 최대 운동 중 RV SV (mL/beat)는 EOP 시점에 베이스라인으로부터 경미하게 평균 상승하였고 제 12 개월에는 베이스라인으로부터 경미하게 평균 감소한 것으로 바뀌었음.
§ Efficacy & safety : PAH								
[STELLAR] 시험제목								
3상	STELLAR (P003) -LTDB Data cut off(안전성 유효성) :2022.8.26. -DPBC, LTDB Data cut off (PK,면역원성) : 2022.8.5.	위약대조 이중맹검 무작위 평행군 다기관 * 무작위(1:1)이고, WHO FC 및 배경 PAH 요법에 따라 층화배정	PAH 환자 ≥18 남녀 (WHO Group1, WHO FC Ⅱ or Ⅲ)	(치료기간) 피하주사, 매 21일마다 · 소타터셉트 163명 (시작) 0.3mg/kg (목표) 0.7mg/kg · 위약 160명	24주	PAH 배경요법 유지 (PAH로 허가된 약제; 단독요법, 병용요법(ERA, PDE5 억제제, 수용성 GC 촉진제, PG 유사체 또는 수용체 효능제	(일차) 6MWD (이차) MCI (다중요소 개선) PVR,T-proBNP, WHO FC, 사망 위험 또는 임상적 악화 사례의 최초 발생 위험 PAH-SYMPACT®의 '신체적 영향 및 심폐 증상(Physical Impacts and Cardiopulmonary Symptoms)', PAH-SYMPACT® 척도의 '인지/감정 이상반응, 활력징후, 실험실검사, 심전도적 영향(Cognitive/Emotional Impacts)'	소타터셉트는 베이스라인으로부터 6MWD를 위약보다 유의하게 개선시켰고 (1 차 평가변수) MCI(다중요소 개선)를 달성한 시험대상자 비율 개선과 베이스라인 대비 PVR, NT-proBNP, WHO FC 의 변화를 비롯하여 순차적으로 검정된 2 차 평가변수 9 가지 중 상위 8 가지에서도 위약보다 유의한 개선을 달성함.
				(연장기간) · 소타터셉트 · 위약	~72주			

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목	결과
							영역	

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

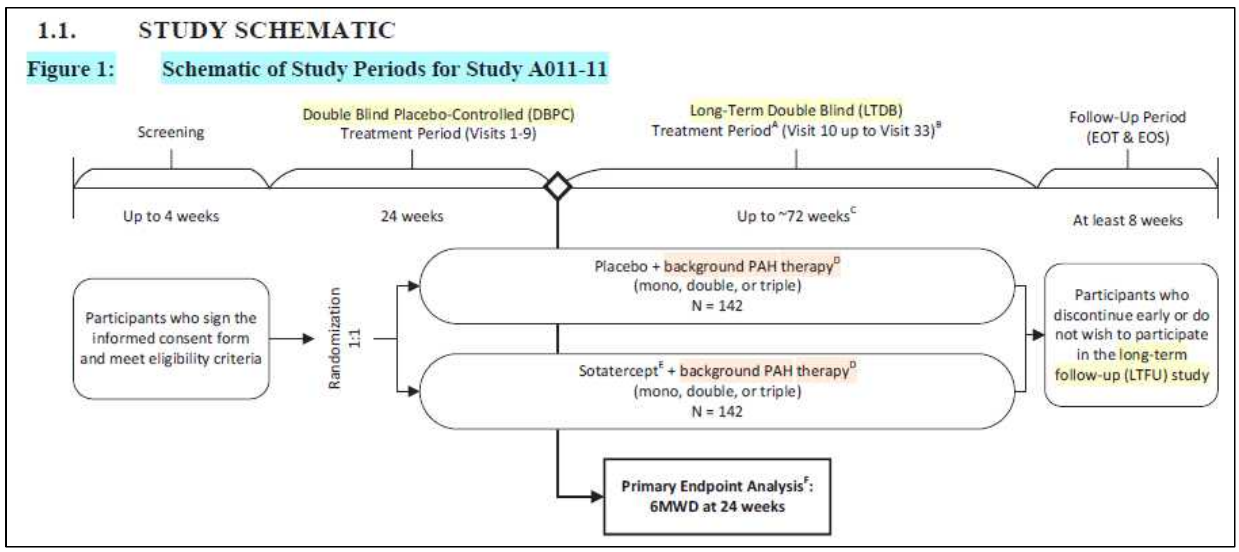
[STELLAR 시험] 폐동맥고혈압(PAH) 치료를 위한 PAH 배경요법에 추가 시, 위약 대비 소타터셉트의 유효성·안전성 비교를 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약-대조 제3상 임상시험 (A011-11 시험)

- 폐동맥 고혈압(PAH) 환자 대상의 21개국 126 기관에서 수행한 다국가, 다기관 임상시험
- 시험목적 및 평가변수

일차 목적	**평가변수**
PAH 성인 환자에서 PAH 배경요법 하에 소타터셉트 투여군의 **24주차 유효성**을 위약군과 대비하여 평가	기저치로부터 24주차 **6MWD*** 변화 * The 6MWD remains an important prognostic factor in the risk scores but as absolute thresholds (< 165 m, 165 to 440 m, and > 440 m) instead of changes from baseline. Based on these scores, patients who walk > 440 m have a low (< 5%) risk of mortality in 1 year.
PAH 성인 환자에서 PAH 배경요법 하에 소타터셉트 투여군의 **24주차 안전성** 위약군과 대비하여 평가	이상반응, 실험실검사, 활력징후, 면역원성(ADA), 심전도(ECGs)
이차 목적	**평가변수**
PAH 성인 환자에서 PAH 배경요법 하에 소타터셉트 투여군의 24주차 유효성 위약군과 대비하여 평가	(1) Multicomponent improvement endpoint measured by the proportion of participants achieving all of the following at Week 24 relative to baseline: - Improvement in **6MWD** (increase ≥30 m) - Improvement in **NT-proBNP** (decrease in NT-proBNP ≥30%) or maintenance/achievement of NT-proBNP level <300 ng/L - Improvement in **WHO FC** or maintenance of **WHO FC Ⅱ** (2) Change from baseline in **PVR** at Week 24 (3) Change from baseline in NT-proBNP levels at Week 24 (4) Proportion of participants who improve in WHO FC at Week 24 from baseline (5) Time to death or the first occurrence of any of the following clinical worsening events: - Worsening-related listing for lung and/or heart transplant - Need to initiate rescue therapy with an approved background PAH therapy or the need to increase the dose of infusion prostacyclin by 10% or more - Need for atrial septostomy - Hospitalization for worsening of PAH (≥24 hours) - Deterioration of PAH defined by both of the following events occurring at any time, even if they began at different times, as compared to their baseline values: · Worsened WHO FC · Decrease in 6MWD by ≥15% confirmed by 2 tests at least 4 hours apart, but no more than 1 week

	(6) Proportion of participants who maintain or achieve a low risk score at Week 24 versus baseline using the simplified French Risk score calculator (7) Change from baseline in the Physical Impacts domain score of Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact (PAH-SYMPACT®) at Week 24 (8) Change from baseline in the Cardiopulmonary Symptoms domain score of PAH-SYMPACT® at Week 24 (9) Change from baseline in the Cognitive/Emotional Impacts domain score of PAH-SYMPACT® at Week 24
삼차/탐색적	**평가변수**
PAH 배경요법 하에 소타터셉트 투여군의 24주차 유효성을 위약군과 대비하여 평가	The following indices will be evaluated: - Change in ECHO parameters at Week 24 versus baseline - Change in dyspnea score at Week 24 versus baseline - Proportion of participants who achieve PVR <3 WU at Weeks 24 - Proportion of participants who achieve mPAP <25 mmHg at Week 24 - Change from baseline in mPAP at Week 24 - Change from baseline in hematocrit-adjusted PVR at Week 24 - Change from baseline in the Cardiovascular Symptoms domain score of PAH-SYMPACT® at Week 24 - Change from baseline in the EQ-5D-5L index score at Week 24 - Change from baseline in the EQ-5D-5L VAS at Week 24 - Change from baseline in Cardiac Index at Week 24

• 시험설계



• 시험대상자 (선정기준 및 제외기준):

1) 선정기준 :

진단적 RHC(right heart catheterization)이며, 특발성 PHA/유전성 PAH/약물독소-유도 PAH/CTD(connetive tissue disease) 연관 PAH 또는 단순 선천성 전선성 폐 단락에서 최소 1년 회복한 하위군에 해당하는 WHO PAH Group 1로 진단되었고 아래의 기준을 만족하는 ≥ 18세의 남성 및 여성 환자

- WHO FC II 또는 III로 분류되는 증상성 PAH

- 5 Wood unit(WU) 이상인 폐혈관저항(PVR) 및 스크리닝 시 15 mmHg 이하의 폐 모세 혈관 쐐기압(pulmonary capillary wedge pressure) 또는 좌심실 확장기말압(left ventricular end-diastolic pressure)의 기저치 RHC
- 스크리닝 이전 최소 90일 동안의 PAH 배경요법* 및 안정적**인 이뇨제 투여

  * 승인된 PAH-선택적 치료제, ERA, PDE5 억제제, 수용성 guanylate cyclase 촉진제 및 프로스타사이클린 유사체 또는 수용체 효능제의 단독요법 또는 병용요법

  ** 새로운 이뇨제 추가되지 않고, 기존 경구이뇨제에서 전신 투여로 전환하지 않음. 다만, 기존 경구 이뇨제의 용량 조정은 수용 가능
- 스크리닝 시 두 번 반복하였을 때 6분보행거리(6MWD)가 ≥150, ≤500 m
- 가임 여성은 이상시험약 투여 전에 뇨 또는 혈청 임신검사에서 음성이고, 시험기간 동안에 임신 검사하는 것에 동의 필요함. 고도로 효과적인 피임방법(중절 제외) 사용에 동의 필요함(시작 전 최소 28일, 임상시험기간 및 시험약 투여중단 후 16주 동안), 임상시험 기간 및 마지막 투여 후 최소 16주까지는 수유, 헌혈, 난자 기증 금지함.
- 남성 참여자의 경우 임상시험약을 복용하는 동안, 투여 중단 후 최소 16주까지는 피임 동의 필요. 임상시험 기간 및 마지막 투여 후 최소 16주까지는 헌혈, 정자 기증 금지함.

2) 제외기준

- PH WHO Group 2, 3, 4 또는 5로 진단된 환자
- 다음과 같은 PAH Group 1 하위군으로 진단된 환자: HIV-연관 PAH, 문맥 고혈압 관련 PAH, 주혈흡충증-연관 PAH 및 폐정맥-폐색 질환
- 스크리닝 시, 헤모글로빈 수치가 지역 실험실검사 당 성별-특이적 ULN을 초과한 경우
- 스크리닝 시, 기저치 혈소판 수 < 50,000/mm^3 (50.0 x 10^9/L)
- 조절되지 않는 전신성 고혈압으로 휴식 이후 스크리닝 방문 동안 앉은 자세의 수축기 혈압 > 160 mmHg 또는 앉은 자세의 이완기 혈압 > 100 mmHg
- 스크리닝 시, 기저치 수축기 혈압 < 90 mmHg
- 임부, 수유부
- 스크리닝 시 임상실험실 수치가 다음에 해당하는 자

  · 예측되는 eGFR < 30 mL/min/m^2

  · ATL, AST 또는 총 빌리루빈 수준 > 3 x ULN
- 이전에 소타터셉트 또는 루스파터셉트에 노출되었거나 기타 물질에 알려진 알러지 반응이 있는 자
- 스크리닝이나 스크리닝 6개월 전에 강제 폐활량(FVC)의 폐기능시험 수치가 60% 미만
- 스크리닝 90일 전이나 이 시험 시작전에 심폐 재활 프로그램을 시작하는 경우
- 치료되지 않은 경증 이상의 폐쇄성 수면 무호흡 이력이 있는 경우
- 문맥고혈압 또는 B형 간염 및/또는 C형 간염을 포함한 만성 간 질환, 경증~중증의 간 장애(Child-Pugh Class A-C)의 이력
- 제한성, 협착성 또는 울혈성 심근 병증의 이력
- 스크리닝 전 180일 이내에 심방 중격 절개술(atrial septostomy)의 이력
- 스크리닝 기간 동안 ECG 측정 시 Fridericia's corrected QT interval (QTcF) > 500 ms
- QT 연장 증후군 또는 급성 심장사에 대한 개인 또는 가족력
- 스크리닝 전 6개월 이내의 ECHO(심초음파)에서 좌심실 박출률(Left ventricular ejection fraction) < 45%
- 스크리닝 전 6개월 이내의 증상성 관상 동맥 질환(이전의 심근경색, 경피적 관상 동맥 중재, 관상 동맥 우회로 조성술, 협심증-흉통) 단, 관상동맥 혈관 조영술에서 폐쇄가 없는 협심증-흉통은 제외기준에서 무시
- 스크리닝 전 3개월 이내의 뇌혈관 사고

- 스크리닝 전 30일 이내의 급성 비대상성 심부전(Acute decompensated heart failure)
- 현저한 (≥2+역류) 승모판 역류(Mitral regurgitation) 또는 대동맥 역류(aortic regurgitation) 판막병
- 스크리닝 전 30일 이내에 정맥투여 수축제(inotropes)(예, 도부타민, 도파민, 노르에피네프린, 바소프로신)을 투여받은 자

- 무작위 배정 : WHO FC, PAH 배경요법에 따른 층화배정 후, 위약+배경요법 투여군(이하 위약군 지칭) 또는 소타터셉트+배경요법 투여군(이하 소타터셉트군 지칭)으로 무작위 배정함.

- 임상시험약(시험약/위약) 및 투여용량 및 투여기간 : 피하주사

- 투여용량 조절 : 투여 지연, 투여 감소 또는 투여 중단 기준이 설정되었으며, 안전성 측면에서 임상시험자의 평가에 따라 투여 지연 또는 감량 가능함 (헤모글로빈, 혈소판 및 모세혈관확장증).

- 시험대상자 분포 및 분석군
  - 스크리닝 총 434명, 무작위배정 323명 (위약군 160명, 소타터셉트군 163명)

- 인구학적 특성
  - PAH를 비롯한 질환 이력 및 실험실 및 임상 평가 특성은 두 투여군간 유사하였음.
  - 시험대상자의 연령 중앙값은 48.0 세(18, 82)였고, 체중 72.3kg(38.0, 141.3), 백인 89.2%, 여성 79.3%, 비-히스패닉 또는 라틴계 79.3%으로 나타남.
  - PAH 진단으로부터 스크리닝까지의 평균 시간은 8.76 년이었음.
  - 가장 흔한 3가지 WHO PAH (Group 1)유형은 특발성(58.5%), 유전성(18.3%), CTD 연관(14.9%) 이었음.
  - 대부분의 시험대상자는 WHO FC II (48.6%), WHO FC III (51.4%)에 해당함.
  - 가장 흔한 치료 이력은 수술 및 의료처치(54.5%), 심장 장애(44.3%), 위장관 장애(43.3%) 등의 분류였으며, PAH를 제외한 가장 흔한 치료이력 PT는 위식도 역류 질환(19.2%), 갑상선 저하증(18.6%), 폐경(18.6%) 였음. 모세혈관확장증의 치료이력은 소타터셉트군(16명; 9.8%)에서 위약군(4명; 2.65%)보다 높았음.
  - 병용약물 사용은 위약군 및 소타터셉트군간 유사함.
  - PAH 배경 요법은 삼제 61.3%, 이제 34.7% 및 단독요법 4.0% 였음.

- 순응도
  - 위약군 및 소타터셉트군 모두 축적된 DBPC와 LTDB 치료 통합 기간 동안 높은 순응도(평균 98% 초과) 나타냄

- 노출도
  - 노출 기간 중앙값은 소타터셉트군(313.0일)이 위약군보다 더 길었음

- 임상시험결과

  1) 유효성 평가
     - 1차 평가변수 : 6분보행거리(6MWD)
       · 성인 PAH (WHO Group 1, FCII 또는 III) 환자에서 PAH 배경요법 하에 소타터셉트를 추가 투여 시,

위약 추가 대비 기저치로부터 24주차까지의 6분보행거리에서 유의한 개선을 나타냄.

· 소타터셉트군과 위약군 간의 치료 차이(Hodges-Lehmann location shift) 중앙값은 40.8 미터($p < 0.001$)였음. 기저치 평균 6분보행거리는 소타터세트군 397.6 미터, 위약군 404.7 미터였음.

Table 11-1. 기저치로부터 24주차 6분보행거리 변화량 (FAS)

	Placebo (N=160)	Sotatercept (N=163)
Median Estimate (Min, Max) [1]	1.0 (-1.0, 5.0)	34.4 (32.5, 35.5)
Hodges-Lehmann Location Shift (ASE) [2]	N/A	40.8 (6.79)
95% CI of Hodges-Lehmann Location Shift	N/A	(27.53, 54.14)
Wilcoxon p-value [3]	N/A	<.001

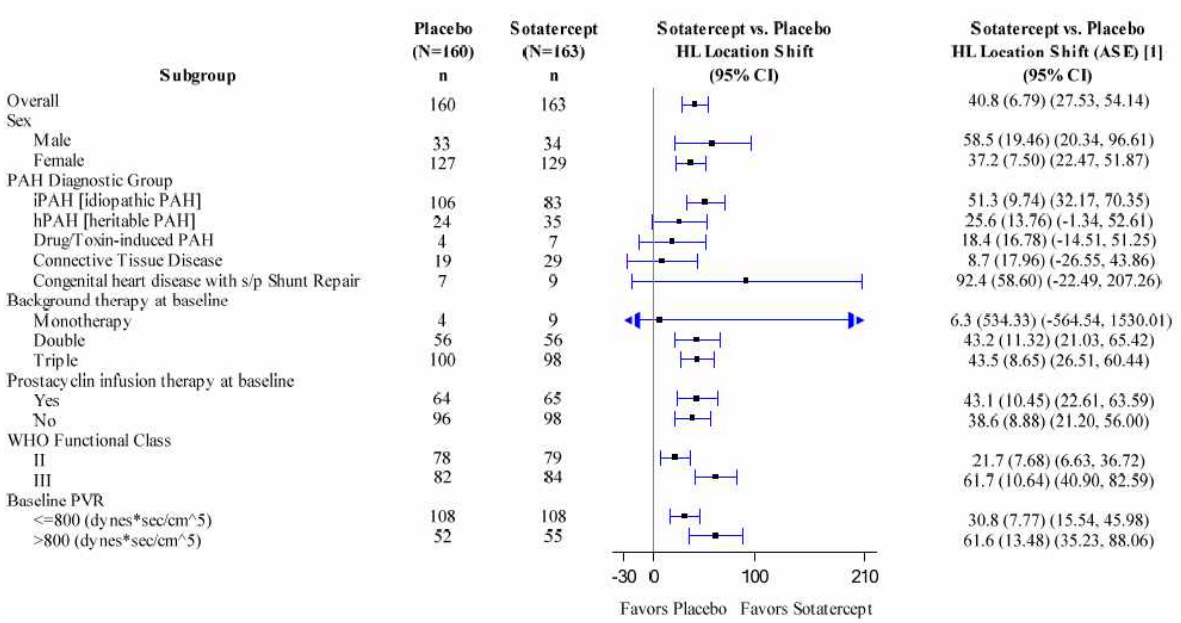
N = number of subjects in the treatment group. Min = minimum. Max = maximum. N/A = not applicable. ASE = asymptotic standard error. CI = confidence interval.
[1] Average, minimum, and maximum of the medians across the imputed datasets if missing data imputed.
[2] Hodges-Lehmann location shift from placebo estimate (median of all paired differences).
[3] Wilcoxon p-value refers to p-value from the aligned rank stratified Wilcoxon test with randomization factors as strata. Change from baseline in 6MWD at Week 24 for subjects who died was assigned a value of -2000 meters to receive the worst rank. Change from baseline in 6MWD at Week 24 for subjects who have missing data due to a non-fatal clinical worsening event was imputed to -1000 meters to receive the next worst-rank.

· 관찰된 6MWD의 평균 변화량(기저치~24주차)의 descriptive statistics은 소타터셉트군(40.1 미터)이 위약군(-1.4 미터)보다 높았음

· 민감도 분석 결과에서도 일관적인 유효성을 나타내었음

· 하위군 분석 시, 소타터셉트 투여가 6분보행거리에 미치는 효과는 하위군 전반적으로 일관적이었음

Figure 11-2 Forest Plot: Change from Baseline in 6-Minute Walk Distance (meters) at Week 24 in Subgroups Full Analysis Set (Standard Multiple Imputation) (최초 CSR)



[1] Hodges-Lehmann location shift from placebo estimate (median of all paired differences). Change from baseline in 6MWD at Week 24 for subjects who died was assigned a value of to -2000 meters to receive the worst rank. Change from baseline in 6MWD at Week 24 for subjects

who have missing data due to a non-fatal clinical worsening event was imputed to -1000 meters to receive the next worst-rank.

- 2차 평가변수 : 최종 분석 결과는 최초 분석 결과와 일관적이었음

① Multicomponent Improvement (MCI) : 24 주차에서 MCI 변수의 3 가지 기준을 모두 만족하는 환자 비율은 소타터셉트군(63명, 38.9%)이 위약군(16명, 10.1%)보다 높았음($p < 0.001$)

Table 11-2 Multicomponent Improvement Endpoint at Week 24 Full Analysis Set

	Placebo (N=160)	Sotatercept (N=163)
Individual component:		
Improvement of WHO FC or maintenance of WHO FC II, m	159	163
Yes, n (%)	82 (51.6)	115 (70.6)
No, n (%)	77 (48.4)	48 (29.4)
p-value [1]	N/A	<.001
Missing due to COVID-19	1	0
Improvement in NT-proBNP by at least 30% or maintenance/achievement of NT-proBNP level < 300 ng/L, m	159	162
Yes, n (%)	64 (40.3)	138 (85.2)
No, n (%)	95 (59.7)	24 (14.8)
p-value [1]	N/A	<.001
Missing due to COVID-19	1	1
Improvement in 6MWD by at least 30 meters, m	159	163
Yes, n (%)	35 (22.0)	87 (53.4)
No, n (%)	124 (78.0)	76 (46.6)
p-value [1]	N/A	<.001
Missing due to COVID-19	1	0
Multicomponent improvement of all three criteria above, m	159	162
Yes, n (%)	16 (10.1)	63 (38.9)
No, n (%)	143 (89.9)	99 (61.1)
p-value [1]	N/A	<.001
Missing due to COVID-19	1	1

[1] Comparison with placebo uses Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) method stratified by randomization factors.
6MWD = six-minute walk distance. COVID-19 = coronavirus disease of 2019. WHO FC = world health organization functional class. N = number of subjects in the treatment group. m = number of subjects in treatment group excluding missingness due to COVID-19. NT-proBNP = N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide. n = number of subjects in the category. N/A = not applicable. Percentages are calculated as (n/m)*100.
A missing result at week 24 not due to COVID-19 was considered a non-responder. Subjects who missed assessments due to COVID-19 were taken out of the denominator.

② Pulmonary Vascular Resistance (PVR): 기저치로부터 24주차(방문 9)까지의 PVR 감소는 소타터셉트군에서 위약군 보다 현저히 크게 나타남.

· 기저치 PVR은 소타터셉트군 781.3 dyness*sec/cm^5, 위약군 745.8 dyness*sec/cm^5 이었고, 소타터셉트군과 위약군간 치료차이 중앙값은 -234.6 dyness*sec/cm^5이었음($p<0.001$).

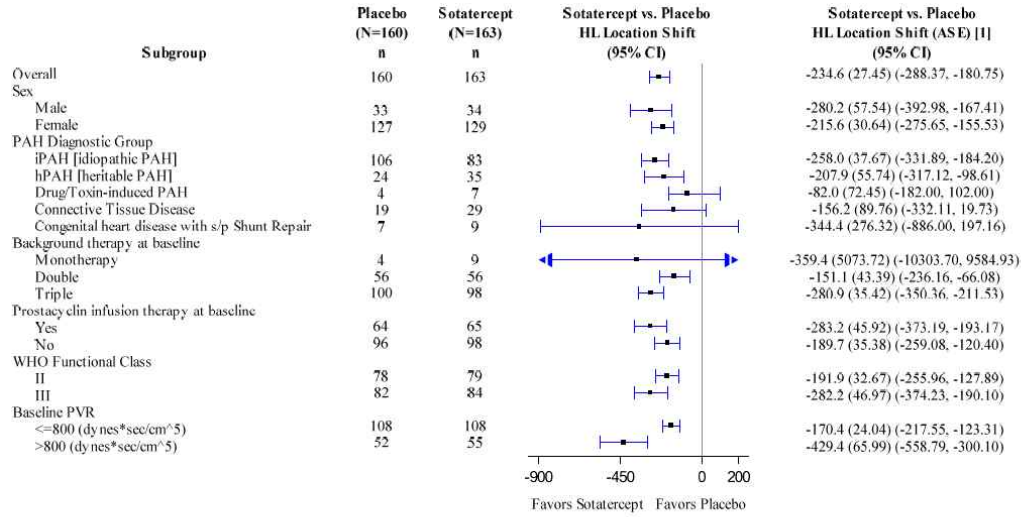
· 하위 분석군에서도 24주차 PVR에 대한 소타터셉트의 효과는 일관적이었음.

Table 11-3 Analysis of Change from Baseline in PVR (dynes*sec/cm^5) at Week 24 Full Analysis Set (Standard Multiple Imputation)

	Placebo (N=160)	Sotatercept (N=163)
Median Estimate (Min, Max) [1]	32.8 (24.0, 40.0)	-165.1 (-184.0, -152.0)
Hodges-Lehmann Location Shift (ASE) [2]	N/A	-234.6 (27.45)
95% CI of Hodges-Lehmann Location Shift	N/A	(-288.37, -180.75)
Wilcoxon p-value [3]	N/A	<.001

N = number of subjects in the treatment group. Min = minimum. Max = maximum. N/A = not applicable. ASE = asymptotic standard error. CI = confidence interval.
[1] Average, minimum, and maximum of the medians across the imputed datasets if missing data imputed.
[2] Hodges-Lehmann location shift from placebo estimate (median of all paired differences).
[3] Wilcoxon p-value refers to p-value from the aligned rank stratified Wilcoxon test with randomization factors as strata.
Change from baseline in PVR at Week 24 for subjects who died was assigned as 20000 to receive the worst rank. Change from baseline in PVR at Week 24 for subjects who had missing data due to a non-fatal clinical worsening event was imputed as 15000 to receive the next worst-rank.

Figure 11-3
Forest Plot: Change from Baseline in PVR (dynes*sec/cm^5) at Week 24 in Subgroups
Full Analysis Set (Standard Multiple Imputation)



[1] Hodges-Lehmann location shift from placebo estimate (median of all paired differences).
Change from baseline in PVR at Week 24 for subjects who died was assigned as 20000 to receive the worst rank. Change from baseline in PVR at Week 24 for subjects who had missing data due to a non-fatal clinical worsening event was imputed as 15000 to receive the next worst-rank.
Source: [P003V01MK7962: adam-adpr]

③ NT-proBNP : 최종 분석 결과도 최초 분석 결과와 일관적으로 소타터셉트군에서 위약군 대비 기저치 대비 24주차의 NT-proBNP의 관찰된 평균 변화가 더 낮았음.

· 기저치 NT-proBNP는 소타터셉트군 1037.5 pg/mL, 위약군 1207.8 pg/mL이었고, 소타터셉트군과 위약군 간 치료 차이 중앙값은 -441.6 pg/mL 이었음 (p<0.001).

Table 11-4 Analysis of Change from Baseline in NT-proBNP (pg/mL) at Week 24 Full Analysis Set (Standard Multiple Imputation)_(최초 CSR)

	Placebo (N=160)	Sotatercept (N=163)
Median Estimate (Min, Max) [1]	58.6 (44.0, 73.0)	-230.3 (-236.0, -223.0)
Hodges-Lehmann Location Shift (ASE) [2]	N/A	-441.6 (67.33)
95% CI of Hodges-Lehmann Location Shift	N/A	(-573.54, -309.61)
Wilcoxon p-value [3]	N/A	<.001

N = number of subjects in the treatment group. Min = minimum. Max = maximum. N/A = not applicable. ASE = asymptotic standard error. CI = confidence interval.
[1] Average, minimum, and maximum of the medians across the imputed datasets if missing data imputed.
[2] Hodges-Lehmann location shift from placebo estimate (median of all paired differences).
[3] Wilcoxon p-value refers to p-value from the aligned rank stratified Wilcoxon test with randomization factors as strata.
Change from baseline in NT-proBNP at Week 24 for subjects who died was assigned as 200000 to receive the worst rank.
Change from baseline in NT-proBNP at Week 24 for subjects who had missing data due to a non-fatal clinical worsening event was imputed as 150000 to receive the next worst-rank.

· 하위 분석군에서도 24주차 NT-proBNP에 대한 소타터셉트의 효과는 일관적이었음.

④ WHO FC Improvement : 최종 분석 결과도 최초 분석 결과와 일관적으로 소타터셉트군에서 위약군 대비 기저치 대비 24주차의 WHO FC 개선된 환자의 비율이 높았음.

· 기저치 대비 24주차의 WHO FC 개선된 환자의 비율은 소타터셉트군(48명, 29.4%)에서 위약군(22명, 13.8%)보다 높았음(p<0.001).

· 24주차에 소타터셉트군에서 많은 환자 비율이 베이스라인 대비 개선된 WHO FC로 전환됨.

소타터셉트군의 기저치에서 WHO FC II (49.1%), WHO FCIII(50.9%) 환자 비율이 유사했고, FC II→FC I

(5.0%), FC III→FC I (0.6%), FC III→FC II(24.5%)였음.

위약군의 기저치에서 WHO FC II (48.8%), WHO FCIII(51.3%) 환자 비율이 유사하였고, FC II→FC I (2.0%), FC III→FC I (0.7%), FC III→FC II(12.2%)였음.

Table 11-5 Analysis of Change from Baseline in WHO FC at Week 24 Full Analysis Set_(최초 CSR)

	Placebo (N=160)	Sotatercept (N=163)
Improvement of WHO FC, m	159	163
Yes, n (%)	22 (13.8)	48 (29.4)
No, n (%)	137 (86.2)	115 (70.6)
p-value [1]	N/A	<.001
Missing due to COVID-19	1	0

[1] Comparison with placebo uses Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) method stratified by randomization factors.
COVID-19 = coronavirus disease of 2019. N = number of subjects in the treatment group. m = number of subjects in treatment group, excluding missingness due to COVID-19. n = number of subjects in the category. N/A = not applicable.
WHO FC = world health organization functional class.
Percentages are calculated as (n/m)*100. A missing result at week 24 not due to COVID-19 was considered a non-responder. Subjects who missed assessments due to COVID-19 were taken out of the denominator.

Source: [P003V01MK7962: adam-adsl; adwho]

Source: [Table 14.2.15]

⑤ 사망 또는 악화 사례 최초 발생까지 걸리는 시간 :

- 최초 분석 : 사망 또는 최소 1개 이상 임상적 악화 사례 : 소타터셉트 9명(5.5%) vs 위약 42명(26.3%)

  사망 또는 최초 임상적 악화의 위험성은 소타터셉트군이 위약군 보다 84% 낮음.(HR: 0.163; (95% CI: 0.076, 0.347)

  사망 또는 최초 임상적 악화까지의 시간에 대한 Kaplan-Meier 곡선은 약 10주차부터 소타터셉트군과 위약군이 분리되기 시작하며, 시험기간 동안 유지됨(p<0.001)

  임상적 악화 분류별로 악화된 환자의 비율은 소타터셉트군이 위약군 보다 낮았음. 다만, 폐 또는 심장 이식으로 인한 악화와 심방 중격 절개술의 필요성의 예외임.

  24주차 이후의 LTDB 기간에서 소타터셉트군에서 2명 사망함.

- 최종 분석 : 최초 분석 시에 포함되지 않았던 소타터셉트군의 악화된 사례 1건을 포함하여 분석 시, HR 0.163(95% CI, 0.076, 0.347)로 이전 분석과 동일함.

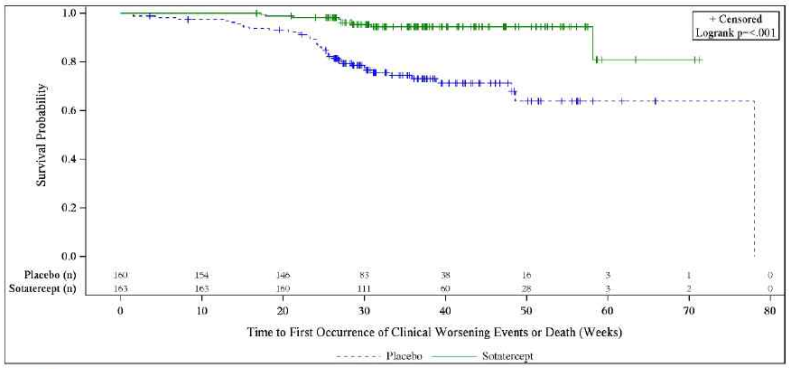
<최초 CSR>

Table 11-6
Time to First Clinical Worsening or Death
Full Analysis Set

	Placebo (N=160)	Sotatercept (N=163)
Total number of subjects who experienced at least one clinical worsening event or death, n (%)	42 (26.3)	9 (5.5)
Total number of clinical worsening events or death	45	9
Time to first occurrence of clinical worsening events or death (weeks)		
Logrank test p-value [1]	N/A	<.001
Hazard Ratio (95% CI) [2]	N/A	0.163 (0.076, 0.347)
Assessment of first occurrence of clinical worsening events or death, n (%) [3]		
Death	6 (3.8)	2 (1.2)
Worsening-related listing for lung and/or heart transplant	1 (0.6)	1 (0.6)
Need to initiate rescue therapy with an approved PAH therapy or the need to increase the dose of infusion prostacyclin by 10% or more	17 (10.6)	2 (1.2)
Need for atrial septostomy	0 (0.0)	0 (0.0)
PAH-specific hospitalization (>= 24 hours)	7 (4.4)	0 (0.0)
Deterioration of PAH [4]	15 (9.4)	4 (2.5)

[1] Logrank test comparison with Placebo stratified by the randomization factors.
[2] The hazard ratio (Sotatercept / Placebo) is derived from a Cox proportional hazard model with treatment group as the covariate stratified by the randomization factors.
[3] A subject can have more than one assessment recorded for their first event of clinical worsening or death.
[4] Deterioration of PAH therapy is defined by both of the following events occurring at any time, even if they began at different times, as compared to their baseline values: (a) Worsened WHO functional class (II to III, III to IV, II to IV, etc), (b) Decrease in 6MWD by >= 15% (confirmed by two 6MWTs at least 4 hours apart but no more than one week).
N = number of subjects in FAS population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100.
N/A = not applicable.

Figure 11-5
Clinical Worsening Kaplan-Meier Plot
Full Analysis Set



n= Number of subjects at Risk

Source: [P003V01MK7962: adam-adsl; adelin; adtte]

Source: [Figure 14.2.10]

⑥ Simplified French Risk Score : 기저치 대비 24주차의 낮은 위험 점수를 유지하거나 달성한 환자의 비율은 소타터셉트군(64명, 39.5%)에서 위약군(29명, 18.2%)보다 높았음(p<0.001).

⑦ PAH-SYMPACT® - Physical Impacts(신체적 영향 영역) : 기저치 대비 24주차에 PAH-SYMPACT® 신체적 영향 영역 점수의 변화는 소타터셉터군이 위약군보다 더 큰 유의한 개선을 나타냄. 두 투여군간 치료 차이 중앙값은 -0.26 (p=0.010)이었음

Table 11-8 Analysis of Change from Baseline in Physical Impacts Domain Score of PAH-SYMPACT® at Week 24 Full Analysis Set (Standard Multiple Imputation)

⑧ PAH-SYMPACT® - Cardiopulmonary Symptoms(심폐 증상 영역): 기저치 대비 24주차에 PAH-SYMPACT® 심폐 증상 영역 점수의 변화는 소타터셉터군이 위약군보다 더 큰 유의한 개선을 나타냄. 두 투여군간 치료 차이 중앙값은 -0.13 (p=0.028) 이었음.

	Placebo (N=160)	Sotatercept (N=163)
Median Estimate (Min, Max) [1]	0.01 (0.00, 0.14)	-0.13 (-0.15, 0.00)
Hodges-Lehmann Location Shift (ASE) [2]	N/A	-0.26 (0.115)
95% CI of Hodges-Lehmann Location Shift	N/A	(-0.490, -0.040)
Wilcoxon p-value [3]	N/A	0.010

N = number of subjects in the treatment group. Min = minimum. Max = maximum. N/A = not applicable. ASE = asymptotic standard error. CI = confidence interval.
[1] Average, minimum, and maximum of the medians across the imputed datasets if missing data imputed.
[2] Hodges-Lehmann location shift from placebo estimate (median of all paired differences).
[3] Wilcoxon p-value refers to p-value from the aligned rank stratified Wilcoxon test with randomization factors as strata.
Change from baseline in SYMPACT scores at Week 24 for subjects who died was assigned as 200 to receive the worst rank.
Change from baseline in SYMPACT scores at Week 24 for subjects who had missing data due to a non-fatal clinical worsening event was imputed as 150 to receive the next worst-rank.

Table 11-9 Analysis of Change from Baseline in Cardiopulmonary Symptoms Domain Score of PAH-SYMPACT® at Week 24 Full Analysis Set (Standard Multiple Imputation)

	Placebo (N=160)	Sotatercept (N=163)
Median Estimate (Min, Max) [1]	-0.01 (-0.03, 0.02)	-0.12 (-0.14, -0.06)
Hodges-Lehmann Location Shift (ASE) [2]	N/A	-0.13 (0.062)
95% CI of Hodges-Lehmann Location Shift	N/A	(-0.256, -0.014)
Wilcoxon p-value [3]	N/A	0.028

N = number of subjects in the treatment group. Min = minimum. Max = maximum. N/A = not applicable. ASE = asymptotic standard error. CI = confidence interval.
[1] Average, minimum, and maximum of the medians across the imputed datasets if missing data imputed.
[2] Hodges-Lehmann location shift from placebo estimate (median of all paired differences).
[3] Wilcoxon p-value refers to p-value from the aligned rank stratified Wilcoxon test with randomization factors as strata.
Change from baseline in SYMPACT scores at Week 24 for subjects who died was assigned as 200 to receive the worst rank.
Change from baseline in SYMPACT scores at Week 24 for subjects who had missing data due to a non-fatal clinical worsening event was imputed as 150 to receive the next worst-rank.

⑨ PAH-SYMPACT® - Cognitive/Emotional Impacts(인지/정서적 영향 영역): 기저치 대비 24주차에 PAH-SYMPACT® 심인지/정서적 영향 점수의 변화는 임상적으로 유의한 차이가 나타나지 않았음. 소타터셉터군과 위약군 간 치료 차이 중앙값은 - 0.16 (p=0.123)이었음.

Table 14.2.26
Analysis of Change from Baseline in Cognitive/Emotional Impacts Domain Score of PAH-SYMPACT® at Week 24
Full Analysis Set (Standard Multiple Imputation)

	Placebo (N=160)	Sotatercept (N=163)
Median Estimate (Min, Max) [1]	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 0.00)
Hodges-Lehmann Location Shift (ASE) [2]	N/A	-0.16 (0.123)
95% CI of Hodges-Lehmann Location Shift	N/A	(-0.399, 0.084)
Wilcoxon p-value [3]	N/A	0.156

N = number of subjects in the treatment group. Min = minimum. Max = maximum. N/A = not applicable. ASE = asymptotic standard error. CI = confidence interval.
[1] Average, minimum, and maximum of the medians across the imputed datasets if missing data imputed.
[2] Hodges-Lehmann location shift from placebo estimate (median of all paired differences).
[3] Wilcoxon p-value refers to p-value from the aligned rank stratified Wilcoxon test with randomization factors as strata.
Change from baseline in SYMPACT scores at Week 24 for subjects who died was assigned as 200 to receive the worst rank.
Change from baseline in SYMPACT scores at Week 24 for subjects who had missing data due to a non-fatal clinical worsening event was imputed as 150 to receive the next worst-rank.

- 탐색적 평가변수 결과

① 기저치 대비 24주의 심장초음파 파라미터 변화에서 소타터셉트군이 위약군보다 더 큰 개선을 나타냄. (pulmonary artery systolic pressure, RV fractional area change, RV end diastolic area, right atrial pressure, and RV pulmonary artery contractile-pressure coupling) (tricuspid annular plane systole excursion 제외)

② 기저치 대비 24주의 호흡곤란 변화에서 소타터셉트군과 위약군간 유의한 차이는 없었음. 6분 보행시험 전후의 활력징후도 차이없었음.

③ 24주차에 PVR < 3WU에 도달한 환자는 소타터셉트군 8명(5.2%), 위약군 0명임.

④ 24주차에 mPAP < 25 mmHg에 도달한 환자는 소타터셉트군 12명(7.8%), 위약군 0명임.

⑤ 기저치 대비 24주차에서 mPAP 감소는 소타터셉트군이 위약군보다 더 컸음

⑥ 적혈구 용적률로 조정한 PVR의 기저치 대비 24주차에서의 감소는 소타터셉트군이 위약군보다 더 컸음.

⑦ PAH-SYMPACT® - Cardiopulmonary Symptoms의 기저치 대비 24주차에서의 감소는 소타터셉트군이 위약군보다 더 컸음.

⑧ EQ-5D-5L 범주 점수의 기저치 대비 24주차의 변화는 소타터셉트군과 위약군간 유의한 차이는 없었음.

⑨ 기저치 대비 24주차에서 EQ-5D-5L VAS 점수 증가는 소타터셉트군이 위약군보다 더 컸음.

⑩ 심장 Index의 기저치 대비 24주차의 변화는 소타터셉트군과 위약군간 유의한 차이는 없었음.

2) 안전성 평가

- 이상반응(AE) :

· 전반적인 TEAE 빈도는 두 투여군 간 유사하였음.

<최종 CSR>

Table 12-1 Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Safety Set Cumulative Results (DBPC+LTDB)

Number of subjects with any	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison: Point Estimate (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison: 95% CI [1]
Treatment-Emergent adverse events (TEAEs)	149 (93.1)	151 (92.6)	300 (92.9)	-0.5	(-6.4, 5.4)
TEAEs related to treatment	45 (28.1)	83 (50.9)	128 (39.6)	22.8	(12.2, 32.9)
TEAE of interest	71 (44.4)	97 (59.5)	168 (52.0)	15.1	(4.2, 25.7)
TEAE of special interest	7 (4.4)	27 (16.6)	34 (10.5)	12.2	(5.8, 19.2)
TEAEs leading to treatment discontinuation	11 (6.9)	6 (3.7)	17 (5.3)	-3.2	(-8.7, 1.8)
TEAEs leading to study discontinuation	9 (5.6)	6 (3.7)	15 (4.6)	-1.9	(-7.1, 2.9)
TEAEs leading to death	7 (4.4)	2 (1.2)	9 (2.8)	-3.1	(-7.7, 0.5)
Severe TEAEs	33 (20.6)	24 (14.7)	57 (17.6)	-5.9	(-14.3, 2.5)
Serious TEAEs	47 (29.4)	40 (24.5)	87 (26.9)	-4.8	(-14.5, 4.9)
Serious TEAEs related to treatment	2 (1.3)	3 (1.8)	5 (1.5)	0.6	NR
Serious TEAEs leading to treatment discontinuation	9 (5.6)	4 (2.5)	13 (4.0)	-3.2	(-8.2, 1.3)
Serious TEAEs leading to study discontinuation	8 (5.0)	4 (2.5)	12 (3.7)	-2.5	(-7.4, 1.8)
Serious TEAEs leading to death	7 (4.4)	2 (1.2)	9 (2.8)	-3.1	(-7.7, 0.5)

DBPC = double-blind placebo-controlled period; LTDB = long-term double blind period.
N = number of subjects in the treatment group or overall. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. NR = Not reported (Incidence <4 in both treatment groups).
For the Sotatercept vs. Placebo comparison, the 95% CI was not provided when the incidence is <4 in both treatment groups.
A treatment-emergent adverse event is an event that has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment.
Adverse events of special interest (AESI) include telangiectasia.
Adverse events of interest (AEOI) include the following: Increased hemoglobin, immunogenicity, thrombocytopenia, neutropenia (including febrile neutropenia), embryo-fetal toxicity, hepatic toxicity, cardiac events, thrombotic events, renal toxicity, bleeding events, increased blood pressure, and suppression of FSH.

· 가장 빈번하게 보고된 TEAE (5% 이상)에서 위약군 대비 소타터셉터군에서 더 높은 빈도로 보고된 이상반응은 비출혈(epistaxis), 모세혈관확장증(telangiectasia), 어지러움, 비충혈, 혈소판 감소증(thrombocytopenia) 및 헤모글로빈 증가가 있음.

· 용량 조절을 야기한 TEAE는 두 투여군간 빈도가 유사하였음.

<최종 CSR>

Table 12-2 Treatment-Emergent Adverse Events Experienced by >= 5% in One or More Treatment Groups by Preferred Term Safety Set Cumulative Results (DBPC+LTDB)

Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison: Point Estimate (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison: 95% CI [1]
Subjects with events	149 (93.1)	151 (92.6)	300 (92.9)	-0.5	(-6.4, 5.4)
COVID-19	42 (26.3)	48 (29.4)	90 (27.9)	3.2	(-6.6, 12.9)
Headache	28 (17.5)	40 (24.5)	68 (21.1)	7.0	(-1.9, 15.9)
Nausea	19 (11.9)	23 (14.1)	42 (13.0)	2.2	(-5.2, 9.7)
Diarrhoea	16 (10.0)	25 (15.3)	41 (12.7)	5.3	(-2.0, 12.8)
Epistaxis	3 (1.9)	36 (22.1)	39 (12.1)	20.2	(13.9, 27.4)
Fatigue	16 (10.0)	23 (14.1)	39 (12.1)	4.1	(-3.1, 11.4)
Dizziness	10 (6.3)	24 (14.7)	34 (10.5)	8.5	(1.9, 15.5)
Telangiectasia	7 (4.4)	27 (16.6)	34 (10.5)	12.2	(5.8, 19.2)
Oedema peripheral	12 (7.5)	14 (8.6)	26 (8.0)	1.1	(-5.1, 7.3)
Nasopharyngitis	13 (8.1)	11 (6.7)	24 (7.4)	-1.4	(-7.5, 4.6)
Dyspnoea	17 (10.6)	5 (3.1)	22 (6.8)	-7.6	(-13.7, -2.2)
Injection site pain	11 (6.9)	11 (6.7)	22 (6.8)	-0.1	(-6.0, 5.7)
Hypokalaemia	6 (3.8)	14 (8.6)	20 (6.2)	4.8	(-0.5, 10.6)
Iron deficiency	9 (5.6)	11 (6.7)	20 (6.2)	1.1	(-4.4, 6.8)
Upper respiratory tract infection	11 (6.9)	9 (5.5)	20 (6.2)	-1.4	(-7.1, 4.2)
Rash	6 (3.8)	13 (8.0)	19 (5.9)	4.2	(-1.0, 9.9)
Thrombocytopenia	3 (1.9)	16 (9.8)	19 (5.9)	7.9	(3.1, 13.7)
Urinary tract infection	6 (3.8)	11 (6.7)	17 (5.3)	3.0	(-2.1, 8.4)
Vomiting	8 (5.0)	8 (4.9)	16 (5.0)	-0.1	(-5.3, 5.0)
Arthralgia	5 (3.1)	9 (5.5)	14 (4.3)	2.4	(-2.3, 7.4)
Flushing	4 (2.5)	10 (6.1)	14 (4.3)	3.6	(-0.9, 8.8)
Pain in extremity	5 (3.1)	9 (5.5)	14 (4.3)	2.4	(-2.3, 7.4)
Vertigo	8 (5.0)	6 (3.7)	14 (4.3)	-1.3	(-6.3, 3.5)
Haemoglobin increased	0 (0.0)	10 (6.1)	10 (3.1)	6.1	(3.4, 10.9)
Nasal congestion	0 (0.0)	10 (6.1)	10 (3.1)	6.1	(3.4, 10.9)

DBPC = double-blind placebo-controlled period; LTDB = long-term double blind period.
N = number of subjects in the treatment group or overall. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. NR = Not reported (Incidence <4 in both treatment groups).
For the Sotatercept vs. Placebo comparison, the 95% CI was not provided when the incidence is <4 in both treatment groups.
A treatment-emergent adverse event is an event that has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment.
Adverse Events were coded using MedDRA Version 25.0.

- 임상시험약과 연관된 것으로 고려되는 TEAE 발현 빈도는 소타터셉트군이 위약군보다 높았음. 소타터셉트군에서 위약보다 더 높게 나타난 사례는 모세혈관확장증(15.3% vs 2.5%), 비충혈(9.2% vs 0.6%), 헤모글로빈 증가(5.5% vs 0.0%), 주사부위 부종(2.5% vs 0.0%) 였음.
- 중증도 : 각 투여군에서의 대부분의 TEAE는 경증 또는 중등도였음. 중증 TEAE는 위약군 보다 소타터셉트군에서 더 낮았음.
- 기저치에서 PAH 배경요법 하의 TEAE 발생 비율은 두 투여군간 유사하였음. 위약군 대비 소타터셉트군에서 더 높게 발생한 TEAE는 아래의 표와 같음. 소타터셉트군에서 이제 요법 대비 삼제 요법에서 더 흔하게 보고된 TEAE는 홍조, 비충혈, 혈소판 감소증, 심방세동, 고열, 관절 종창이었음.

<최종 CSR>

Table 12-3 TEAEs by Triple or Double Background PAH Therapy at Baseline Safety Set Cumulative Results (DBPC+LTDB)

	Triple Background PAH Therapy		Double Background PAH Therapy	
Preferred Term	**Placebo (N=100)**	**Sotatercept (N=98)**	**Placebo (N=56)**	**Sotatercept (N=56)**
Epistaxis	1 (1.0%)	22 (22.4%)	2 (3.6%)	14 (25.0%)
Telangiectasia	2 (2.0%)	15 (15.3)	5 (8.9%)	11 (19.6%)
Flushing	3 (3.0%)	10 (10.2%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Nasal congestion	0 (0.0%)	9 (9.2%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Thrombocytopenia	2 (2.0%)	13 (13.3%)	1 (1.8%)	3 (5.4%)
Atrial fibrillation	0 (0.0%)	6 (6.1%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Gingival bleeding	0 (0.0%)	4 (4.1%)	1 (1.8%)	3 (5.4%)
Injection site erythema	0 (0.0%)	4 (4.1%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Pyrexia	2 (2.0%)	8 (8.2%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Hemoglobin increased	0 (0.0%)	5 (5.1%)	0 (0.0%)	5 (8.9%)
Joint swelling	0 (0.0%)	4 (4.1%)	2 (3.6%)	0 (0.0%)

- 프로스타사이클린 주입 치료에 따른 TEAE는 두 투여군간 유사하였음. 전반적으로 프로스타사이클린 주입 환자 비율은 두 투여군간 유사하였음. 소타터셉트군에서 프로스타사이클린 사용 환자에서 더 높은 TEAE는 혈소판 감소증이었음.

<최종 CSR>

Table 12-4 TEAEs by Prostacyclin Infusion Therapy Use at Baseline Safety Set Cumulative Results (DBPC+LTDB)

	Use of Prostacyclin Infusion Therapy		Non-Use of Prostacyclin Infusion Therapy	
Preferred Term	**Placebo (N=65)**	**Sotatercept (N=65)**	**Placebo (N=95)**	**Sotatercept (N=98)**
Epistaxis	0 (0.0%)	16 (24.6%)	3 (3.2%)	20 (20.4%)
Telangiectasia	2 (3.1%)	10 (15.4%)	5 (5.3%)	17 (17.3%)
Nasal congestion	0 (0.0%)	5 (7.7%)	0 (0.0%)	5 (5.1%)
Thrombocytopenia	0 (0.0%)	13 (20.0%)	3 (3.2%)	3 (3.1%)
Atrial fibrillation	0 (0.0%)	4 (6.2%)	1 (1.0%)	2 (2.0%)
Injection site erythema	0 (0.0%)	4 (6.2%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)
Abdominal pain upper	0 (0.0%)	5 (7.7%)	1 (1.0%)	2 (2.0%)
Dermatitis contact	0 (0.0%)	4 (6.2%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)
Gastritis	0 (0.0%)	4 (6.2%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)

DBPC=double-blind placebo-controlled; LTDB=long-term double-blind; N=number; TEAE=treatment-emergent adverse event

Source: Adapted from [Table 14.3.8]

- WHO PAH Group 1 하위군에 따른 TEAE는 두 투여군간 유사하였음.
- 중대한 이상반응
  · 이상반응으로 인한 사망은 소타터셉트군에서 2명, 위약군에서 7명이 발생함. 임상시험자는 이러한 사망이 임상시험약과 관련없는 것으로 판단하였음.

<최종 CSR>

Table 12-5 Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death by System Organ Class and Preferred Term Safety Set Cumulative Results (DBPC+LTDB)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Sotatercept vs. Placebo Comparison Point Estimate (%)	 95% CI [1]
Subjects with events	7 (4.4)	2 (1.2)	9 (2.8)	-3.1	(-7.7, 0.5)
Cardiac disorders	4 (2.5)	1 (0.6)	5 (1.5)	-1.9	(-5.7, 1.1)
Cardiac arrest	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.6)	-1.3	NR
Acute myocardial infarction	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
Cardiogenic shock	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
Right ventricular failure	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
Infections and infestations	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.6)	-1.3	NR
COVID-19 pneumonia	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
Sepsis	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
Nervous system disorders	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
Haemorrhage intracranial	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0.6	NR
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR
Pulmonary arterial hypertension	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	-0.6	NR

DBPC = double-blind placebo-controlled period; LTDB = long-term double blind period.

· 기타 중대한 이상반응, 투여중단을 일으킨 중대한 이상반응, 사망에 이르는 중대한 이상반응의 발생 빈도는 소타터셉트군이 위약군 보다 낮았음. 소타터셉트군에서의 특별한 심각한 TEAE 경향은 없었음.

PAH 질환 진행과 연관된 중대한 TEAE(호흡곤란, 우심실 부전, 심부전, 급성 심부전, 심장성 쇼크, 체액저류, 혈량과다증)은 위약군에서 소타터셉트군 대비 더 흔하게 발생하였음. 위약군에서 9명이 심각한 TEAE로 임상시험 투약을 중단하였음.

- 투여중단 및 임상시험 중도탈락을 일으킨 이상반응은 소타터셉트군에서 위약군 대비 덜 흔하게 발생하였음. 모세혈관확장증으로 인한 투여 중단은 이 약 투여군에서 1.0%에서 나타났고, 위약 투여군에서는 발생하지 않았음.
- AESI, AEOI 빈도는 소타터셉트군에서 위약군 대비 더 높았음. 용량 조절을 야기한 AEOI 빈도도 소타터셉트군에서 더 높았음.
- FSH 억제, 면역원성-관련 TEAE, 배태자 독성, 혈전색전증 사건, 신독성, 간독성, 심장 사건, 백혈구 감소증, 중성구 감소증은 소타터셉트에 대한 안전성 우려로 여겨지지 않았음. 면역원성 관련 TEAE는 발진, 피부염 등 기타 심각하지 않은 피하 사건이었음. 약물 과민반응(다른 약물 해당) 및 면역원성 관련 TEAE는 임상시험자 판단시 낮은 비율이었음.
- 특별관심이상반응(AESI)인 모세혈관확장증은 소타터셉트군에서 위약군 대비 더 높게 발생하였음. 소타터셉트군에서 모세혈관확장증은 심각하지 않았고, 1명만 투여 중단에 이르게 함. 모세혈관확장증이 나타난 환자에서 중대한 출혈 사건은 없었음.

  모세혈관확장증 위험성은 소타터셉터군에서 위약군 대비 3.6-배 높았음 (HR 3.617; 95% CI 1.573, 8.316). 모세혈관확장증의 최초 onset 까지 걸리는 시간에 대한 Kaplan-Meiere curve는 이른 시기(약 10주차)에 위약군과 투여군 간 분리되었으며, 이후 임상시험기간 동안 유지되었음.
- AEOI 출혈은 AEOI중 가장 흔하게 보고되었으며, 발생 빈도 소타터셉트군에서 위약군 대비 더 높게 발생하였음. 소타터셉트군에서 가장 흔한 출혈은 비출혈, 치은 출혈였으며, 비출혈 중 1명은 중대했으며, 치은 출혈은 중대하거나 중증은 아니었음.

소타터셉트군 7명, 위약군 1명; 총 8명에서 중대한 출혈 사건을 경험하였음.

소터터셉트군 중 1명은 '치료 효과를 보이는데 필요한 양 이상의 INR'과 연관된 중대한 두개 내 출혈로 사망하였음. 소타터셉트군 중 2명은 중대한 사건으로 객혈을 나타내었고, 이중 1건은 임상시험자가 시험약과 연관된 것으로 간주하였고 투여 중단에 이르렀고, 임상시험에서 중도탈락함. 기타 중대한 출혈 사건은 시험약과 연관된 것으로 판단되지 않았고, 투여중단되지 않음.

- AEOI 혈압 증가(PT 고혈압, 혈압 이완기 증가, 혈압 증가)는 소타터셉트군에서 위약군 대비 더 흔하게 보고됨. 소타터셉트군에서 이러한 사건은 중대하거나 중증에 해당하지 않았으며, 투여 중단으로 연결된 사례는 없음. 소타터셉트군에서 기저치 대비 약간의 평균 혈압 증가가 나타남.
- AEOI 혈소판 감소증(PT 혈소판 감소증, 혈소판 수 감소)는 소타터셉트군에서 위약군 대비 더 흔하게 보고됨. 소타터셉트군에서 1 사건은 중대하였고, 나머지는 중증이었음. 두 사건 보두 임상시험약 투여 중절(interruption)을 야기하였으나, 투여중단(discontinuation)을 일으킨 사례는 없었음. 소타터셉트군 중 7명의 환자가 중대한 출혈이 나타났으며 이중 2명은 혈소판 감소증이었음.
- AEOI 헤모글로빈 증가(PT 헤모글로빈 증가, 적혈구 증가증(polycythemia))는 소타터셉트군에서만 발생하였고, 중대한 사건 또는 중증의 사건은 없었고, 투여 중단으로 연결되지 않았음. 헤모글로빈 증가는 임상시험계획 프로토콜에 따라 용량조절로 이어졌으며, 4g/dL 초과하는 경우는 없었고, 정맥 절개술이 필요한 사건도 없었음.
- 약물 유도로 인한 간독성에서 Hy's Law criteria를 충족하는 환자는 없었음.

3) 면역원성 평가 :

- ADA는 임상적으로 안전성에 유의한 영향을 미치지 않았음. ADA 양성인 시험자에서 면역원성에 기여하는 중대한 TEAE는 없었음. 소타터셉트 ADA에 양성인 환자는 46명으로 치료와 관련없는 양성 2명(1.2%), 투여로 확대된 양성 2명(1.2%), 투여와 연관된 양성 환자 42명(25.8%)이었음. 이중 13명(8.0%)가 중화항체에 양성이었음.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

1) [PULSAR] 폐동맥고혈압(PAH) 치료를 위한 표준치료요법에 소타터셉트를 추가 시, 위약 대비 유효성 및 안정성을 비교하기 위한 2상, 이중 맹검, 위약대조 무작위 배정 임상시험

시험목적	• **위약-대조 기간** 1차 목적 위약 + SOC와 비교하여 소타터셉트 + SOC를 받은 WHO FC II ~ III PAH 시험대상자에서 PVR에 대한 효과를 평가한다. 2차 목적 PAH 시험대상자에서 위약 + SOC와 비교하여 소타터셉트 + SOC의 기능적 및 약력학적 평가변수에 대한 효과를 평가한다. PAH 시험대상자에서 소타터셉트의 안전성 및 내약성을 평가한다. • **연장 기간** 1차 목적

	소타터셉트의 질병 조절 효과 및 추가적인 유효성 분석을 평가한다. WHO FC II ~ III PAH 시험대상자에서 소타터셉트의 장기 안전성을 평가한다. 2차 목적 소타터셉트의 질병 조절 효과 및 추가적인 유효성 분석을 평가한다. PAH 환자에서 소타터셉트의 PK를 평가한다.	
대상질환 및 시험대상자수	대상 질환: 폐동맥고혈압 계획된 총 등록 시험대상자 수는 100 명이었다. 위약-대조 기간에 시험대상자 106 명이 무작위 배정되었다 (소타터셉트 0.7 mg/kg 투여군에 42 명, 소타터셉트 0.3 mg/kg 투여군에 32 명, 및 위약 투여군에 32 명). 이들 중 97 명이 연장 기간을 시작하였다; 67 명 (0.7 mg/kg 및 0.3 mg/kg 투여군 통합)이 소타터셉트를 연속적으로 투여했으며 30 명 (0.7 mg/kg 및 0.3 mg/kg 투여군 통합)이 위약-대조 기간에 위약을 투여하다가 연장 기간에 소타터셉트로 교차 배정되었다.	
시험약물	대상약물	소타터셉트 0.7 mg, 소타터셉트 0.3 mg/kg
	대조약물	위약
시험내용	선정기준	PAH (WHO 그룹 1, FC II 또는 III)를 가진 18 세 이상의 성인이 임상시험에 참여할 수 있었다. WHO 그룹 1 PAH는 특발성 PAH, 유전성 PAH, 약물 유발성 PAH, 결합 조직 질병 관련 PAH, 및 션트 교정 후 PAH로 이루어진다. 시험대상자는 임상시험 등록 전 최소 90 일동안 안정적인 PAH 요법을 받아야 했으며 임상시험이 진행되는 동안 치료를 계속 받았다.
	시험방법	이 2 상, 이중 맹검, 무작위 배정, 위약 대조, 평행군 임상시험에서는 PAH (WHO 그룹 1, FC II 또는 III)를 가진 시험대상자에서 소타터셉트의 유효성과 안전성을 평가하였다. 약 100 명의 시험대상자들이 무작위 배정될 것으로 예상되었다. 처음에는, 시험대상자들을 베이스라인 WHO FC에 따라 계층화하였으며, 다음의 3 개 투여군 중 하나로 1:1:1 무작위 배정하였다: 소타터셉트 0.7 mg/kg, 소타터셉트 0.3 mg/kg, 또는 위약. 이후 소타터셉트 0.7 mg/kg에 대한 통계적 검정력을 높이기 위하여 무작위 배정 비율이 4:3:3이 되도록 임상시험을 개정하였다. 시험대상자는 위약-대조 기간 동안 임상시험 중재법을 매 21 일마다 SC 주사로 24 주 동안 투여하였다. 위약-대조 기간과 C9D1A PVR 평가를 완료한 시험대상자는 연장 기간에서 임상시험을 계속할 수 있었다. 위약-대조 기간에 소타터셉트 투여군으로 무작위 배정되었던 시험대상자는 연장 기간에서도 배정되었던 소타터셉트 용량을 계속해서 투여하였다. 위약-대조 기간에 위약 투여군으로 무작위 배정되었던 시험대상자는 연장 기간에 소타터셉트 0.7 mg/kg 또는 소타터셉트 0.3 mg/kg 투여군으로 1:1 비율로 무작위 배정되었다. 일차 평가변수를 완료한 후 임상시험의 맹검을 해제하였으며 연구자들에게 해당 시험기관 시험대상자들의 치료 배정이 제공되어 소타터셉트 0.7 mg/kg 용량 수준까지 증량할 수 있는 유연성이 허용되었다. 모든 시험대상자들은 임상시험에 등록하기 전에 허가된 약물로 안정적인 병용 PAH-특이적인 치료를 받았으며 임상시험에 참여하는 기간 동안에도 치료를 계속하였다. PAH-특이적인 SOC는 ERAs, PDE5 억제제, 가용성 구아닐레이트 사이클라제 자극제 및/또는 프로스타사이클린 유사체 또는 수용체 작용제의 단일 요법 또는 병용 요법으로 구성되었다.

		임상시험 기간 동안, 임상시험 전반에 걸쳐 임상시험계획서에 지정된 시점에 유효성을 평가하였다. 시험대상자 동의서에 서명한 시점부터 소타터셉트의 마지막 투여 후 8 주까지 AEs가 기록되었다. 연구자의 평가에 따라 언제든지 안전성을 목적으로 하는 용량 조절, 투여 지연, 및 감량이 허용되었다. 임상시험 중재법을 중지하거나 시험대상자 동의서를 철회한 시험대상자에게 임상시험 종료 방문을 위해 방문할 것을 요청하였다.
	투여방법 (투여경로) 및 투여기간	- 소타터셉트 0.7 mg/kg을 매 21 일마다 SC 주사로 투여하였으며, 투여 기간은 위약-대조 기간의 24 주 및 연장 기간의 30 개월 이었다. - 소타터셉트 0.3 mg/kg을 매 21 일마다 SC 주사로 투여하였으며, 투여 기간은 위약-대조 기간의 24 주 및 연장 기간의 30 개월 이었다. - 위약: 소타터셉트에 상응하는 위약을 매 21 일마다 SC 주사로 투여하였으며, 투여 기간은 위약-대조 기간의 24 주였다.
평가변수	• 1차 평가변수 ▸ 위약-대조 기간 - 스크리닝 PVR 대비 24 주 (C9D1A[1])의 PVR 변화 [1]시점: 베이스라인=C1D1; Week 24=C9D1A. ▸ 연장 기간 - 위약-교차 유효성 분석에 대한 Month 18 ~ 241의 베이스라인 대비 PVR 변화 - 지연-시작 유효성 분석에 대한 Month 18 ~ 241의 베이스라인 대비 PVR 변화 - AEs, 임상적 실험실 수치, 활력 징후, 면역원성, 및 ECGs에 근거한 안전성 및 내약성 평가 [1]시점: 베이스라인= C1D1; Months 18 ~ 24 = C25 (또는 C33 까지 모든 주기). 이 기간은 세 번째 RHC를 완료할 수 있는 프로토콜 별 기간에 해당한다. 이 시간의 범위는 Month 18 (최대 Month 24 까지) 또는 Week 72 (최대 Week 96 까지)와 동등하며 본문에서는 Months 18 ~ 24로 지칭되었다. [2]사망 위험을 평가하기 위하여 간소화된 French Risk 점수 시스템이 사용되었다.	
통계 및 분석 방법	위약-대조 기간에 대한 유효성 분석은 평가 가능한 분석군 (Evaluable Population) (1차 분석군)에서 수행되었다. 평가 가능한 분석군은 1차 분석군이며 위약-대조 기간 동안 임상시험중재법의 동일한 용량을 최소 6 회 투여하였으며 베이스라인 및 위약-대조 기간 이후 또는 임상시험 종료 후 PVR 평가 결과를 가진 FAS (Full Analysis Set)의 모든 시험대상자들로 구성되었다. FAS 분석군은 무작위 배정 시점에 배정된 치료법을 투여한 모든 무작위 배정된 시험대상자들로 구성되었다.	
인구통계 학적 특성	• 인구통계학적 및 베이스라인 특성: - 전체 나이 중앙값 (범위): 48 세 (19 ~ 80 세) - 성별: 14 명 (13.2 %) 남성, 92 명 (86.8 %) 여성 - 민족성: 비-히스패닉 또는 비-라틴계 68 명 (64.2 %), 히스패닉 또는 라틴계 32 명 (30.2 %), 보고되지 않음 5 명 (4.7 %), 알 수 없음 1 명 (0.9 %) - 인종: 백인 98 명 (92.5 %), 흑인 또는 아프리카계 미국인 4 명 (3.8 %), 다인종 2 명 (1.9 %), 하와이 원주민 또는 기타 태평양 섬 주민 1 명 (0.9 %), 기타 1 명 (0.9 %)	

유효성	▸위약-대조 치료 기간 PVR (1 차 유효성 평가변수) 기저 PAH 요법과 소타터셉트 0.7 mg/kg 및 0.3 mg/kg을 병용 투여한 결과, 베이스라인 대비 Week 24에서 위약 대비 PVR가 유의하게 개선되었음. ▸연장 기간 PVR (1 차 유효성 평가변수) 베이스라인 대비 Months 18 ~ 24의 위약-교차 분석 결과, 소타터셉트 투여는 통합 위약-교차 투여군에서 PVR,을 유의하게 개선시켰음. 베이스라인 대비 Months 18 ~ 24의 지연-시작 분석 결과, 통합 연속 소타터셉트 투여군과 통합 위약-교차 투여군 간에 PVR 개선에 대한 유의한 차이가 없었다. 투여군 간 PVR 개선은 통계적으로 유의하지 않았으며, 따라서 순차 검정이 중단되었다.
안전성	- TEAEs의 전반적인 발생률은 소타터셉트 0.7 mg/kg, 소타터셉트 0.3 mg/kg 및 위약 투여군 간에 비슷했다. - SAEs의 발생률은 소타터셉트 0.3 mg/kg 투여군 및 위약 투여군과 비교하여 소타터셉트 0.7 mg/kg 투여군에서 더 높았다. SAEs는 전반적으로 기저 질병 및 동반 질환을 반영했다. 모든 임상시험 중재법 투여군에서 1명을 초과하는 시험대상자에서 발생한 특정 SAE는 없었다. ● 전반적인 이상반응 요약 안전성 분석군 – 위약-대조 치료 기간

Number of subjects with any	Placebo (N=32) n (%)	ACE-011 0.3 mg/kg (N=32) n (%)	ACE-011 0.7 mg/kg (N=42) n (%)	ACE-011 All Dose (N=74) n (%)	Total (N=106) n (%)
Adverse event	29 (90.6)	29 (90.6)	35 (83.3)	64 (86.5)	93 (87.7)
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	29 (90.6)	29 (90.6)	35 (83.3)	64 (86.5)	93 (87.7)
TEAE related to treatment	9 (28.1)	15 (46.9)	22 (52.4)	37 (50.0)	46 (43.4)
TEAE of special interest (AESI)	1 (3.1)	5 (15.6)	8 (19.0)	13 (17.6)	14 (13.2)
Serious TEAE	3 (9.4)	2 (6.3)	10 (23.8)	12 (16.2)	15 (14.2)
Serious related TEAE	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (4.8)	2 (2.7)	3 (2.8)
TEAE leading to treatment discontinuation	1 (3.1)	1 (3.1)	5 (11.9)	6 (8.1)	7 (6.6)
TEAE leading to study discontinuation	1 (3.1)	1 (3.1)	5 (11.9)	6 (8.1)	7 (6.6)
TEAEs leading to death	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (0.9)

N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100.
A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment.
AESI: Defined as any AE of Fertility disorders with a focus on suppression of FSH, Hepatic toxicity, Cardiac events and Embolic and thrombotic events, thrombocytopenia, leukopenia, and neutropenia.

ACE-011-Final CSR program: t-ae.sas output: t14030101 ae 01JUN22 19:20

2) [SPECTRA] 폐동맥 고혈압 치료를 위한 소타터셉트(ACE-011)의 효과를 평가하기 위한 2a상, 단일군, 공개-라벨, 다기관 탐색적 임상시험

시험목적	**일차 시험목적** - 소타터셉트 + 표준치료요법 (SOC)를 받은 PAH 시험대상자에서침습적 심폐운동검사 (iCPET) 측정치에 대한 소타터셉트의 효과를 평가한다. **이차 시험목적** - 소타터셉트 + SOC를 받은 PAH 시험대상자에서 추가 iCPET 측정치에 대한 소타터셉트의 효과를 평가한다. - 소타터셉트 + SOC를 받은 PAH 시험대상자에서 우심실 박출량 (RV SV), RV 수축기말 용적 (RV ESV), RV 이완기말 용적 (RV EDV), RV 박출률 (RV EF),

	RV 박출량 지수 (RV SVI), 및 심장 MR 영상에 의한 RV 질량에 대한 소타터셉트의 효과를 평가한다. - 소타터셉트 + SOC를 받은 PAH 시험대상자에서 폐혈관 저항 (PVR)에 대한 소타터셉트의 효과를 평가한다. - 소타터셉트 + SOC를 받은 PAH 시험대상자에서 소타터셉트의 PK를 평가한다. - 소타터셉트 + SOC를 받은 PAH 시험대상자에서 6 분 보행 검사 (6MWD)에 대한 소타터셉트의 효과를 평가한다. - 소타터셉트 + SOC를 받은 PAH 시험대상자에서 소타터셉트의 PD 바이오마커(들)에 대한 소타터셉트의 효과를 평가한다. - 소타터셉트 + SOC를 받은 PAH 시험대상자에서 소타터셉트의 안전성 및 내약성을 평가한다.
대상질환 및 시험대상자 수	**- 대상 질환: 폐동맥고혈압** - 계획된 총 등록 시험대상자 수는 25 명이었다. 총 21 명의 시험대상자들이 배정되어 공개 라벨 소타터셉트를 투여했다. 분석을 위해 17 명의 시험대상자들이 평가 가능한 (Evaluable) 분석군에 포함되었고, 21 명이 FAS (Full Analysis Set) 분석군에 포함되었으며, 21 명이 안전성 분석군에 포함되었다.
시험약물	**소타터셉트**
선정기준	PAH (WHO 그룹 1, FC Ⅲ)를 가진 18 세 이상의 성인 WHO 그룹 1 PAH는 특발성 PAH, 유전성 PAH, 약물 유발성 PAH, 결합 조직 질병 관련 PAH, 및 션트 교정 후 PAH로 구성. 시험대상자는 임상시험 등록 전 최소 90 일동안 안정적인 PAH 요법을 받아야 했으며 임상시험이 진행되는 동안에도 치료를 계속 받았음.
시험방법	SPECTRA는 PAH (WHO [World Health Organization] 그룹 1, 기능 등급 [FC] Ⅲ) 치료를 위해 표준치료요법 (SOC)과 함께 소타터셉트를 투여했을 때 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 2a상, 단일군, 공개 라벨, 다기관, **탐색적 임상시험**이다. SPECTRA는 최대 28 일의 스크리닝 기간, 24 주의 치료 기간, 18 개월의 연장 기간 및 8 주의 추적관찰 기간으로 이루어졌다. 선정 기준을 만족한 시험대상자는 소타터셉트를 투여하도록 배정되었다 (기존에 투여 중이던 SOC PAH 요법에 추가하여 매 3 주 [Q3W]마다 피하로 투여). 소타터셉트의 시작 용량은 Cycle 1에 0.3 mg/kg이며, 이후 용량 조절이 요구되지 않는 이상 남은 임상시험 기간 동안 0.7 mg/kg을 투여했다. 24 주의 치료 기간을 완료한 시험대상자는 18 개월 연장 기간을 계속했다. 시험대상자는 연장 기간 동안 SOC와 병용 요법으로 항정 상태의 노출을 유지하기 위하여 상응하는 노출에 근거한 동일 용량 수준의 소타터셉트 (Q3W)를 계속 투여하였다. 시험대상자는 연장 기간에 임상시험 중재법을 마지막으로 투여한 후 8 주의 추적관찰 기간을 시작했다. 24 주 치료 기간 또는 18개월 연장 기간 중에 임상시험 중재법을 영구히 중단한 시험대상자는 치료 종료 (EOT) 및 임상시험 종료 방문을 완료했다. 치료 기간에서 SOC 요법은 PAH 병용 요법을 의미했다. 단독요법을 투여 중인 시험대상자는 임상시험 선정기준에 적합하지 않았다. 연장 기간 중, 시험대상자는 연구자의 감독 하에 PAH 악화 및 만성적인 병용 약물에 대하여 SOC를 대체, 제거, 또는 조정할 수 있었다.
투여방법	- 투여방법: 소타터셉트의 시작 용량은 0.3 mg/kg이며 목표 용량은 0.7 mg/kg이다. 매 3 주마다 SC 주사로 투여한다. - 투여기간: 치료 기간 24 주 및 연장 기간 18 개월
1차 평가변수	베이스라인 대비 Week 24의 **VO2 max** 변화
2차 평가변수	- Week 24의 VE/VCO2 기울기 (환기 효율), 심장박출지수, 평균 폐동맥압, Ca-vO2 (동정맥 O2 함량 차이)를 포함한 운동 측정 - 베이스라인 대비 Week 24의 RV SV, RV ESV, RV EDV, RV EF, RVSVI 및 심장 자기공명 (MR) 영상에 의한 RV 질량의 변화 - 베이스라인 대비 Week 24의 PVR 변화 - 소타터셉트의 집단 PK 파라미터들 - 베이스라인 대비 Week 24의 6MWD 변화

	- 베이스라인 대비 Week 24의 NT-proBNP 변화 - 베이스라인 대비 Week 24의 WHO 기능 등급 변화 - 임상적 악화1 (예, 입원, WHO 기능 등급의 변화)1 - 이상반응 발생 1 임상적 악화의 2 차 평가변수는 평가 가능한 분석군 및 FAS 분석군을 사용하여 유효성 평가변수로서 분석되었다.
통계분석	달리 명시되지 않는 한, 모든 유효성 평가는 평가 가능한 분석군 및 FAS 분석군을 사용하여 수행되었다. 평가 가능한 분석군은 치료 기간을 완료했으며 24 주 시점의 iCPET 평가 및 심장 MR 촬영을 완료한 시험대상자로 구성되었다. 평가 가능한 분석군이 1 차 분석군으로 사용되었다. FAS 분석군에는 임상시험에 등록했으며 소타터셉트를 투여한 모든 시험대상자들이 포함되었다. 통계적 분석에서는 분석군의 크기 및 공개 라벨 임상시험디자인을 고려하여 기본적으로 기술적 통계가 사용되었다. COVID-19 팬데믹의 영향을 받은 시험대상자 방문을 수용하기 위하여 모든 24 주 유효성 분석은 EOP (End of Period)에 실시되었다. EOP 방문은 팬데믹의 영향을 받은 시험대상자의 Week 24 (Cycle 9), 조기 EOT 방문, 또는 Cycle 9의 12 주 이내 방문이었다. 모든 안전성 데이터의 요약은 임상시험 중재법을 최소 1 회 이상 투여한 모든 시험대상자로 구성된 안전성 분석군 (또한 안전성 분석 세트로도 지칭됨)을 사용하여 수행되었다. 이상반응 (AEs)은 MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 25.0에 따라 코딩되었다. AEs의 중증도/강도는 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, Version 4.0)에 따라 등급이 매겨졌다.
<임상시험결과>	
인구통계학_베이스라인 특성	단일군 공개-라벨 소타터셉트: 인구통계학적 및 베이스라인 특성: - 전체 나이 중앙값 (범위): 44 세 (21 ~ 70 세) - 성별: 17 명 (81.0 %) 여성, 4 명 (19.0 %) 남성 - 민족성: 비-히스패닉 또는 비-라틴계 15 명 (71.4 %), 히스패닉 또는 라틴계 6 명 (28.6 %), - 인종: 백인 17 명 (81.0 %), 아시안 2 명 (9.5 %) , 아메리칸 인디언 또는 알래스카 원주민 1 명 (4.8 %), 하와이 원주민 또는 기타 태평양 섬 주민 1 명 (4.8 %)
유효성	일차 유효성 평가변수 - 소타터셉트 + SOC 투여는 EOP (치료 기간)에 베이스라인 대비 평균 VO_2 max를 유의하게 개선시켰다. 이 효과는 Month 12에도 유지되었다.
안전성	해당 임상시험의 소타터셉트 + SOC 투여에서 내약성 확인되었다.

6.5.4. 기타 임상시험(Supportive studies)

- 장기 안전성 공개 임상시험(SOTERIA study) 현재 진행 중임.

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 3건의 PAH 임상시험에 450명이 무작위 배정되었고, 참여한 시험자의 >80%이 24주간 1차 치료 기간을 완료함. 시험대상자 평균 연령은 44~48세 범위, 대부분은 여성(75% 이상), 백인(81%-92.5%)으로 북미나 유럽에 있었음. 가장 흔한 병인은 특발성이었음. PAH 진단부터 스크리닝 시점까지 평균 시간은 6.0~8.76년으로 비슷했음. 2제(34.7%~47.6%) 또는 3제(52.4%~61.3%) 병용 기저 PAH 요법으로 치료받고 있었음. 30%이상이 프로스타사이클린 주입 요법을 받고 있었음. STELLAR 및 PULSAR에 참여한 시험대상자의 대부분이 WHO FC II 또는 WHO FC III에 해당되는 반면 SPECTRA에 참여한 모든 시험대상자는 WHO FC III일 것이 요구되었음. 유효성 풀의 인구통계학적 및 질병 특성은 개별 임상시험의 결과와 일치함.

- 유효성 통합 데이터(effecacy pool) : 2건의 임상시험

: PULSAR 및 STELLAR시험의 24주 간 위약-대조 투여기간 데이터

- 대규모 시험집단에서 소타터셉트 유효성 평가하고, 3건의 PAH 임상시험 중 노출기간 중앙값이 가장 긴 PULSAR 시험의 공개-라벨 연장 기간의 결과를 중심으로 소타터셉터의 PAH 질환에 대한 장기간 유효성 규명하고자 함.
- PUSAR과 STELLAR 시험 디자인, 시험집단 및 평가변수 유사함. SPECTRA는 공개-라벨이므로 통합하지 않았음.
- 두 임상시험의 이중눈가림 투여기간에 소타터셉트에 무작위배정된 시험대상자(통합 소타터셉트군)와 위약군에 배정된 시험대상자(통합 위약군)으로 구성됨.
- 유효성 통합 데이터의 분석결과는 개별적인 3건의 시험결과와 일치함. 소타터셉트 투여군은 6MWD, MCI(다중요소 개선) 달성, PVR, NT-proBNP, WHO FC, 사망까지의 시간 또는 임상적 악화 사례 최초 발생까지의 시간 및 저위험 점수 달성(French Risk 점수 계산법) 측면에서 위약보다 유의한 개선을 나타냄.

<베이스라인 대비 제24주의 6분보행거리(미터) 변화에 대한 분석 전체 분석세트(표준 다중대체법) 유효성 통합 데이터(Efficacy Pool)>

	STELLAR (A011-11)		PULSAR (A011-09)		Pooled [2]	
	Placebo (N=160)	Sotatercept (N=163)	Placebo (N=32)	Sotatercept[1] (N=74)	Placebo (N=192)	Sotatercept (N=237)
Median Estimate (Min, Max) [3]	1.0 (-1.0, 5.0)	34.4 (32.5, 35.5)	34.4 (32.5, 35.5)	51.8 (46.7, 53.2)	3.6 (1.5, 7.3)	37.5 (36.0, 40.0)
Hodges-Lehmann Location Shift(ASE)[4]	N/A	40.8 (6.79)	N/A	32.8 (11.63)	N/A	41.8 (5.67)
95% CI of Hodges-Lehmann Location Shift	N/A	(27.53, 54.14)	N/A	(10.03, 55.61)	N/A	(30.69, 52.93)
Wilcoxon p-value[5]	N/A	<.001	N/A	0.005	N/A	<.001

N = number of subjects in the treatment group. Min = minimum. Max = maximum. N/A = not applicable. ASE = asymptotic standard error. CI = confidence interval.
[1] Sotatercept group consists of subjects who were originally randomized to Sotatercept 0.3 or 0.7 mg/kg excluding Placebo −Crossed subjects.
[2] Pooled Placebo and Pooled Sotatercept consists of subjects from STELLAR and PULSAR who were originally randomized to Placebo and Sotatercept respectively.
[3] Average, minimum, and maximum of the medians across the imputed datasets if missing data imputed.
[4] Hodges−Lehmann location shift from Placebo estimate (median of all paired differences).
[5] Wilcoxon p−value refers to p−value from the aligned rank stratified Wilcoxon test stratified by: baseline WHO FC (Class II or III) and background PAH ther apy
(mono/double or triple therapy).
Change from baseline in 6MWD at Week 24 for subjects who died was assigned a value of to −2000 meters to receive the worst rank. Change from baseline in 6MWD at Week 24
for subjects who have missing data due to a non−fatal clinical worsening event was imputed a value of −1000 meters to receive the next worst−rank.
Source: [ISE: adam−adsl; impwt1] [Table 5.3.5.3.2−pah: 2.1.1]

- 안전성 통합 데이터 분석 자료를 제출함
  - 통합데이터 A (STELLAR + PULSAR) 위약대조 기간 데이터
  - 통합데이터 B (STELLAR, PULSAR, SPECTRA, SOTERIA 시험의 누적 데이터
    - PULSAR 시험: 24 주 위약 대조 기간과 30 개월 연장 기간의 최종 데이터
    - SPECTRA 시험: 24 주 투여 기간과 18 개월 연장 기간의 최종 데이터
    - STELLAR 시험: 24 주 DBPC 기간의 완전한 데이터와 데이터 마감일(2022 년 8 월 26 일)까지 LTDB 연장 기간에서 확보된 모든 데이터
    - SOTERIA 시험: PULSAR, SPECTRA, 또는 STELLAR 시험 중 하나에 참여했던 SOTERIA 시험의 시험대상자에서 데이터 마감일(2022 년 8 월 26 일)까지 확보된 모든 데이터
  - 소타터셉트는 PAH 시험대상자 (WHO 그룹 1, FC II 또는 III 등급)에서 내약성이 전반적으로 양호했고 안전

성 프로파일은 조절 가능했음.

- 소타터셉트 투여는 헤모글로빈 상승과 혈소판감소증과 연관이 있었으며 둘 다 소타터셉트 용량 조정으로 조절이 가능했음.
- 모세혈관확장증, 출혈 사건 (대부분은 중대하지 않은 비출혈이었음), 및 혈압 상승의 발생률은 위약 투여 시험대상자보다 소타터셉트 투여 시험대상자에서 더 높았음.
- STELLAR 시험과 통합 데이터(Pool) A 에 대한 분석에 의하면 위약 투여 시험대상자보다 소타터셉트 투여 시험대상자에서 사망이 더 적게 발생했음.
- 통합 데이터(Pool) B 에서 관찰된 소타터셉트의 장기간 안전성 프로파일은 STELLAR 시험과 통합 데이터(Pool) A 에서 관찰된 안전성 프로파일과 유사하였음.

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 시판 후 데이터 발생하지 않음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심 임상시험에서 기존 PAH 치료요법을 받고 있는 성인 PAH 환자 (WHO Group1; WHO FC II, III)에서 이 약의 투여군에서 위약군 대비 일차 유효성 평가변수 6분 보행거리의 개선을 입증하였음. 이차 평가변수에서도 이 약의 투여군에 유리한 경향을 나타내어 이 약의 PAH 환자에서의 유효성을 뒷받침하였음. 또한, 통합 유효성 분석에서도 일관적인 경향이 나타남.
- 핵심 임상시험에서의 주요 시험대상자 특성을 효능·효과에 최종 반영하였으며, 권장 용량 중 개개의 환자에 있어서의 목표 용량 도달 및 이상반응 발현에 따른 용량 조절 등을 설정하였음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 소타터셉트 투여 24주 투여 시의 안전성 프로파일에서 헤모글로빈 상승, 혈소판감소증이 나타났으며 발현 시, 용량 조정으로 조절이 가능하였음. 모세혈관확장증, 출혈사건(주로 비출혈) 및 혈압 상승의 발생율은 위약군보다 소타터셉트 투여군에서 더 높았음. 통합 안전성 분석에서의 안전성 프로파일도 핵심 임상시험과 유사하게 나타남. 이와 관련한 모니터링을 통한 용법용량 조절 및 사용상주의사항이 설정됨.
- 동물에서 수행된 생식 시험 결과에 따르면 소타터셉트가 임신한 여성에 투여되면 배아 또는 태아에 손상을 야기할 수 있으며 여성과 남성의 생식력을 손상시킬 수도 있음. 이에 따른 사용상주의사항 투여금기(임부)로 시정하였으며, 이에 따른 위해성 관리계획 설정(중요한 잠재적 위해성 배태자독성 추가, 환자용설명서 추가) 반영하여 추가 설정함.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 핵심 임상(STELLAR 시험)으로 성인 PAH 시험대상자 (WHO 그룹 1)에서 수행된 결과는 해당 집단에 투여된 소타터셉트의 양호한 유익성-위험 프로파일을 나타냄. 일차 유효성 평가변수로서 6MWD의 유의한 개선과 이차 평가변수로서 MCI, PVR, NT-proBNP, WHO FC, PAH 위험 점수의 유의한 개선을 나타냄. 또한, 사망 위험 또는 임상적 악화 사례의 최초 발생 위험이 위약에 비해 감소 경향을 나타냄. 소타터셉트의 2상 시험 결과 및 유효성 통합 데이터는 핵심 임상시험 결과를 뒷받침함.
- PAH 시험대상자에 투여된 소타터셉트에서 현재 보고된 위험 (모세혈관확장증, 혜모글로빈 상승, 혈소판감소증,

비출혈, 혈압 상승)들은 대부분 중대하지 않았고 조절이 가능했음. 또한 동물에 대한 생식 시험 결과에 따르면 소타터셉트가 임신한 여성에 투여되면 배아 또는 태아 손상을 야기할 수 있으며 여성과 남성의 생식력을 손상시킬 수 있음에 따라 사용상주의사항에 반영하였으며, 위해성 관리계획에도 반영함.

- PAH 질환이 환자를 쇠약하게 만드는 측면과 PAH 환자의 사망 위험이 더 높다는 것을 감안할 때 소타터셉트의 유익한 효과는 소타터셉트의 위험을 상회하는 것으로 판단됨. 또한, 새로운 기전의 치료제로서 PAH 환자에서의 치료적 선택지 확대 측면에서도 유익성이 있음.

6.6. 가교자료

- 미제출 : 생물학적제제 등의 품목허가심사규정 제25조제6호나목[별표 9]<별첨 1> 에 따라 희귀의약품은 가교자료 제출 면제 가능함.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 이 약의 핵심 임상시험에서 PAH 성인 환자(WHO Group 1, FCII 또는 III)에서 PAH 배경요법 하에 소타터셉트 또는 위약 투여 시, 유효성 측면에서 이 약을 투여 후 24주차 시점에 일차 유효성 평가변수 6MWD는 위약군 대비 통계적으로 유의한 개선을 나타냈으며, 안전성 프로파일은 조절 가능한 범위로 전반적으로 내약성이 있었음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(FDA): WINREVEAIR(Sotatercept-csrk) for injection, for subcutaneous use, 2024.3.26. 허가
- 유럽(EMA): Winrevair 45 mg or 60mg powder and solvent for solution for injection, 2024.8.22. 허가

신청품목	미국	유럽
다른 폐동맥고혈압 치료와 병용하여 WHO 기능분류 II-III 단계에 해당하는 성인 (18세 이상) 폐동맥고혈압(WHO Group I) 치료로 운동 능력 개선	WINREVAIR™ is indicated for the treatment of adults with pulmonary arterial hypertension (PAH, World Health Organization [WHO] Group 1) to increase exercise capacity, improve WHO functional class (FC), and reduce the risk of clinical worsening events.	Winrevair, in combination with other pulmonary arterial hypertension (PAH) therapies, is indicated for the treatment of PAH in adult patients with WHO Functional Class (FC) II to III, to improve exercise capacity

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 하단 표 참조

	품목명	업소명	함량	허가일자	약리기전	효능효과
기허가	베라실정 (베라프로스트나트륨)	제일약품(주)	베라프로스트나트륨 0.02mg	1994-01-17	prostacyclin analogue (PCA)	만성동맥폐색증(버거씨병, 폐색성 동맥경화증, 당뇨병성 말초혈관병증 등)에 동반한 궤양, 동통 및 냉감의 개선, 원발성 폐고혈압증
	레바티오정	비아트리스코리아(주)	구연산실데나필 28.090mg (실데나필 20mg)	2007-04-30	PDE-5 저해제	다른 폐동맥고혈압 치료와 병용하여 WHO 기능분류 II-III 단계에 해당하는 성인 (18세 이상) 폐동맥고혈압(WHO Group I) 치료로 운동 능력 개선 WHO 기능분류 단계 Ⅱ, Ⅲ에 해당하는 폐동맥고혈압(WHO Group Ⅰ) 환자의 운동능력 개선. (보센탄을 투여중인 환자에 대한 이 약의 유효성은 평가되지 않았다.)
	트라클리어정 (보센탄수화물)	㈜한국얀센	보센탄수화물 62mg	2007-06-15	엔도텔린수용체길항제 (ERA)	폐동맥고혈압**(WHO 기능 분류 클래스 Ⅲ 및 Ⅳ**에 해당하는 폐동맥고혈압**(WHO Group Ⅰ)**환자의 운동능력 및 증상개선 기능 분류 클래스 II에 해당하는 폐동맥고혈압 환자의 임상적 악화의 지연
	벤타비스흡입액 (일로프로스트)	바이엘코리아㈜	일로프로스트 0.010 mg/1mL 0.020 mg/2mL	2008-02-04	prostacyclin analogue (PCA)	**NYHA Ⅲ,Ⅳ**에 해당하는 폐동맥고혈압**(WHO Group Ⅰ)**환자의 운동능력 및 증상 개선
	볼리브리스정 (암브리센탄)	(주)글락소스미스클라인	암브리센탄 5mg, 10mg	2009-04-20	엔도텔린수용체길항제 (ERA)	**WHO 기능분류 Ⅱ, Ⅲ 단계**에 해당하는 폐동맥 고혈압 **(WHO Group 1)** 환자에서 운동능력개선 및 임상적 악화의 지연
	레모둘린주사 (트레프로스티닐)	㈜안트로젠	트레프로스티닐 1, 2.5, 5 및 10mg/mL	2010-02-08	prostacyclin analogue (PCA)	**NYHA 분류 단계 Ⅱ-Ⅳ**에 해당하는 폐동맥고혈압 환자의 운동능력 및 증상개선
	아뎀파스정 (리오시구앗)	바이엘코리아㈜	리오시구앗 0.5mg, 1mg, 1.5mg, 2mg, 2.5mg	2014-06-11	sGC stimulator	- 수술이 불가능하거나 수술 후 지속 또는 재발하는 만성 혈전색전성 폐고혈압 (CTEPH, **WHO Group 4**) 성인 환자에서 운동능력의 개선 - **WHO 기능분류 II~III 단계**에 해당하는 폐동맥고혈압**(WHO Group Ⅰ)** 성인 환자에서 운동능력의 개선.
	옵서미트정 (마시텐탄)	㈜한국얀센 *최초: 옵수미트정	마시텐탄 10mg	2014-11-03	엔도텔린수용체길항제 (ERA)	**WHO 기능분류 Ⅱ~Ⅲ 단계**에 해당하는 폐동맥고혈압**(WHO Group Ⅰ)** 성인 환자의 장기 치료. 이 약은 특발성 폐동맥고혈압, 유전성 폐동맥고혈압, 결합조직질환과 연관된 폐동맥고혈압, 선천성 심장질환과 연관된 폐동맥고혈압 환자에서 유효성이 입증되었다.
	업트라비정 (셀렉시팍)	㈜한국얀센	셀렉시팍 200mg, 400mg, 600mg, 800mg	2016-05-11 2023-10-20	prostacyclin analogue (PCA)	**WHO 기능분류 II-III 단계**에 해당하는 폐동맥고혈압**(WHO Group I)** 성인 환자의 장기 치료. 이 약은 특발성 폐동맥고혈압, 유전성 폐동맥고혈압, 결합조직질환과 연관된 폐동맥고혈압, 선천성 심장질환과 연관된 폐동맥고혈압 환자에서 유효성이 입증되었다.
신청 품목	윈레브에어주 윈레브에어키트주 (소타터셉트)	한국엠에스디(주)	소타터셉트 45mg, 60mg	2025-07-23	activin signalling inhibitor	다른 폐동맥고혈압 치료와 병용하여 WHO 기능분류 II-III 단계에 해당하는 성인 (18세 이상) 폐동맥고혈압(WHO Group I) 치료로 운동 능력 개선)

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국엠에스디(주)	**허가일**	2025.7.23.
제품명	윈레브에어주45밀리그램(소타터셉트) 윈레브에어주60밀리그램(소타터셉트) 윈레브에어키트주45밀리그램(소타터셉트) 윈레브에어키트주60밀리그램(소타터셉트)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	위해성관리계획 ver 1.5 (2025.6.4.)
주성분 및 함량	소타터셉트 45 mg, 60 mg		
효능·효과	다른 폐동맥고혈압 치료와 병용하여 WHO 기능분류 II-III 단계에 해당하는 성인 (18세 이상) 폐동맥고혈압(WHO Group I) 치료로 운동 능력 개선		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
적혈구증	- 일반적인 감시활동 - 추가적인 감시활동 : 시판 후 조사	- 첨부문서 - 환자용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
중증 혈소판 감소증	- 일반적인 감시활동 - 추가적인 감시활동 : 시판 후 조사	- 첨부문서 - 환자용설명서
배태자 독성	- 일반적인 감시활동	- 첨부문서 - 환자용설명서
HCP의 교육을 받은	- 일반적인 감시활동	- 첨부문서

일반 사용자에 의한 적혈구증을 유발하는 과량 투여를 초래할 수 있는 반복적인 투약오류	· SOTERIA (HCP 교육을 받은 일반 사용자에 대한 장기적 안전성 포함)	- 사용방법 설명서 : 키트제형에 한함.
3. 중요한 부족정보		
소아 인구집단에서의 사용	- 일반적인 감시활동	- 첨부문서
장기 안전성	- 일반적인 감시활동 - 추가적인 감시활동 : 시판 후 조사 SOTERIA 임상시험	- 첨부문서