의약품 품목허가 보고서

접수일자		2021.04.28.	접수번호	20210076276
신청구분		신약(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		(유)한국비엠에스제약		
제 품 명		레블로질주25mg(루스파터셉트)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		루스파터셉트		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		제형 : 동결건조 바이알 함량 : 1 바이알 중 루스파터셉트 25 밀리그램		
신청 사항	효능효과	골수형성이상증후군, 베타지중해빈혈		
	용법용량	이 약은의 권장 시작 용량으로은 3주마다 1.0mg/kg을 3주마다 1회로 피하투여한다. (이하 상세내용 생략)		
최종 허가 사항	허가일자	2022.05.09.		
	효능·효과	붙임 1. 참조		
	용법·용량	붙임 1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 1. 참조		
	허가조건	붙임 1. 참조		
국외 허가현황		미국(FDA) : 2019.11.08. 유럽(EMA) : 2020.06.25.		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	박지혜 심사관, 남주선 연구관, 김남수 과장
심사부서		유전자재조합의약품과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유) 최민정 주무관, 김지원 주무관, 도희정 연구관, 정지원 과장 (기시) 김진아 주무관, 도희정 연구관, 정지원 과장 (RMP) 이진영(황유리) 주무관, 김영림 연구관, 김은주 과장

GMP* 평가부서	바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	조성혜 심사관, 이경욱 사무관, 김은주 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

1. 적혈구생성자극제 (ESA) 치료에 불충분한 반응을 보였거나 부적합하여 적혈구 수혈이 필요한 다음의 성인 빈혈 환자의 치료 - 최저위험, 저위험, 중등도 위험의 고리철적혈모구 동반 골수형성이상증후군 (MDS-RS) 또는 - 최저위험, 저위험, 중등도 위험의 고리철적혈모구와 혈소판증가증 동반 골수형성이상/골수증식종양(MDS/MPN-RS-T) 2. 적혈구 수혈이 필요한 성인 베타 지중해 빈혈 환자의 치료

○ 용법·용량

이 약을 이용한 치료는 혈액질환의 치료에 숙달한 의사가 개시해야 한다. 각각의 이 약 투여에 앞서 환자의 혈색소(Hb) 농도를 평가해야 한다. 투여 전에 적혈구수혈을 시행한 경우에는 투여량을 정하기 위해 수혈 전 혈색소(Hb) 수치를 사용해야 한다. *골수형성이상증후군* 이 약은의 권장 시작 용량으로은 3주마다 1.0mg/kg을 3주마다 1회로 피하투여한다. 1.0mg/kg 시작 용량으로 최소한 2회 연속 투여한 뒤에도 적혈구 수혈이 필요한 환자는 1.33mg/kg까지 용량을 증량해야 한다. 환자가 1.33mg/kg 용량으로 최소한 2회 연속 투여한 뒤에도 적혈구 수혈이 필요한 경우 1.75mg/kg까지 용량을 증량해야 한다. 용량 증량 간격은 최소한 6주 (2회 투여 기간)이상이어야 하며 최대 용량인 3주마다 1.75mg/kg 을 넘지 않아야 한다. 투여 지연 직후에는 증량하지 않아야 한다. 투여 전 혈색소 농도가 9g/dL를 넘고 아직 수혈에 의존하는 환자의 경우 의사의 재량에 따라 용량 증량이 필요할 수 있으며, 동시 수혈로 혈색소가 목표 한계치를 넘어 증가할 위험을 배제할 수 없다. 환자가 반응(즉, 수혈 비의존)을 보이지 않게 되는 경우 한 단계의 용량 수준만큼 증량해야 한다.

베타지중해빈혈

이 약은 의 권장 시작 용량으로은 3주마다 1.0mg/kg을 3주마다 1회로 피하투여한다. 1.0mg/kg 시작 용량으로 2회 이상의 연속 투여(6주) 후에 적혈구 수혈 부담의 1/3 감소를 달성하지 못한 환자는 1.25mg/kg까지 용량을 증량해야 한다. 증량 용량은 최대 용량인 3주마다 1.25mg/kg 을 넘지 않아야 한다.

환자에서 치료반응이 소실되는 경우(처음에는 반응을 보였다가 적혈구 수혈 부담이 다시 증가하는 경우) 한 단계의 용량 수준만큼 증량해야 한다.

용량 감량 및 투여 지연

이 약의 치료를 받은 지 3주 이내에 혈색소 증가량이 수혈 없이2g/dL를 초과하는 경우 이 약 용량은 한 단계 용량 수준만큼 감량해야 한다(표1, 표2 참조).

수혈 없이 적어도 3주 동안 혈색소가 11.5g/dL 이상인 경우 11.0g/dL 이하가 될 때까지 투여를 지연해야 한다. 동시에 혈색소가 빠르게 증가했다면(3주 이내의 혈색소 증가량이 수혈 없이2g/dL를 초과) 투여 지연 후에 한 단계 아래로 용량 감량(하한치 0.8mg/kg)을 고려해야 한다.

0.8mg/kg 미만으로 용량을 감량하지 않아야 한다.

표 1: 골수형성이상증후군에 대한 용량 감량

현재용량	용량감량
1.75mg/kg	1.33mg/kg
1.33mg/kg	1mg/kg
1mg/kg	0.8mg/kg

표 2: 베타지중해빈혈에 대한 용량 감량

현재 용량	용량 감량
1.25mg/kg	1mg/kg
1mg/kg	0.8mg/kg

환자가 지속적으로 치료와 관련된 3등급 이상의 이상반응을 겪는 경우(‘3. 약물이상반응’ 항 참고) 독성이 호전되거나 기저치를 회복할 때까지 치료를 지연해야 한다.

투여 지연 후에 환자는 이전 용량이나 지침에 따라 감량한 용량으로 다시 시작해야 한다.

투여 누락

투여가 누락되었거나 치료계획보다 지연된 경우 환자는 가급적 빨리 이 약을 투여받아야 하며, 처방 용량 그대로 투여 간격은 적어도 3주를 지켜 투여를 지속해야 한다.

치료반응 소실 환자

환자가 이 약에 대한 치료반응을 소실하는 경우 원인 인자(예: 출혈 사례)를 평가해야 한다. 혈액학적 반응 소실의 전형적인 원인을 배제할 수 있다면, 위에서 설명한 치료 중인 각각의 적응증에 따른 증량 기준대로 용량 증량을 고려해야 한다.

중단

치료반응 실패에 대한 다른 원인(예: 출혈, 수술, 기타 동반 질환)을 찾을 수 없음에도 최대 용량 수준으로 9주간 치료(3회 투여)한 후 수혈 부담이 감소하지 않거나 받아들일 수 없는 독성이 발생하는 경우 언제라도 이 약을 중단해야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 주성분 또는 모든 부형제에 대한 과민성

2) 임신(‘5. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여’ 항 참고)

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 혈전색전증 사례

베타지중해빈혈 환자를 대상으로 한 대조 임상시험에서 루스파터셉트로 치료를 받은 환자 중 3.6%(223명 중 8명)가 혈전색전증 사례(TEE)를 보고하였다. 보고된 혈전색전증 사례에는 심부정맥혈전증(DVT), 문맥혈전증, 폐색전증 및 허혈성 뇌졸중이 포함되었다(‘3. 약물이상반응’ 항 참고). 혈전색전증 사례를 나타낸 모든 환자는 비장이 절제된 상태였고 그 밖의 혈전색전증 사례 위험 인자가 적어도 한 가지 있었다(예: 혈소판증가증의 병력 또는 호르몬 대체 요법의 병용). 혈전색전증 사례의 발생은 혈색소 농도 상승과 상관관계가 없었다. 비장절제술을 받고 다른 혈전색전증 사례 위험인자를 가진 베타지중해빈혈 환자에서 루스파터셉트 치료의 잠재적인 유익성이 혈전색전증 사례의 잠재적 위험을 상회하는지 평가해야 한다.

위험이 더 높은 베타지중해빈혈 환자에게는 최신 임상치료지침에 따른 혈전 예방법을 고려해야 한다.

2) 혈압 증가

골수형성이상증후군 및 베타지중해빈혈을 대상으로 한 대조 임상시험에서 루스파터셉트로 치료를 받은 환자의 경우 베이스라인 대비 수축기 및 확장기 혈압이 평균 5mmHg 증가하였다('3. 약물이상반응' 항 참고). 매 루스파터셉트 투여에 앞서 혈압을 모니터링해야 한다. 고혈압이 지속되거나 기존 고혈압이 악화되는 경우 환자는 최신 임상치료지침에 따라 고혈압 치료를 받아야 한다.

3. 약물이상반응

안전성 프로파일 요약

골수형성이상증후군

이 약을 투여받은 환자에서 가장 자주 보고된 약물이상반응(환자 중 적어도 15%)은 피로, 설사, 무력증, 오심, 어지러움, 등허리 통증 및 두통이었다. 가장 흔하게 보고된 3등급 이상의 약물이상반응(환자 중 적어도 2%)에는 실신/전실신, 피로, 고혈압 및 무력증이 포함되었다. 가장 흔하게 보고된 중대한 약물이상반응(환자 중 적어도 2%)은 요로감염, 등허리 통증 및 실신이었다.

무력증, 피로, 어지러움 및 두통은 치료 중 첫 3개월 동안 더욱 자주 발생하였다.

이상반응으로 인한 치료 중단은 루스파터셉트로 치료를 받은 환자 중 2.0%에서 발생하였다. 루스파터셉트 치료군에서 치료 중단의 원인이 된 이상반응은 피로 및 두통이었다.

베타지중해빈혈

이 약을 투여받은 환자에서 가장 자주 보고된 약물이상반응(환자 중 적어도 15%)은 두통, 골 통증 및 관절통이었다. 가장 흔하게 보고된 3등급 이상의 약물이상반응은 고요산혈증이었다. 보고된 가장 중대한 이상반응에는 혈전색전증 사례인 심부정맥혈전증, 허혈성 뇌졸중, 문맥혈전증, 그리고 폐색전증이 포함되었다('2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참고).

골 통증, 관절통, 피로, 어지러움 및 두통은 치료 중 첫 3개월 동안 더욱 자주 발생하였다.

이상반응으로 인한 치료 중단은 루스파터셉트로 치료를 받은 환자 중 2.6%에서 발생하였다. 루스파터셉트 치료군에서 치료 중단의 원인이 된 이상반응은 관절통, 등허리 통증, 골 통증 및 두통이었다.

이상반응 일람표

골수형성이상증후군 및 베타지중해빈혈을 대상으로 한 2개의 핵심 임상시험에서 관찰 및 보고되었던 각각의 이상반응에 대한 가장 높은 빈도가 아래 표 1에 나타나 있다. 이러한 이상반응은 신체 기관계 대분류 및 대표 용어별로 아래에 기재되어 있다. 빈도는 다음과 같이 정의되어 있다: 매우 흔하게(1/10 이상), 흔하게(1/100 이상 1/10 미만), 흔하지 않게(1/1,000 이상 1/100 미만), 드물게(1/10,000 이상 1/1,000 미만) 및 매우 드물게(1/10,000 미만).

표 1. 골수형성이상증후군 및 베타지중해빈혈에 대해 이 약으로 치료를 받은 환자의 약물이상반응(ADR)

기관계 대분류	**대표 용어**	**골수형성이상증후군에 대한 빈도 (모든 등급)**	**베타지중해빈혈에 대한 빈도(모든 등급)**
감염 및 기생충 감염	기관지염	매우 흔하게	흔하게
	요로감염	매우 흔하게	흔하게
	상기도감염	흔하게	매우 흔하게
	인플루엔자	흔하게	흔하게
각종 면역계 장애	과민성*	흔하게	흔하게
대사 및 영양 장애	고요산혈증	흔하게	흔하게
각종 신경계 장애	어지러움	매우 흔하게	매우 흔하게
	두통	매우 흔하게	매우 흔하게
	실신 또는 실신 전 단계	흔하게	흔하게
귀 및 미로 장애	현훈 또는 체위성 현훈	흔하게	흔하게
각종 혈관 장애	고혈압~	흔하게	흔하게
	혈전색전증 사례§	흔하게	흔하게
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	호흡곤란	매우 흔하게	흔하게
각종 위장관 장애	설사	매우 흔하게	매우 흔하게

	오심	매우 흔하게	흔하게
근골격 및 결합 조직 장애	등허리 통증	매우 흔하게	매우 흔하게
	관절통	흔하게	매우 흔하게
	골 통증	흔하게	매우 흔하게
전신 장애 및 투여 부위 병태	피로	매우 흔하게	매우 흔하게
	무력증	매우 흔하게	흔하게
	주사 부위 반응#	흔하게	흔하게

* 과민성에는 눈썹 부종, 약물 과민성, 부은 얼굴, 안와주위 부종, 얼굴 부종, 혈관부종, 입술 부기, 약물 발진이 포함되어 있다.
~ 고혈압 반응에는 본태성 고혈압, 고혈압 및 고혈압위기가 포함되어 있다.
# 주사 부위 반응에는 주사 부위 홍반, 주사 부위 가려움증, 주사 부위 부기 및 주사 부위 발진이 포함되어 있다.

§ 혈전색전증 사례에는 심부정맥혈전증, 문맥혈전증, 허혈성 뇌졸중 및 폐색전증이 포함되어 있다.

특정 이상반응에 대한 설명

골 통증

골 통증은 루스파터셉트로 치료를 받은 베타지중해빈혈 환자 중 19.7%(위약은 8.3%) 및 루스파터셉트로 치료를 받은 골수형성이상증후군 환자 중 2.6%(위약은 3.9%)에서 보고되었다. 루스파터셉트로 치료를 받은 베타지중해빈혈 환자에서 골 통증은 4~6개월째(3.7%)와 비교하여 첫 3개월(16.6%) 동안 가장 흔하였다. 대부분의 사례(44례 중 41례)은 1~2등급이었으며 3례은 3등급이었다. 44례 중 1례는 중대했으며 1례는 치료 중단의 원인이 되었다.

관절통

관절통은 루스파터셉트로 치료를 받은 베타지중해빈혈 환자 중 19.3%(위약은 11.9%) 및 루스파터셉트로 치료를 받은 골수형성이상증후군 환자 중 5.2%(위약은 11.8%)에서 보고되었다. 루스파터셉트로 치료를 받은 베타지중해빈혈 환자 중 2명(0.9%)에서 관절통은 치료 중단의 원인이 되었다.

고혈압

루스파터셉트로 치료를 받은 환자의 경우 위약을 투여받은 환자에서는 관찰되지 않은 베이스라인 대비 수축기 및 확장기 혈압의 평균 5mmHg 증가를 나타냈다. 고혈압은 루스파터셉트로 치료를 받은 골수형성이상증후군 환자 중 8.5%(위약은

9.2%) 및 루스파터셉트로 치료를 받은 베타지중해빈혈 환자 중 8.1%(위약은 2.8%)에서 보고되었다. ('2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참고)

골수형성이상증후군 환자에서 3등급 사례는 루스파터셉트로 치료를 받은 환자 5명(3.3%) 및 위약을 투여받은 환자 3명(3.9%)에 대해 보고되었다. 고혈압으로 인해 중단한 환자는 없었다.

베타지중해빈혈 환자에서 3등급 사례는 루스파터셉트로 치료를 받은 환자 4명(1.8%)을 대상으로 보고되었다(위약은 0.0%). 고혈압으로 인해 중단한 환자는 없었다. ('2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참고)

과민성

과민성 유형의 반응(눈썹 부종, 약물 과민성, 부은 얼굴, 안와주위 부종, 얼굴 부종, 혈관부종, 입술 부기, 약물 발진 포함)은 루스파터셉트로 치료를 받은 골수형성이상증후군 환자 중 4.6%(위약은 2.6%) 및 베타지중해빈혈 환자 중 4.5%(위약은 1.8%)에서 보고되었다. 임상시험에서 모든 사례는 1등급 또는 2등급이었다. 루스파터셉트로 치료를 받은 베타지중해빈혈 환자 중 1명(0.4%)에서 과민성은 치료 중단의 원인이 되었다.

주사 부위 반응

주사 부위 반응(주사 부위 홍반, 주사 부위 가려움증, 주사 부위 부기 및 주사 부위 발진 포함)은 루스파터셉트를 투여받은 골수형성이상증후군 환자 중 3.9%(위약은 0.0%) 및 베타지중해빈혈 환자 중 2.2%(위약은 1.8%)에서 보고되었다. 임상시험에서 모든 사례는 1등급이었으며 중단의 원인이 된 것은 없었다.

혈전색전증 사례

혈전색전증 사례(심부정맥혈전증, 문맥혈전증, 허혈성 뇌졸중 및 폐색전증 포함)은 루스파터셉트를 투여받은 베타지중해빈혈 환자 중 3.6%에서 발생하였다(위약은 0.9%). 모든 사례는 비장 절제를 받았고 그 밖의 위험 인자가 적어도 한 가지 있었던 환자에서 보고되었다. 골수형성이상증후군 환자에서 루스파터셉트군과 위약군 가운데 혈전색전증 사례의 차이는 관찰되지 않았다. ('2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참고)

면역원성

골수형성이상증후군을 대상으로 한 임상시험에서 루스파터셉트로 치료를 받았고 항-루스파터셉트 항체 여부를 평가할 수 있었던 골수형성이상증후군 환자 260명의 분석을 통해 골수형성이상증후군 환자 23명(8.8%)이 치료 후 발생한 항-루스파터셉트 항체에 양성 반응을 보였던 것으로 나타났으며, 여기에는 루스파터셉트에 대한 중화 항체가 있었던 골수형성이상증후군 환자 9명(3.5%)이 포함되었다.

베타지중해빈혈을 대상으로 한 임상시험에서 루스파터셉트로 치료를 받았고 항-루스파터셉트 항체 여부를 평가할 수 있었던 베타지중해빈혈 환자 284명의 분석을 통해 베타지중해빈혈 환자 4명(1.4%)이 치료 후 발생한 항-루스파터셉트 항체에 양성 반응을 보였던 것으로 나타났으며, 여기에는 루스파터셉트에 대한 중화 항체가 있었던 베타지중해빈혈 환자 2명(0.7%)이 포함되었다.

루스파터셉트의 혈청 농도는 중화 항체가 있으면 감소하는 경향이 있었다. 항-루스파터셉트 항체가 있는 환자에서 보고된 중증 전신 과민성은 없었다. 과민성 유형 반응이나 주사 부위 반응과 항-루스파터셉트 항체 존재 간 연관성은 없었다.

4. 상호작용

이 약으로 실시된 공식적인 약물 상호작용 임상시험은 없다. 철 킬레이트 약제의 병용은 루스파터셉트의 약동학에 영향을 미치지 않았다.

5. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

가임 여성/여성에서의 피임법

가임 여성은 이 약으로 치료하는 동안, 그리고 마지막 투여 후 적어도 3개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다. 이 약으로 치료를 시작하기에 앞서 가임 여성에 대한 임신 검사를 수행해야 한다.

임신

여성이 임신하는 경우 이 약 치료를 시작하지 않아야 한다

임신부를 대상으로 이 약을 사용한 자료는 없다. 동물을 대상으로 한 시험에서 생식독성이 나타난 바 있다(‘13. 전문가를 위한 정보 4) 비임상 정보’ 항 참고). 이 약은 임신 중에는 금기이다. 환자가 임신하게 되는 경우 이 약 복용을 중단해야 한다.(‘1. 다음 환자에는 투여하지 말 것’ 항 참고)

모유 수유

루스파터셉트나 이의 대사체가 모유로 배설되는지 여부는 알려져 있지 않다.
루스파터셉트는 포유하는 랫드의 젖에서 발견되었다(‘13. 전문가를 위한 정보 4) 비임상 정보’ 항 참고). 신생아/영아에서 루스파터셉트의 알려지지 않은 부작용 때문에, 아이에 대한 모유 수유의 유익성 및 여성에 대한 치료의 유익성을 고려하여 이 약으로 치료하는 동안, 그리고 마지막 투여 후 3개월 동안 모유 수유를 중단할지 또는 이 약 치료를 중단할지 결정해야 한다.

<u>생식능력</u>

사람에서 루스파터셉트가 생식능력에 미치는 영향은 알려져 있지 않다. 동물에서의 소견을 근거로 루스파터셉트는 여성의 생식능력을 손상시킬 수 있는 것으로 본다.

6. 소아에 대한 투여

소아 환자에서 안전성 및 효과는 확립되지 않았다. 발육기 동물에서의 소견을 근거로 이 약은 소아 환자에게 사용하는 것은 권장되지 않는다.

7. 고령자에 대한 투여

이 약의 시작 용량 조절은 필요하지 않다.

베타지중해빈혈을 대상으로 한 이 약의 임상시험에는 65세 미만 환자와 다르게 반응하는지 여부를 평가할 만큼 충분한 수의 65세 이상의 환자가 포함되지 않았다.

MDS-RS 및 MDS/MPN-RS-T에서 빈혈을 치료하기 위한 이 약의 임상시험에 65세 이상의 환자 206명(79%) 및 75세 이상의 환자 93명(36%)이 포함되었다. 65세 이상 환자와 그 미만의 환자 사이에서 안전성 또는 효과의 차이는 보이지 않았다.

8. 간장애환자

총 빌리루빈(BIL)의 정상 상한치(ULN) 초과 및/또는 정상 상한치(ULN)의 3배 미만으로 증가한 알라닌 아미노전달효소(ALT) 또는 아스파르테이트 아미노전달효소(AST) 수치를 보이는 환자에서 시작 용량 조절은 필요하지 않다. 자료 부족으로 인해 ALT 또는 AST가 정상 상한치(ULN)의 3배 이상이거나 간 손상이 CTCAE 3등급 이상인 환자에 대해 구체적인 용량을 권장할 수 없다.

9. 신장애환자

경도에서 중등도 신장애 환자(추정 사구체 여과율[eGFR]이 90mL/min/1.73m^2 미만이고 30mL/min/1.73m^2 이상)에 대한 시작 용량 조절은 필요하지 않다. 임상자료 부족으로 인해 중증 신장애 환자(eGFR이 30mL/min/1.73m^2 미만)에 대해 구체적인 용량을 권장할 수 없다. 투여 시작 시점부터 신장애가 확인된 환자는 표준 치료 지침에 따라 신기능을 면밀히 모니터링해야 한다.

10. 과량투여시의 처치

루스파터셉트를 과량투여하면 목표치보다 높은 혈색소 수치까지 오를 수 있다. 과량투여된 경우에는 혈색소 수치가 11g/dL 이하로 내려올 때까지 루스파터셉트 투여를 연기해야 한다.

11. 적용상의 주의

투여 방법

피하 주사용

1. 조제 후, 이 약의 조제용액은 상완, 허벅지 또는 복부에 피하 주사해야 한다. 조제된 용액에서 환자에게 요구되는 총 투여 용량을 정확히 계산해야 하며, 단회 투여 약병(들)에서 주사기로 천천히 뽑아야 한다.

2. 주사 부위별 의약품의 최대 권고 용량은 1.2 mL이다. 1.2 mL 초과로 투여해야 하는 경우, 총 용량은 비슷한 용량 주사로 나누어 여러 부위에 투여되어야 한다.

3. 여러 번 주사가 필요한 경우, 매번 피하주사마다 새로운 주사기와 바늘이 사용되어야 한다. 환자 1인 초과 용량을 한 약병으로부터 조제해 투여할 수 없다.

4. 이 약 조제용액이 조제 후 냉장 보관된다면, 실온에 도달하게 하기 위해 주사 15-30분 전에 냉장고에서 꺼내야 한다. 그러면 좀 더 편하게 주사할 수

있다.

투여 전 의약품의 조제에 대한 방법은 다음과 같다.

이 약은 투여에 앞서 조심스럽게 조제해야 한다. 세게 흔들어서는 안된다.

해당 제품의 조제

이 약은 사용 직전에 조제하는 동결건조 분말로 공급된다. 이 약을 조제할 때 주사용수(WFI)만을 사용해야 한다.

정확한 투여 용량을 조제하기 위해 이 제품이 담긴 약병은 적절한 수만큼 사용해야 한다. 정확한 용량으로 조제하기 위해 적절한 눈금이 있는 주사기를 사용해야 한다.

조제를 위해 다음의 단계를 따라야 한다:

1. 약병에서 유색 뚜껑을 제거하고 알코올 천으로 윗면을 닦는다.
2. 레블로질25mg 액상주사용 분말

   동결건조 분말 쪽으로 흐름이 향하는 바늘과 함께 적절한 눈금이 있는 주사기로 약병에 주사용수 0.68mL를 가한 뒤 1분 동안 방치한다. 각각의 25mg 단회 투여 약병은 적어도 0.5mL의 루스파터셉트 50mg/mL를 전달할 것이다.

   레블로질75mg 액상주사용 분말

   동결건조 분말 쪽으로 흐름이 향하는 바늘과 함께 적절한 눈금이 있는 주사기로 약병에 주사용수 1.6mL를 가한 뒤 1분 동안 방치한다. 각각의 75mg 단회투여 약병은 적어도 1.5mL의 루스파터셉트 50mg/mL를 전달할 것이다.
3. 조제에 사용한 바늘과 주사기를 폐기한다. 이들을 피하주사용으로 사용하지 않는다.
4. 30초 동안 원형을 그리며 약병을 서서히 빙글빙글 돌린다. 빙글빙글 돌리는 것을 멈추고 30초 동안 똑바로 놓인 상태로 약병을 방치한다.
5. 용액 내 녹지 않은 분말이 있는지 약병을 확인한다. 녹지 않은 분말이 관찰되는 경우 그 분말이 완전히 녹을 때까지 4단계를 반복한다.
6. 약병을 뒤집고 30초 동안 뒤집힌 상태로 서서히 빙글빙글 돌린다. 똑바로 놓인 상태로 약병을 돌려놓고 30초 동안 방치한다.
7. 약병 측면에 붙어 있는 약물이 완전히 용해되도록 6단계를 7회 더 반복한다.
8. 투여에 앞서 조제한 용액을 육안으로 확인한다. 제대로 섞인 경우 레블로질 조제용액은 무색 내지 약간 노란색을 띨 수 있으며, 투명하거나 약간 유백색으로서 불용성 이물질은 보이지 않는다. 완전히 녹지 않았거나 이물질이 관찰되는 경우 사용하지 않는다.

9. 해당 조제용액을 즉시 사용하지 않는 경우 보관 조건에 대해서는 ’12. 보관 및 취급상의 주의사항’ 항을 참고한다.

사용하지 않은 모든 의약품이나 폐기물은 현지 요건에 따라 폐기해야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

냉장고(2° C~8° C)에 보관한다. 냉동하지 않는다. 차광하기 위해 원래의 상자에 보관한다.

조제 후

원래 용기에 보관하는 경우 해당 조제 의약품은 실온(25° C 이하)에서 최장 8시간, 2° C~8° C에서 최장 24시간 동안 화학적 및 물리적인 사용 안정성을 보였다.

미생물학적 관점에서 해당 의약품은 즉시 사용해야 한다. 즉시 사용하지 않는 경우 사용에 앞서 개봉 후 보관 시간 및 조건은 사용자의 책임이며 2° C~8° C에서 24시간을 넘지 않아야 한다.

해당 조제 용액을 냉동하지 않는다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

루스파터셉트는 적혈구 성숙 유도 물질로 특정 TGF- β 과 (superfamily)의 리간드에 선택적으로 결합하는 재조합 융합 단백질이다. 루스파터셉트는 특정 내인성 리간드 (예, GDF-11, activin B)에 결합하여 Smad2/3 신호를 저해하고, 골수에서 후기 적혈구 전구체 (적혈모구, normoblast)의 분화를 유도해 적혈구를 성숙시킨다. Smad2/3 신호는 비효율적인 적혈구생성을 특징으로 하는 골수형성이상증후군, 베타지중해빈혈 질환 모델 및 골수형성이상증후군 환자의 골수에서 비정상적으로 높다.

2) 약동학적 정보

흡수

건강한 지원자 및 환자에서 루스파터셉트는 피하 투여한 이후 천천히 흡수되며 모든 용량 수준에 걸쳐 보통 투여한 지 7일가량 후 혈청 내 Cmax가 관찰된다. 집단 약동학적(PK) 분석에 따르면 연구에 사용된 용량 범위 안에서 루스파터셉트의 혈행 내 흡수율은 선형적으로 증가하였다. 피하 주사 부위(상완, 허벅지 또는 복부)에 따라 흡수율은 유의하게 달라지지 않았다. 약물농도 곡선 하 면적(AUC)의 개인 간 변동성은 골수형성이상증후군 환자에서 38% 가량이었고 베타지중해빈혈 환자에서 36% 가량이었다.

분포

권장 용량에서 평균 겉보기 분포용적은 골수형성이상증후군 환자의 경우 9.68L였고 베타지중해빈혈 환자의 경우 7.08L였다. 이렇게 작은 분포용적을 통해 루스파터셉트는 세포외액에 주로 국한되어 분포하는 것을 나타냈으며, 이는 루스파터셉트의 분자량이 큰 것과 일맥상통한다.

생체 내 변환

루스파터셉트는 일반적인 단백질 분해 과정에 의해 아미노산으로 분해 대사 될 것으로 생각된다.

제거

루스파터셉트는 사구체 여과 크기 배제 한계치를 넘는 큰 분자량으로 인해 소변으로 배설되지는 않을 것으로 예상된다. 권장 용량으로 평균 겉보기 총 청소율은 골수형성이상증후군 환자의 경우 0.516L/day였고 베타지중해빈혈의 경우 0.437L/day였다. 혈청에서의 평균 반감기는 골수형성이상증후군 환자의 경우 13일가량이었고 베타지중해빈혈 환자의 경우 11일가량이었다.

선형성/비선형성

혈청 내 루스파터셉트의 Cmax 및 AUC 증가는 0.125mg/kg부터 1.75mg/kg까지 용량이 증가하는 것에 거의 비례한다. 루스파터셉트의 청소율은 용량 또는 시간과 무관하였다.

3주마다 투여하는 경우 루스파터셉트의 혈청 농도는 3회 투여한 후 항정상태에 이르며 축적비는 1.5가량이다.

혈색소 반응

해당 시험에 앞서 8주 이내에 4단위 미만의 적혈구 수혈을 받았던 환자에서 혈색소는 치료 개시한 지 7일 이내에 증가했으며 이러한 증가는 루스파터셉트의 Cmax에 이르는 시간과 상관관계가 있었다. 가장 큰 평균 혈색소 증가는 첫 번째 투여한 후에 관찰되었으며 후속 투여 후에 부가적인 더 소규모의 증가가 관찰되었다. 혈색소 농도는 마지막 투여(0.6mg/kg 내지 1.75mg/kg)에서 6주째 내지 8주째가량에 베이스라인 시 수치로 복귀하였다. 골수형성이상증후군 또는 베타지중해빈혈 환자에서 루스파터셉트에 대한 혈청 노출(AUC)이 증가하는 것은 더 큰 혈색소 증가와 연관되었다.

특수집단

고령자

루스파터셉트에 대한 집단 PK 분석에는 18세부터 95세까지의 범위에 이르는 연령의 환자가 포함되었으며 중앙값 나이는 골수형성이상증후군 환자의 경우 72세였고 베타지중해빈혈 환자의 경우 32세였다. 연령군(골수형성이상증후군 환자의 경우 65세 미만, 65-74세, 그리고 75세 이상으로 나눴으며, 베타지중해빈혈 환자의 경우 18- 23세, 24- 31세, 32- 41세, 그리고 42-66세로 나누었음.) 전반에서 임상적으로 유의한 AUC 또는 청소율의 차이는 발견되지 않았다.

간장애

루스파터셉트에 대한 집단 PK 분석에는 간기능장애에 대한 미국 국립암연구소(National Cancer Institute) 기준으로 정의한 정상 간기능(BIL, ALT, 및 AST가 ULN 이하임, N=207), 경증 간장애(BIL이 ULN의 1배 내지 1.5배를 넘고 ALT 또는 AST가 ULN을 넘음, N=160), 중등증 간장애(BIL이 ULN의 1.5배 내지 3배를 넘고 모든 ALT 또는 AST, N=138) 또는 중증 간장애(BIL이 ULN의 3배를 넘고 모든 ALT 또는 AST, N=40) 환자가 포함되었다. 간기능 범주, 간 효소 상승(ALT 또는 AST, ULN의 3배까지) 및 총 BIL 상승(4~246 μmol/L)이 루스파터셉트의 청소율에 미치는 영향은 관찰되지 않았다. 간기능군 전반에서 임상적으로 유의한 평균 항정상태 Cmax 및 AUC의 차이는 발견되지 않았다. 간 효소(ALT 또는 AST)가 ULN의 3배 이상인 환자에 대한 PK 자료는 불충분하다.

신장애

루스파터셉트에 대한 집단 PK 분석에는 정상 신기능(eGFR이 90mL/min/1.73m^2

이상임, N=315), 경도 신장애(eGFR이 60mL/min/1.73m^2 내지 89mL/min/1.73m^{2}임, N=171) 또는 중등도 신장애(eGFR이 30mL/min/1.73m^2 내지 59mL/min/1.73m^{2}임, N=59) 환자가 포함되었다. 신기능군 전반에서 임상적으로 유의한 평균 항정상태 Cmax 및 AUC의 차이는 발견되지 않았다. 중증 신장애(eGFR이 30mL/min/1.73m^2 미만임) 또는 말기 신질환 환자에 대한 PK 자료는 가용하지 않다.

그 밖의 내인성 인자

다음의 집단 특성은 루스파터셉트의 AUC 또는 청소율에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않는다: 성별 및 인종(아시아인 대 백인).

다음의 기저 질환 특성은 루스파터셉트의 청소율에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다: 혈청 적혈구형성인자 농도, 적혈구 수혈 부담, 골수형성이상증후군 환상 철적혈모구, 베타지중해빈혈 유전형(β0/β0 대 non-β0/β0) 및 비장 절제.

루스파터셉트의 분포용적 및 청소율은 체중이 증가함에 따라 증가하였기 때문에 체중에 따라 용량을 정해야 한다.

3) 임상시험 정보

골수형성이상증후군

루스파터셉트의 유효성 및 안전성은, IPSS-R기준에 따라 최저위험, 저위험, 중등도 위험의 고리철적혈모구(≥15%)가 있는 골수형성이상증후군으로 인한 빈혈 때문에 적혈구 수혈(8주당 2단위 이상)이 필요한 성인 환자를 대상으로 한 3상 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험 MEDALIST(ACE-536-MDS-001)를 통해 평가하였다. 대상 환자는 앞선 적혈구생성자극제(ESA) 치료에 불충분한 반응을 보였거나, 적혈구생성자극제에 부적합하거나(혈청 적혈구형성인자(EPO)가 200U/L를 넘으면 적혈구생성자극제(ESA) 치료에 반응할 가능성이 낮은 것으로 평가함), 적혈구생성자극제 치료에 불내성인 경우로 한정하였다. 5q 결손(del5q) 골수형성이상증후군 환자는 해당 임상시험에서 제외되었다.

치료군과 대조군 환자는 모두 24주 동안 치료를 받은 다음 임상적 유익성을 보이고 질환이 진행되지 않은 경우 치료를 계속하였다. 모든 환자가 적어도 48주간의 치료를 받았거나 치료를 중단한 시점에 눈가림 해제하였다.

환자 총 229명이 3주마다 루스파터셉트 1.0mg/kg(n=153) 또는 위약(n=76)을 피하주사로 투여받기 위해 무작위 배정되었다. 24주간 루스파터셉트 및 위약을 투여받은 환자는 각각 총 128명(83.7%) 및 68명(89.5%)이었으며, 이 중 78명(51%)이

루스파터셉트 치료를, 12명(15.8%)이 위약을 48주간 투여 완료하였다. 1.75mg/kg까지의 용량 적정이 허용되었다. 혈색소 농도에 따라 투여가 지연되거나 용량이 감량될 수 있었다. 모든 환자는 최선의 지지요법(BSC)을 동시에 받을 수 있었으며, 여기에는 적혈구 수혈, 철 킬레이트 약제, 항생제, 항바이러스제 및 항진균제 요법의 사용, 그리고 필요에 따른 영양 공급이 포함되었다. 해당 시험 참여자 229명의 중앙값 나이는 71세(범위: 26세, 95세)였다. 해당 시험 집단은 남성 63% 및 백인 69%였다. 이의 유효성 결과가 아래에 요약되어 있다.

표 2. ACE-536-MDS-001에서 골수형성이상증후군 환자의 유효성 결과

평가변수	**루스파터셉트 (N=153)**	**위약 (N=76)**
일차 평가변수		
• **8주 이상의 RBC-TI(제 1 주~제 24 주)** 반응자 수(반응률 %)	58(37.9)	10(13.2)
• 반응률에 대한 공통 위험도 차이(95% CI)	24.56(14.48, 34.64)	
교차비(95% CI)[a]	5.065(2.278, 11.259)	
p 값[a]	<0.0001	

RBC-TI: RBC Transfusion Independent(RBC 수혈 비의존), CI: confidence interval(신뢰 구간), LS: least squares (최소자승법)

a 평균 베이스라인 수혈 부담(8주당 6단위 이상 *대* 6단위 미만), 그리고 베이스라인 IPSS-R 점수(매우 낮거나 낮음 *대* 중간)에 대해 층화된 코크란-맨텔-핸젤(Cochran-Mantel-Haenszel) 검정.

표 3. MEDALIST에서 진단 및 베이스라인 시 수혈 부담별로 제1주~제24주 동안 8주 이상의 RBC-TI

	반응자/N		**% 반응(95% CI)**	
	레블로질	**위약**	**레블로질**	**위약**
WHO 2016 진단				
MDS-RS	46/135	8/65	34.1(26.1, 42.7)	12.3(5.5, 22.8)
MDSMPN-RS-T	9/14	2/9	64.3(35.1, 87.2)	22.2(2.8, 60.0)
기타[a]	3/4	0/2	75.0(19.4, 99.4)	0.0(0.0, 84.2)
베이스라인 시 RBC 수혈 부담				
8주당 2~3 단위[b]	37/46	8/20	80.4(66.1, 90.6)	40.0(19.1,63.9)
8주당 4~5 단위[c]	15/41	1/23	36.6(22.1, 53.1)	4.3(0.1, 21.9)
8주당 6단위 이상	6/66	1/33	9.1(3.4, 18.7)	3.0(0.1, 15.8)

a MDS-EB-1, MDS-EB-2, 그리고 MDS-U가 포함되어 있음.

b 3.5단위를 투여받았던 환자가 포함되어 있음.

c 5.5단위를 투여받았던 환자가 포함되어 있음.

베타지중해빈혈

루스파터셉트의 유효성 및 안전성은 해당 기간 동안 무수혈 기간이 35일을 초과하지 않으면서 적혈구 수혈(24주당 6~20 RBC 단위)이 필요한 베타지중해빈혈 관련 빈혈을 나타내는 성인 환자에서의 제3상 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림,

위약 대조 시험 BELIEVE(ACE-536-B-THAL-001)로 평가하였다.

루스파터셉트군 및 위약군 모두의 환자는 적어도 48주 동안, 그리고 최장 96주 동안 치료를 받았다. 눈가림 해제된 후 위약 환자는 루스파터셉트로 교차될 수 있었다.

성인 환자 총 336명이 3주마다 피하로 루스파터셉트 1.0mg/kg(n=224) 또는 위약(n=112)을 투여받기 위해 무작위 배정되었다. 1.25mg/kg까지의 용량 적정이 허용되었다. 혈색소 농도에 따라 투여가 지연될 수 있었거나 용량이 감량될 수 있었다. 모든 환자는 최선의 지지요법을 받을 수 있었으며, 여기에는 적혈구 수혈, 철 킬레이트 약제, 항생제, 항바이러스제 및 항진균제 요법의 사용, 그리고 필요에 따른 영양 공급이 포함되었다. 해당 시험에서는 혈색소 S/베타지중해빈혈 또는 알파(α)-지중해빈혈 환자나 주요 장기 손상(간질환, 심장질환, 폐질환, 신기능부전)이 있었던 환자를 제외하였다. 최근에 심부정맥혈전증(DVT) 또는 뇌졸중을 나타내거나 적혈구생성자극제(ESA), 면역억제제 또는 히드록시우레아 요법을 최근에 사용한 환자도 제외되었다. 중앙값 나이는 30세(범위: 18~66)였다. 해당 시험은 남성 42%, 백인 54.2%, 아시아인 34.8%, 그리고 흑인 또는 아프리카계 미국인 0.3%였던 환자로 이루어졌다. 인종을 "기타"로 보고한 환자의 백분율은 7.7%였으며, 환자 중 3%에 대한 인종은 수집되거나 보고되지 않았다.

표 4. ACE-536-B-THAL-001에서 베타지중해빈혈 환자의 유효성 결과

평가변수	**루스파터셉트 (N=224)**	**위약 (N=112)**
치료에 앞선 12주의 구간 대비 연속 12주 동안 감소가 적어도 2단위이며 RBC 수혈 부담이 베이스라인 시 대비 33% 이상 감소		
일차 평가변수 – **제 13주~제 24주**	48(21.4)	5(4.5)
비율 차이(95% CI)[a]	17.0(10.4, 23.6)	
p 값[b]	<0.0001	

CI: confidence interval(신뢰 구간).

a 비조건부 정확 검정에서 추정된 비율 차이(루스파터셉트+BSC-위약+BSC) 및 95% CI.

b 지리적 지역으로 층화된 코크란-맨텔-핸젤(Cochran-Mantel-Haenszel) 검정에서 나온 P값.

4) 비임상 정보

단회 및 반복투여독성

랫드에서 루스파터셉트 반복 투여에 따른 독성에는 다음 사항들이 포함되었다: 막증식성 사구체신염, 부신의 울혈, 괴사 및/또는 무기질침착, 간세포의 공포형성 및

괴사, 선위(glandular stomach)의 무기질침착, 그리고 관련 조직학 소견을 확인할 수 없는 심장 및 폐 중량의 감소. 랫드 및 토끼를 대상으로 한 여러 시험(어린 동물 독성시험 및 생식독성시험 포함) 중 뒷다리/뒷발이 부어오른 사례가 관찰되었는데, 해당 사례의 어린 랫트에서 이는 조직병리학적으로 새로운 뼈 형성, 섬유화, 그리고 염증과 관련되어 있었다. 원숭이 시험에서도 막증식성 사구체신염이 관찰되었다. 원숭이에서의 추가적으로 다음과 같은 독성이 관찰되었다: 맥락얼기(choroid plexus)의 혈관 변성 및 염증성 침윤물.

원숭이를 대상으로 한 최장 기간의 시험인 6개월간의 독성시험에서 무독성량(NOAEL)은 0.3mg/kg(임상용량인3주마다 1.75mg/kg의 0.3배)이었다. 랫드에서 NOAEL은 규명되지 않았으며 랫드 대상의 3개월간 시험에서 최소유해용량(LOAEL)은 1mg/kg(임상용량인 3주마다 1.75mg/kg의 0.9배)이었다.

<u>발암 및 돌연변이유발</u>

루스파터셉트에 대한 발암성시험과 돌연변이유발시험 모두 실시하지 않았다.

어린 동물 대상 확정적 독성시험의 최대 용량군(10mg/kg)으로 조사한 랫드 44마리 중 3마리에서 혈액암이 관찰되었다. 어린 동물에서 이러한 종양의 발생은 이례적이며 루스파터셉트 치료와의 관계를 배제할 수 없다. 종양이 관찰되었던 10mg/kg 용량에 있어 노출은 3주마다 1.75mg/kg인 임상적 용량에 있어 추정되는 노출의 4배가량인 노출 배수에 해당한다.

원숭이를 대상으로 한 6개월간의 시험을 비롯하여 루스파터셉트에 대해 실시한 그 밖의 비임상 안전성 시험 중 어느 종에서도 루스파터셉트에 기인하는 그 밖의 증식성 또는 종양 전 병변이 관찰된 바 없다.

<u>수태능</u>

랫드를 대상으로 한 수태능 시험에서 현재 권장되는 최대 사람 대상 용량보다 더 높은 용량으로 암컷에게 루스파터셉트를 투여했더니 황체, 착상 및 생존 가능한 배자의 평균 수가 줄어들었다. 동물에서의 노출이 해당 임상적 노출의 1.5배였던 경우 이러한 영향은 관찰되지 않았다. 암컷 랫드에서 수태능에 대한 영향은 14주간의 회복기 후에 원상복구 되었다.

현재 권장되는 최대 사람 대상 용량보다 더 높은 용량으로 수컷 랫드에게 루스파터셉트를 투여한 것이 수컷 생식기나 짝짓기하고 생존 가능한 배자를 낳는 능력에 유해한 영향을 미치지는 않았다. 수컷 랫드에서 시험한 최대 용량은 해당

임상적 노출의 7배가량인 노출을 가져왔다.

배・태자발생(EFD)

임신한 랫드 및 토끼를 대상으로 배・태아발생 독성시험(용량설정시험 및 확정적 시험)을 실시하였다. 이러한 결정적인 시험에서 기관형성기 동안 매주 30mg/kg 또는 40mg/kg까지의 용량을 2회 투여하였다. 루스파터셉트는 랫드에서 선택적인 발생학적 독성물질(어미는 영향을 받지 않고 태아는 영향을 받음)이었고 토끼에서 모체 및 태아에 대한 발생학적 독성물질(암컷 및 태아가 영향을 받음)이었다. 2가지 종 모두에서 배・태자에 대한 영향이 관찰되었으며 여기에는 살아 있는 태자의 수 및 태아자의 체중 감소, 재흡수, 착상 후 소실 및 골격 변이 증가, 그리고 토끼 태자의 갈비뼈 및 척추뼈 기형이 포함되었다. 2가지 종 모두에 있어 루스파터셉트의 영향은 시험한 최저 용량인 5mg/kg으로 배・태자발생시험에서 관찰되었으며, 이는 추정된 임상적 노출보다 각각 2.7배 및 5.5배가량 더 큰 랫드 및 토끼에서 추정된 노출에 해당한다.

출생전・후 발생

용량 수준이 임신 제6일부터 출생 후 제20일까지 2주마다 1회 투여한 3mg/kg, 10mg/kg 또는 30mg/kg인 출생전・후 발생시험에서 모든 용량의 유해 소견은 출생 시, 수유 내내, 그리고 이유한 후(출생 후 제28일) 2가지 성별 모두에서 더 낮은 F1 새끼 체중, F1 암컷에서 초기 짝짓기 전 기간(제1주 및 제2주) 동안 더 낮은 체중(투여당 30mg/kg으로만 유해함)과 짝짓기 전, 짝짓기 및 짝짓기 후 기간 동안 F1 수컷에서 더 낮은 체중, 그리고 F1 새끼에서의 현미경적 신장 소견으로 이루어졌다. 이 밖에도 유해하지 않은 소견에는 투여당 10mg/kg 및 30mg/kg으로 지연된 수컷의 성적 성숙이 포함되었다. F1 세대에서의 성장 지연 및 유해한 신장 소견으로 인해 F1의 일반독성 및 발생독성에 대한 NOAEL을 결정할 수 없었다. 하지만 각각의 성별에서 어느 용량 수준으로도 행동 지표, 수태능 또는 생식 파라미터에 미치는 영향이 없었기 때문에 F1 동물에서 행동 평가, 수태능 및 생식 기능에 대한 NOAEL은 투여당 30mg/kg인 것으로 여겨졌다. 루스파터셉트는 임신한 랫드 및 토끼의 태반을 통해 전달되며 포유하는 랫드의 젖으로 배설된다.

발육기 독성

발육기 랫드를 대상으로 한 시험에서 0mg/kg, 1mg/kg, 3mg/kg 또는 10mg/kg으로 출생 후 제7일부터 출생 후 제91일까지 루스파터셉트를 투여하였다. 성체 랫드를 대상으로 한 반복투여독성시험에서 관찰된 소견 중 다수가 발육기 랫드에서

반복되었다. 이러한 소견에는 신장에서의 사구체신염, 부신의 출혈 또는 울혈, 괴사 및 무기질침착, 위에서의 점막 무기질침착, 더 낮은 심장 중량, 그리고 부어오른 뒷다리 또는 뒷발이 포함되었다. 발육기 랫드에게 특유한 루스파터셉트 관련 소견에는 신장 속수질의 세뇨관 위축 또는 형성저하증, 수컷에서 평균 나이 18인 성적 성숙의 지연, 생식 수행에 미치는 영향(더 낮은 짝짓기 지표), 그리고 수컷 및 암컷 랫드 모두에서 골밀도의 유해하지 않은 감소가 포함되었다. 생식능에 미치는 영향은 3개월간 회복기를 넘은 후에 관찰되었으며 이를 통해 영구적인 영향이 시사되었다. 세뇨관 위축 또는 형성저하증의 가역성은 조사하지 않았지만, 이러한 영향도 비가역적인 것으로 여겨진다. 신장 및 생식계통에 미치는 유해한 영향은 임상적으로 유의한 노출 수준 및 시험한 최저 용량으로 관찰되었기 때문에 NOAEL이 확립되지 않았다. 또한 최대 용량군(10mg/kg)으로 조사한 랫드 44마리 중 3마리에서 혈액암이 관찰되었다. 이들 소견 모두 소아 환자에서 잠재적으로 위험한 것으로 여겨진다.

○ 저장방법 및 사용기간

사용(유효)기간 : 제조일로부터 36개월 저장방법 : 밀봉용기, 냉장보관(2-8℃)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사) 6년**

*****「약사법」제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제1호가목(신약)

○ **(위해성 관리계획)**

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2(위해성 관리 계획의 작성)

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

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2021.04.28.	2021.04.30.	2021.04.30.	-	2021.05.02.	-
보완요청 일자	2021.10.06. 2022.04.19.	2021.10.05. 2022.04.18.	2021.09.27. 2022.03.02.	-	2021.06.18.	-
보완접수 일자	보완연장-1 ('21.12.06. → '22.02.07.) 보완연장-2 ('22.02.07. → '22.04.06.) (1차)2022.04.06.	2022.04.06. 2022.04.29.	보완연장-1 ('21.11.26. → '22.01.26.) 보완연장-2 ('22.01.26. → '22.02.28.) (1차)2022.02.25. (2차)2022.03.14.	-	2022.04.07.	-
최종처리 일자	2022.05.09.	2022.05.03.	2022.03.15.	-	2022.04.19.	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물의약품의 품목허가·심사 규정(식약처고시) [별표1]에 따른 구분, 희귀 신약

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																			
	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)														
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X*	○	X	X	○	○	○	X	○	X	○	X**	○	x***
면제사유	* 단회투여 독성시험은 반복투여 독성시험자료로 갈음 ** 희귀의약품으로 지정되어 가교자료면제대상임 *** 신청 질환에 대한 최초 허가제품으로 해당없음																																			

○ 제출자료 목록

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

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조결정에 관한 자료
2) 물리화학적 성질에 관한 자료
3) 제조방법에 관한 자료
4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
6) 시험성적에 관한 자료
7) 표준품 및 시약·시액에 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 시험방법이 기재된 자료
4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
5) 시험성적에 관한 자료
6) 표준품 및 시약·시액에 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

나. 반복투여독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
2) 의존성
3) 항원성 및 면역독성
4) 작용기전독성
5) 대사물
6) 불순물
7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
2) 흡수
3) 분포
4) 대사
5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서
2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
3) 약동학(PK) 시험보고서
4) 약력학(PD) 시험 보고서
5) 유효성과 안전성 시험 보고서
6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
7) 증례기록서와 개별 환자 목록

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

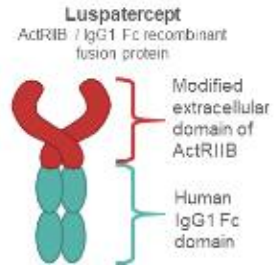
- 레블로질®(루스파터셉트)은 후기 적혈구 형성의 내인성 억제제(즉, 성장 분화 인자 11; Growth Differentiation Factor 11, GDF11)에 작용하여 성숙 적혈구가 순환계로 방출되는 것을 증가시켜 빈혈을 치료하는 유전자재조합의약품으로 희귀의약품으로 지정(날짜) 된 뒤 품목허가를 신청하였음.
- 비임상 약리시험 자료 중 *in vitro* 시험에서는 TGF-b 수퍼패밀리 리간드와의 친화력을 확인했으며 *in vivo* 시험에서는 베타지중해 빈혈 모델 및 MDS 모델에서의 빈혈개선 효과를 확인함. 설치류 및 비설치류 동물을 이용한 반복투여 독성시험에서 전반적으로 안전한 프로파일링은 보였으나 생식독성시험 및 발육기 시험에서 시험물질의 영향이 있었고, 이에 따라 임신 시 투여 금기를 허가사항에 반영했고, 투여대상도 성인으로 제한함.
- MDS에 대한 확증 임상시험인 MEDALIST 시험(3상 무작위 배정, 이중 눈가림)에서는 적혈구 수혈이 필요하고 적혈구 생성 자극제(ESA)에 불응성 또는 불내성이었거나 투여받기에 부적합했던 고리철적혈모구를 동반하는 초저위험~중간위험 MDS (IPSS-R) 시험대상자에서 위약을 투여 받은 군과 비교하여 루스파터셉트를 투여 받은 군에서는 1차 평가 변수인 적혈구 수혈 비의존성(RBC-TI > 8주, 즉 8주 이상 RBC 수혈 받지 않아도 되는 환자비율)이 위약대비 유의하게 높았음 (제1~24주 동안 37.9% 대 13.2%; p < 0.0001). 주요2차 평가변수 24주 및 48주에서 12주 이상 RBC-TI를 보인 비율을 측정하였으며 모두 위약대비 통계적 유의성이 있는 개선을 나타냄. 다른 유효성 평가변수도 효과를 입증하는 결과를 보임.
- 베타지중해빈혈에 대한 확증 임상시험인 BELIEVE 시험(3상 무작위배정, 이중눈가림)에서도 13~24주간 정기적인 적혈구 수혈부담이 33% 이상 감소한 환자의 비율(1차 평가변수)은 루스파터셉트 투여군이 21.4%, 위약군이 4.5%로 나타났고(P<0.0001), 38주의 전체 치료기간 중 12주 동안 적혈구 수혈부담이 33% 이상 감소한 환자의 비율은 루스파터셉트군이 70.5%, 위약군이 29.5% (P<0.0001)로 장기적 유효성도 입증함.
- 안전성 관련, 두 시험 모두에서 대부분(90%이상)의 시험참여자 TEAE 1건 이상 경험했으며, 대다수는 경증 내지 중등증이었고 전반적으로 보고되는 중대한 이상 사례는 이 질환의 모집단에서 예상되는 것이었음.

[약어 및 정의]

- REBLOZYL® 상품명(레블로질) = Luspatercept = ACE-536 = 변형 액티빈 (activin) 수용체 타입 IIB-IgG1Fc 융합 단백질
- ESA erythropoiesis-stimulating agent 적혈구 생성 자극제(EPO제제 등)
- HI-E hematologic improvement - erythroid 혈액학적 개선-적혈구 반응
- mHI-E modified hematologic improvement - erythroid 개정된 혈액학적 개선 -적혈구 반응
- IPSS International Prognostic Scoring System 국제예후점수시스템
- IPSS-R International Prognostic Scoring System-Revised 국제예후점수시스템 개정본
- MDS-RS: Myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts, 고리철적혈모구 동반 골수형성이상증후군
- MPN-RS-T myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis 고리철적혈모구와 혈소판증가증을 동반한 골수증식성신생물
- BSC Best supportive care 최적 보조 치료

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

	루스파터셉트는 선택적 TGF-β 계열 (superfamily) 리간드에 결합하는 재조합 융합 단백질이다. 특정 내인성 리간드 (예를 들어, GDF-11, 액티빈 B) 결합하여, 루스파터셉트는 Smad2/3 신호전달을 억제하고, 골수에서 말기 적혈구 전구체 (적혈모구; normoblast)의 분화를 통한 적혈구 성숙일으킴

1.2. 기원 및 개발경위

- Smad2/3 신호전달은 무효 조혈을 특징으로 하는 질병 모델, 다시 말해 골수형성이상 증후군 (MDS) 및 β-지중해빈혈, 그리고 MDS 환자의 골수에서 비정상적으로 높음. MDS 및 β-지중해빈혈의 마우스 모델에서, 루스파터셉트는 Smad2/3 신호전달을 감소시키고, 적혈구 과다형성을 줄이며, 적혈구 성숙을 향상시키고, 헤모글로빈을 늘리며 적혈구 수를 증가시킴. β-지중해빈혈의 마우스 모델에서, 루스파터셉트는 증가된 RBC 수명과 감소된 비정상 적혈구 형태 및 용혈을 낮춤으로써 적혈구의 기능도 개선효과도 보였음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

① 골수형성이상증후군(MDS)

(개요, 증상)

골수형성이상증후군은 골수의 세포충실도는 높으면서 말초혈액의 혈구감소증을 보이고 혈액세포의 형성이상(dysplasia)을 특징으로 하는 조혈계 질환임. 초기에는 빈혈이 주요증상을 일으켜 피로감 호흡곤란, 창백함 등이 나타나며 골수기능 부전으로 사망하게 됨.

(진단)

골수형성이상증후군의 형태학적 분류는 주로 모세포의 비율을 기준으로 예후를 나누며 지금까지 널리 사용되는 것은 IPSS(International prognostic scoring system)이며, 생존기간과 백혈구 발생율을 예측할 수 있으며 강력하고 독립적인 예후인자 세가지(골수모구 비율, 세포유전학검사결과, 혈구감소증의 수)로 점수를 매김.

(치료제 허가 현황)

신청 적응증의 경우 IPSS 기준으로 초저위험군, 저위험군, 중등도이므로 기 허가제품인 Intermediate-2와 High-risk MDS 환자를 대상으로 하는 치료제(타코젠주)와는 치료 범위(중등도 차이)가 달라 현재 치료법이 없는 질환 영역에 대한 최초 치료제로 개발됨.

② 베타 지중해 빈혈(b-thalassemia)

(개요)

혈색소(헤모글로빈)는 두 개의 글로빈 사슬의 결합으로 이루어지는데 탈라세미아 증후군은 글로빈 사슬의 결핍으로 인한 두 종류 글로빈 사슬의 양적 불균형에 의해 발생하는 질환을 총칭하며 주로 상염색체 열성으로 유전되는 유전질환임. 탈라세미아는 그리스어 “바다”에서 유래된 단어로 초기 환자들이 지중해 연안에서 많이 발견된 데에서 기인함. 이 질환은 현재 전 세계적으로 분포하며 하며 국내 탈라세미아 증후군의 유병율은 0.1% 이하로 추정(희귀의약품 센터 자료). 탈라세미아 증후군은 혈색소를 구성하는 사슬 중 양이 적어진 글로빈 사슬이름으로 분류하는데 즉, 베타 탈라세미아(b-thalassemia)와 알파 탈라세미아(a-thalassemia)로 분류할 수 있음.

(증상)

베타 탈라세미아는 심한 베타 탈라세미아 메이저(중증 베타 탈라세미아)부터 증상이 없는 보인자까지 다양한 임상 소견을 보임. 베타 탈라세미아 메이저의 경우 빈혈은 생후 수개월부터 나타나며 혈색소 수치가 2-3g/dL(정상성인은 보통 12~16g/dL)로 내우 낮아져 정기적 수혈이 필요함. 수혈을 받지 않으면 성장지연, 간비종대를 보이며 골형성 이상이 나타나는데 두개골의 변화에 의한 탈라세미아 얼굴, 골절이 동반되며 흔한 합병증으로 담석과 다리의 궤양이 있음. 수혈에 의한 철분의 조직내 침착에 의해 철분 제거치료를 하지 않는 경우 10~20대 울혈성 심부전으로 사망할 수 있음. 베타 탈라세미아 마이너는 대부분 증상이 없고 약한 빈혈을 보일수 있으며 비종대(비장이 커짐)는 드물게 나타냄. 베타 탈라세미아 intermedia는 메이저와 마이너의 중간 형태로 발병 연령은 메이저보다 늦고 수혈 없이 혈색소 6g/dL 이상을 유지한다. 대개 비종대를 동반하며 장에서 철분흡수 증가로 나이가 들수록 철분의 조직침착 증상이 나타나기도 함.

(원인)

혈색소는 2개의 알파 글로빈 사슬과 2개의 베타 글로빈 사슬로 구성되며 베타 탈라세미아는 베타 글로빈이 알파글로빈에 비해 양적으로 부족하여 발생되며, 잉여의 알파 글로빈은 극히 불안정하여 적혈구의 전구세포 내에 침전되어 봉입체 등을 형성함. 이러한 알파 글로빈의 침전물은 적혈구의 성숙을 방해하여 골수 내에서 적혈구 전구세포들을 파괴하며 적혈구 생성이 억제됨(빈혈유발). 유전학적으로 베타 탈라세미아의 원인은 베타 글로빈 유전자의 이상에 의해 발생하며 점돌연변이 이고 일부는 결실이 원인임. 점돌연변이는 200종이 알려져 있고 베타글로빈 유전자의 전체에 걸쳐 분포하고 있음.

(진단)

혈액검사상 빈혈소견과 함께 형태적으로 심한 작은 원모양의 저색소성 적혈구, 심한 적혈구변형부동증, 표적세포, 호염구 반점이 나타나다. 또한 용혈과 철분과다를 보이며 때로 당뇨 갑상선등 내분비계 이상 검사 결과를 보일 수 있음. 골수검사 소견은 심한 적혈구 증식과 때로 철분의 침착을 보이며 유전학적 원인은 DNA 분석을 통한 분자유전학검사(글로빈 유전자의 돌연변이 또는 결실)로 확인 가능함.

(치료제 허가 현황)

- 국내 허가사항 기준으로 보았을 때, 중증 지중해빈혈증(thalassaemia major) 환자의 만성 철분 축적을 치료하기 위해 사용되는 화이자 ‘데페록사민메실레이트주’가 국내에 허가되어 있음.
  데페록사민은 철과 알루미늄에 결합하는 물질로서, 많은 적혈구 수혈을 받아야 하는 만성 빈혈 환자의 체내 철분 과잉 독성을 치료하는 의약품임. 즉, 데페록사민은 중증 지중해빈혈증의 치료제가 아닌, 수혈의 부작용을 치료 및 예방하기 위한 보조요법제임.
- 헤모글로빈 유전자 결함으로 인한 베타 지중해성 빈혈은 정기적으로 적혈구 수혈을 받는 것이 1차 치료이며 이에 대해 철분 축적을 막기 위한 고식적 요법으로 데페록사민이 허가되어 있으나, 적혈구 성숙을 통해 수혈 횟수를 낮추는 근치적 치료 약물은 없음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 비장절제술을 받은 베타 지중해 빈혈증 환자군에서 혈전 색전증 발생

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정(2021.4.1.)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 루스파터셉트
- 일반명 : 루스파터셉트

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(성상(탁도/색도), 불순물, 미생물한도) *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 시트르산수화물, 시트르산삼나트륨이수화물, 폴리소르베이트80, 백당, 염산(pH 조절제), 수산화나트륨(pH 조절제)

2.2.2. 완제의약품 시험항목2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

최종원액 <해당 없음> □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시) *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 ■함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 □실용량 ■제제균일성) ■기타(성상(탁도/색도), 재구성시간, 삼투압, 순도, 용기완전성) *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함.

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기한 : ≤ -65 ℃, 제조일로부터 60개월

시험종류	시험조건	용기형태 /재질	결과
장기보존시험	≤ -65℃, 60개월	용기/고밀도폴리에틸렌 (PETG) 병	기준에 적합함
가속시험	-20℃, 6개월 5±3℃, 6개월 25±2℃/60±5%RH, 6개월 40±2℃/75±5%RH, 6개월		

3.2. 완제의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기한 : 냉장 보관(2-8 ℃), 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태 /재질	결과
장기보존시험	5±3℃, 36개월(상업용)	투명바이알/유리	기준에 적합함
중간보존시험	-20±5℃, 3개월(상업용)		
가속시험	25±2℃/60±5%RH, 6개월(상업용) 30±2℃/75±5%RH, 6개월(상업용)		
가혹시험	40±2℃/75±5%RH, 6개월(상업용)		
광안정성	Q1B 조건(상업용)		
사용 중 안정성시험	재구성 후 안정성(상업용)		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 원료의약품 : ≤ -65 ℃, 제조일로부터 60개월
- 완제의약품 : 냉장 보관(2-8 ℃), 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조제3호 및 제출된 장기안정성 자료 등에 따라, 신청한 사용기간은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과

시험종류		종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
반복투여 독성시험		Rat/SD	SC	1회/2주, 1 개월 (2개월 회복)	0, 6, 20, 60 mg/kg	Yes	- ≥ 20 mg/kg을 투여받은 랫트의 흉선에서 미미한 국소 또는 다병소성 울혈 발생률이 증가, 회복 기간 종료 시 수컷에서 지속 - 막증식성 사구체신염(모든 용량수준) -부신내 울혈(암컷 : 모든 용량수준, 수컷 : 60 mg/kg) -간응고 괴사(모든 용량수준) -칼륨 및 무기 인 증가가 60 mg/kg의 암컷에서 관찰
		Rat/SD	SC	1회/2주, 13 주 (10주 회복)	0, 1, 3, 15 mg/kg	Yes	- ≥ 1 mg/kg Q2W에서 막증식성 사구체신염 - 사구체 부위에서 면역성분 침착과 일치하는 조직학적 특징 NOAEL을 결정할 수 없었음
		Monkey /Cynomolgus	IV, SC	1회/2주, 4 주, (10 주 회복)	SC: 0, 0.4, 2, 10, 30 mg/kg IV: 10 mg/kg	Yes	-2mg/kg에서 RBC, HGB, HCT용량 의존적으로 증가, 회복기간에 회복됨 - BUN(30mg/kg, SC), 크레아틴(30mg/kg, SC, 10mg/kg IV)r경미한 증가, 조직학적 변화와는 관계가 없음. 회복기간에 회복됨 - 60 mg/kg의 암컷에서 칼륨 및 무기 인 증가 **-NOAEL: 30 mg/kg(SC), 10 mg/kg(IV)**
		Monkey /Cynomolgus	SC	1회/2주, 4 주, 13 주, (10 주 회복)	0, 1, 6, 30 mg/kg	Yes	- ≥ 1 mg/kg에서 흉선 퇴화의 발생률 증가 - 막증식성 사구체 신염(≥ 1 mg/kg Q2W) - 세뇨관 및 간질에 대한 영향(간질성 또는 세뇨관 출혈, 간질성 섬유증, 세뇨관 변성/위축을 포함하나 이에 국한되지 않음) 또한 관찰(30mg/kg Q2W) **-NOAEL: 1 mg/kg**
		Monkey /Cynomolgus	SC	1회/2주, 6개월, (3개월 회복)	0, 0.3, 1, 6 mg/kg	No	- 막증식성 사구체 신염(≥ 1 mg/kg Q2W) - 소변 알부민:크레아티닌 비율 증가 - 사구체 부위에서 면역성분 침착과 일치하는 조직학적 특징 **-NOAEL: 0.3 mg/kg**
유전독성 시험		- 해당사항 없음 (ICH S6)					
생식·발생독성시험	Seg I	Rat/SD	SC	Males: 교배 전 28일 (4 doses) Females: 교배 전 1, 15 일, GDs 3	0, 1, 3, 15 mg/kg	Yes	-15 mg/kg 용량은 황체, 착상, 생존 배아의 평균 수에서 유의한 감소 **-NOAEL: 15 mg/kg(Male), 3mg/kg(Female)**
		Rat/CD(Crl:CD[SD])	SC	1, 15, 29 일 Group 1,2: 2 차 투여 후	0, 15 mg/kg	Yes	- 15 mg/kg에서 루스파터셉트로 치료 받은 암컷을 대상으로 한 생식력 파라미터에 대한 유해영향은 14 주

시험종류		종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
				Group 3, 4: 3차 투여 후 14주 회복 기간 후에 교배			회복 기간 이후 완전한 회복을 입증했다. **-NOAEL: 15 mg/kg**
	Seg Ⅱ	Rat/SD	SC	GD 3, 10	0, 5, 15, 30 mg/kg	Yes	- 15 및 30 mg/kg에서 태자 체중 감소를 포함한 발생 독성을 초래 - 15 mg/kg: 골격 변이 증가 - 30 mg/kg: 배태자 사망 증가 - 기형은 발생하지 않음 **-NOAEL: 5 mg/kg(DG 10)**
	Seg Ⅱ	Rabbit/NZW	SC	GD 4, 11	0, 5, 20, 40 mg/kg	Yes	- 20 및 40 mg/kg: 모체 및 발생 독성(대변 부족, 부은 눈꺼풀 및/또는 적목 현상, 태자 체중 감소)을 생성 - 40 mg/kg: 얇은 신체 상태, 눈물, 결막 붉어짐, 주사 부위 박리, 안검하수증, 붉은 소변, 비뇨 생식기, 구강 주변 및 얼굴 부위의 부종, 착상 후 손실률 증가 **-NOAEL: 5 mg/kg**
	Seg Ⅲ	Rat/SD	SC	DG 6-PND 20	0, 3, 10, 30 mg/kg	Yes	- 유해한 신장 소견(미미한 세포막증식성 사구체신염 및/또는 미미한 내지 경미한 세뇨관 위축/형성저하와 출혈과 연관된 미미한 내지 경미한 혈관 확장증)이 F1 세대의 모든 용량 수준에서 관찰 **-NOAEL: 30 mg/kg**
성장기 독성		Rat/SD	SC	(Subset1) PNG 7-56 (Subset2) PNG 21-70	0, 1, 6, 15 mg/kg	Yes	- 6 및 15mg/kg: 부신과 신장에서 유해한 현미경 소견(신장 내부 수질의 세관) - 15mg/kg: 위축/형성저하증 소견 **-NOAEL: 1 mg/kg**
		Rat/SD	SC	PNG 7-91	0, 1, 3, 10 mg/kg	Yes	-≥1 mg/kg에서 뒷다리의 사용 장애/발 부종 -신장에서, ≥ 3 mg/kg에서 내수질의 세뇨관 위축/형성 부전, 10 mg/kg에서 확장된 세뇨관(모든 용량 수준에서 신장 중량 감소 및 팽창된 골반 육안 소견과 상관관계가 있음), ≥ 1 mg/kg에서 세포막증식성 사구체신염, ≥3 mg/kg에서 만성 진행성 신장병증의 중증도/발생률 증가 **-NOAEL:** **- F_0 수컷 및 암컷 전신 독성: <1 mg/kg** **- F_0 생식 독성: 수컷의 경우 1 mg/kg, 암컷의 경우 <1 mg/kg** **- F_0 발생 및 신경 행동 독성: 수컷의**

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
						경우 3 mg/kg, 암컷의 경우 10 mg/kg **- F_0 면역 능력:10 mg/kg** **- F_1 배아 독성:10 mg/kg**
발암성시험	- 해당사항 없음 (ICH S6)					
기타독성 (신장 독성 연구)	Rat/SD	SC	13 주 모델(2): 5/6 신장절제술, 요관 결찰술	0.5, 5, 1 0 mg/kg	No	- 5/6 신장 절제술을 받은 동물에 루스파터셉트 또는 RAP-536(1회/2주)의 피하 투여는 사구체 및 세뇨관 간질 병변의 현저한 악화, 증가된 pSmad2 및 aSMA 면역 염색 및 증가된 소변 알부민, TIM-1 및/또는 오스테오폰틴 수치를 유발 - 요관 폐색을 동반한 신장의 조직 형태학적 변화는 폐쇄성 신병증의 특징이었으며, 대조군과 투여군 사이에 폐쇄성 신병증의 중증도에는 현저한 차이가 없었음

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

1. 동물실험 종의 적절성

비임상 안전프로그램은 설치류 및 비설치류에 대한 반복 투여 독성, 배/태자 발생독성 및 특수 독성 연구로 구성되었음. 랫트와 사이노몰구스 원숭이는 원래 연구 제품에 대한 생물학적 반응성과 독성평가에서 널리 사용된 경험이 있는 종으로 반복투여독성연구를 위한 관련 설치류 및 비 설치류 종으로 선택되었으며 대부분 GLP에서 수행됨.

2. 독성시험 결과

- 반복투여독성

・랫트 독성시험 : 용량 의존적인 전신 노출의 증가가 암수 모두 관찰되었음; 이상소견, 조직병리학적 소견은 관찰되지 않았다; 혈중 약물 축적 관찰; NOAEL: 1.0 mg/kg

・원숭이 독성시험 : 임상 및 조직병리학 검사에서도 시험물질 관련 소견은 관찰되지 않았다. 최종 체중, 장기 무게 및 투여에 의한 어떠한 증상도 관찰된 바 없었다; 혈중 약물 축적 관찰; NOAEL: 0.3 mg/kg

- 생식독성

・수태능 및 초기배 발생 독성 연구에서 랫트 수컷에서는 모든 용량에서 이상소견이 없었다. 암컷 15 mg/kg에서 황체, 착상, 및 생존 가능 배아 수의 감소를 보였으나 회복 기간 후 완전한 회복을 보였으므로 랫트에서의 NOAEL은 15 mg/kg임.

・랫트와 토끼를 대상으로 한 배/태자 발달 독성 연구에서, 시험물질 관련 소견은 관찰되지 않았음. 랫트와 토끼 모두에서 NOAEL은 5.0 mg/kg임.

・랫트를 대상으로 출생전후 발달 독성연구에서, 미미한 사구체신염이 F1세대의 모든 용량수준에서 관찰되었음. 랫트에서 NOAEL은 30 mg/kg임.

- 기타독성

・신장 독성 연구에서 5/6 신장절제술 랫트 모델에 루스파터셉트 투여는 사구체 및 세뇨관 간질 병변의 현저한 악화, 증가된 pSmad2 및 aSMA 면역 염색 및 증가된 소변 알부민, TIM-1 및/또는 오스테오폰틴 수치를 유발함

• 독성학 프로그램은 랫트 대상 3 개월 그리고 원숭이 대상 6 개월에 이르는 반복-투여 독성시험, 랫

트 및 토끼 대상 생식 및 발달 독성시험, 랫트 대상 유년기 독성시험, 그리고 랫트 대상 탐사 신장 독성시험으로 구성됨.

- 반복투여 독성시험으로 랫트(60 mg/kg까지 1개월, 15 gm/kg까지 13주간 투여)와 원숭이(30 mg/kg까지 13주, 6 gm/kg까지 6개월간 투여)에서 관찰한 결과, 전반적으로 안전한 프로파일을 보였으나 사구체신염이 관찰되는 경향을 보임.
- 반복투여 독성시험에서 모든 용량 수준에서 적혈구 파라미터 (RBC, HGB, 및 HCT)의 용량-의존적 증가가 관찰되었다. 성숙한 동물을 대상으로 한 비임상 독성시험 또는 인간을 대상으로 한 임상시험에서 루스파터셉트에 의한 효과는 유의할 만하였다고 판단되었음.
- 반복투여 독성시험(사이노몰거스 원숭이 임상시험) 심장의 무게가 감소하는 경향을 보였으나, 심전도 및 조직소견 등에서는 이상을 보이지 않았으며, 임상 1/2상에서 심장에 대한 이상징후가 관찰되지 않았으므로 심전도 검사를 수행하면서 임상시험 수행은 가능하다고 판단됨.
- 루스파터셉트는 랫트를 이용한 생식 독성 시험에서 모체의 황체수를 감소시켜 태아수가 감소하는 경향을 보였으며, 임신한 랫트에서는 생존배아의 수가 감소하였음 모체 건강 및 태아 발달 양측면에서 독성을 보여, 루스파터셉트가 임신 중에 투여되는 경우 인간에서 기형 유발 영향을 배제할 수 없었음. 사용상의 주의사항 투여 금기에 임신부가 반영되어 있음.
- 발육기 랫트에서 혈액암이 1건 발생하였으며, 인과관계를 확정짓지 못함. 다만, 루이스(Lewis) 폐암종의 마우스 모델에서 RAP-536(루스파터셉트의 마우스 버전)이 종양 진행에 미치는 효과를 보이지 않았다는 연구결과 및 장기적 암모니터링은 장기 추적관찰을 통해서 지속적으로 확인할 수 있다고 판단됨.
- 종합적으로 루스파터셉트의 독성시험 결과는 적절히 수행되었음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

<In vitro>

표면 플라즈몬 공명 (SPR, surface plasmon resonance)에 의한 리간드 결합
루스파터셉트는 항-인간 Fc IgG 센서 칩에서 캡처되었고 각 리간드는 ≥ 100 nM의 농도로 캡처된 수용체 위에 주입되었다. 초기 스크린에서 루스파터셉트에 대한 결합을 나타내는 리간드를 동역학 분석에서 추가로 시험하여 평형 친화성 상수(KRDR)를 확인했다. 루스파터셉트는 BMP6> 액티빈 B> GDF11> GDF8에 대해 더 높은 결합력으로 결합하였다.
Inhibition of Cell Signal Transduction
루스파터셉트는 GDF11(7.1 ng/mL의 ICR50R)에 의한 Smad 2/3 신호 전달을 억제했으며, 그보다 적은 정도 인 GDF8(88 ng/mL의 ICR50R에 의해 억제되었다. 루스파터셉트는 시험된 농도 범위에서 이들 리간드에 의한 Smad 1, 5 또는 8 신호 전달을 억제하지 않았다.

<In vivo >

정상 동물의 혈액학적 매개 변수에 대한 약력학적 효과
8주 동안 0.1, 0.3, 1.0, 3.0, 또는 10 mg/kg으로 주 2회 루스파터셉트를 SC 투여한 마우스에서, RBC, Hgb, Hct는 용량 의존적으로 증가했으며, 부형제 투여 마우스 대비 최고 용량 수준(3.0 및 10.0 mg/kg)에서 통계적으로 유의한 증가가 관찰되었다.. 비장 및 간 무게 감소는 모든 동물에서 정상이었으며, 골밀도 또는 미세구조에서 변화는 관찰되지 않았다. 유사한 시험에서, 마우스에게 RAP-536을 0.3, 0.6, 1.0, 3.0, 또는 10 mg/kg으로 2주간 주 2회 SC 투여했다. RAP-536은 적혈구 수에서 용량 의존적 증가를 보였다. RBC 수는 부형제 투여 대조군과 비교하여 시험된 모든 용량 수준에서 유의하게 증가했다.

제1일과 제8일에 10 mg/kg의 루스파터셉트를 2회 투여한 시노몰구스 원숭이에서, RBC, Hgb, Hct가 제3일에 시작하여 제44일까지 유지되었다. 골수 분석은 일련의 적혈구에서 세포 수 증가를 보였다.

혈장 부피에 대한 영향

랫드에 RAP-536 (10mg/kg SC) 또는 TBS 0 일 및 4 일, 또는 0 일, 2 일 및 4 일에 EPO (1000 U/kg)를 투여한 후 혈장 부피를 계산한결과, RAP-536 투여 후 26 %, EPO 투여 후 13 % 감소했다. 이것은 혈액량에 영향을 주지 않고 한다. HCT가 증가하면, 혈장 부피가 감소하므로 적혈구의 루스파터셉트 매개 증가와 일치한다.

골수와 비장에서 적혈구 전구 집단에 미치는 영향

마우스에 RAP-536의 단회 10 mg/kg SC 용량을 투여한 지 72 시간 후, 세포 표면 마커 Ter119 (글라이코포린 A) 및 CD71 (트랜스페린 수용체)을 사용한 유세포 분석에 의해 골수 세포 및 비장 세포를 분석했다. Ter-119 및 CD71에 대한 항체를 사용하여 BasoE, R1, Poly + OrthoE, R2 및 Late OrthoE + Retic, R3로 적혈구전구체 세포 집단을 확인한 결과, 72 시간 후, RAP-536을 투여한 결과 골수와 비장 모두에서 호염기성 적혈구 아세포(R1)가 감소하고 골수에서 후속 단계 다발성/정염성 적아 세포 (R2)가 증가했다.

내인성 Erythropoietin 수치에 미치는 영향

신장에서 에리스로포이에틴 전사체 수준과 혈청에서 EPO 단백질 수준은 루스파터셉트의 단회 10mg/kg IP 주사 후 12 시간까지 감소했다. 신장 EPO 전사체 수준은 루스파터셉트 투여 후 모든 시점에서 감소했지만 감소는 12 시간 군에서만 유의했다($P \leq 0.05$). 에리스로포이에틴 혈청 단백질 수준은 48 시간 시점을 제외한 모든 시점에서 유의하게 감소했다($P \leq 0.05$).

루스파터셉트(10mg/kg, SC)를 0 일 및 4 일에 마우스(5/군)에 두 번 투여했을 때, 예상되는 적혈구 증가가 관찰되었고 최대 34 일까지 지속되었다. 이는 부형제(vehicle) 투여 마우스 (89 pg/mL 대 42 pg/mL)와 비교하여 마지막 루스파터셉트 용량투여 14일후(시험 18일) 순환 EPO 증가와 관련이 있었는데, 이는 부형제(vehicle) 투여 마우스에 상대적으로, 시험 34일까지(최종 투여 30일 후), 베이스라인으로 돌아왔다.

최종 루스파터셉트 투여 14 일 후 관찰된 EPO 수치의 증가는 상대적으로 완만했으며 적혈구 분화 경로를 통해 진행된 전구 세포를 대체하는 기전이 될 수 있다.

순환하는 EPO 수치에 대한 더 긴 기간 루스파터셉트 투여의 영향을 이해하기 위해, 마우스에게 3 일, 7 일 또는 28 일 동안 주 2 회 10mg/kg SC의 루스파터셉트를 투여했다(보고 PPR083). 추가 코호트는 28 일 동안 만 주당 2 회 1mg/kg으로 투여되었다. 모든 루스파터셉트 투여 요법은 예상되는 적혈구 매개 변수의 증가를 초래했다. 투여 3 일 후, 통계적으로 유의하지 않은 혈청 EPO 수치의 감소 경향이 있었으니, 10mg/kg 루스파터셉트를 일주일에 두 번 7 일 투여한 후, EPO의 순환 수준이 대조군에 비해 증가했다. 투여 28 일 후, 대조군 (94.6 pg/mL)에 비해 10 mg/kg 투여군(153.4 pg/mL)에서 혈청 EPO 수준 상승이 (통계적 유의성 없이) 나타났다.

마우스에 루스파터셉트(10 mg/kg IP) 및 EPO(1800 U/kg)를 1 회 투여한 지 3 일 후, 두 제제의 조합으로 RBC가 더 크게 증가했다(+ 20 %). HGB(+ 23 %) 및 HCT(22.5 %) ($P < 0.001$, 부형제(vehicle) 대조).

Erythropoietin과 무관한 적혈구 매개 변수에 대한 영향

신장에서의 에리스로포이에틴 전사체 발현 및 혈청에서의 단백질 수준은 항-EPO mAb 처리 후 4일 및 7일에 유의하게 증가하여 EPO 차단에 대한 반응으로 적절한 RBC 수준을 유지하려는 피드백 기전의 활성화를 시사한다. 에리스로포이에틴 발현은 4일째에 루스파터셉트 투여 후 변하지 않았지만 7일까지 유의하게 증가했다(그림 12B). 이는 적혈구에 대한 루스파터셉트에 매개된 영향의 증가가 EPO와 무관하지만, EPO가 결국 RBC 생산 증가를 유지하는데 필요할 수 있음을 시사한다. 이와 일치하여, 루스파터셉트 및 항-EPO mAb의 공동 투여는 EPO mAb 단독 투여와 비교할 때, 4일에 EPO 발현을 유의하게 감소시켰고 7일에 EPO 발현을 증가시켰다.

요약하면, 종 전체에 걸친 정상 동물에서 루스파터셉트(또는 RAP-536)에 대한 시험은 적혈구계 반응과 RBC, HGB 및 HCT의 증가가 빠르게 발병하고 지속된다는 것을 보여준다. 루스파터셉트의 작용기전은 적혈구 성숙의 후기 단계에서 세포 유형에 작용하는 것으로서 EPO의 작용 기전과 다르다. 이러한 시험에서, 루스파터셉트/RAP-536 투여는 EPO를 단기적으로 억제한 다음 정상화 전에 EPO를 증가시킬 수 있는 것으로 보인다. 이러한 결과는 루스파터셉트가 후기 적아세포(erythroblasts)에 작용하는 반면, EPO는 초기 전구 집단을 자극한다는 개념과 일치한다. 후기 전구체의 성숙은 루스파터셉트(또는 RAP-536)에 의해 향상된다; 그러나, EPO는 적혈구의 지속적인 생산을 위해 전구 집단을 보충하는 데 필요하다.

빈혈 모델의 영향(질병 모델 포함)

루스파터셉트 및 RAP-536에 대한 시험은 신부전 또는 신장 절제술과 관련된 빈혈 (즉, "신장 빈혈"), 급성 출혈 및 화학요법을 포함하여 여러 설치류 빈혈 모델에서 수행되었다. 골수이형성증후군 (MDS) 및 β-지중해 빈혈의 유전자과발현 마우스(TG, Transgenic Mouse) 모델을 포함하여 효과적이지 않은 적혈구 생성을 가진 질병 모델에서도 수행되었다.

5.2. 효력시험

- 해당사항 없음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당사항 없음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 랫트, 토끼, 원숭이에서 루스파터셉트의 PK 와 TK 파라미터가 분석 되었으며, 핵심 독성학 연구에서 사용된 것과 같은 종이었다.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- SD 랫트에서 모유 내 루스파터셉트 농도와 혈청 내 농도의 평균 비율은 0.12였으며, 시험한 시점에서 개별 범위는 0.06~0.17이었다. 평균 백분율 유즙 전달(평균 비율*100으로 계산)은 12%였다.
  EFD 시험에서 루스파터셉트가 배아에서 발견되었으며, 이는 루스파터셉트가 태반막을 통과할 수 있음을 시사한다. 출생 전후 발달 시험의 일환으로, 동물의 자궁 내 루스파터셉트 노출 평가를 위해 루스파터셉트의 태반 전달을 스프라그 다우리 랫트에게 3, 10, 30 mg/kg의 SC 투여 후 정량적으로 결정했다. ELISA 기반 샌드위치 면역분석법은 모체와 태아 랫트 혈청에서 루스파터셉트 농도 측정에 사용되었다. 통합 태아 혈청과 모체 혈청에서 루스파터셉트 농도의 비율은 각 어미에 대해 계산되었으며, 4%~33%였다. 동일한 시점에 채취한 모체 혈청의 농도 대비 통합 태아 혈청에서 루스파터셉트 농도의 평균 비율은 8시간과 24시간에 각각 18%와 9%였다. 평균 백분율 태반 전달(평균 비율*100으로 계산)은 13.4%였다.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 루스파터셉트의 대사는 평가되지 않았다. 루스파터셉트는 자연 발생 아미노산으로 구성되는 단백질 치료제이다. 정상적인 단백질 분해 경로를 통해 이화 작용이 발생할 것으로 예상된다.

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 루스파터셉트의 추정 분자량에 근거할 때, 생리학적으로 정상인 신장에 의해 완전한 분자가 배설되지는 않을 것이다.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- **안전성 약리**
  - 안전성 약리학 매개 변수는 사이노몰거스 원숭이의 1 개월 및 3 개월 독성 시험에 통합되었다. 심혈관(심박수, 혈압, 체온 및 정성적 심전도), 호흡기(호흡률) 및 신경학적(일반적인 태도, 행동, 운동 기능, 고유 수용, 자세 반응 및 척추 신경) 평가가 포함된 1 개월 시험(30 mg/kg, SC 또는 10 mg/kg IV) 또는 3 개월 시험(30 mg/kg, SC)에서 평가된 모든 용량 수준에서 위의 안전성 약리학 매개 변수에 대한 루스파터셉트 관련 소견이 없었다. 3 개월 시험에서 30mg/kg에서의 AUC_{0-336h} 129535 μ

g.h/mL은 1.75 mg/kg Q3W의 최고 투여 임상 용량에서 AUC_{0-336h} 보다 약 29 배 더 높았다(4536 μg・h/mL, 1 mg/kg Q3W 용량에서 측정된 AUC_{0-336h}에서 외삽됨).

- **효력시험**
  - 리간드 결합 특성에 대한 시험은 루스파터셉트가 결합 분석에서 특정 TGF-β 수퍼패밀리 리간드(즉, GDF11, GDF8, BMP6, 액티빈 B)에 대해 높은 친화성을 가지고 있으며 세포 기반 리포터 분석에 의한 신호 전달을 억제하였다.
  - 적혈구 전구체를 생체 외 GDF11로 처리하면 Smad2 인산화가 증가했으며, 루스파터셉트와의 병용 처리는 이 증가를 감소시켰다.
  - 정상 마우스를 대상으로 한 시험에서는 0.3 ~ 10.0 mg/kg 범위에서 대조군에 비해 유의하게 증가한 혈액학적 매개 변수의 용량 의존적 증가가 입증되었다.
  - 적혈구 생성에 대한 루스파터셉트의 효과는 급성 혈액 손실, 신장 기능 부전, 화학 요법 유발 빈혈, MDS 및 β-지중해 빈혈을 포함하여 빈혈이 핵심적 특징인 동물 모델에서도 입증하였다.
    MDS 동물 모델: RAP-536은 MDS의 특징인 Smad2/3 활성화를 감소시키고 적혈구 증식을 감소시키고 빈혈을 개선하였다.
    β-지중해 빈혈 동물 모델: 말기 적혈구 전구체의 분화를 촉진하고 용혈을 감소시킴으로써 빈혈을 완화 및 적혈구 수명을 연장하면서 철과잉증 (Iron overload), 비장 비대 및 뼈 병리를 포함한 효과적이지 않은 적혈구 생성의 질병 합병증을 완화시켰다.

- **흡수, 분포, 대사, 배설**
  - 랫트, 토끼 및 원숭이에서의 루스파터셉트 노출은 선형으로 간주되었고 용량에 대략 비례적이었다. TK 프로파일은 선형이었고, AUC와 Cmax는 용량 의존적 증가를 보였으며, 성별 관련 차이가 없었다.
  - 임신시기가 알려진 SD 랫트에서 루스파터셉트의 유즙 전달을 평가한 결과, 모유 내 루스파터셉트 농도와 혈청 내 농도의 평균 비율은 0.12였으며, 평균 백분율 유즙 전달(평균 비율*100으로 계산)은 12%였음. EFD 시험에서 루스파터셉트가 배아에서 발견되었으므로 루스파터셉트가 태반막을 통과할 수 있음을 시사하였다. 통합 태아 혈청과 모체 혈청에서 루스파터셉트 농도의 비율은 4%~33%였음. 동일한 시점에 채취한 모체 혈청의 농도 대비 통합 태아 혈청에서 루스파터셉트 농도의 평균 백분율 태반 전달은 13.4%였다.
  - 루스파터셉트는 신장을 통해 소실될 것으로 예상되지 않는 큰 단백질 치료제이고, 이것의 이화 작용은 정상적인 단백분해 경로를 통해 이루어질 것으로 예상되므로, 동물들에서 이 약의 대사 및 배설에 대한 시험 및 약물 상호작용은 예상되지 않으므로 평가되지 않았다.
- 루스파터셉트의 in vitro, in vivo 효력시험 자료는 전반적으로 적절히 평가되었음.
- in vitro 효력시험을 통해 target 리간드 선택적 결합 및 in vivo 시험에서 적혈구 생성과 각각의 약리모델에서의 빈혈개선등 치료효과를 입증함.
- ADME 시험에서 여러 동물종에서의 SC/IV로 투여시, 투여량과 혈중농도(AUC 및 Cmax)의 비례관계를 확인하였고 절대적 생체이용율은 약 76%, 항약물항체 발생율이 낮음을 확인하였음. 혈중농도 특성을 감안하여 2주 1회 요법을 임상에서 제안하였고, 품목허가 근거자료로 제출이 타당함.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명서 (EMA TOC)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 총 7건의 임상결과 제출

(건강인)

- 건강한 대상자에서의 1상 1건 (A536-02)

(골수형성이상증후군MDS)

- 공개 용량 증량 2상 및 연장 안전성 평가 2건 (A536-03, A536-05)
- 핵심임상시험 1건(ACE-536-MDS-001)

(베타 지중해 빈혈)

- 공개 용량 증량 2상 및 연장 안전성 평가 2건 (A536-04, A536-06)
- ACE-536-B-Thal-001(MDS 환자 대상 위약과 대조) 1건
- 핵심 임상 시험 3상 1건(ACE-B-Thal-001)

6.3. 생물약제학시험

- 피하 주사를 위한 서로 다른 루스파터셉트 완제의약품 간의 비교 동등성은 인간에서 사용하기 전에 원료의약품 및 완제의약품 수준에서 광범위한 분석적 특성화를 통해 입증되었다. 따라서, 다양한 원료의약품 제조 공정과 루스파터셉트 완제 의약품에 대한 다양한 제형간의 약동학 (PK), 약력학 (PD) 및 면역원성을 비교하는 것만을 목적으로 하는 임상 시험이 수행되지 않았다. 그러나, 원료 의약품 제조 공정 또는 완제 의약품 제형의 변화가 PK, PD, 면역원성 및 루스파터셉트에 대한 노출-반응에 미치는 영향은 골수형성이상증후군 (MDS) 시험대상자를 대상으로 2 상 및 3 상 시험에서 수집한 데이터를 사용하여 평가되었다.

  2 상 시험에서, 1mg/kg의 시작 용량에 대한 루스파터셉트 혈청 노출 매개변수는 제조 공정이 유사할 때 냉동된 액체와 동결 건조된 분말 제형간에 일반적으로 비교 가능한 것으로 나타났다 (공정 I 또는 II). 집단 PK 분석 에서, 원료 의약품 제조 공정 또는 완제 의약품 제형의 차이가 루스파터셉트 제거 역학 또는 혈청 약물 노출에 영향을 미치는 유의한 공변량인 것으로 밝혀지지 않았다. 시험간 비교 분석 에서 첫 번째 투여 간격 동안 또는 1mg/kg의 시작 투여량에 대해 다중 투여후 항정 상태에서 루스파터셉트 혈청 노출 수준은 제형이 동일할 때 (동결 건조된 분말) 또는 다른 공정/제형 (공정 I/II/냉동 액체 대 공정 III/동결 건조된 분말)간에 공정 II와 공정 III 원료의약품간에 비교 가능함이 입증되었다. 동일한 시험-간 비교 분석에서, 원료 의약품 제조 공정 또는 완제 의약품 제형의 차이는 루스파터셉트가 헤모글로빈 (Hgb)을 증가시키거나 항-약물 항체 (ADA)를 유도하는 능력에 유의한 영향을 미치지 않았다.

6.4. 임상약리시험

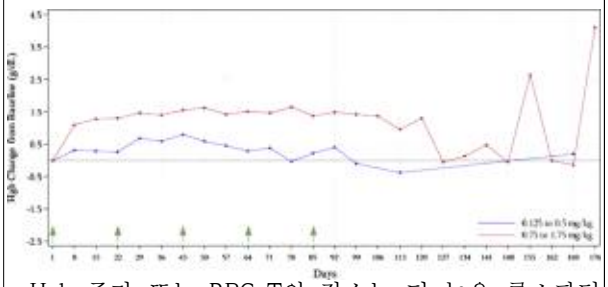
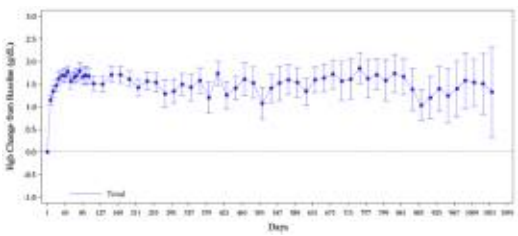
- 루스파터셉트의 PK 및 PD는 초기에 1상 시험에서 단일 용량을 투여 받은 건강한 폐경기 여성 또는 낮은 용량 수준 (0.0625 ~ 0.25 mg/kg)에서 2 주 간격으로 2 회 용량을 투여 받은 1 상 시험에서 평가되었음.

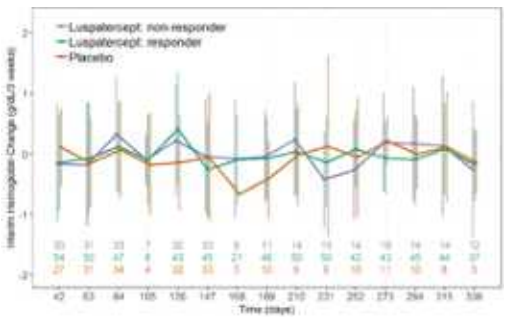
(MDS 관련 임상약리)

반복 투여 PK, PD 및 노출-반응 평가(E-R)는 MDS 시험대상자를 대상으로한 2 상 용량 발견/확장 시험에서 더 넓은 용량 범위 (0.125 ~ 1.75 mg/kg, Q3W, 최대 5 회 용량)에 걸쳐 루스파터셉트에 대해 특성화됨. 루스파터셉트 혈청 농도의 추가 장기 모니터링은 이전에 시험 A536-03에 등록된 시험대상자에 대

한 연장 시험에서 수행되었음. 반복 투여 PK는 MDS에 대한 치료적 확증 제 3 상 시험에서 약 1년간 제 3상 적정 용량 (1 ~ 1.75 mg/kg)에서 추가적으로 평가됨. MDS 시험대상자 260 명을 포함하여 총 284 명의 시험대상자가 위 4 개의 임상 시험에서 PK 평가에 참여함.

<table>
<tr><th>단계</th><th>임상시험 (번호</th><th>디자인</th><th>대상환자</th><th>투여용량</th><th>투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td>1상</td><td>A536-02</td><td>단일기관, 활성약 및 위약</td><td>건강한 폐경기 여성
약물:24명
위약:8명</td><td>루스파터셉터군
2x0.0625, 2x0.125*, 2x0.125**
2x0.25mg/kg
*1회만 투여
**2회 투여
위약 2명씩, 시험약 6명씩 총 30명 투여됨
피하주사</td><td>1일, 15일</td><td>PK, PD</td><td>(약동학)
• 루스파터셉트는 SC 투여 7 일 후 종종 나타나는 중앙값 Tmax로 천천히 흡수되고 혈청의 전체 평균 노출 (AUC0-∞)은 0.125 ~ 0.25mg/kg의 단일 용량에 대략 비례함
• 루스파터셉트의 t1/2는 약 15 ~ 16 일이었으며, Tmax가 7 일인 조합으로, 후속 임상 시험에서 21 일의 투여 간격을 뒷받침
- 단회투여
<table>
<tr><th>Parameter</th><th>0.125 mg/kg (N = 7)</th><th>0.25 mg/kg (N = 5)</th></tr>
<tr><td>Tmax (day)</td><td>14(7-21)</td><td>7 (4-14)</td></tr>
<tr><td>Cmax (μg/mL)</td><td>0.59(0.27)</td><td>1.79 (0.28)</td></tr>
<tr><td>AUC0-∞ (day•μg/mL)</td><td>23.8 (10.5)</td><td>55.0 (5.6)</td></tr>
<tr><td>CL/F (mL/day/kg)</td><td>6.42 (3.36)</td><td>4.58 (0.52)</td></tr>
<tr><td>Vz/F (L/kg)</td><td>0.142 (0.061)</td><td>0.099 (0.017)</td></tr>
<tr><td>t1/2 (day)</td><td>16.2 (2.2)</td><td>14.9 (1.6)</td></tr>
</table>
- 반복투여
<table>
<tr><th rowspan="2">Parameters</th><th colspan="2">First Dose (mg/kg), Day 1</th><th colspan="2">Second Dose (mg/kg), Day 15</th></tr>
<tr><th>0.0625 (N = 6)</th><th>0.125 (N = 5)</th><th>0.0625 (N = 6)</th><th>0.125 (N = 5)</th></tr>
<tr><td>Cmax (μg/mL)</td><td>NC</td><td>NC</td><td>0.61 (0.17)</td><td>1.0 (0.2)</td></tr>
<tr><td>AUC0-14d (day•μg/mL)</td><td>4.67 (1.09)</td><td>6.09 (2.28)</td><td>7.38 (2.00)</td><td>12.0 (2.13)</td></tr>
<tr><td>AR</td><td>NA</td><td>NA</td><td>1.6 (0.2)</td><td>2.2 (0.7)</td></tr>
</table>
(약력학)
• 0.25 mg/kg의 루스파터셉트 단일 용량은 Hgb ≥ 0.6 g/dL의 평균 증가를 가져왔으며, 최대 평균 효과는 8 일에 관찰되었으며 효과는 57 일까지 유지됨</td></tr>
<tr><td>2상</td><td>A536-03</td><td>다기관, 공개, 활성약 용량증량</td><td>낮은 또는 중간-1 위험 MSD 환자</td><td>고정용량증가군
0.125, 0.25, 0.5, 0.75, 1.0, 1.33, 1.75 mg/kg,
용량조절군
(시작용량은 1mg/kg 투여 후 RBC-T 및 Hgb 반응에 따라 1.75mg/kg까지 용량증가 가능)
확대군1 31명,
확대군2 49</td><td>Q3W, 5회까지 투여,
Q3W로 용량 확대군은 1mg/kg에서 시작하여 용량조절 Q3W</td><td>PK, PD</td><td>(약동학)
• 루스파터셉트 혈청 노출 (AUCss 및 Cmax)은 SC 용량이 0.125에서 1.75 mg/kg으로 증가하면서 용량 비례 방식으로 대략 증가됨 평균 t1/2 값은 용량 수준에 걸쳐 약 9 ~ 15 일 범위였으며, Q3W 투여 일정 동안 혈청 내 약물 축적이 제한되었음. (용량 4 후 + 47 %). 루스파터셉트 혈청 농도는 3 회 투여후 항정 상태인 것으로 나타났다. 개인간 변동성은 AUCss의 경우 37 %였음
(약력학)
• 루스파터셉트로 유도된 Hgb 증가는 치료 시작 7 일 이내에 최고치에 도달하였으며, 루스파터셉트 Cmax에 대한 시간과 일시적으로 상관관계가 있었음. 최초 투여시 평균 Hgb 증가가 가장 명백하였고, 후속 용량에서의 추가 증가는 더 제한적이었음. 이러한 동역학은 골수에서 루스파터셉트의 작용 모델과 일치함. 초기 단계 적혈구 전구 물질의 증식에 직접적인 영향을 주지 않고 후기 단계 적혈구 전구 물질의 성숙을 향상</td></tr>
</table>

				명. (총107명)			시킴 더 낮은 용량 수준에서 시험대상자 수가 적기는 했으나, **적혈구 반응(HI-E: hematologic improvement-erythroid)을 달성한 시험대상자 비율은 1 – 1.75 mg/kg 용량에서** 0.125 – 0.75 mg/kg 용량에 비해 **수치적으로 더 높았음**. 전체적으로, RBC-TI ≥ 8 주를 달성한 반응자의 83%는 1 – 1.75 mg/kg 용량으로 투여를 받았음.(유효 투여용량: 적혈구 수혈주기 8주 이상) <낮은 수혈 부담있는 MDS 대상자에서 Hb 평균변화>  • Hgb 증가 또는 RBC-T의 감소는 더 높은 루스파터셉트 혈청 노출에서 더 높았으며, 더 높은 개인간 변동성을 나타내었다. • 냉동 액상 제형과 동결건조 분말 제형 간에 루스파터셉트 혈청 노출과 Hgb에 대한 노출-반응에서 임상적으로 유의한 차이는 없었다
2상	A536-05	다기관, 공개, 활성약 용량조절	A536-03 참여환자	용량증량군 및 확대군1에선 냉장액상 제형사용, 확대군2에선 동결건조제형사용	최대 60개월 투여	PK, PD	**(약동학 및 노출)** 48.6% (34/70)의 시험대상자는 17 주기 이상의 루스파터셉트를 투여받았다. 시험 기간 동안, 시험대상자의 74.3%(52/70)가 최소 1회 이상 용량을 증가시켰으며, 시험대상자의 21.4% (15/70) 및 54.3% (38/70)는 최고 용량 수준으로 각각 1.33 및 1.75mg/kg을 투여받았다. 일반적으로, 평균 루스파터셉트 농도는 직접 롤오버 시험대상자 및 중단된 시험대상자 모두에서 주기 9에서 투여 종료 시까지 안정적이었다. 전반적으로, 주기 ≥ 9에서 직접 롤오버 시험대상자와 중단된 시험대상자 간에 평균 루스파터셉트 혈청 농도에는 큰 차이가 없음 **(약력학)** 개별화된 Q3W 투여 요법에서 안정한 최저 루스파터셉트 혈청 농도 및 Hgb 증가 또는 RBC-T 감소에 대한 지속적인 적혈구 반응이 관찰 베이스라인에서 헤모글로빈 증가는 LTB 시험대상자에서 2년 이상 잘 유지  연속적인 8 주 간격 동안 적혈구 반응을 평가하였을 때, 시험대상자의 80%(56/70)가 반응을 나타내었고, 이 반응자들에서 최초 반응까지 걸린 기간의 중앙값은 8일이었고, 반응 기간 중앙값은 330일이었다. 베이스라인에 ≥ 2 단위의

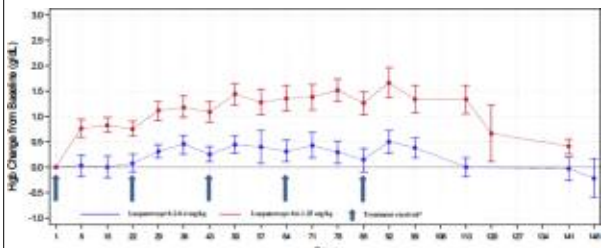
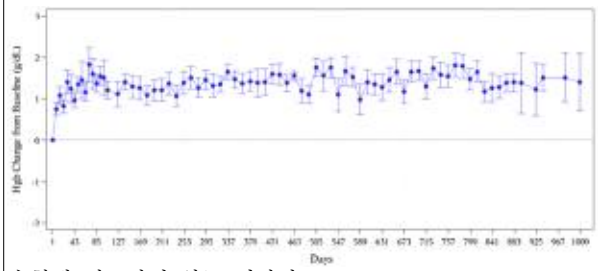
<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>RBC-T 시험대상자들에서 연속 8주 간격 중 RBC-TI를 평가하였을 때, 이러한 시험대상자들의 65.0%(26/40)가 반응
<table><tr><th></th><th>HI-E Response [a] (N = 70)</th><th>RBC-TI ≥ 8 weeks [b] (N = 40)</th></tr><tr><td>Number (%) of responders</td><td>56 (80.0)</td><td>26 (65.0)</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>3상</td><td>Study ACE-536-MDS-001 (MDS 확증 중 임상약리 파트)</td><td>다기관, 눈가림, 위약대조</td><td>적혈구수혈이 필요한 환상철적모구가 있는 MSD 환자 (IPSS-R)매우 낮은, 낮은 또는 중간위험</td><td>1mg/kg SC Q3W이며 >1 RBC-T를 나타내는 경우 최대 용량 1.75mg/kg까지 용량적정</td><td>48주투여</td><td>PK. PD. 안전성 및 유효성</td><td>● 반응자와 비-반응자간에 루스파터셉트 PK에는 주요한 차이가 없었음. 시작 용량에 대한 평균 AUC_{ss}는 반응자에서 158 일 X μg/mL였다.
● 반응자의 약 68% (47/69) 또는 65% (33/51)는 1mg/kg에서 용량 증가 없이 1-48주간 최초 RBC-TI ≥ 8 주 또는 ≥ 12주를 각각 달성함
RBC-TI ≥ 8-주 반응자(제 1-48주)의 약 35%(24/69)는 전체 투여 기간 동안 1 mg/kg 이하의 용량을 유지하였음
● 제 1주에서 48주까지 RBC-TI ≥ 8 주에 대하여, 반응자의 ~ 42% (29/69)는 전체 투여 기간 동안 용량을 1.75 mg/kg으로 증량함. (1.33 및 1.75 mg/kg으로) 용량 증가는 첫 번째 반응을 17% 이상 증가시켰으며, 반응자들에서 지속적인 반응 에피소드 및 반응의 지속성에 기여함.
● 루스파터셉트 AUCavg24 증가는 용량을 증가시키지 않은 시험대상자들에서 1-24주에 RBC-TI ≥ 12 주 또는 mHI-E 반응 달성 확률이 더 높은 것과 통계적 상관성이 있었음. 단, 기타 분석에서 반응에 따른 적정 용법에 의해 노출에 따른 경향이 약간 모호함.
● 전체적으로, 1-24주에 RBC-TI ≥ 8 주, RBC-TI ≥ 12 주, 및 mHI-E 반응에 대한 E-R 곡선은 거의 편평하였고, 유효성 평가기준을 달성한 시험대상자 비율은 위약군에 비해 대부분의 AUCavg24 사분위에서 더 컸음. 이러한 관찰 결과는 현재 적정 용법을 받는 대부분의 시험대상자들에서 이러한 유효성 평가변수에 대해 최대 유효 노출에 달성하였음을 시사함.
● 연령 및 베이스라인 EPO의 영향을 고려한 후, 루스파터셉트 투여는 위약 투여에 비해 초기 반응자들에서 RBC-TI의 연장된 기간과 양의 상관성을 나타내었음. 이러한 영향은 RBC-TI의 최장 단일 에피소드에 대하여 낮은 노출군과 높은 노출군 간에(AUCavg48) 유사하였음.
● 루스파터셉트 치료 중 Hgb 변화의 평균 중간 비율은 작고 안정적이었음. (주황색: 위약)
</td></tr>
</table>

(베타 지중해빈혈 관련 임상약리)

반복 투여 PK, PD 및 E-R은 β- 지중해 빈혈 시험대상자를 대상으로 한 2 상 용량 발견/연장 시험에서 더 넓은 용량 범위 (0.2 ~ 1.25 mg/kg, Q3W, 최대 5 회 용량)에 걸쳐 루스파터셉트에 대해 특성화되었

음. 루스파터셉트 혈청 농도의 추가 장기 모니터링은 이전에 시험 A536-04에 등록된 시험대상자에 대한 연장 시험에서 수행되었다. 반복 투여 PK는 β- 지중해 빈혈에 대한 3 상 치료적 확증 시험의 1 차 치료 단계 (1-48 주) 동안 3상 적정 용량 (1 ~ 1.25 mg/kg)에서 추가적으로 평가됨. β- 지중해 빈혈이있는 285 명의 시험대상자를 포함하여 총 309 명의 시험대상자가 위 4 개의 임상 시험에서 PK 평가에 참여함.

<table>
<tr><th>단계</th><th>임상시험 (번호</th><th>디자인</th><th>대상환자</th><th>투여용량</th><th>투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td>1상</td><td>A536-02 (상동)</td><td>단일기관, 활성약 및 위약</td><td>건강한 폐경기 여성
약물:24명
위약:8명</td><td>루스파터셉터군
2x0.0625, 2x0.125*, 2x0.125**
2x0.25mg/kg
*1회만 투여
**2회 투여
위약 2명씩, 시험약 6명씩 총 30명 투여됨
피하주사</td><td>1일, 15일</td><td>PK, PD</td><td>(약동학)
• 루스파터셉트는 SC 투여 7 일 후 종종 나타나는 중앙값 Tmax로 천천히 흡수되고 혈청의 전체 평균 노출 (AUC0-∞)은 0.125 ~ 0.25mg/kg의 단일 용량에 대략 비례함
• 루스파터셉트의 t1/2는 약 15 ~ 16 일이었으며, Tmax가 7 일인 조합으로, 후속 임상 시험에서 21 일의 투여 간격을 뒷받침
- 단회투여
<table><tr><th>Parameter</th><th>0.125 mg/kg (N = 7)</th><th>0.25 mg/kg (N = 5)</th></tr><tr><td>Tmax (day)</td><td>14(7-21)</td><td>7 (4-14)</td></tr><tr><td>Cmax (μg/mL)</td><td>0.59(0.27)</td><td>1.79 (0.28)</td></tr><tr><td>AUC0-∞ (day•μg/mL)</td><td>23.8 (10.5)</td><td>55.0 (5.6)</td></tr><tr><td>CL/F (mL/day/kg)</td><td>6.42 (3.36)</td><td>4.58 (0.52)</td></tr><tr><td>Vz/F (L/kg)</td><td>0.142 (0.061)</td><td>0.099 (0.017)</td></tr><tr><td>t1/2 (day)</td><td>16.2 (2.2)</td><td>14.9 (1.6)</td></tr></table>- 반복투여
<table><tr><th rowspan="2">Parameters</th><th colspan="2">First Dose (mg/kg), Day 1</th><th colspan="2">Second Dose (mg/kg), Day 15</th></tr><tr><th>0.0625 (N = 6)</th><th>0.125 (N = 5)</th><th>0.0625 (N = 6)</th><th>0.125 (N = 5)</th></tr><tr><td>Cmax (μg/mL)</td><td>NC</td><td>NC</td><td>0.61 (0.17)</td><td>1.0 (0.2)</td></tr><tr><td>AUC0-14d (day•μg/mL)</td><td>4.67 (1.09)</td><td>6.09 (2.28)</td><td>7.38 (2.00)</td><td>12.0 (2.13)</td></tr><tr><td>AR</td><td>NA</td><td>NA</td><td>1.6 (0.2)</td><td>2.2 (0.7)</td></tr></table>
(약력학)
• 0.25 mg/kg의 루스파터셉트 단일 용량은 Hgb ≥ 0.6 g/dL의 평균 증가를 가져왔으며, 최대 평균 효과는 8 일에 관찰되었으며 효과는 57 일까지 유지됨</td></tr>
<tr><td>2상</td><td>A536-04</td><td>다기관, 공개, 활성약 용량증량</td><td>베타지중해빈혈로 확진된 성인</td><td>고정용량증가군
0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1, 1.25 mg/kg, 군당6명
용량조절군
(시작용량은 0.8mg/kg 투여 후 RBC-T 및 Hgb반응에 따라 최대 1.25mg/kg까지 용량증가 가능),</td><td>Q3W, 5회까지 투여,
Q3W로 용량 확대군은 0.8mg/kg에서 시작하여 용량조절</td><td>PK, PD</td><td>(약동학)
• 루스파터셉트 혈청 노출 (AUCss 및 Cmax)은 SC 용량이 0.2에서 1.25 mg/kg으로 증가하면서 용량 비례 방식으로 대략 증가했다. 평균 t1/2 값은 용량 수준에 걸쳐 약 9 ~ 12 일 범위였으며, Q3W 투여 일정 동안 혈청 내 약물 축적이 제한되었다 (용량 4 후 + 53 %). 루스파터셉트 혈청 농도는 3 회 투여후 항정 상태인 것으로 나타났다. IIV는 AUCss의 경우 36 %였음.
(약력학)
• 루스파터셉트는 치료 시작 7 일 이내에 상당한 Hgb 증가를 유도했으며, 루스파터셉트 Cmax에 대한 시간과 일시적으로 상관관계가 있었다; 후속 용량에서의 추가 증가는 더 제한적이었다. 이러한 동역학은 골수에서 루스파터셉트의 작용 모델과 일치함. 초기 단계 적혈구 전구 물질의 증식에 직접적인 영향을 주지 않</td></tr>
</table>

				확대군 29명	Q3W, Q3W, 5회		고 후기 단계 적혈구 전구 물질의 성숙을 향상시킴. • NTD 시험대상자 (0.2-1.25 mg/kg)에서 Hgb의 베이스라인으로부터 노출 (및 용량)-의존적 증가가 관찰됨 <루스파터셉트를 투여한 수혈 의존성이 없는 β-지중해 빈혈 시험대상자에서 헤모글로빈의 평균 베이스라인으로부터의 변화>  • RBC-T 양에서 노출 (및 용량)-의존적 감소는 노출 범위가 좁고 평가변수의 특성으로 인해, TD 시험대상자에서 관찰되지 않았지만, 이 시험대상자의 54.8 % (17/31)는 모든 연속 12 주 간격 동안 RBC-T 양이 ≥ 50 % 감소하여, 시험된 노출 범위 (0.6-1.25 mg/kg)에서 약물이 활성 상태임을 나타냄.
2상	A536-06	다기관, 공개, 활성약 용량조절	A536-04 참여환자	총 41 명 (80.4 %)의 시험대상자가 1 ~ 1.25mg/kg의 용량 수준으로 투여를 받았으며, 대부분 (39 명)은 0.8mg/kg 시작 용량으로부터 용량을 증가받음	최대 60개월 투여	PK, PD	**(약동학 및 노출)** 대부분의 시험대상자 (37/51, 72.5 %)는 17 주기 이상의 루스파터셉트를 투여받음. 시험 기간 동안, 총 41 명 (80.4 %)의 시험대상자가 1 ~ 1.25mg/kg의 용량 수준으로 투여를 받았으며, 대부분 (39 명)은 0.8mg/kg 시작 용량으로부터 용량을 증가시킴. 일반적으로, 평균 루스파터셉트 농도는 직접 롤오버 시험대상자 및 중단된 시험대상자 모두에서 주기 9에서 주기 17까지 안정적이며 전반적으로, 주기 ≥ 9에서 직접 롤오버 시험대상자와 중단된 시험대상자 간에 평균 루스파터셉트 혈청 농도에는 큰 차이가 없었음 **(약력학)** 개별화된 Q3W 투여 요법에서 안정한 최저 루스파터셉트 혈청 농도 및 Hgb 증가 또는 RBC-T 감소에 대한 지속적인 적혈구 반응이 관찰 베이스라인에서 헤모글로빈 증가는 LTB 시험대상자에서 2 년이상 잘 유지  수혈에 의존하지 않는 대상자 연속적인 12 주 간격 동안 ≥ 1.0g/dL의 평균 Hgb 증가를 평가할 때, 이러한 반응자들에서 NTD 시험대상자의 **77.8 % (21/27)**가 첫 번째 반응에 대한 시작 시간 중앙값이 8 일이고 반응 기간 중앙값이 755 일이 되었음 수혈에 의존하는 시험대상자 수혈전 Hgb 수치의 평균 값은 치료 중 베이스라인 (-0.46g/dL)에서 약간 감소했고, 연속적인 12 주 간격 동안 ≥ 50 %의 RBC-T 감소를 평가할 때, 이러한 반응자들에서

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>TD 시험대상자의 <u>70.8 % (17/24)</u>는 첫 번째 반응의 시작 시간 중앙값이 1 일이고 반응 기간 중앙값이 161일이 되었음
<table><tr><td rowspan="2">Erythroid Response</td><td>Non-Transfusion Dependent</td><td>Transfusion-Dependent</td></tr><tr><td>Mean Hgb Increase ≥ 1 g/dL (N = 27)</td><td>RBC-T Reduction ≥ 50% (N = 24)</td></tr><tr><td>Number of responders; n (%)</td><td>21 (77.8)</td><td>17 (70.8)</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>3상</td><td>ACE-536-B-THAL-001
(베타지중해빈혈증
확증시험
중
임상약리파트)</td><td>다기관, 눈가림, 위약대조</td><td>β- 지중해 빈혈로 인해 정기적인 RBC-T가 필요한 성인</td><td>시작 용량은 1 mg/kg SC Q3W였으며, 1.25 mg/kg으로의 1 회 용량 적정(증가)은 시험대상자가 동일한 용량 수준에서 2 회 이상의 이전 치료주기 동안 베이스라인 에서 RBC-T 양과 비교하여 ≤ 50 % RBC-T 감소를 나타냈다면 허용</td><td>48주 투여</td><td>PK. PD. 안전성 및 유효성</td><td>• 평균 최저 루스파터셉트 혈청 농도는 Q3W 일정에 대해 42 일에 항정 상태에 도달함. 반응자와 비-반응자간에 루스파터셉트 PK에는 차이가 없었다. 시작 용량에 대한 평균 AUCss는 반응자에서 131 일 • μg/mL였음.

• 반응자의 약 83 % (131/158) 또는 ~ 80 % (72/90)가 RBC-T에서, 1 mg/kg에서 용량 증가 없이, 연속된 12 주 간격으로, 각각 ≥ 33 % 또는 ≥ 50 %의 첫 번째 감소를 달성했음; 위 반응자의 ~ 56 % (88/158) 또는 ~ 54 % (49/90)는 전체 치료 단계 동안 1mg/kg 이하를 유지함.

• 13 ~ 24 주에 RBC-T 감소가 ≥ 33 %인 1 차 유효성 평가 변수에 대해, 반응자의 약 75 % (36/48)가 1mg/kg으로부터 용량 증가없이 반응을 달성했으며 25 % (12/48))의 반응자가 1 주~ 24 주 동안 용량을 증가시킴.

• 모든 연속 12 주 간격으로 RBC-T에서 ≥ 33 % 또는 ≥ 50% 달성한 반응자의 약 44 % (70/158) 또는 ~ 46 % (41/90)가 전체 시험 기간 동안 복용량이 1.25mg/kg으로 증가했음. 용량 상승은 첫 번째 반응을 각각 최소 8 % 또는 11 % 증가시켰고, 일부 시험대상자에서 연속적인 반응 에피소드와 반응의 지속성 (durability)에 기여하는 것으로 나타남.

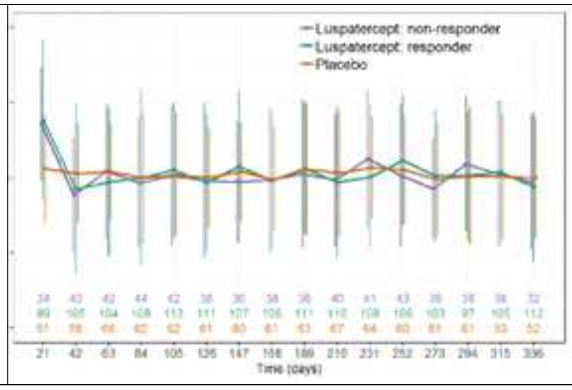
• 고정 또는 모든 연속 12 주 (또는 24 주) 간격으로 ≥ 33 % 및 ≥ 50 % 감소된 RBC-T에 대한 루스파터셉트 ER 곡선은 편평했으며 유효성 평가변수를 달성한 시험대상자의 비율은 위약과 비교한 모든 AUC 사분위수에서 유의하게 더 컸음. 이러한 관찰은 거의 모든 시험대상자에서 이러한 유효성 평가변수에 대해 최대 효과적인 노출이 달성되었음을 시사함(전형적인 MM 곡선을 따름).

• 루스파터셉트 치료는 베이스라인 위험 인자의 영향을 고려한 후 위약 치료에 비해 ≥ 33 % RBC-T 감소 기간을 유의하게 연장했음. 이 효과는 RBC-T 감소의 가장 긴 단일 에피소드에 대해 낮은 노출과 높은 노출 (AUCavg48) 그룹간에 유사함.

• 루스파터셉트 투여 시험대상자에 대한 다변량 분석에서, RBC-T 감소 ≥ 33 % 또는 ≥ 50 %에 대한 반응을 달성할 확률은 베이스라인 RBC-T 양이 높고 연령이 더 낮을수록 더 낮은 것으로 나타났다; β0/β0 유전자형, 경증/중등도 신장애 및 아시아인종의 존재는 특정 유효성 측정에서 감소된 반응과 관련이 있는 것으로 나타남. 성별, 체중 및 베이스라인 Hgb는 통계적으로 유의한 영향을 미치지 않았음.

• 루스파터셉트로 유도된 빠른 Hgb 상승의 위험은 낮은 중간 Hgb 변화율 (약 0g/dL/3 주)과 중간 Hgb 변화율 및 투여전 Hgb 수치간의 역관계에 의해 입증됨.

루스파터셉트 치료 중 Hgb 변화의 평균 중간 비율은 작고 안정적이었음. (주황색: 위약)</td></tr>
</table>

(통합분석)

루스파터셉트에 대해 여러 임상 시험에서 통합 자료를 기반으로 한 통합 분석을 수행하여 집단 PK, 효과 및 독성에 대한 E-R 관계, QT 연장 가능성, 면역원성 및 완제 의약품 제제의 원료 의약품 제조 공정 변화가 MDS 및 베타지중해빈혈 시험대상자의 임상 결과에 미치는 영향등을 평가하였고, β-지중해 빈혈 또는 MDS를 가진 시험대상자에서 최대 1.75 mg/kg Q3W의 용량까지 반복적으로 투여될 때 QTc 간격을 연장하지 않았음.

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

(MDS 관련)(베타지중해 빈혈 관련)

6.4.1.1 흡수

- 루스파터셉트는 SC 투여 후 서서히 흡수되었으며, 혈청의 C_{max}는 모든 투여 수준에서 투여후 약 7일에 종종 관찰되었다. 집단 PK 분석은 루스파터셉트의 순환 흡수가 시험된 용량 범위에 걸쳐 선형이었다. MDS 시험대상자에서 혈청 내 루스파터셉트 C_{max} 및 AUC의 증가는 0.125에서 1.75 mg/kg mg으로의 용량 증가에 거의 비례했다. Q3W 일정으로 투여했을 때, 루스파터셉트 혈청 농도는 3 회 투여후 항정 상태에 도달했으며, 최저 농도에 대한 축적 비율은 약 1.5였다. 루스파터셉트 AUC_{ss}의 개인간 변동성은 38 %였다. 루스파터셉트 완제 의약품의 모든 제제는 주어진 용량 수준에서 유사한 혈청 노출을 달성하는 것으로 입증되었다.

6.4.1.2 분포

- 치료적 확증 3 상 시험에 대한 집단 PK 분석에 따르면, MDS 시험대상자의 평균 V1/F는 9.68 L였다. 적은 분포용적은 루스파터셉트가 주로 큰 분자 질량과 일치하는 세포외액에 갇혀 있음을 나타낸다.

6.4.1.3 대사, 배설, 및 소실

- 대사 또는 배설 시험은 수행되지 않았다. 루스파터셉트는 여러 조직에서 일반적인 단백질 분해 과정에 의해 아미노산으로 분해될 것으로 예상되고, 그 소실은 단일 기관에 의존하지 않는다. 치료적 확증 3 상 시험에 대한 집단 PK 분석에 따르면, 평균 CL/F는 0.516 L/일이었고 혈청의 평균 반감기는 MDS 시험대상자에서 13일이었다. 루스파터셉트 소실은 용량 또는 시간과 무관했다.

6.4.2. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

6.4.2.1 헤모글로빈 반응

- 베이스라인 RBC-T 양 < 4 units/8 주를 나타낸 MDS 시험대상자들에서, 루스파터셉트로 유도된 Hgb 증가는 치료 시작 후 7일 이내에 최대 효과에 근접하였으며, 루스파터셉트 Cmax에 대해 시간과 일시적 상관성이 있었다. 초기 단계 적혈구 전구 물질의 증식에 직접적인 영향을주지 않고 후기 단계 적혈구 전구 물질의 성숙을 향상시킨다. 치료 용량 수준 (0.75 – 1.75 mg/kg)에서, 증가된 Hgb가 베이스라인치로 돌아가는데 걸리는 시간은 마지막 용량으로부터 약 6 주인 것으로 나타났다.

6.4.2.2 심장 전기생리학

- 최대 치료 용량 (1.75 mg/kg)에 대한 기하 평균 $C_{max,ss}$에서, 루스파터셉트와 위약 사이의 베이스라인으로부터 QTcF 변화의 평균 차이에 대한 양측 90 % CI의 상한은 QTc 연장에 대한 10ms 임계값 미만이었다. 따라서, 루스파터셉트는 치료 용량에서 QTc 간격을 연장하지 않는다.

6.4.3 면역원성

- 루스파터셉트를 투여한 260명의 MDS 시험대상자 중 23명의 시험대상자 (8.85%)가 TEADA를 중화시킨 시험대상자 9 명 (3.46%)을 포함하여 루스파터셉트에 대해 TEADA 양성 반응을 보였다.

(베타지중해 빈혈 관련)

6.4.1.1 흡수

- 루스파터셉트는 SC 투여후 서서히 흡수되었으며, 혈청의 Cmax는 모든 투여 수준에서 투여후 약 7일에 종종 관찰되었다. 집단 PK 분석은 루스파터셉트의 순환 흡수가 시험된 용량 범위에 걸쳐 선형이었다.
- β- 지중해 빈혈 시험대상자에서 혈청 내 루스파터셉트 Cmax 및 AUC의 증가는 0.2에서 1.25 mg/kg mg으로의 용량 증가에 거의 비례했다. Q3W 일정으로 투여했을 때, 루스파터셉트 혈청 농도는 3 회 투여후 항정 상태에 도달했으며, 최저 농도에 대한 축적 비율은 약 1.5였다. 루스파터셉트 AUCss의 개인간 변동성은 36 %였다.
- 루스파터셉트 완제 의약품의 모든 제제는 주어진 용량 수준에서 유사한 혈청 노출을 달성하는 것으로 입증되었다.

6.4.1.2 분포

- 치료적 확증 3 상 시험에 대한 집단 PK 분석에 따르면, β- 지중해 빈혈 시험대상자의 평균 V1/F는 7.08 L였다. 적은 분포용적은 루스파터셉트가 주로 큰 분자 질량과 일치하는 세포외액에 갇혀 있음을 나타낸다.

6.4.1.3 대사, 배설, 및 소실

- 대사 또는 배설 시험은 수행되지 않았다. 루스파터셉트는 여러 조직에서 일반적인 단백질 분해 과정에 의해 아미노산으로 분해될 것으로 예상되고, 그 소실은 단일 기관에 의존하지 않는다. 치료적

확증 3 상 시험에 대한 집단 PK 분석에 따르면, 평균 CL/F는 0.437 L/일이었고 혈청의 평균 반감기는 **β- 지중해 빈혈 시험대상자에서 11 일**이었다. 루스파터셉트 소실은 용량 또는 시간과 무관했다.

6.4.2. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

6.4.2.1 헤모글로빈 반응

- β-지중해 빈혈을 가진 NTD 시험대상자에서, **루스파터셉트-유도 Hgb 증가는 치료 시작 7 일 이내에 명백했으며, 루스파터셉트 Cmax에 대한 시간과 일시적으로 상관 관계가 있었다.** 초기 단계 적혈구 전구 물질의 증식에 직접적인 영향을 주지 않고 후기 단계 적혈구 전구 물질의 성숙을 향상시킨다.

6.4.2.2 심장 전기생리학

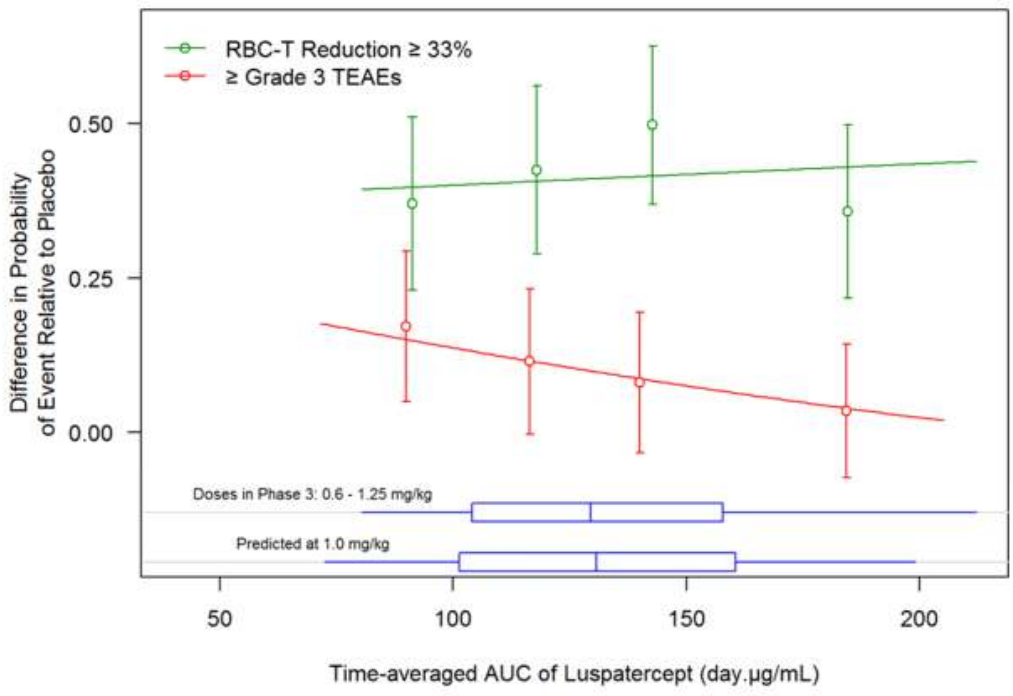
- 최대 치료 용량 (1.75 mg/kg)에 대한 기하 평균 Cmax.ss에서, 루스파터셉트와 위약 사이의 베이스라인으로부터 QTcF 변화의 평균 차이에 대한 양측 90 % CI의 상한은 QTc 연장에 대한 10ms 임계값 미만이었다. 따라서, 루스파터셉트는 치료 용량에서 QTc 간격을 연장하지 않는다.

6.4.2.3 노출-반응 관계

- 루스파터셉트는 위약 효과를 조정한 후 더 높은 루스파터셉트 AUC에서 포화된 유효성과 감소된 TEAE ≥ Grade 3을 특징으로하는 3 상 투여 요법하에서 넓은 치료 한계를 나타냈다 (그림 22).

그림 22: 베이스라인에 적혈구 수혈을 요하는 β-지중해 빈혈 시험대상자들에서 적정 용법 하에서 루스파터셉트의 관찰 및 예측된 치료역

AUC = area under the concentration-time curve; AUC_{avg} = average AUC prior to the first event; AUC_{avg48} = av



6.4.3 면역원성

- β- 지중해 빈혈이있는 284 명의 루스파터셉트 투여 시험대상자 중 4 명의 시험대상자 (1.41 %)가 TEADA를 중화시킨 시험대상자 2 명 (0.7 %)을 포함하여 루스파터셉트에 대해 TEADA 양성 반응을 보였다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	임상시험 (번호	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
3상	Study ACE-536-MDS-001 **(MDS 확증)**	다기관, 눈가림, 위약대조	적혈구수혈이 필요한 환상철적모구가 있는 MSD 환자(IPSS-R)매우 낮은, 낮은 또는 중간위험	1mg/kg SC Q3W이며 >1 RBC-T를 나타내는 경우 최대 용량 1.75mg/kg까지 용량적정	48주 투여	PK. PD. 안전성 및 유효성	유효성 위약을 투여 받은 시험대상자와 비교하여 루스파터셉트를 투여받은 시험대상자는 적혈구수혈 비의존성(RBC-TI>8w, 2달 이상 수혈받지 않아도 되는 환자비율)을 달성할 가능성이 더 높음(제1~24주 동안 37.9% 대 13.2%; p < 0.0001). 주요 2차 평가변수 역시 위약대비 우월성을 보임 안전성 luspatercept 치료군의 대상자의 총 98.0%와 위약군 대상자의 총 92.1%가 적어도 1번의 Treatment Emergent Adverse Evetnts (TEAEs)을 경험 노출로 보정 후, luspatercept 치료군에서 100 대상자-년 당 발생율이 용량 중단을 야기한 TEAEs와 용량 감량을 야기한 TEAEs에 대해서 높았고, 중대한 TEAEs와 사망을 야기한 TEAEs와 3등급 또는 4등급 TEAEs에 대해서는 위약군보다 낮음 luspatercept는 전반적으로 안전하며, MDS 대상자에서 내약성 있음. luspatercept 치료 대상자에서 가장 자주 보고되는 TEAEs는 중등도는 경도~서중등도이며 임상시험용 의약품의 중단을 야기하지 않음. 전반적으로 보고되는 중대한 이상 사례는 이 질환의 모집단에서 예상되는 것이었음.
3상	ACE-536-B-THAL-001 **(베타지중해빈혈증 확증시험)**	다기관, 눈가림, 위약대조	β- 지중해 빈혈로 인해 정기적인 RBC-T가 필요한 성인	시작 용량은 1 mg/kg SC Q3W였으며, 1.25 mg/kg으로의 1 회 용량 적정(증가)은 시험대상자가 동일한 용량 수준에서 2 회 이상의 이전 치료주기 동안 베이스라인에서 RBC-T 양과 비교하여 ≤ 50 % RBC-T 감소를 나타냈다면 허용	48주 투여	PK. PD. 안전성 및 유효성	유효성 13~24주간 정기적인 적혈구 수혈부담이 33% 이상 감소한 환자의 비율은 루스파터셉트 투여군이 21.4%, 위약군이 4.5%로 나타났고, 38주의 전체 치료기간 중 12주 동안 적혈구 수혈 부담이 33%이상 감소한 환자의 비율은 루스파터셉트군이 70.5%, 위약군이 29.5%로 장기적 유효성이 확인됨 안전성 3상 시험에서 보고된 TEAE 중 거의 대다수는 중증도가 경증 내지 중등증 (1등

							급 또는 2등급). 중증 또는 생명을 위협하는 TEAE (3등급 또는 4등급)의 발생률은 루스파터셉트 치료군에서 위약 치료군에 비해 더 높았음, 루스파터셉트 치료군에서 29.1% EAIR 30.0/100 시험대상자-년 및 위약 치료군에서 14.7% (EAIR 14.0/100 시험대상자-년) . 3/4등급 TEAE 중, 치료군 간에 중증 TEAE에 대한 불균형이 관찰된 단일 대표 용어 (PT) 또는 SOC AE는 없었음. 루스파터셉트 치료군에서 가장 흔하게 보고된 3등급 또는 4등급 TEAE는 빈혈 (3.1%), 고요산 혈증 (2.7%) 및 간의 철 농도 상승 (2.7%)임

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1. (골수형성이상증후군; MDS, MEDALIST 시험)

IPSS-R 매우 낮은, 낮은 또는 중간 위험 MDS 및 환상 철적모구를 나타내며, RBC 수혈을 요하는 시험대상자들에서 빈혈 치료에 있어서 루스파터셉트의 유효성 및 안전성을 위약과 비교하기 위한 치료적 확증, 제3상, 이중 눈가림, 무작위 배정, 위약-대조 다기관 시험 (ACE-536-MDS-001)

- **목적**

(1차 목적) 루스파터셉트 vs 위약을 비교하여 RBC-TI를 평가하는 것으로, RBC-TI는 이중 눈가림 투여 기간(24주)의 1차 기간에 연속 56일(즉 8주) 기간 동안 RBC 수혈이 없는 것으로 정의함.

(2차 목적) 루스파터셉트의 안전성 및 유효성을 위약군과 비교, MDS 시험대상자에서 루스파터셉트의 집단 약동학 및 노출-반응 관계를 평가함.

- 시험기관 : 65개 기관(벨기에, 캐나다, 프랑스, 미국 등)
- 대상 질환 및 시험대상자수 : ESA 치료에 실패한, 또는 ESA에 불응(refrectory, intolerant)하는 IPSS-R 매우 낮은, 낮은 또는 중간 위험 MDS 또는 고리철적혈모구와 혈소판 증가증이 동반된 골수이형성/골수증식성신생물을 가진 수혈이 필요한 성인빈혈관자

(피험자수) 2:1비율로 배정

총 229 명 중 루스파터셉트 (N = 153) 또는 위약 (N = 76) 투여군

- 주요 선정기준 및 임상 설계
  - 3상, 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관, 위약 대조
  - 스크리닝(5W)/ 위약 대조기간: 1차 평가변수(W0~W24) + 연장기(W25~)
  - 시험 종료 : 진행의 증거, 사망, 허용할 수 없는 독성, 시험대상자/의사의 결정 또는 동의 철회로 조기에 중단되지 않는 한 투여 지속, 투여 후 추적관찰(42일 추적)
- 용법・용량
  - 루스파터셉트 및 위약: 루스파터셉트 및 위약은 21일마다(즉 3주마다) 1회 SC 투여되었다. 루스파터셉트의 시작 용량은 1.0 mg/kg이었다. 주기 3의 제 1일부터 시작하여 매 후속 투여 주기 전 시험 계획서 요건에 따라 시험자에 의해 평가되었으며, 시험대상자들은 RBC 수혈에 근거하여, 최대 1.75mg/kg까지 용량을 적정
- 노출
  - 용량 감소가 허용되었으나, 시험 ACE-536-MDS-001에서 투여된 루스파터셉트 용량의 대부분은 ≥ 1.0 mg/kg이었음. 용량 적정은 위약군에서 루스파터셉트 군에 비해 더 많이 발생; 루스파터셉트 군

시험대상자 22.9%가 최초 용량 수준을 유지한 반면, 위약군에서는 6.6%가 이를 유지하였고, 최대 용량 수준(즉, 시작 용량 대비 2 단계 증가)은 루스파터셉트 군 58.8% (90/153) 및 위약군 82.9% (63/76)에서 도달

- 평가변수
  - 1차 평가변수 : 24주 동안 8주 이상 적혈구 수혈 비의존(RBC-TI) 반응자 비율
  - 주요 2차 평가변수 : 24주 동안 12주 이상 적혈구 수혈 비의존(RBC-TI) 반응자 비율
    48주 동안 12주 이상 적혈구 수혈 비의존(RBC-TI) 반응자 비율
  - 유효성 : 적혈구 수혈 비의존성까지 걸린 시간, 적혈구 수혈 비의존성 기간, 혈액학적 개선
  - 안전성 : TEAE, SAE, 주사부위 반응 및 알러지 반응, 임상실험실 파라미터(혈액학 및 화학 검사 등), 신체검사, 활력징후, 병용약물
- 결과

(인구학적 특성) : 대조군과 시험군에 고르게 분포되도록 모집

Characteristic	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)	Total (N=229)
Median age (range) — yr	71 (40–95)	72 (26–91)	71 (26–95)
Male sex — no. (%)	94 (61)	50 (66)	144 (63)
Median time since original diagnosis of MDS (range) — mo	44.0 (3–421)	36.1 (4–193)	41.8 (3–421)
WHO classification of MDS — no. (%)†			
MDS with refractory anemia with ring sideroblasts	7 (5)	2 (3)	9 (4)
MDS with refractory cytopenia with multilineage dysplasia‡	145 (95)	74 (97)	219 (96)
IPSS-R risk category — no. (%)§			
Very low	18 (12)	6 (8)	24 (10)
Low	109 (71)	57 (75)	166 (72)
Intermediate	25 (16)	13 (17)	38 (17)
Median serum erythropoietin level (range) — U/liter¶	156.9 (12–2454)	130.8 (29–2760)	153.2 (12–2760)
Serum erythropoietin level category — no. (%)			
<100 U/liter	51 (33)	31 (41)	82 (36)
100 to <200 U/liter	37 (24)	19 (25)	56 (24)
200 to 500 U/liter	43 (28)	15 (20)	58 (25)
>500 U/liter	21 (14)	11 (14)	32 (14)
Missing data	1 (1)	0	1 (<1)
Mutated *SF3B1* — no./total no. (%)‖	138/148 (93)	64/74 (86)	202/222 (91)
Median red-cell transfusion burden (range) — no. of units/8 wk over period of 16 wk**	5 (1–15)	5 (2–20)	5 (1–20)
Red-cell transfusion-burden category — no. (%)			
≥6 units/8 wk	66 (43)	33 (43)	99 (43)
4 to <6 units/8 wk	41 (27)	23 (30)	64 (28)
<4 units/8 wk	46 (30)	20 (26)	66 (29)
Median pretransfusion hemoglobin level (range) — g/dl††	7.6 (6–10)	7.6 (5–9)	7.6 (5–10)
Received ESA previously — no. (%)	148 (97)	70 (92)	218 (95)
Disease refractory to ESA — no./total no. (%)	144/148 (97)	69/70 (99)	213/218 (98)
Discontinued previous ESA-containing regimen owing to an adverse event — no./total no. (%)	4/148 (3)	1/70 (1)	5/218 (2)
Previous iron chelation therapy — no. (%)	71 (46)	40 (53)	111 (48)
Median platelet count (range) — 10^{-9}/liter	235.0 (59–892)	222.5 (60–689)	234.0 (59–892)

(유효성)

Response Criteria	Luspatercept N = 153 (n/N %)	Placebo N = 76 n/N (%)	Common Risk Difference[a] (95% CI)	Odds Ratio (95% CI)	p-value
1차 평가변수					
RBC-TI ≥ 8 Weeks (Week 1 to Week 24)	58/153 (37.9%)	10/76 (13.2%)	24.56 (14.48, 34.64)	5.065 (2.278, 11.259)	< 0.001
주요 2차 평가변수					
RBC-TI ≥ 12 Weeks (Week 1 to Week 24)	43/153 (28.1%)	6/76 (7.9%)	20.00 (10.92, 29.08)	5.071 (2.002, 12.844)	< 0.001
RBC-TI ≥ 12 Weeks (Week 1 to Week 48)	51/153 (33.3%)	9/76 (11.8%)	21.37 (11.23, 31.51)	4.045 (1.827, 8.956)	< 0.001

⇨ 루스파터셉트는 적혈구 수혈 비의존(RBC-TI) 반응자 비율로 평가했을 때 위약군 대비 유의한 개선을 입증하였음.

• 1차 평가변수 : 1차 평가변수에 대해 루스파터셉트 투여군은 위약군 대비 유의하게 큰 달성 비율 보였음

- 24주 동안 8주 이상 적혈구 수혈 비의존(RBC-TI) 반응자 비율 :
  루스파터셉트 투여군이 대조군에 비해 유의하게 높았음 (37.9% 대 13.2%; p<0.0001)

• 주요 2차 평가변수 :

- 24주 동안 12주 이상 적혈구 수혈 비의존(RBC-TI) 반응자 비율 :
  루스파터셉트 투여군이 대조군에 비해 유의하게 높았음 (28.1% 대 7.9%; p<0.001)
- 48주 동안 12주 이상 적혈구 수혈 비의존(RBC-TI) 반응자 비율 :
  루스파터셉트 투여군이 대조군에 비해 유의하게 높았음 (33.3% 대 11.8%; p<0.001)

• 기타 유효성 평가변수

- 적혈구 수혈 비의존까지 걸린 시간

· 루스파터셉트에 대한 반응은 신속하였는데, RBC-TI ≥ 8-주 반응 기간 시작은(제 1주에서 제 24주까지 관찰된 반응에 대해) 첫 번째 투여 후 1.0일(중앙값)에 발생하였고(이에 비해 위약군에서는 17.0일)에 발생

- 적혈구 수혈 비의존 기간

· 루스파터셉트-투여 반응자에서 가장 긴 RBC-TI ≥ 8 주의 발생 중앙값은 제 1주에서 제 24주까지 반응한 시험대상자들에서 30.6주임

Parameter	Luspatercept	Placebo
Number of RBC-TI ≥ 8 Week Responders During Week 1 to Week 24	58	10
Kaplan-Meier Estimate of Median Duration (Weeks)[a]	30.6	13.6

- 혈액학적 개선과 관련된 평가변수

① 헤모글로빈 변화

· 루스파터셉트 군에서 위약군에 비해 8주 이상 RBC 수혈 없이 평균 Hgb 증가 ≥ 1.0 g/dL의 지속을 나타낸 시험대상자 비율이 유의하게 더 높았음:

Study Period	Luspatercept (N = 153) n (%) (95% CI)	Placebo (N = 76) n (%) (95% CI)	P-value[a]

Week 1 to Week 24	54 (35.3) (27.75, 43.42)	6 (7.9) (2.95, 16.40)	< 0.0001

② mHI-E(변형 혈액학적 개선 - 적혈구)를 달성한 시험대상자의 비율

· 적혈구 반응은 투여 기간 중 연속 56일(즉 8주)간 베이스라인 RBC 수혈량 ≥ 4 단위/8 주인 시험대상자들에서 RBC 수혈 ≥ 4 단위/8 주의 감소 및 베이스라인 RBC 수혈량 < 4 단위/8 주인 시험대상자들에서 RBC 수혈 없이 Hgb ≥ 1.5 g/dL의 평균 증가로 정의되는 mHI-E로 IWG 기준에 근거하여 평가되었음(Cheson, 2006). 루스파터셉트 군은 위약군에 비해 1주와 24주 사이(52.9% vs 11.8%; 명목 p < 0.0001)에 mHI-E를 달성한 시험대상자 비율이 유의하게 더 높았음.

Response Criteria	Luspatercept N = 153	Placebo N = 76	p-value
mHI-E (Week 1 to Week 24) RBC Transfusion Reduction of ≥ 4 units/8Weeks Mean Hgb Increase of ≥ 1.5 g/dL over 8 Weeks	81/153 (52.9%) 52/107 (48.6) 29/46 (63.0)	9/76 (11.8%) 8/56 (14.3) 1/20 (5.0)	< 0.0001 - -

③ 혈청 페리틴의 베이스라인으로부터의 변화

· 루스파터셉트 군에서 베이스라인과 9-24주간에 혈청 페리틴이 감소하였으며, 위약군에서는 증가함. 군 베이스라인과 33-48주 간에, 혈청 페리틴은 루스파터셉트 군에서 감소하였고, 위약군에서 증가함.

<혈청 페리틴의 베이스라인으로부터의 변화 (ITT 집단)>

Parameter	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
Mean Change From Baseline in Mean Serum Ferritin Averaged Over Weeks 9 Through 24 (㎍g/L), n	148	74
LS Mean (SE)	-2.7 (54.05)	226.5 (68.02)
LS Mean Difference (SE)	-229.1 (74.43)	
p-value[a]	0.0024	
Mean Change From Baseline in Mean Serum Ferritin Averaged Over Weeks 33 Through 48 (㎍g/L), n	89	16
LS Mean (SE)	-72.0 (74.76)	247.4 (140.96)
LS Mean Difference (SE)	-319.5 (144.57)	
p-value[a]	0.0294	

(안전성 결과)

- 루스파터셉트 치료군의 대상자의 총 98%와 위약군 대상자의 총 92.1%가 적어도 1번의 Treatment Emergent Adverse Evetnts (TEAEs)을 경험

Subjects with at least 1:	Luspatercept 1.0 mg/kg (N = 153) n(%)	Placebo (N = 76) n(%)
TEAE	150 (98.0)	70 (92.1)
Serious TEAE	48 (31.4)	23 (30.3)
TEAE leading to death (CTCAE Grade 5)	6 (3.9)	4 (5.3)

CTCAE Grade 3 or 4	65 (42.5)	34 (44.7)
TEAE leading to dose interruption	23 (15.0)	4 (5.3)
TEAE leading to dose reduction	7 (4.6)	0
TEAE leading to permanent IP discontinuation	13 (8.5)	6 (7.9)

- 시험대상자 중 대다수가 중증도가 경증 내지 중등증인 TEAE를 경험함 (1등급 또는 2등급). 중증 또는 생명을 위협하는 TEAE (3등급 또는 4등급)의 발생률은 루스파터셉트 치료군과 위약군 간에 비슷함 (각각 42.5% 및 44.7%). 노출에 대하여 보정한 후, 3등급 또는 4등급 TEAE에 대한 EAIR은 루스파터셉트 치료군에서 위약군보다 더 낮았음 (각각 100 시험대상자-년당 64.4 대 105.6). 3등급 또는 4등급 TEAE 중 대다수는 각각 1명의 시험대상자에서 발생
- 3등급 또는 4등급 실신을 경험한 시험대상자 1명을 제외한 모두가 어지러움, 고혈압, 일과성 허혈성 발작 및 방실 차단 병력을 포함하는 심혈관계 위험 인자인 기존의 질환을 앓고 있었음. 전체적으로, 6명의 시험대상자가 3등급 또는 4등급 실신을 경험했고, 이 중 3건은 미주신경성 또는 기립성으로 기술됨. 루스파터셉트 치료군에서 세 건이 SAE로 보고됨; 1건은 기립성 조절 장애와 관련이 있었고, 1건은 미주신경성 에피소드로 기술되었고, 세 번째 사례는 병발 심부전과 관련이 있었음. 모든 사례가 해결되었으며 치료를 계속했음에도 불구하고 재발하지 않았음. 전반적으로 보고되는 중대한 이상 사례는 이 질환의 모집단에서 예상되는 것이었음.
- 루스파터셉트는 평균 SBP 및 DBP가 베이스라인으로부터 약 5 mm Hg 증가한 것과 관련이 있으며, 이는 위약군에서는 관찰되지 않았고, 고혈압 진단에 상응하는 지속적인 혈압 증가와는 드물게 관련이 있었음. 루스파터셉트를 투여 중인 환자에서는 혈압을 모니터링해야 하며, 고혈압 진단과 일치하는 혈압 상승은 현행 임상 지침에 따라 치료해야 함. 고혈압은 약물 이상 반응으로 고려되며 사용상의 주의사항 중 2. 신중투여 항목에 반영되어 있음.

2. 베타지중해빈혈 (BELIEVE 시험)

β- 지중해 빈혈로 정기적인 적혈구 수혈이 필요한 성인에서 루스파터셉트 + BSC VS 위약 + BSC의 유효성과 안전성을 확인하기 위한 3 상, 이중 눈가림, 무작위, 위약 대조, 다기관 시험 (ACE-536-B-THAL-001)

- 목적

(1차 목적) 적혈구 반응을 달성하고, 13~24 주까지 최소 2단위 감소와 함께 수혈 양 (단위 적혈구/시간)에서 베이스라인으로부터 ≥ 33 % 감소로 정의되는 루스파터셉트 + BSC 대 위약 + BSC로 치료받은 시험대상자의 비율을 확인

(2차 목적) 루스파터셉트의 안전성 및 유효성을 위약군과 비교, 베타 지중해빈혈 시험대상자에서 루스파터셉트의 집단 약동학 및 노출-반응 관계를 평가함.

- 시험기관: 15개국(벨기에, 캐나다, 프랑스, 미국 등) 65개 기관
- 대상 질환 및 시험대상자수 : 정기적 적혈구 수혈(6~20 RBC unit)이 필요한 베타 지중해 빈혈 성인 환자

(피험자수) 2:1비율로 배정

총 336 명 중 루스파터셉트 (N = 224) 또는 위약 (N = 112) 투여군

- 주요 선정기준 및 임상 설계
  - 3상, 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관, 위약 대조
  - 스크리닝(5W)/ 위약 대조기간: 1차 평가변수(W0~W24) + 연장기(W25~W48) + 추가연장(~5년)
  - 시험 종료 : 진행의 증거, 사망, 허용할 수 없는 독성, 시험대상자/의사의 결정 또는 동의 철회로 조기에 중단되지 않는 한 투여 지속, 투여 후 추적관찰(42일 추적)

- 용법・용량
  - 루스파터셉트 및 위약은 21 일마다 한 번씩 SC로 투여됨. 루스파터셉트의 시작 용량은 1.0mg/kg이며, 용량은 용량 지연 또는 감소가 요구되지 않는 한 치료 기간 및 장기 치료 기간 및 공개 라벨 단계 (최대 총 용량이 120mg을 초과하지 않음) 동안 1.25mg/kg으로 적정될 수 있다. 용량 적정 기준은 다음과 같이 정의됨:
    - 베이스라인에서 수혈 양 (단위/주)에 비해 최소 2 회 투여주기 (~ 6 주)에 걸친 수혈 감소가 33 % 미만이거나
    - 최소 2 회 투여주기 (~ 6 주) 동안 수혈 감소는 시험자의 재량에 따라, 베이스라인과 비교하여 33 이상이지만 50 % 이하이었다.

    Hgb 증가 또는 이상 반응 및 프로토콜의 지침에 따라 최소 0.45 mg/kg까지의 용량 감소도 허용됨.
- 노출
  - 용량 감소가 허용되었지만, 투여된 대부분의 용량은 ≥ 1.0mg/kg (94.7 % [4182/4417 용량]) 이었다. 전체적으로, 52.7 %의 시험대상자들이 1.25mg/kg으로 적정한 시험 약물 용량을 가졌고, 위약 + BSC 군 (66.1 %)보다 루스파터셉트 + BSC 군 (46.2 %)에서 더 낮은 비율을 보였다. 용량 간 21-일 중앙값 시간은 투여 프로토콜 요건과 일치하며 Hgb 증가, 안전성 우려 또는 기타 이유로 인한 투여 지연 및 중단이 시험에서 일관된 용량에 영향을 미치는 주요 요인이 아니라는 것을 시사
- 평가변수
  - 1차 평가변수 : 고정된 13 주 ~ 24주 간격동안 최소 2 단위 감소와 함께 ≥ 33%의 수혈 양 감소율
  - 주요 2차 평가변수 : 고정된 13 주 ~ 24주 간격동안 최소 2 단위 감소와 함께 ≥ 50%의 수혈 양 감소율

    고정된 37 주 ~ 48 주 간격 동안 위약 + BSC 투여군보다 수혈 양이 ≥ 33 % 감소한 시험대상자

    고정된 37 주 ~ 48 주 간격 동안 위약 + BSC 투여군보다 수혈 양이 ≥ 50 % 감소한 시험대상자

    RBC 수혈 양 (평균 RBC 단위/12 주)에서 베이스라인 대비 개선 (13~24주)
  - 기타 유효성 : 반응까지의 시간, 반응기간, 헤모글로빈 수치, 철 매개변수
  - 안전성 : TEAE, SAE, 주사부위 반응 및 알러지 반응, 임상실험실 파라미터(혈액학 및 화학 검사 등), 신체 검사, 활력징후, 병용약물
- 결과

(인구학적 특성) : 대조군과 시험군에 고르게 분포되도록 모집

Characteristic	Luspatercept (n = 224)	Placebo (n = 112)
Age, median (range), years	30 (18–66)	30 (18–59)
Female, n (%)	132 (58.9)	63 (56.3)
β^0/β^0 n (%)	68 (30.4)	35 (31.3)
Hemoglobin (24 week),[a] median (range), g/dL	9.31 (4.5–11.4)	9.15 (5.8–11.7)
RBC transfusion burden, median (range), units/12 weeks	6.12 (3–14)	6.27 (3–12)
RBC transfusion burden, median (range), units/24 weeks	14 (6–24)	15 (6–26)
Splenectomy, n (%)	129 (57.6)	65 (58.0)
Serum ferritin, median (range), µg/L	1,447 (88–6,400)	1,304 (136–6,400)
LIC, median (range), mg/g dry weight	6.14 (0.8–125.0)	5.05 (0.2–53.2)
> 7 mg/g dry weight, n (%)	103 (46.0)	45 (40.2)
Myocardial iron by T2*, median (Q1–Q3), ms	34.7 (27.4–40.3)	36.3 (29.0–42.0)

(유효성)

% Reduction Time Period	Luspatercept + BSC (n = 224)	Placebo + BSC (n = 112)	Odds Ratio (95% CI)[d]	P-value[d]
	n (%)	n (%)		
≥ 33%				
Weeks 13 to 24[e]	**48 (21.4)**	**5 (4.5)**	**5.79 (2.24, 14.97)**	**< 0.0001**
Weeks 37 to 48	**44 (19.6)**	**4 (3.6)**	**6.44 (2.27, 18.26)**	**< 0.0001**
Any 12-week interval	158 (70.5)	33 (29.5)	5.69 (3.46, 9.35)	< 0.0001
Any 24-week interval	92 (41.1)	3 (2.7)	25.02 (7.76, 80.71)	< 0.0001
≥ 50%				
Weeks 13 to 24	**17 (7.6)**	**2 (1.8)**	**4.55 (1.03, 20.11)**	**0.0303**
Weeks 37 to 48	**23 (10.3)**	**1 (0.9)**	**11.92 (1.65, 86.29)**	**0.0017**
Any 12-week interval	90 (40.2)	7 (6.3)	9.95 (4.44, 22.33)	< 0.0001
Any 24-week interval	37 (16.5)	1 (0.9)	20.37 (2.86, 144.94)	< 0.0001

• 1차 평가변수 : 1차 평가변수에 대해 루스파터셉트 투여군은 위약군 대비 유의하게 큰 달성 비율 보였음.

- 13 주~ 24 주까지 최소 2 단위 감소 및 수혈 양의 베이스라인으로부터의 ≥ 33% 감소에 대한 반응률은 루스파터셉트 + BSC 군에서 21.4 % (48/224) 그리고 위약 + BSC 군에서 4.5 % (5/112)임.

• 주요 2차 평가변수 : (차이가 모두 통계적으로 유의함)

- 37주~48주에 걸쳐 평가시 19.6 %, (루스파터셉트 + BSC 군의 44/224 명)vs 3.6 %,(위약 + BSC 군의 4/112 명)로 약물투여군에서 수혈양 감소 입증
- 13 주~ 24 주까지 더 많은 비율의 시험대상자가 위약 + BSC 투여군 (1.8 %; 2/112)보다 루스파터셉트 + BSC 투여군에서 (7.6 %; 17/224) 두 번째 주요 2 차 유효성 평가변수 (고정된 13 주 ~ 24 주 간격 동안 ≥ 50%의 수혈 양 감소를 나타낸 시험대상자)를 달성
- 37 ~ 48 주에 걸쳐 반응률을 평가했을 때, ≥ 50 % 반응은 루스파터셉트 + BSC 군에서 약간 개선되었다 (10.3 %, 23/224); 반응률은 위약 + BSC 군에서 일정하게 유지됨 (0.9 %, 1/112).
- 반응기간 (수혈양 감소, 연속 12주기간 또는 24주기간) : 평가기간 중간에 12주이상, 24주 이상 수혈양 33% 또는 50%이상 지속기간을 달성한 반응자는 루스파터군에서 위약군대비 유의적으로 모두 높았음.

• 기타 유효성 평가변수

- 헤모글로빈 수치
  • 루스파터셉트 + BSC 투여군에서, 모든 고정된 12 주 간격 동안 베이스라인으로부터 평균 수혈전 Hgb 수치에서 약간의 개선 (증가)이 있었다 (평균 0.09에서 0.38 g/dL로 증가). 위약 + BSC 투여군에서, 모든 고정된 12 주 간격 동안의 평균 수혈전 Hgb 수치가 베이스라인으로부터 비교적 안정적으로 유지되었다 (평균 변화:-0.04 ~ +0.03 g/dL).
- 철 매개변수
  • 철과잉증 (Iron overload)에서 감소에 대한 루스파터셉트의 영향은 혈청 페리틴, LIC, 심근 T2 * 및 ICT의 변화를 측정하여 평가되었다.

	Luspatercept (n = 224)	Placebo (n = 112)	LS Mean of Difference	95% CI	*P* Value
Mean change from baseline at week 48					
Serum ferritin, µg/L (SD)	−245 (780)	105 (521)	−340	−502, −177	< 0.0001
LIC, mg/g dry weight (SD)	0.10 (5.760)	0.08 (5.229)	0.11	−1.16, 1.38	0.8685
Myocardial iron by T2*, ms (SD)	−1.83 (15.084)	0.02 (6.843)	−2.39	−4.67, −0.12	0.0391

- 삶의 질(HRQoL)
  - 48주의 이중-눈가림 치료 기간 동안 치료군과 무관하게 주요 영역에 대하여 HRQoL이 유지되었음을 나타냈다. 루스파터셉트로 치료받은 시험대상자가 일반 집단에 비해 수혈은 더 적게 받으면서 우수한 HRQoL을 유지했기 때문에 이는 임상적으로 관련 있는 결과이다. 8주 롤링 분석을 통해 수혈 비의존을 달성한, 루스파터셉트를 투여받은 시험대상자에서 HRQoL이 개선되는 경향성이 관찰된 반면, 어떠한 치료 반응 기준도 달성하지 못한 시험대상자의 HRQoL은 시간 경과에 따라 임상적으로 유의미하지 않은 HRQoL 점수 변화를 나타냈고, 이는 위약 + BSC군 시험대상자에서와 비슷했다.

(안전성 결과)

Treatment-Emergent Adverse Events, n (%)	Luspatercept (n = 223[a])	Placebo (n = 109[a])
Patients with at least 1 TEAE (any grade)	214 (96.0)	101 (92.7)
Patients with at least 1 grade TEAE (grade ≥ 3)[b]	65 (29.1)	17 (15.6)
Patients with at least 1 serious TEAE[c]	34 (15.2)	6 (5.5)
Patients with at least 1 TEAE resulting in the following:		
Death[d]	0	1 (0.9)
Study drug discontinuation	12 (5.4)	1 (0.9)

- 루스파터셉트 치료군의 대상자의 총 96.0%와 위약군 대상자의 총 92.7%가 적어도 1번의 Treatment Emergent Adverse Evetnts (TEAEs)을 경험
- 시험대상자 중 대다수가 중증도가 경증 내지 중등증인 TEAE를 경험함 (1등급 또는 2등급). 중증 또는 생명을 위협하는 TEAE (3등급 또는 4등급)의 발생률은 루스파터셉트 치료군에서 위약군 보다 약간 높음 (각각 29.1% 및 15.6%). 3/4등급 TEAE 중, 치료군 간에 중증 TEAE에 대한 불균형이 관찰된 단일 대표 용어 (PT) 또는 SOC AE는 없었다. 루스파터셉트 치료군에서 가장 흔하게 보고된 3등급 또는 4등급 TEAE는 빈혈 (3.1%), 고요산 혈증 (2.7%) 및 간의 철 농도 상승(LIC) (2.7%)이었음. 위약 치료군에

서 시험대상자 1명이 급성 담낭염이라는 TEAE로 인해 시험 중에 사망했고 루스파터셉트 치료군에서 시험대상자 1명이 루스파터셉트 마지막 투여 후 206일째에 요로성 패혈증으로 인해 시험 완료 후에 사망했다. 사망을 유발한 이러한 AE 중 치료와 관련이 있는 것으로 고려된 것은 없었음.

- 혈전 색전증 사건의 발생률은 위약보다 루스파터셉트를 투여한 경우에 더 높았다. 루스파터셉트로 치료받은 시험대상자에서, 이러한 발생률은 문헌에서 보고된 것과 비슷했으나, 위약군에서 관찰된 발생률은 예상했던 것보다 더 낮았다. 혈전 색전 사건은 알려진 위험 요인인 비장 절제술을 받은 시험대상자에서만 관찰되었고, 이러한 시험대상자들 각각은 혈전 색전 사건에 대한 다른 베이스라인 위험 인자도 적어도 한 가지 가지고 있었다. 혈전 색전 사건은 루스파터셉트를 투여받는 시험대상자에서의 헤모글로빈 상승과 관련이 없었다. 비장 절제술을 받은 β-지중해 빈혈 환자에서는 혈전 색전 사건 발생 위험이 있으므로, 이러한 잠재적인 위해성을 치료 담당 의사에게 알려 환자와 함께 이러한 위험 인자를 피할 수 있도록 하는 것이 현명해 보인다. 이러한 잠재적 위해성은 제품 허가 사항 중 주의 사항에 기술될 것이며, 비장 절제술을 받은 β-지중해 빈혈 환자에서의 위험성을 강조하고 일반적인 지침 및 현지 지침에 따라 고위험 환자에서의 혈전증 예방에 대한 조언이 포함될 것임.
- 루스파터셉트는 평균 SBP 및 DBP가 베이스라인으로부터 약 5 mm Hg 증가한 것과 관련이 있으며, 이는 위약군에서는 관찰되지 않았고, 고혈압 진단에 상응하는 지속적인 혈압 증가와는 드물게 관련이 있었다. 루스파터셉트를 투여 중인 환자에서는 혈압을 모니터링해야 하며, 고혈압 진단과 일치하는 혈압 상승은 현행 임상 지침에 따라 치료해야 한다. 고혈압은 약물 이상 반응으로 고려되며 주의 사항이 제품 허가 사항에 신청되어 있음.
- 루스파터셉트 사용과 관련된 중대한 또는 중증 급성 전신성 과민 반응에 대한 보고는 없었다. 심장, 신장, 또는 간에 대하여 주목할 만한 영향은 관찰되지 않았다. 루스파터셉트-유도성 간 손상에 대한 근거는 없었음.
- 결론적으로, 루스파터셉트는 β-지중해 빈혈 시험대상자에서 전반적으로 안전하고 내약성이 우수했음. β-지중해 빈혈 개발 프로그램 전반에 걸쳐, 자료 마감일까지 치료 관련 사망 및 혈액암 보고는 없었음. 루스파터셉트 사용과 관련된 중대한 또는 중증 급성 전신성 과민 반응에 대한 보고는 없었다. 루스파터셉트로 치료받은 시험대상자에서 가장 흔하게 보고된 TEAE는 중증도가 경증 내지 중등증이었고, 전반적으로 시험약 중단과 이어지지 않았음.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- (MDS) 루스파터셉트-투여 시험대상자들은 위약에 비해 통계적으로 유의하고 더 높고 임상적으로 의미있는 수혈 비의존성 비율 개선을 나타냄. 48주까지 루스파터셉트 투여의 영향은 1차 및 주요 2차 평가변수에 대하여 24주까지 관찰된 결과와 일치함.
- (베타지중해 빈혈) 루스파터셉트-투여 시험대상자들은 위약에 비해 통계적으로 유의하고 더 높고 임상적으로 의미 있는 정기적 적혈구 수혈 부담 감소를 나타냄. 13~24주 및 48주까지 루스파터셉트 투여의 영향은 1차 및 주요 2차 평가변수에 대한 결과 일치함.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- (MDS) 시험대상자에서 전반적으로 안전하였고 내약성이 있었음.
- (β-지중해 빈혈) 시험대상자에서 전반적으로 안전하고 내약성이 우수했음.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 심사의견 참조

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(FDA) : 2019.11.08.
- 유럽(EMA) : 2020.06.25.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(유)한국비엠에스제약	허가일	2020.05.09.
제품명	레블로질주75mg(루스파터셉트) 레블로질주25mg(루스파터셉트)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v1.1
주성분 및 함량	1바이알(75mg) 중 루스파터셉트 75.0 밀리그램 1바이알(25mg) 중 루스파터셉트 25.0 밀리그램		
효능·효과	1. 적혈구생성자극제 (ESA) 치료에 불충분한 반응을 보였거나 부적합하여 적혈구 수혈이 필요한 다음의 성인 빈혈 환자의 치료 - 최저위험, 저위험, 중등도 위험의 고리철적혈모구 동반 골수형성이상증후군(MDS-RS) - 최저위험, 저위험, 중등도 위험의 고리철적혈모구와 혈소판증가증 동반 골수형성이상/골수증식종양(MDS/MPN-RS-T) 2. 적혈구 수혈이 필요한 성인 베타 지중해 빈혈 환자의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
• 혈전색전증 사례(비장절제술을 받은 베타 지중해 빈혈 집단에만 해당)	일반적인 의약품 감시 활동 시판 후 사용성적조사	첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
• 혈액 악성종양(AML 포함) • 소아 환자에 대한 허가 사항 외 사용(루스파터셉트의 발생 독성) • 임신 및 모유수유 중 사용	일반적인 의약품 감시 활동 시판 후 사용성적조사	첨부문서
3. 부족정보		
· 장기안전성	일반적인 의약품 감시 활동 시판 후 사용성적조사	첨부문서

시판 후 조사계획서 검토서

(■최초, □변경)

① 회 사 명	(유)한국비엠에스제약	② 문서번호	CA056-005
③ 제 품 명	레블로질®(루스파터셉트)	④ 구분	시판후 사용성적조사 (RMP 내)
⑤ 허가일자 (재심사기간)			
⑥ 원료약품분량 (주성분)	루스파터셉트		
⑦ 효능·효과	1. 적혈구생성자극제 (ESA) 치료에 불충분한 반응을 보였거나 부적합하여 적혈구 수혈이 필요한 다음의 성인 빈혈 환자의 치료 - 최저위험, 저위험, 중등도 위험의 고리철적혈모구 동반 골수형성이상증후군 (MDS-RS) - 최저위험, 저위험, 중등도 위험의 고리철적혈모구와 혈소판증가증 동반 골수형성이상/골수증식종양(MDS/MPN-RS-T) 2. 적혈구 수혈이 필요한 성인 베타 지중해 빈혈 환자의 치료		
⑧ 용법·용량	허가사항 참조		
⑨사용성적조사 예정기간 및 증례수	<예정기간> 예상 조사 일정: 허가일로부터 6년간 <증례수> 한국의 베타지중해빈혈 유병율과 발생률이 매우 낮기 때문에 해당 질환에서 수집된 표본 크기가 적절하지 않을 수 있다. 이 경우 표본 크기를 미리 정하지 않고 **전수조사를 진행**할 것이다.		
⑩ 조사항목	본 조사의 일차 목적은 국내 골수형성이상증후군 또는 베타지중해빈혈 환자들을 대상으로 레블로질®(루스파터셉트)의 **실제 안전성을 평가**하는 것이다. 본 조사의 이차 목적은: 1. 적혈구(RBC) 수혈 비의존성을 **8주 이상 유지하는 지 확인하여 레블로질®(루스파터셉트) 치료의 실제 유효성을 평가**하는 것이다. 2. 적혈구(RBC) 수혈 비의존성을12주 이상 유지하는 지 확인하여 레블로질®(루스파터셉트) 치료의 실제 유효성을 평가하는 것이다. 3. 혈액학적 개선 여부를 확인하여 레블로질®(루스파터셉트) 치료의 실제 유효성을 평가하는 것이다. 4. 레블로질®(루스파터셉트) 치료를 받는 골수형성이상증후군 환자가 고위험 골수형성이상증후군(HR MDS) 또는 급성골수성백혈병(AML)으로 얼마나 진행하는지 평가하는 것이다. 4-1. 레블로질®(루스파터셉트) 치료 환자가 고위험 골수형성이상증후군으로 얼마나 진행하는지 평가하는 것이다. 4-2. 레블로질®(루스파터셉트) 치료 환자가 급성골수성백혈병으로 얼마나 진행하는지 평가하는 것이다. 4-3. 레블로질®(루스파터셉트) 치료 환자가 고위험 골수형성이상증후군 또는 급성골		

	수성백혈병으로 진행하는 경우 모두를 평가하는 것이다.
⑪ 조사방법	조사 자료는 전자 증례기록지(EDC)를 통하여 수집될 것이다. 각 기관에서 본 조사에 참여하는 조사자는 레블로질®(루스파터셉트) 치료 시작 시점부터 1, 3, 6개월 시점에 순차적으로 조사대상자의 의무기록을 확인하여 EDC 시스템 상 입력한다. 이와 함께, 중대한 이상사례(SAE)가 발생하면 조사에 참여하는 조사자는 EDC 시스템 상 관련 정보를 입력하고, 의뢰자에게 보고하여야 한다.
⑫ 해석방법	전체 자료분석 방법의 세부 사항은 통계분석계획에서 기술할 것이다. 일차 분석은 전체 조사 참여군을 대상으로 수행될 것이다. 안전성 분석은 안전성 평가 분석군에 포함된 대상으로 시행할 것이다. 이상사례는 기관계 분류(system organic class, SOC)에 따라 MedDRA의 최신 버전을 사용하여 분류될 것이다. 이상사례의 중증도는 NCI CTCAE(v5.0)을 이용하여 분류될 것이다. 조사 중 발생한 이상사례는 첫 투여 시부터 마지막 투여 후 42일까지 발생한 모든 이상사례(중대한 이상사례 포함)로 정의된다. 가장 심각한 독성 등급의 빈도와 비율(%) 표는 각 이상사례의 등급에 따라 “모든 등급, 3~4등급, 5등급”으로 평가되고, 종류에 따라 다음과 같이 분류될 것이다. : 중대하지 않은 이상사례, 중대한 이상사례, 조사대상 의약품과의 인과관계가 있는 이상사례, 투여 중단을 야기한 이상사례 아래의 비율에 따라 양측 신뢰 구간(Clopper-Pearson 방식)이 산출될 것이다.: 3등급 이상의 이상사례, 중대한 이상사례, 조사대상 의약품과의 인과관계가 있는 이상사례 및 투여 중단을 야기한 이상사례 모든 사망과 투여 중단 후 42일 이내에 발생한 사망에 대해서도 빈도와 비율(%) 표가 제시될 것이다. 조사대상자별로 사망, 이상사례, 조사대상 의약품과의 인과관계가 있는 이상사례, 투여 중단을 야기한 이상사례, 비정상적인 실험실적 결과, 활력 징후 및 신체검사 결과가 제시될 것이다. 유효성 분석은 조사대상자 모집단의 모든 적합한 조사대상자가 포함될 것이다. 최대 관찰기간 6개월간 8주 이상 유지한 적혈구 수혈 비의존성과12주 이상 유지한 적혈구 수혈 비의존성을 달성한 비율의 중앙값 및 혈액학적 수치의 변화가 제시될 것이다. 골수형성이상증후군(MDS-RS 및 MDS/MPN-RS-T) 환자에서 급성 골수성 백혈병으로 진행한 비율의 중앙값도 제시할 것이다
⑬ 제출서류	-
⑭ 검토결과	적합