의약품 품목변경허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2024.04.30.</td><td>접수번호</td><td>20240065905</td></tr>
<tr><td colspan="2">변경신청사항</td><td colspan="3">효능·효과(이전에 적혈구생성자극제(ESA) 치료를 받은 적이 없는 골수형성이상증후군(MDS)으로 인한 빈혈 치료 등) 추가 등</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(유)한국비엠에스제약</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">레블로질주25mg(루스파터셉트)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">루스파터셉트</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">제형 : 용액용동결건조분말주사제
함량 : 1 바이알 중 루스파터셉트 25.0 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="3">기
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2022.05.09. 최초허가</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">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</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">(중략)
골수형성이상증후군
이 약은 시작 용량으로 1.0mg/kg을 3주마다 1회 피하투여한다.
1.0mg/kg 시작 용량으로 최소한 2회 연속 투여한 뒤에도 적혈구 수혈이 필요한 환자는 1.33mg/kg까지 용량을 증량해야 한다. 환자가 1.33mg/kg 용량으로 최소한 2회 연속 투여한 뒤에도 적혈구 수혈이 필요한 경우 1.75mg/kg까지 용량을 증량해야 한다. 용량 증량 간격은 최소한 6주 (2회 투여 기간)이상이어야 하며 최대 용량인 3주마다 1.75mg/kg 을 넘지 않아야 한다. 투여 지연 직후에는 증량하지 않아야 한다.

(이하생략)</td></tr>
<tr><td rowspan="4">변경
허가
사항</td><td>변경허가일자</td><td colspan="3">2024.10.10. 변경허가</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
</table>

허가조건	붙임 1. 참조		
국외 허가현황	미국(FDA) : 2019.11.08. 최초/ 2023.08.28. 변경허가(골수형성이상증후군 1차) 유럽(EMA) : 2020.06.25. 최초/ 2024.03.27. 변경허가(골수형성이상증후군 1차)/ 2023.02.27. 변경허가(수혈 비의존성 베타지중해빈혈)		
허가부서	바이오의약품정책과 바이오허가TF	허가담당자	박지혜 심사원, 도희정 연구관, 박현정 팀장
심사부서	유전자재조합의약품과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유) 김영은 주무관, 진미령 연구관, 김호정 과장 (RMP) 김성민 주무관, 김영림 연구관, 안광수 과장
GMP* 평가부서	-	GMP 담당자	-

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

1. 이전에 적혈구생성자극제(ESA) 치료를 받은 적이 없으며 적혈구 수혈이 필요한 최저위험, 저위험, 중등도 위험의 골수형성이상증후군(MDS)으로 인한 성인 빈혈 환자의 치료 2. 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) 3. 수혈 의존성 및 수혈 비의존성 성인 베타지중해빈혈 환자의 빈혈 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. 이 약은 권장 시작 용량으로 1.0mg/kg을 3주마다 1회 피하투여한다. 골수형성이상증후군 권장 목표 혈색소(Hb) 농도 범위는 10 g/dL ~ 12 g/dL이다. 불충분한 반응을 보인 경우의 용량 증량이 아래 제공되어 있다. 표 1: 불충분한 반응을 보인 경우 용량 증량 1 mg/kg으로 투여한 경우 용량 증량 최소 연속 2회 1.0 mg/kg으로 투여한 이후에도, 환자가: 용량을 1.33 mg/kg으로 증량해야 한다.

적혈구(RBC) 수혈을 받아야 하거나,
혈색소(Hb) 농도가 10 g/dL 이상에 도달하지
못하고 혈색소(Hb) 증가가 1 g/dL 미만이다.
1.33 mg/kg으로 투여한 경우 용량 증량
최소 연속 2회 1.33 mg/kg으로 투여한 이후 용량을 1.75 mg/kg으로 증량해
에도, 환자가: 야 한다.
적혈구(RBC) 수혈을 받아야 하거나,
혈색소(Hb) 농도가 10 g/dL 이상에 도달하지
못하고 혈색소(Hb) 증가가 1 g/dL 미만이다.

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(표2).

수혈 의존성 베타지중해빈혈
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(표3).

수혈 비의존성 베타지중해빈혈
환자가 동일한 용량 수준으로(수혈을 하지 않고, 즉 마지막 수혈이후 최소 3 주) 2회 이상의 연속 투여(6 주) 후에 투여 전 혈색소(HB) 증가량이 베이스라인 대비 1 g/dL 이상을 달성하거나 유지하지 못한 환자는 한 단계의 용량 수준만큼 증량해야 한다(표 3). 증가 용량은 최대 용량인 3 주마다 1.25 mg/kg을 넘지 않아야 한다.

다음 용량 수준으로의 증량
현재 용량에 기반한 다음 용량 증량 수준은 아래에 제시되어 있다.
표 2: 골수형성이상증후군(MDS)에 대한 다음 용량 수준으로의 증량

현재 용량	용량 증량
0.8 mg/kg	1 mg/kg

1 mg/kg	1.33 mg/kg
1.33 mg/kg	1.75 mg/kg

표 3: 베타지중해빈혈에 대한 다음 용량 수준으로의 증량

현재 용량	용량 증량
0.6 mg/kg*	0.8 mg/kg
0.8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1.25 mg/kg

*수혈 비의존성 베타지중해빈혈에만 해당함.

용량 감량 및 투여 지연

3주 이내에 혈색소 증가량이 수혈 없이 이전 용량에서의 혈색소(Hb) 수치 대비 2g/dL를 초과하는 경우 이 약 용량은 한 단계 용량 수준만큼 감량해야 한다(표4, 표 5 참조).

수혈 없이 적어도 3주 동안 혈색소가 12g/dL 이상인 경우 11.0g/dL 이하가 될 때까지 투여를 지연해야 한다. 동시에 이전 용량에서의 혈색소(Hb) 수치 대비 혈색소가 빠르게 증가했다면(3주 이내의 혈색소 증가량이 수혈 없이2g/dL를 초과) 투여 지연 후에 한 단계 아래로 용량 감량을 고려해야 한다.

0.8mg/kg 미만(골수형성이상증후군 또는 수혈 의존성 베타지중해빈혈의 경우) 그리고 0.6 mg/kg 미만 (수혈 비의존성 베타지중해빈혈의 경우)으로 용량을 감량하지 않아야 한다.

이 약으로 치료하는 동안의 용량 감량 수준은 아래에 제시되어 있다.

표 4: 골수형성이상증후군에 대한 용량 감량

현재 용량	용량 감량
1.75mg/kg	1.33mg/kg
1.33mg/kg	1mg/kg
1mg/kg	0.8mg/kg

표 5: 베타지중해빈혈에 대한 용량 감량

현재 용량	용량 감량
1.25mg/kg	1mg/kg
1mg/kg	0.8mg/kg
0.8 mg/kg	0.6 mg/kg*

*수혈 비의존성 베타지중해빈혈에만 해당함.

이상반응에 기인한 투여 변경

루스파터셉트 치료 관련 이상반응에 대한 투여 일시 중지 또는 감량 지침이 표 6에 약술되어 있다.

표 6: 투여 변경 지침

치료 관련 이상반응*	투여 지침
2 등급 고혈압을 포함하는 2 등급 이상반응	치료를 일시 중지한다. 이상반응이 개선되거나 기저치를 회복할 때 이전 용량으로 다시 시작한다.
3 등급 이상의 고혈압	치료를 일시 중지한다. 용량 감량 지침에 따라 일단 혈압이 조절되면 감량한 용량으로 다시 시작한다.
기타 지속적인 3 등급 이상의 이상반응	치료를 일시 중지한다. 용량 감량 지침에 따라 이상반응이 개선되거나 기저치를 회복할 때 이전 용량 또는 감량한 용량으로 다시 시작한다.
중대한 합병증을 유발하는 골수외 조혈(EMH) 종괴	치료를 중단한다.

*1 등급: 경증; 2 등급: 중등증; 3 등급: 중증; 및 4 등급: 생명을 위협

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(표 2 , 표 3).

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(수혈 의존성 베타지중해빈혈 환자의 경우), 수혈 없이 기저치 혈색소(Hb) 대비 증가하지 않거나(수혈 비의존성 베타지중해빈혈 환자의 경우), 기저치 혈색소(Hb) 대비 증가를 보이지 않는 경우를 포함하여 수혈 부담이 감소하지 않거나 (골수형성이상증후군 환자의 경우) 또는 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)
3) 골수외 조혈(EMH) 종괴의 성장을 조절하기 위한 치료를 필요로 하는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 혈전색전증 사례(Thromboembolic events)
베타지중해빈혈 환자에서, 수혈 의존성 환자를 대상으로 한 핵심 임상시험의 이중 눈가림 단계에서 루스파터셉트로 치료를 받은 환자 중 3.6%(223명 중 8명)에서 그리고 수혈 비의존성 환자를 대상으로한 핵심 임상시험의 라벨공개 단계 중 0.7%(134명 중 1명)에서 혈전색전증 사례(TEE)가 보고되었다. 보고된 혈전색전증 사례에는 심부정맥혈전증(DVT), 문맥혈전증, 폐색전증, 허혈성 뇌졸중 및 표재성 혈전정맥염이 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.
골수형성이상증후군 환자에서, 루스파터셉트로 치료를 받은 환자 중 3.9 %(335 명 중 13 명)에서 혈전색전증 사례가 보고되었다. 보고된 혈전색전증 사례에는 환자의 1.2 %(335 명 중 4 명)가 겪은 대뇌허혈 및 뇌혈관 사고가 포함되었다. 모든 혈전색전증 사례는 유의한 위험 인자(심방세동, 뇌졸중 또는 심부전 및 말초 혈관 질환)가 있는 환자에서 발생했고 혈색소 농도 상승, 혈소판 수준 또는 고혈압과 상관관계가 없었다.
2) 골수외 조혈 종괴(Extramedullary hematopoietic masses)
수혈 의존성 베타지중해빈혈 환자를 대상으로 한 핵심 임상시험과 장기 추적 연구에서 루스파터셉트로 치료받은 환자 중 3.2%(315명 중 10명)에서 골수외 조혈 종괴가 관찰되었다. 골수외 조혈 종괴로 인한 척수 압박 증상은 루스파터셉트로 치료받은 환자의 1.9%(315명 중 6명)에서 발생하였다(‘3. 약물이상반응’ 항 참고).
수혈 비의존성 베타지중해빈혈 환자를 대상으로 한 핵심 임상시험에서 루스파터셉트로 치료 받은 환자 중 6.3 %(96 명 중 6 명)에서 골수외 조혈 종괴가 관찰되었다. 골수외 조혈 종괴로 인한 척수 압박 증상은 루스파터셉트로 치료받은 환자의 1.0 %(96 명 중 1 명)에서 발생하였다. 이 임상시험의 라벨 공개 단계 중, 2 명의 추가

환자에서 골수외 조혈 종괴가 관찰되어 총 134 명 중 8 명(6.0 %)의 환자에서 관찰되었다 (‘3. 약물이상반응’ 항 참고).
골수외 조혈 종괴 사례를 나타낸 환자는 치료 기간 동안 이러한 종괴의 악화나 합병증을 경험할 수 있다. 징후와 증상은 해부학적 위치에 따라 매우 다양할 수 있다. 환자는 치료 개시할 때와 치료 중에 골수외 조혈 종괴로 기인한 징후와 증상 또는 합병증을 관찰해야 하며, 임상 지침에 따라 치료해야 한다. 골수외 조혈 종괴로 인한 중대한 합병증이 생기는 경우 반드시 루스파터셉트 치료를 중단해야 한다.
3) 혈압 증가
골수형성이상증후군 및 베타지중해빈혈을 대상으로 한 핵심 임상시험에서 루스파터셉트로 치료를 받은 환자의 경우 베이스라인 대비 수축기 및 확장기 혈압이 평균 5mmHg까지 증가하였다. 루스파터셉트로 치료받은 수혈 비의존성 베타지중해빈혈 환자에서 치료를 받고 첫 12 개월 이내에 고혈압 발생률이 증가한 것으로 관찰되었다(‘3. 약물이상반응’ 항 참고).
치료는 혈압이 적절하게 조절되는 경우에만 시작해야 한다. 매 루스파터셉트 투여에 앞서 혈압을 모니터링해야 한다. 루스파터셉트 투여 용량을 조절해야 하거나 투여를 지연해야 할 수 있으며, 환자는 최신 임상치료지침에 따라 고혈압 치료를 받아야 한다(용법용량 표6참고). 고혈압이 지속되거나 기존 고혈압이 악화되는 경우 이 약 치료의 잠재적인 유익성을 재평가해야 한다.
4) 외상성 골절
수혈 의존성 베타지중해빈혈 환자에서 루스파터셉트로 치료를 받은 환자 중 0.4 %(223 명 중 1 명)에서 외상성 골절이 관찰되었다.
수혈 비의존성 베타지중해빈혈 환자에서 루스파터셉트로 치료를 받은 환자 중 8.3 %(96 명 중 8 명)에서 외상성 골절이 관찰되었다. 환자에게 외상성 골절 위험성에 대해 알려야 한다.

3. 약물이상반응
안전성 프로파일 요약
골수형성이상증후군
이 약을 투여받은 환자에서 가장 자주 보고된 약물이상반응(환자 중 적어도 15%)은 피로, 설사, 오심, 무력증, 어지러움, 말초 부종 및 등허리 통증이었다. 가장 흔하게 보고된 3등급 이상의 약물이상반응(환자 중 적어도 2%)에는 고혈압 사례 (12.5%), 실신 (3.6%), 호흡곤란 (2.7%), 피로(2.4%) 및 혈소판감소증 (2.4%)이 포함되었다. 가장 흔하게 보고된 중대한 약물이상반응(환자 중 적어도 1%)은 요로감염(1.8%), 호흡곤란(1.5%) 및 등허리 통증(1.2%)이었다.
무력증, 피로, 오심, 설사, 고혈압, 호흡곤란, 어지러움 및 두통은 치료 중 첫 3개월

동안 더욱 자주 발생하였다.
이상사례로 인한 치료 중단은 루스파터셉트로 치료를 받은 환자 중 10.1%에서 발생하였다. 루스파터셉트 치료군에서 가장 흔한 치료 중단 원인은 기저 골수형성이상증후군의 진행이었다.
투여 전 12.0 g/dL 이상의 혈색소(Hb) 수치로 인한 투여 지연이 루스파터셉트 치료 환자의 24.3 %에서 발생했다.

수혈 의존성 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, 무력증, 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.

수혈 비의존성 베타지중해빈혈
이 약을 투여 받은 환자에서 가장 자주 보고된 약물이상반응(환자 중 적어도 15 %)은 골 통증, 두통, 관절통, 등허리 통증, 고혈압전단계(prehypertension) 및 고혈압이었다. 가장 흔하게 보고된 3 등급 이상이고 보고된 가장 중대한 이상반응(환자 중 적어도 2 %)은 외상성 골절이었다. 골수외 조혈(EMH) 종괴로 인한 척수 압박이 환자의 1 %에서 발생했다.
골 통증, 등허리 통증, 상기도 감염, 관절통, 두통 및 고혈압전단계는 치료 중 첫 3개월 동안 더욱 자주 발생하였다.
약물이상반응 대부분은 중대하지 않았고 중단을 필요로 하지 않았다. 이상반응으로 인한 치료 중단은 루스파터셉트로 치료를 받은 환자 중 3.1 %에서 발생하였다. 치료 중단의 원인이 된 이상반응은 척수 압박, 골수외 조혈 및 관절통이었다.

이상반응 일람표
골수형성이상증후군 및 베타지중해빈혈 환자를 대상으로 한 핵심 임상시험 및 장기 추적 연구에서 관찰 및 보고되었던 각각의 이상반응에 대한 가장 높은 빈도가 아래 표 1에 나타나 있다. 이러한 이상반응은 신체 기관계 대분류 및 대표 용어별로 아래

에 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), 매우 드물게(1/10,000 미만) 및 알 수 없음(입수된 자료로부터 빈도가 추정될 수 없다).

표 1. 4개의 핵심임상시험에서 골수형성이상증후군 및/또는 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	흔하게	흔하게[a]
	요로감염	매우 흔하게	흔하게[a]
	기도감염	흔하게	
	상기도감염	흔하게	매우 흔하게[a]
	인플루엔자	흔하게	매우 흔하게
혈액 및 림프계 장애	골수외 조혈[VI]	알 수 없음[VII]	흔하게
	혈소판감소증	흔하게	
각종 면역계 장애	과민성[I VI]	흔하게	흔하게
대사 및 영양 장애	고요산혈증	흔하게	흔하게
	탈수	흔하게	
	식욕 감소	흔하게	
	전해질 불균형[IX]	매우 흔하게	
정신과적 장애	불면증	흔하게	매우 흔하게[b]
	불안	흔하게	흔하게
	자극 과민성		흔하게
	혼돈 상태	흔하게	
각종 신경계 장애	어지러움	매우 흔하게	매우 흔하게
	두통	매우 흔하게	매우 흔하게
	편두통		흔하게[b]
	실신 / 전실신	흔하게	흔하게[a]
	척수 압박[VI]		흔하게
귀 및 미로 장애	현훈 / 체위성 현훈	흔하게	흔하게[a]
심장 장애	심방세동	흔하게	
	심부전	흔하게	
각종 혈관 장애	고혈압 전단계		매우 흔하게[b]
	고혈압[II, VI]	매우 흔하게	매우 흔하게
	빈맥	흔하게	
	혈전색전증 사례[IV, VI]	흔하게	흔하게
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침	매우 흔하게	
	비출혈	흔하게	흔하게[b]
	호흡곤란[VIII]	매우 흔하게	흔하게
각종 위장관 장애	복통	흔하게	매우 흔하게[b]
	복부 불편감	흔하게	
	설사	매우 흔하게	매우 흔하게

	오심	매우 흔하게	매우 흔하게
피부 및 피하 조직 장애	다한증	흔하게	
근골격 및 결합 조직 장애	등허리 통증	매우 흔하게	매우 흔하게
	관절통[VI]	흔하게	매우 흔하게
	골 통증[VI]	흔하게	매우 흔하게
	근육통	흔하게	
	근육 약화	흔하게	
신장 및 요로 장애	단백뇨		흔하게[b]
	알부민뇨		흔하게[b]
	신장 손상[X]	흔하게	
전신 장애 및 투여 부위 병태	비-심인성 가슴 통증	흔하게	
	인플루엔자-유사 질환	흔하게	
	피로	매우 흔하게	매우 흔하게[a]
	무력증	매우 흔하게	매우 흔하게
	주사 부위 반응[III,VI]	흔하게	흔하게
	말초 부종	매우 흔하게	
임상검사	알라닌 아미노전달효소 증가	흔하게	흔하게[V]
	아스파르테이트 아미노전달효소 증가	흔하게	매우 흔하게[V]
	혈중 빌리루빈 증가	흔하게	매우 흔하게[V]
	감마-글루타밀 전달효소 증가	흔하게	
손상, 중독 및 시술 합병증	외상성 골절[VI]		흔하게[b]

4 건의 핵심 임상시험은 ACE-536-MDS-001(ESA-불응성 또는 불내성 골수형성이상증후군), ACE-536-MDS-002 (골수형성이상증후군), ACE-536-B-THAL-001 (수혈 의존성 베타지중해빈혈) 및 ACE-536-B-THAL-002 (수혈 비의존성 베타지중해빈혈)이다.

[I] 과민성에는 눈꺼풀 부종, 약물 과민성, 얼굴 종창, 안와주위 부종, 안면 부종, 혈관부종, 입술 종창, 약물 발진이 포함되어 있다.

[II] 고혈압에는 본태성 고혈압, 고혈압 및 고혈압위기가 포함되어 있다.

[III] 주사 부위 반응에는 주사 부위 홍반, 주사 부위 가려움증, 주사 부위 종창 및 주사 부위 발진이 포함되어 있다.

[IV] 혈전색전증 사례에는 심부정맥혈전증, 문맥혈전증, 허혈성 뇌졸중 및 폐색전증이 포함되어 있다.

특정 이상반응에 대한 설명

[V]빈도는 모든 등급의 실험실 수치에 기반한다.
[VI]3. 특정 이상반응에 대한 설명 항을 참고한다.
[VII]시판 이후에서만 보고됨.
[VIII]호흡곤란은 ACE-536-MDS-002에 대한 운동성 호흡곤란이 포함되어 있다.
[IX]전해질 불균형은 뼈, 칼슘, 마그네슘 및 인 대사 장애와 전해질 및 체액 균형 상태가 포함되어 있다.
[X]약물이상반응은 유사한/분류된 용어를 포함한다.
[a]수혈 의존성 베타지중해빈혈 시험 ACE-536-B-THAL-001에서 관찰된 약물이상반응.
[b]수혈 비의존성 베타지중해빈혈 시험 ACE-536-B-THAL-002에서 관찰된 약물이상반응.

특정 이상반응에 대한 설명
골 통증
골 통증은 루스파터셉트로 치료를 받은 골수형성이상증후군 환자 중 2.4 %에서 보고되었고 모든 사례는 1-2 등급이었다.
골 통증은 루스파터셉트로 치료를 받은 수혈 의존성 베타지중해빈혈 환자 중 19.7% (위약은 8.3%) 에서 보고되었으며, 대부분의 사례(44례 중 41례)는 1~2등급이었으며 3례는 3등급이었다. 44례 중 1례는 중대했으며 1례는 치료 중단의 원인이 되었다. 골 통증은 4~6개월째(3.7%)와 비교하여 첫 3개월(16.6%)동안 가장 흔하였다.
골 통증은 루스파터셉트로 치료를 받은 수혈 비의존성 베타지중해빈혈 환자 중 36.5 %(위약은 6.1 %)에서 보고되었으며, 대부분의 사례(35 례 중 32 례)는 1-2 등급이었으며 3 례는 3 등급이었다. 골 통증으로 인해 중단한 환자는 없었다.

관절통
관절통은 루스파터셉트로 치료를 받은 골수형성이상증후군 환자 중 7.2 %에서 보고되었으며, 0.6 %가 3 등급 이상이었다.
관절통은 루스파터셉트로 치료를 받은 수혈 의존성 베타지중해빈혈 환자 중 19.3% (위약은 11.9%) 에서 보고되었으며, 2명의 환자(0.9%)에서 치료 중단의 원인이 되었다.
관절통은 루스파터셉트로 치료를 받은 수혈 비의존성 베타지중해빈혈 환자 중 29.2 %(위약은 14.3 %)에서 보고되었으며, 대부분의 사례(28 례 중 26 례)는 1-2 등급이었고 2 례는 3 등급이었다. 1 명의 환자(1.0 %)에서 관절통은 치료 중단의 원인이 되었다.

고혈압

루스파터셉트로 치료를 받은 골수형성이상증후군 및 베타지중해빈혈 환자의 경우 위약을 투여받은 환자에서는 관찰되지 않은 베이스라인 대비 수축기 및 확장기 혈압이평균 5mmHg 까지 증가하였다. 고혈압 사례는 루스파터셉트로 치료를 받은 골수형성이상증후군 환자 중 12.5%(위약은 9.2%) 에서 보고되었다. 3등급의 고혈압 사례는 루스파터셉트로 치료를 받은 환자 335명 중 25명(7.5%)에서 보고되었다(위약은 3.9%).
고혈압은 루스파터셉트로 치료를 받은 수혈 비의존성 베타지중해빈혈 환자 중 19.8%에서 보고되었다(위약은 2.0 %). 루스파터셉트로 치료를 받은 환자에서 대부분의 사례(19 례 중 16 례)는 1-2 등급이었고 3 례는 3 등급(3.1 %)이었다(위약은 0.0 %).
루스파터셉트로 치료를 받은 수혈 비의존성 베타지중해빈혈 환자에서 첫 8-12 개월 동안 시간이 지날수록 고혈압 발생률이 증가한 것으로 관찰되었다('2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참고).
고혈압은 루스파터셉트로 치료를 받은 수혈 의존성 베타지중해빈혈 환자 중 8.1%에서 보고되었다(위약은 2.8%).
3등급 사례는 루스파터셉트로 치료를 받은 환자 4명(1.8%)을 대상으로 보고되었다(위약은 0.0%).

과민성
과민성 유형의 반응에는 눈꺼풀 부종, 약물 과민성, 얼굴 종창, 안와주위 부종, 안면 부종, 혈관부종, 입술 종창, 약물 발진이 포함되었다.
과민성 유형의 반응은 루스파터셉트로 치료를 받은 골수형성이상증후군 환자 중 4.6%에서 보고되었으며(위약은 2.6%), 모든 사례는 1-2 등급이었다.
안면 부종은 수혈 비의존성 베타지중해빈혈 환자 중 3.1 %(위약은 0.0 %)에서 발생했다.
과민성 유형의 반응은 루스파터셉트로 치료를 받은 수혈 의존성 베타지중해빈혈 환자 중 4.5%에서 보고되었으며(위약은 1.8%), 모든 사례는 1-2등급이었다. 환자 중 1명(0.4%)에서 치료 중단의 원인이 되었다.

주사 부위 반응
주사 부위 반응에는 주사 부위 홍반, 주사 부위 가려움증, 주사 부위 종창 및 주사 부위 발진이 포함되었다.
골수형성이상증후군 환자 중 3.6%에서 보고되었다.
수혈 의존성 베타지중해빈혈 환자 중 2.2%에서 보고되었으며(위약은 1.8%), 모든 사례는 1등급이었으며 중단의 원인이 된 것은 없었다.

수혈 비의존성 베타지중해빈혈 환자 중 5.2%에서 보고되었으며(위약은 0.0%), 모든 사례는 1등급이었으며 중단의 원인이 된 것은 없었다.

혈전색전증 사례

혈전색전증 사례에는 심부정맥혈전증, 문맥혈전증, 허혈성 뇌졸중 및 폐색전증이 포함되었다.

혈전색전증 사례는 골수형성이상증후군 환자 중 3.9 %(위약은 3.9 %)에서 보고되었다. 보고된 혈전색전증 사례에는 환자의 1.2 %를 대상으로 한 대뇌허혈과 뇌혈관 사고가 포함되었다. 모든 혈전색전증 사례는 유의한 위험 인자(심방세동, 뇌졸중 또는 심부전, 및 말초 혈관 질환)가 있는 환자에서 발생했고 혈색소(Hb) 농도 상승, 혈소판 수준 또는 고혈압과 상관관계가 없었다.

혈전색전증 사례는 루스파터셉트를 투여받은 수혈 의존성 베타지중해빈혈 환자 중 3.6%에서 발생하였다(위약은 0.9%).

혈전색전증 사례(표재성 혈전정맥염)는 수혈 비의존성 베타지중해빈혈 환자 대상 핵심 시험의 공개 단계 동안 환자의 0.7 %에서 발생했다.

모든 혈전색전증 사례는 비장 절제를 받았고 그 밖의 위험 인자가 적어도 한 가지 있었던 환자에서 보고되었다. (‘2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것’ 항 참고)

골수외 조혈 종괴

골수외 조혈 종괴는 루스파터셉트를 투여받은 수혈 의존성 베타지중해빈혈 환자 중 3.2%(315명 중 10명)에서 발생하였다. 10명의 환자 중 5례는 1-2등급, 4례는 3등급, 1례는 4등급이었다. 3명의 환자는 골수외 조혈 종괴로 인해 루스파터셉트 치료를 중단하였다 (‘2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것’ 항 참고).

골수외 조혈 종괴는 루스파터셉트를 투여 받은 수혈 비의존성 베타지중해빈혈 환자 96 명 중 6 명 (6.3 %)에서 발생하였다(위약은 2.0 %). 대부분(6 례 중 5 례)은 2 등급이었고 1 례는 1 등급이었다. 1 명의 환자가 골수외 조혈 종괴로 인해 중단하였다. 시험의 공개라벨 부분 동안 2 명의 추가 환자에서 골수외 조혈 종괴가 관찰되어 총 134 명 중 8 명(6.0 %)의 환자에서 관찰되었다. 대부분(8 례 중 7 례)은 1-2 등급이었고 표준 치료 지침으로 관리될 수 있었다. 환자 8 명 중 6 명에서, 사례 발생 이후 루스파터셉트가 투여를 지속했다(‘2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것’ 항 참고).

골수외 조혈 종괴는 연장된 루스파터셉트 치료 이후에도 발생할 수 있다(즉, 96 주 이후).

척수 압박

척수압박 또는 골수외 조혈 종괴로 인한 증상은 루스파터셉트를 투여받은 수혈 의존성 베타지중해빈혈 환자 중 1.9%(315명 중 6명)에서 발생하였다(위약은 0.0%). 6명의 환자 중 4명의 환자는 3등급 이상의 척수 압박 증상으로 인해 루스파터셉트 치료를 중단하였다.
골수외 조혈 종괴로 인한 척수 압박은 루스파터셉트를 투여 받고 골수외 조혈 종괴 이력이 있는 수혈 비의존성 베타지중해빈혈 환자 96 명 중 1 명(1.0 %)에서 발생하였다(위약은 0.0 %). 이 환자는 4 등급의 척수 압박으로 인해 치료를 중단하였다 ('2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참고).

외상성 골절
외상성 골절은 루스파터셉트를 투여 받은 수혈 의존성 베타지중해빈혈 환자 1 명(0.4 %)에서 발생하였다(위약은 0.0 %).
외상성 골절은 루스파터셉트를 투여 받은 수혈 비의존성 베타지중해빈혈 환자 8 명(8.3 %)에서 발생하였으며(위약은 2.0 %), 루스파터셉트로 치료 받은 환자 4 명(4.2 %) 및 위약을 투여 받은 환자 1 명(2.0 %)에 대해 3 등급 이상의 사례가 보고되었다.

면역원성
골수형성이상증후군을 대상으로 한 임상시험에서 루스파터셉트로 치료를 받았고 항-루스파터셉트 항체 여부를 평가할 수 있었던 골수형성이상증후군 환자 395명의 분석을 통해 골수형성이상증후군 환자 36명(9.1%)이 치료 후 발생한 항-루스파터셉트 항체에 양성 반응을 보였던 것으로 나타났으며, 여기에는 루스파터셉트에 대한 중화 항체가 있었던 환자 18명(4.6%)이 포함되었다.
수혈 의존성 및 수혈 비의존성 베타지중해빈혈을 대상으로 한 임상시험에서 루스파터셉트로 치료를 받았고 항-루스파터셉트 항체 여부를 평가할 수 있었던 베타지중해빈혈 환자 380명의 분석을 통해 환자 7명(1.84%)이 치료 후 발생한 항-루스파터셉트 항체에 양성 반응을 보였던 것으로 나타났으며, 여기에는 루스파터셉트에 대한 중화 항체가 있었던 환자 7명(1.3%)이 포함되었다.
루스파터셉트의 혈청 농도는 항-루스파터셉트 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.
수혈 의존성 골수형성이상증후군 풀(pool)에서 치료 후 발생한 항-루스파터셉트 항체가 있는 환자는 항-루스파터셉트 항체가 없는 환자와 비교하여 중대한 치료 후 발생한 이상사례(항-루스파터셉트 항체 양성 환자에서 69.4 %[36 명 중 25 명] 대

항-루스파터셉트 항체 음성 환자에서 45.7 %[359 명 중 164 명]) 또는 3 등급이나 4 등급의 치료 후 발생한 이상사례(항-루스파터셉트 항체 양성 환자에서 77.8 %[36 명 중 28 명] 대 항-루스파터셉트 항체 음성 환자에서 56.8 %[359 명 중 204 명])를 보고할 가능성이 더 높았다.

기타 특수 집단
고리철적혈모구(Ring Sideroblast)가 없는 골수형성이상증후군 환자(RS-)
RS- 환자는 고리철적혈모구가 있는 환자(RS+)에 비해 용량 감량, 약물 중단, 중대한 이상사례 및 5 등급의 치료 후 발생 이상사례를 경험할 가능성이 더 높다. ACE 536-MDS-002 시험에서, RS- 환자는 두 치료군 모두에서 RS+ 환자에 비해 일부 이상사례의 발생률이 더 높은 것으로 나타났다. 루스파터셉트군에서 RS 하위군을 비교했을 때, RS- 하위군에서 무력증, 오심, 구토, 호흡곤란, 기침, 혈전색전증 사례, 알라닌 아미노전달효소 증가, 아스파르테이트 아미노전달효소 증가, 그리고 혈소판 감소증이 더 자주 발생했다.

SF3B1 변이가 없는 상태의 골수형성이상증후군 환자
SF3B1 변이가 없는 상태의 환자는 SF3B1 돌연변이 상태의 환자에 비해 3 등급 또는 4 등급의 치료 후 발생한 이상사례, 중대한 이상사례, 5 등급의 치료 후 발생한 이상사례, 투여 일시 중지와 함께 약물 중단, 용량 감량으로 이어진 이상사례를 경험할 가능성이 더 높다. SF3B1 변이가 없는 루스파터셉트 하위군에서 3 % 이상 더 높은 빈도를 보이는 것으로 알려진 루스파터셉트 이상사례에는 구토, 호흡곤란, 및 고혈압이 포함되었다.

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.

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

6. 소아에 대한 투여
골수형성이상증후군의 적응증에 대해 소아 집단, 또는 베타지중해빈혈에서 연령이 6세 미만인 소아 환자를 대상으로 이 약을 투여하는 것은 적절하지 않다. 베타지중해빈혈에서 6 세 이상 18 세 미만의 소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 아직 확립되지 않았다. 비임상자료로 '13. 전문가를 위한 정보 4) 비임상 정보' 항을 참고한다.

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.
적혈구생성자극제(ESA) 치료경험이 없고 적혈구생성자극제(ESA)에 불응성이거나 불내성인 MDS에서 빈혈을 치료하기 위한 이 약의 임상시험에 75세 이상의 환자 169명(38.3%)를 포함한 65세 이상의 환자 356명(80.7%)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 미만으

로 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
경도 또는 중등도 신장애 환자(개별 추정 사구체 여과율[eGFR]이 30-89mL/min)에 대한 시작 용량 조절은 필요하지 않다. 임상자료 부족으로 인해 중증 신장애 환자(개별 eGFR이 30mL/min 미만)에 대해 구체적인 용량을 권장할 수 없다. 투여 시작 시점부터 신장애가 확인된 환자는 더 높은 노출을 보이는 것으로 관찰되었다. 따라서, 이러한 환자는 이상반응에 대해 면밀히 모니터링해야 하고 적절하게 용량을 조절해야 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 신체 반대편 부위의 동일한 해부학적 위치를 이용하여 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 주사

용수(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 조제 용액은 무색 내지 약간 노란색을 띌 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 확장 및 분화를 유도해 적혈구를 성숙시켜 효율적인 적혈구생성을 회복시킨다. 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 베타지중해빈혈 및 골수형성이상증후군 환자에서 37%가량이었다.

분포
권장 용량에서 겉보기 분포용적의 기하평균은 골수형성이상증후군 환자의 경우 9.57L였고 베타지중해빈혈 환자의 경우 7.26L였다. 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 겉보기 총 청소율의 기하평균은 골수형성이상증후군 환자의 경우 0.47L/day였고 베타지중해빈혈의 경우 0.44L/day였다. 혈청에서의 반감기의 기하평균은 골수형성이상증후군 환자의 경우 14일가량이었고 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.
적혈구생성자극제 (ESA) 불응성 또는 불내성 골수형성이상증후군 또는 수혈 의존성 베타지중해빈혈 환자에서 루스파터셉트에 대한 혈청 노출(AUC)이 증가하는 것은 더 큰 혈색소 증가와 연관되었다.
수혈 부담의 기저치가 24주 내 0에서 5 단위인 수혈 비의존성 베타지중해빈혈 환자에서 루스파터셉트 혈청 노출 (시간-평균 AUC)이 증가할수록 혈색소(Hb) 상승 (1 g/dL 이상 또는 1.5 g/dL 이상) 달성 가능성이 커졌고, 혈색소(Hb) 상승 지속 기간도 길어졌다. 혈색소(Hb) 생산에 미치는 최대 자극 효과의 50 %를 달성하는 루스파터셉트 혈청 농도는 7.6 μg/mL인 것으로 추정되었다.
특수집단

고령자
루스파터셉트에 대한 집단 PK 분석에는 18세부터 95세까지의 범위에 이르는 연령의 환자가 포함되었으며 중앙값 나이는 골수형성이상증후군 환자의 경우 72세였고 베타지중해빈혈 환자의 경우 33세였다. 골수형성이상증후군 환자 (65세 미만, 65-74세,

그리고 75세 이상), 또는 베타지중해빈혈 환자(18- 71세) 연령군 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 정상 상한치 이하인 경우, N=373), 경증 간장애(BIL이 정상 상한치의 1배 내지 1.5배를 초과하고 ALT 또는 AST가 정상 상한치 초과인 경우, N=216), 중등증 간장애(BIL이 정상 상한치의 1.5배 내지 3배를 초과하고 모든 ALT 또는 AST인 경우, N=189) 또는 중증 간장애(BIL이 정상 상한치의 3배를 초과하고 모든 ALT 또는 AST인 경우, N=74) 환자가 포함되었다. 간기능 범주, 간 효소 상승(ALT 또는 AST, 정상 상한치의 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 정상 상한치의 3배 이상인 환자에 대한 PK 자료는 불충분하다. 간경화(Child-Pugh 분류 A, B 및 C) 환자에 대한 PK 시험은 수행되지 않아서 가용한 자료가 없다.

신장애

루스파터셉트에 대한 집단 PK 분석에는 신장 질환에서의 식이 조절 공식(Modification of Diet in Renal Disease[MDRD])을 기준으로 정상 신기능(개별 eGFR이 90mL/min이상, N=471), 경도 신장애(개별 eGFR이 60 에서 89mL/min, N=278) 또는 중등도 신장애(개별 eGFR이 30 에서 59mL/min, N=93) 환자가 포함되었다. 루스파터셉트의 항정상태 혈청 노출(AUC)은 정상 신기능 환자보다 경도 내지 중증도 신장애 환자에서 24 % 내지 41 % 더 높았다. 중증 신장애(개별 eGFR이 30mL/min 미만) 또는 말기 신질환 환자에 대한 PK 자료는 불충분하다.

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(2.4-2920 U/L), 적혈구 수혈 부담(0-43 단위/24주), 골수형성이상증후군 고리철적혈모구, 베타지중해빈혈 유전형(β0/β0 대 non-β0/β0) 및 비장 절제.

루스파터셉트의 분포용적 및 청소율은 체중(33-124 kg)이 증가함에 따라 증가하였기 때문에 체중에 따라 용량을 정해야 한다.

3) 임상시험 정보

골수형성이상증후군

루스파터셉트의 유효성 및 안전성은, 적혈구 수혈을 필요로 하는 적혈구생성자극제(ESA) 치료 경험이 없는 환자(내인성 혈청 적혈구형성인자[sEPO] 농도가 500 U/L 미만임)에서 IPSS-R 기준에 따라 최저위험, 저위험, 중등도 위험의 골수형성이상증후군으로 인한 빈혈 환자 또는 고리철적혈모구와 혈소판증가증이 있는 골수형성이상/골수증식 신생물(MDS/MPN RS-T)이 있는 환자를 대상으로 에포에틴 알파 대비 루스파터셉트를 비교한 3 상 다기관, 무작위배정, 공개, 대조 시험 COMMANDS (ACE-536-MDS-002)를 통해 평가하였다. 적합성을 위해 환자는 무작위배정 직전에 최소 8 주 동안 8 주당 2에서 6 단위의 적혈구(RBC)를 필요로 한 것으로 확인되었다. 5q 결손(del5q) 골수형성이상증후군 환자는 해당 임상시험에서 제외되었다.

환자는 환자가 수용할 수 없는 독성을 경험하거나, 동의를 철회 또는 치료 중단 기준에 해당하지 않는 이상 적어도 24 주 동안 치료를 받았다. 임상적 유익성(기저치 대비 수혈 부담이 8 주에 2 pRBC 단위 이상 감소한 경우)을 보이고 질환이 진행되지 않은 경우 24 주 이후에도 치료를 계속하였다. 이러한 평가 결과에 근거하여 환자는 치료를 중단하고 치료 후 추적 기간을 시작하거나 상기 기준에 계속해서 부합되거나 또는 환자가 수용할 수 없는 독성을 경험하고, 동의를 철회 또는 치료 중단 기준에 해당할 때까지 계속해서 라벨 공개 치료(루스파터셉트 또는 에포에틴 알파)를 받았다.

환자 총 363 명이 루스파터셉트(N=182) 또는 에포에틴 알파(N=181)를 각각 3주마다 1.0 mg/kg 또는 매주 450 U/kg으로 피하주사로 투여 받기 위해 무작위 배정되었다. 무작위배정은 베이스라인 시 적혈구(RBC) 수혈 부담, 고리철적혈모구(RS) 상태, 및 내인성 혈청 적혈구형성인자(sEPO) 농도에 따라 층화되었다. 루스파터셉트의 경우 두 단계 용량 수준 증량이 허용되었다(1.33 mg/kg까지 및 1.75 mg/kg까지). 이상반응으로 인해 투여가 보류되거나 이후 감량될 수 있는데, 혈색소가 이전 주기 대비 2 g/dL 이상 증가한 경우 감량되었고 투여 전 혈색소가 12 g/dL 이상인 경우 보류되었다. 모든 환자는 최선의 지지요법을 동시에 받을 수 있었으며, 여기에는 적혈구 수혈, 항생제, 항바이러스제 및 항진균제 요법의 사용, 그리고 필요에 따른 영양 공급이 포함되었다. 이 시험에 대한 최선의 지지요법에는 시험 치료 이외의 적혈구생성자극제(ESA) 사용이 제외되었다. 해당 시험 참여자 363 명의 중앙값 나이는 74세(범위: 31, 93 세)였다. 해당 시험 집단은 남성 55 % 및 백인 80 %였다. 이의 유효성 결과가 아래에 요약되어 있다.

표 2: ACE 536 MDS-002에서 골수형성이상증후군 환자의 유효성 결과

평가변수	루스파터셉트 (N=182)	에포에틴 알파 (N=181)

일차 평가변수
동시에 관련 평균 1.5 g/dL 이상의 혈색소 증가를 동반하는 12 주 동안의 RBC-TI(제 1-24 주)

반응자 수(반응률 %)	110 (60.4)	63 (34.8)
(95 % CI)	(52.9, 67.6)	(27.9, 42.2)
공통 위험도 차이(95 % CI)[a]	25.4 (15.8, 35.0)	
p 값	<0.0001	
교차비(95 % CI)[a]	3.1 (2.0, 4.8)	

RBC - TI = red blood cell - transfusion independent (적혈구 수혈 비의존)

[a]베이스라인 RBC 수혈 부담(4 pRBC 단위 미만, 4 pRBC 단위 이상), RS 상태(RS+, RS-) 및 sEPO 농도(200 U/L 이하, 200 U/L 초과)에 대해 층화된 Cochran-Mantel-Haenszel 검정에 근거하여 단측 p 값이 제시된다.

루스파터셉트의 치료 효과가 에포에틴 알파와 비슷했던 고리철적혈모구가 없는 환자를 제외하고, 임상적으로 유의한 모든 베이스라인 인구학적 특성 및 대부분의 질환 특성 하위군 전반에서 12 주 이상의 RBC-TI 및 1.5 g/dL 이상의 혈색소 증가에 대한 루스파터셉트의 치료 효과는 에포에틴 알파보다 더 높았다.

적혈구생성자극제(ESA) 불응성 또는 불내성 환자에서 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 제3상 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험 MEDALIST(ACE-536-MDS-001)를 통해 평가하였다. 5q 결손(del5q) 골수형성이상증후군 또는 고리철적혈모구가 없는(RS-) 환자는 해당 임상시험에서 제외되었다. 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.

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 3. ACE-536-MDS-001에서 골수형성이상증후군 환자의 유효성 결과

평가변수	루스파터셉트 (N=153)	위약 (N=76)
일차 평가변수		
• 8주 이상의 RBC-TI(제1주~제24주) 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)	
p값[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 4. 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 2~3단위[b]	37/46	8/20	80.4(66.1, 90.6)	40.0(19.1,63.9)
8주당 4~5단위[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.

수혈 의존성 베타지중해빈혈

루스파터셉트의 유효성 및 안전성은 해당 기간 동안 무수혈 기간이 35일을 초과하지 않으면서 적혈구 수혈(24주당 6~20 RBC 단위)이 필요한 수혈 의존성 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 적혈구생성 자극제(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. 유효성 결과가 아래에 요약되어 있다.
표 5. ACE-536-B-THAL-001에서 수혈 의존성 베타지중해빈혈 환자의 유효성 결과

평가변수	루스파터셉트 (N=224)	위약 (N=112)
일차 평가변수 치료에 앞선 12주의 구간 대비 연속 12주 동안 감소가 적어도 2단위이며 RBC 수혈 부담이 베이스라인 시 대비 33% 이상 감소		
일차 평가변수 - 제13주~제24주	47(21.0)	5(4.5)
비율 차이(95% CI)[a]	16.5(10.0, 23.1)	
p값[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.

수혈 비의존성 베타지중해빈혈
루스파터셉트의 유효성 및 안전성은 수혈 비의존성 베타지중해빈혈 관련 빈혈(혈색소 농도 10 g/dL 이하)을 나타내는 성인 환자에서의 제 2상 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험 BEYOND(ACE-536-B-THAL-002)로 평가하였다.
기저 혈색소 농도가 10.0 g/dL 이하(무작위배정 이전 4 주 이내에 1 주일 이상의 간격을 둔두고 적어도 2 회 이상의 혈색소 측정치에 대한 평균을 기준으로)인 적혈구 수혈(무작위배정 이전 24 주의 기간 안에 0-5 적혈구 단위)을 받은 총 145 명의 성

인 환자가 3 주마다 피하로 루스파터셉트(N=96) 또는 위약(N=49)을 투여 받기 위해 무작위 배정되었다. 무작위 배정시 환자들은 기저 혈색소 농도와 이들의 수혈 비의존성 베타지중해빈혈(NTDT) 환자 보고 결과(PRO; NTDT PRO) 피로/무력증(T/W) 척도의 주별 도메인 점수를 기준으로 층화되었다. 용량적정은1.25 mg/kg까지 허용되었다. 혈색소 농도에 따라 투여가 지연되거나 용량이 감량될 수 있었다. 전체적으로, 루스파터셉트 환자의 53 %(N=51)와 위약을 투여 받은 환자의 92 %(N=45)가 48 주의 치료 기간 이내에 1.25 mg/kg까지 용량이 증량되었다. 루스파터셉트를 투여 받는 환자 중 96 %가 6 개월 이상 노출되었고 86 %가 12 개월 이상 노출되었다. 총 89 명(92.7 %)의 루스파터셉트 투여 환자와 35 명(71.4 %)의 위약 투여 환자가 48 주의 치료를 완료했다.

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. 낮은 혈색소 농도, 빈혈 관련 증상(예: 치료를 필요로 하는 혈류역학적 또는 폐 기능저하) 또는 동반이환에 대해 의사의 재량에 따라 동시에 혈액 수혈을 통한 빈혈 치료가 허용되었다. 해당 시험에서는 혈색소 S/베타지중해빈혈 또는 알파(α)-지중해빈혈 환자나 주요 장기 손상(간질환, 심장질환, 폐질환, 신기능부전), 활성 C 또는 B 형 간염, 또는 인간면역결핍바이러스(HIV)가 있었던 환자를 제외하였다. 최근에 심부정맥혈전증(DVT) 또는 뇌졸중을 나타내거나 적혈구생성자극제(ESA), 면역억제제 또는 히드록시우레아 요법을 최근에 사용하거나한 만성적으로 항응고제를 투여 중이거나 조절되지 않는 고혈압이 있는 환자도 제외되었다. 폐 고혈압, 간 및 신장 질환 그리고 당뇨병과 같이 기저 빈혈과 관련된 동반이환을 보이는 제한된 수의 환자만이 해당 시험에 포함되었다. 시험에 참여한 145 명의 중앙값 나이는 40 세(범위: 18, 71 세)였다. 연구해당 시험 집단은 남성 43 %, 백인 60 %였다. 이의 유효성 결과가 아래에 요약되어 있다.

표 6. ACE-536-B-THAL-002에서 수혈 비의존성 베타지중해빈혈 환자의 유효성 결과

	ITT 집단	
평가변수	루스파터셉트 (N=96)	위약 (N=49)
일차 평가변수		
연속 12 주 구간 동안 평균 혈색소가 베이스라인 대비 1.0 g/dL 이상 증가 (수혈 없이)		
제 13-24 주 반응률[a], n [(%) (95 % CI)][b]	74 [(77.1) (67.4, 85.0)]	0.0 [(0.0) (0.0, 7.3)]
p 값[c]	< 0.0001	

CI = confidence interval(신뢰 구간)

[a] 베이스라인 대비 RBC 수혈 없이 1.0 g/dL 이상의 혈색소 증가를 보인 환자 수로 정해짐(즉, 제 1 일의 투여 1 이전 4 주 이내에 1 주일 이상의 간격을 둔 2 회 이상의 혈색소 측정치에 대한 평균을 기준으로).

[b] 반응률(%)에 대한 95 % CI는 클로퍼-피어슨(Clopper-Pearson) 정확 검정을 통해 예상추정되었다.

[c] 교차비(루스파터셉트 대 위약)와 그 95 % CI 및 p 값은 무작위배정 시 공변량으로 정해진 베이스라인 혈색소 범주(8.5 g/dL 미만 대 8.5 g/dL 이상) 그리고 베이스라인 NTDT-PRO T/W 도메인 점수 범주(3 점 이상 대 3 점 미만)로 층화된 Cochran-Mantel-Haenszel 검정으로 예상추정되었다.

주: 제 13-24 주에 혈색소 수치가 누락된 환자는 분석에서 비-반응자로 분류되었다.

총 77.1 %의 루스파터셉트 치료 환자가 연속 12 주 구간(제 13-24 주) 동안 평균 혈색소의 베이스라인 대비 1.0 g/dL 이상의 증가를 달성했다(수혈 없이). 이 효과는 치료 제 144 주에 도달한 환자의 57.3 %에서 유지되었다.

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 랫드에서 이는 조직병리학적으로 새로운 뼈 형성, 섬유화, 그리고 염증과 관련되어 있었다. 원숭이 시험에서도 막증식성 사구체신염이 관찰되었다. 원숭이에서 추가적으로 다음과 같은 독성이 관찰되었다: 맥락얼기(choroid plexus)의 혈관변성 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.

발암 및 돌연변이유발

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 용

량에 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.

수태능
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 출생시, 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(투

여당 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 성적 성숙에 도달하는 평균 연령 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.

1.3 허가조건

○ **(재심사)** 6년 잔여

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

○ **(위해성 관리계획)** <붙임 2 참조>

*「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심

사 규정」 제7조의2

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.5 사전검토

○ 해당사항 없음

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	2024.04.30.	2024.04.30.	2024.04.30.
보완요청일자	2024.07.10.	2024.07.05.	2024.07.08.
보완접수일자	2024.09.09.	2024.09.09.	2024.09.09.
최종처리일자	2024.10.10.	2024.10.02.	2024.10.04.

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) [별표1] > 제2부 > Ⅲ. 당해품목 허가변경 > 1. 새로운 효능・효과, 2. 새로운 용법・용량

구분 \ 제출자료	자 료 번 호																																								비고
	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 1.	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○							
제출자료 2.	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	△	×	○	×	○	○							
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	×	○	×	○	○							
면제사유	-																																									

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가현황 등에 관한 자료
8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 다음의 적응증을 추가하고자 허가변경을 신청하였음.
  - 이전에 적혈구생성자극제(ESA) 치료를 받은 적이 없으며 적혈구 수혈이 필요한 최저위험, 저위험, 중등도 위험의 골수형성이상증후군(MDS)으로 인한 성인 빈혈 환자의 치료
  - 수혈 비의존성 성인 베타 지중해 빈혈 환자의 빈혈 치료
- 루스파터셉트는 내인성 리간드(예: GDF-11, 액티빈 B) 결합하여 Smad2/3 신호전달을 억제하고, 골수에서 말기 적혈구 전구체의 분화를 통한 적혈구 성숙을 유도함.
- 기허가된 적응증과의 유사성을 고려 시 독성 및 약리에 관한 자료 제출은 필요하지 않음.
- '이전에 적혈구생성자극제(ESA) 치료를 받은 적이 없으며 적혈구 수혈이 필요한 최저위험, 저위험, 중등도 위험의 골수형성이상증후군(MDS)으로 인한 성인 빈혈 환자의 치료'을 입증하기 위한 핵심 임상시험(ACE-536-MDS-002)은 루스파터셉트와 에포에틴 알파를 비교하기 위한 무작위배정, 공개 임상시험임.
  - 유효성 측면에서 일차 평가변수인 12주 RBC-TI(수혈 무의존)를 나타내며, 동시에 제1주부터 24주까지 평균 Hgb 증가 ≥ 1.5 g/dL를 나타낸 시험대상자 비율에서 루스파터셉트(60.4%)는 에포에틴 알파(34.8%) 대비 유의한 개선을 나타냈음. 이차 평가변수에서도 일관된 결과를 나타내 유효성을 뒷받침함.
  - 안전성 측면에서 사망은 두 군간 유사(약 21%)하였으며 중대한 이상사례는 루스파터셉트군에서 에포에틴 알파군보다 높았으나(각 45.1%, 39.7%) 시험약과 관련이 있는 것으로 간주된 중대한 이상사례 발생률(각 0.5%, 1.7%)은 낮았음. 가장 흔한 이상사례는 피로, 설사, 말초 부종, 무력증, 호흡곤란이었으며, 이는 루스파터셉트의 알려진 안전성 정보 범위이며 수용가능함.
- '수혈 비의존성 성인 베타 지중해 빈혈 환자의 빈혈 치료'와 관련하여 제출된 핵심 임상시험(ACE-536-B-THAL-002)은 루스파터셉트와 위약을 비교하기 위한 무작위배정(2:1), 이중눈가림 임상시험임.
  - 유효성 측면에서 일차 평가변수인 적혈구 반응을 보인 시험대상자의 비율(수혈을 받지 않은 상태에서 제13주부터 제24주까지 연속 12주 간격 동안 평균 Hb 수치의 베이스라인 대비 ≥ 1.0 g/dL 증가)에서 루스파터셉트(77.1%)는 위약(0%) 대비 유의한 개선을 나타냈음.
  - 안전성 측면에서 루스파터셉트군에서 가장 흔히 보고된 이상사례는 골 통증(36.5%), 두통(30.2%), 관절통(29.2%), 등허리 통증(28.1%), 고혈압 전 단계(22.9%), 및 상기도 감염(20.8%)이었으며 이는 기허가된 수혈 의존성 베타지중해 빈혈 환자에 대한 임상시험(ACE-536-MDS-001)에서 보고된 빈도와 유사하였음.
- 위해성 관리계획에서 수혈 비의존성 성인 베타 지중해 빈혈 환자에 대하여 규명된 위해성으로 골수외 조혈 (EMH) 종괴 및 잠재적 위해성으로 골절을 추가로 설정하였으며 타당함.

[약어 및 정의]

- ESA erythropoiesis-stimulating agent : 적혈구 생성 자극제(EPO제제 등)
- HI-E hematologic improvement - erythroid : 혈액학적개선-적혈구 반응
- mHI-E modified hematologic improvement - erythroid
- MDS myelodysplastic syndromes : 골수이형성증후군
- ICT iron chelation therapy : 철 킬레이트화 요법
- IPSS International Prognostic Scoring System : 국제예후점수시스템
- IPSS-R International Prognostic Scoring System-Revised : 국제예후점수시스템 개정본
- LIC liver iron concentration : 간내 철 농도

- RBC-TI RBC-transfusion independence : RBC 수혈비의존성
- RS+ ring sideroblast positive : 환상(고리) 철적혈모구
- TI transfusion independence : 수혈비의존성

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 성분명: 루스파터셉트
- 작용기전 : 루스파터셉트는 선택적 TGF-β 계열(superfamily) 리간드에 결합하는 재조합 융합 단백질이다. 특정 내인성 리간드 (예를 들어, 성장분화인자(GDF)-11, 액티빈 B) 결합하여 Smad 2/3 신호 전달을 억제하고, 골수에서 말기 적혈구 전구체(적혈모세포)의 분화를 통한 적혈구 성숙을 야기한다.

1.2. 기원 및 개발경위

- **효능・효과 추가**
  - 이전에 적혈구생성자극제(ESA) 치료를 받은 적이 없으며 적혈구 수혈이 필요한 최저위험, 저위험, 중등도 위험의 골수형성이상증후군(MDS)으로 인한 성인 빈혈 환자의 치료
  - 수혈 비의존성 성인 베타지중해빈혈 환자의 빈혈 치료

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

골수형성이상증후군(MDS)

- 개요

골수형성이상증후군은 골수의 세포충실도는 높으면서 말초혈액의 혈구감소증을 보이고 혈액세포의 형성이상(dysplasia)을 특징으로 하는 조혈계 질환이다. MDS 환자의 약 3분의 2는 진단 시 빈혈이며, 거의 모두 질병 중 중증의 빈혈을 경험한다. 저위험 MDS의 주요 치료 목적은 만성 빈혈을 교정하고 수혈 비의존(TI)을 달성하며 삶의질(QoL)을 최적화하고 세포감소증을 치료하는 것이다. IPSS-R에 의해 정의된 매우 낮은, 낮은, 또는 중간 위험 MDS에서 환자의 충족되지 않은 의학적 요구는 질병 진행 및 생존 감소보다는 주로 빈혈로 나타나는 기저 혈구감소증에 있다.

- 저위험 MDS에 대한 표준 치료

저위험 MDS에 대한 표준 치료는 ESA(즉, 재조합 에포에틴 알파 또는 다르베포에틴 알파), RBC 및/또는 혈소판 수혈, 감염 예방 및/또는 치료, 필요한 경우 G-CSF 및 보충 영양제와 같은 조혈 성장 인자의 사용을 통한 지지적 치료이다.

베타지중해빈혈

- 개요

β-지중해빈혈은 헤모글로빈(Hb)의 β-글로빈 사슬 생산 감소와 그에 따른 글로빈 사슬의 불균형(α:비-α 비율)을 특징으로 하는 유전성 질환 그룹이다. β-지중해빈혈의 모든 병태생리학적 특징은 이러한 일차 불균형과 발생 중인 적혈구 내 짝을 이루지 못한 α-글로빈 사슬의 축적과 연계되어 있으며, 그로 인해 만성 빈혈, 일차 철 과부하 및 응고항진 상태를 포함한 임상 합병증을 유발하는 비효율적 적혈구 생성 및 말초 용혈을 초래할 수 있다.

* 비수혈 의존성(NTD) 베타지중해빈혈: 경증에서 중등증의 특징을 나타내며, 이전에는 중간형 β-지중해

빈혈 또는 HbE/β-지중해빈혈로 분류되었으며, 돌연변이된 β-글로빈 대립유전자에 대한 동형접합성 또는 복합 이형접합성으로 인해 발생한다. 비수혈 의존성 β-지중해빈혈 환자의 경우 생존을 위해 수혈이 필요하지 않다. 그러나 수혈 요법이 가끔씩 또는 한정된 기간 동안 더 자주 필요할 수 있다(Cappellini, 2018). 질병 합병증을 예방하거나 관리하기 위해 NTD β-지중해빈혈 환자에게 수혈 요법도 제공한다.

- β-지중해빈혈 치료

NTD β-지중해빈혈 관리 가이드라인에 따르면, NTD β-지중해빈혈에 대한 최신 치료 방안에는 RBC 수혈, 철 킬레이트화 요법(ICT), 예방적 항응고제 요법, 비장절제술, 태아 헤모글로빈(HbF) 유도(하이드록시우레아 등)가 포함된다(Taher, 2017).

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 기허가시와 동일한 자료 제출

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 유럽 허가 당시 제출자료 증명서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- ESA 치료 경험이 없는 MDS
  - 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 ACE-536-MDS-002(COMMANDS) 시험임.
  - 제안된 적응증에서 루스파터셉트에 대한 추가 유효성 증거를 제공하기 위해 시험 A536-03/05 및 이후 시험 ACE-536-LTFU-001에서 MDS로 인한 TD 빈혈 시험대상자에 대한 보충 자료도 제시되

었음.

- 수혈 비의존성 베타지중해빈혈
  - NTD β-지중해빈혈에 대한 루스파터셉트 글로벌 임상 개발 프로그램은 핵심 제2상 무작위배정, 이중 눈가림 시험(ACE-536-B-THAL-002, BEYOND)과 2건의 제2상 공개, 단일군 시험(A536-04 및 그 연장 시험 A536-06)을 포함하는 3건의 임상시험으로 구성된다.
  - 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 ACE-536-B-THAL-002(BEYOND) 임.

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

이전에 ESA를 받은 적이 없는 골수이형성증후군(MDS)

6.4. 임상약리시험

- MDS에서 루스파터셉트 혈청 농도-시간 프로파일은 1차 흡수 및 선형 소실의 1 컴파트먼트 PK 모델로 적절하게 설명되었으며, 이는 이전의 PPK 분석과 일치한다. 루스파터셉트는 혈청 노출 (전체 38%)에서 중등도 변동성의 선형 및 시간에 가변적이지 않은 PK를 나타내었다. MDS 환자들에서 루스파터셉트의 CL/F와 V1/F의 전형적인 수치는 각각 0.42L/day와 9.29L였다. 루스파터셉트의 전형적인 소실 반감기는 15.3일이었다. 루스파터셉트 PK는 이전 ESA 치료 이력과 관계없이 전체 MDS 집단에서 일치한다.
- 유효성 및 안전성에 대한 E-R 분석은 치료 용량 범위 (1.0 ~ 1.75 mg/kg)에서의 노출 수준이 신뢰할 수 있는 확실하고 지속적인 반응으로 이어지며, 관리 가능한 TEAE를 나타낸다는 것을 보여주었다. 전반적으로 거의 편평한 E-R 관계는 반응 용법까지 권장되는 적정 하에 대부분의 시험대상자들에서 루스파터셉트의 최대 유효 노출이 도달했음을 시사했다.
- 인구학적 자료(연령, 성별, 인종/민족), 경도에서 중등도의 간 또는 신장 장애뿐 아니라 베이스라인 질병 특성(RBC 수혈 부담, RS 상태 및 sEPO 수준)을 포함한 내인적 인자에 대해서는 용량 조절이 권장되지 않는다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 핵심 임상시험은 ACE-536-MDS-002이다. 기허가시 제출되었던 2상 임상시험(A536-03, A536-05) 및 진행중인 3b상 임상시험(A536-LTFU-001)에서 핵심 임상시험인 ACE-536-MDS-002 (COMMANDS)와 유사한 MDS 환자 총 22명에 대하여 추가적으로 분석하였다.

단계	임상시험 (번호	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
3상	ACE-536-MDS-002 (COMM	다기관, 공개, 활성약 대조	매우 낮은, 낮은 또는 중간위험의 적혈구	1mg/kg SC Q3W이며 최대 용량 1.75mg/kg 까	24주 (효과가 있을 경우	일차 평가변수: Hgb가 평균 1.5g/dL 이	• 루스파터셉트군에서 에포에틴알파군에 비해 일차평가변수인 평균 Hgb 증가 ≥1.5g/dL 및 RBC-TI를 달성한 대상자의 비율이 유의하게 더 높았음(58.5% vs 31.2%; p-값 <

	ANDS) (핵심)		수혈이 필요한 MSD 환자 - 루스파터셉트군 182명 - 에포에틴 알파군 179명	지 용량적정	24주 이후에도 투여 지속)	상 증가하고, 12주 이상 동안 RBC 수혈 받지 않은 대상자의 비율	0.0001) • 루스파터셉트 투여는 에포에틴 알파에 비해 각 기간별 RBC-TI를 달성한 대상자의 비율이 높았으며 첫 수혈까지의 시간을 지연하였으며 수혈 부담(RBC unit)을 감소시켰음. HI-E 반응을 달성한 환자가 루스파테셉트군에서 높았음(74.1% vs 51.3%). AML로 진행한 시험대상자의 비율 및 OS는 두 군간 유사하였음.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[ACE-536-MDS-002]

1) 임상시험 설계

(1) 시험명

ACE-536-MDS-002는 ESA 치료 경험이 없고 RBC 수혈이 필요한 IPSS-R 매우 낮거나 중간 위험 MDS로 인해 빈혈이 있는 성인 시험대상자들을 대상으로 에포에틴 알파와 비교한 루스파터셉트의 유효성과 안전성을 비교하는 활성 대조, 공개, 무작위 배정, 제 3상 시험

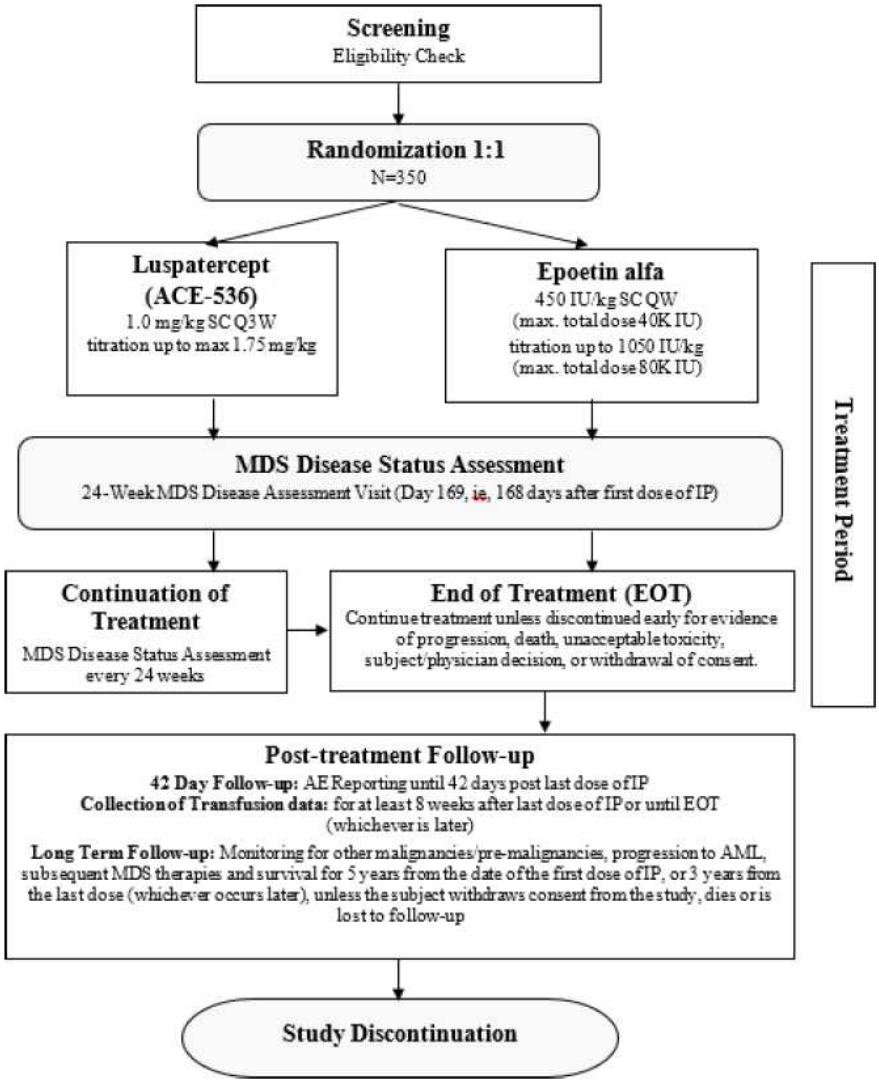
(2) 시험방법

다음의 군으로 1:1로 무작위 배정하였다.

- BMS-986346 (루스파터셉트): 1.0 mg/kg SC Q3W의 시작 용량. 용량 수준은 시작 용량부터 1.33 mg/kg로, 그리고 최대 1.75 mg/kg까지 단계적으로 증가시킬 수 있었다.
- Epoetin alfa (EPREX®/ERYPO® [미국 외] 또는 PROCRIT® [미국]): 450 IU/kg (최대 총 시작 용량: 40,000 IU) SC QW 시작 용량. 용량 수준은 시작 용량부터 787.5 IU/kg까지, 그리고 최대 1,050 IU/kg (최대 총 용량 80,000 IU)까지 단계적으로 증가시킬 수 있었다.

※ 무작위 배정은 베이스라인 RBC 수혈 부담(< 4 대 ≥ 4 pRBC units/8주), 베이스라인 RS 상태(RS+ 대 RS-) 및 베이스라인 내인성 sEPO 수준(≤ 200 대 > 200 ~ 500 U/L)에 근거하여 층화되었다.

그림 1.2.1.1- 1: ACE-536-MDS-002에 대한 임상시험 디자인 도표



2) 등록된 환자군 정보

(1) 시험대상군 및 대상자 수

시험 ACE-536-MDS-002에는 WHO 2016 분류에 따라 IPSS-R 매우 낮은, 낮은 또는 중간 위험 MDS로 인한 빈혈이 있으며, 골수 모세포 수 <5%인 성인 남성 및 여성 시험대상자(≥ 18세)가 포함되었다. 시험대상자는 ESA 치료 경험이 없고, 내인성 sEPO 수치가 < 500U/L이며, 빈혈 증상이 있는 Hgb level ≤ 9.0 g/dL (5.6 mmol/L) 또는, 증상 없이 Hgb 수준 ≤ 7 g/dL (4.3 mmol/L)을 나타내어 RBC 수혈이 필요하였다. 시험대상자는 무작위 배정 전 8주간 2-6 pRBC 단위를 투여받아야 하였다.

이전에 ESA, 질병 조절제(예를 들어, LEN) 또는 저메틸화제를 2회 이상 투여받은 시험대상자 및 del(5q) 세포유전학적 이상이 있는 시험대상자들은 시험 ACE-536-MDS-002에서 제외되었다.

※ 시험 ACE-536-MDS-002에는 수혈 부담이 높은 sEPO 수치가 200U/L 이상이고 HGB 수치가 낮으며 더 많은 수의 체세포 변이를 포함한 ESA 반응에 덜 유리한 예후 인자를 가진 환자군이 포함되었다.

(2) 인구학적 및 기저질환 특성

시험 ACE-536-MDS-002는 26개국에 등록되어 북미, 유럽, 아시아 및 호주 전역의 142개 기관에서 356명의 환자를 무작위 배정하였다. 총 354명의 시험대상자가 투여를 받았다. 임상시험용 의약품 중단의 가장

일반적인 이유는 유효성 부족이었다. 그러나 유효성 부족으로 중단한 시험대상자의 비율은 에포에틴 알파 군(32.0%)에 비해 루스파터셉트 군(15.7%)에서 더 낮았다.

ACE-536-MDS-002에서 인구학, 질병 특성 및 실험실 수치는 일반적으로 2개의 투여군과 3개의 층화 인자(수혈 부담 [< 4 vs ≥ 4 pRBC units/8주], 베이스라인 RS 상태 [RS+ vs RS-], 베이스라인 내인성 sEPO 수준 [≤ 200 vs > 200 ~ 500 U/L]) 간에 균형을 이루었으며 다음과 같이 매우 낮은 내지 중간 위험 MDS를 나타내는 고령의 환지 집단에서 관찰된 것과 일치했다:

- 평균 연령은 74.0세(범위: 33~93세)였다
- 시험대상자의 약 86%가 65세, 49.4%가 75세였다.
- 임상시험 계획서에 따라, 모든 시험대상자는 sEPO 수준이 <500 U/L였다.
- 병력은 투여군 간에 유사했다: 흔하게 보고된 질환에는 제2형 당뇨병, 골관절염, 고혈압, 심방세동, 울혈성 심부전, 관상동맥 질환 등이 포함되었다.

	ACE-536-MDS-002		A536-03/05 [a]
Characteristic	Luspatercept (N=182)	Epoetin Alfa (N=181)	Luspatercept "COMMANDS-like" (N=22)
Age (years)			
Median (Min, Max)	74.0 (46.0, 93.0)	74.0 (31.0, 91.0)	74.0 (27.0, 86.0)
Age Category, n (%)			
≤ 64	27 (14.8)	25 (13.8)	3 (13.6)
65-74	68 (37.4)	66 (36.5)	10 (45.5)
≥ 75	87 (47.8)	90 (49.7)	9 (40.9)
Gender, n (%)			
Male	109 (59.9)	92 (50.8)	13 (59.1)
Female	73 (40.1)	89 (49.2)	9 (40.9)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	11 (6.0)	12 (6.6)	0 (0.0)
Not Hispanic or Latino	155 (85.2)	156 (86.2)	19 (86.4)
Not Reported	16 (8.8)	11 (6.1)	3 (13.6)
Unknown	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
Race, n (%)			
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian	19 (10.4)	25 (13.8)	0 (0.0)
Black or African American	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
White	146 (80.2)	143 (79.0)	22 (100.0)
Not Collected or Unknown	15 (8.2)	13 (7.2)	0 (0.0)
Region 1, n (%)			
US	8 (4.4)	9 (5.0)	0 (0.0)
Non-US	174 (95.6)	172 (95.0)	22 (100.0)

Region 2, n (%) [b]			
North America	14 (7.7)	14 (7.7)	0 (0.0)
Europe	111 (61.0)	108 (59.7)	22 (100.0)
Asia	16 (8.8)	23 (12.7)	0 (0.0)
Rest of World	41 (22.5)	36 (19.9)	0 (0.0)
Baseline Transfusion Burden (pRBC units) [c]			
Mean (SD)	3.1 (1.47)	3.3 (1.74)	3.0 (1.31)
Median (Min, Max)	3.0 (1.0, 10.0)	3.0 (0.0, 14.0)	2.0 (2.0, 6.0)
Baseline Transfusion Burden (pRBC units), n (%) [c]			
< 4 Units	118 (64.8)	111 (61.3)	14 (63.6)
= 2 Units	81 (44.5)	82 (45.3)	12 (54.5)
≥ 4 Units	64 (35.2)	70 (38.7)	8 (36.4)
IPSS-R Risk Classification at Baseline, n (%)			
Very Low	16 (8.8)	17 (9.4)	3 (13.6)
Low	130 (71.4)	133 (73.5)	10 (45.5)
Intermediate	34 (18.7)	29 (16.0)	7 (31.8)
High [d]	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (9.1)
Missing [e]	1 (0.5)	2 (1.1)	0 (0.0)
ECOG Performance, n (%)			
0	74 (40.7)	69 (38.1)	9 (40.9)
1	104 (57.1)	94 (51.9)	13 (59.1)
2	4 (2.2)	18 (9.9)	0 (0.0)
Time Since Original MDS Diagnosis Category (years), n (%) [f]			
≤ 1	103 (56.6)	123 (68.0)	11 (50.0)
> 1 to ≤ 2	26 (14.3)	21 (11.6)	3 (13.6)
> 2 to ≤ 5	31 (17.0)	22 (12.2)	6 (27.3)
> 5	22 (12.1)	15 (8.3)	2 (9.1)
Time Since Original MDS Diagnosis (months) [f]			
중앙값 (Min, Max)	7.97 (-0.4, 243.1)	5.13 (-0.3, 171.6)	14.6 (0.2, 119.7)
Ring Sideroblasts Status, n (%)			
RS+	133 (73.1)	130 (71.8)	13 (59.1)
RS-	49 (26.9)	50 (27.6)	9 (40.9)
Missing [g]	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
SF3B1 Mutation Status, n (%)			
Mutated	114 (62.6)	101 (55.8)	7 (31.8)
Non-mutated	65 (35.7)	72 (39.8)	13 (59.1)
Missing	3 (1.6)	8 (4.4)	0 (0.0)
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)
sEPO Category (U/L), n (%)			
≤ 200	145 (79.7)	144 (79.6)	15 (68.2)

3) 시험목적

일차 평가변수인 헤모글로빈 증가≥ 1.5g/dL를 나타내고 12주간(84일) RBC 수혈이 없는(RBC-TI)의 시험 대상자의 비율에 대해 루스파터셉트와 에포에틴 알파를 비교한다.

4) 평가변수

(1) 유효성 평가변수

Objective	Endpoint	Endpoint Description
Primary		
To evaluate the efficacy of luspatercept on RBC-TI, for 12 weeks (84 days) with an associated concurrent mean Hgb increase ≥ 1.5 g/dL) compared with epoetin alfa	RBC-TI for 12 weeks (84 days) with an associated concurrent mean Hgb increase ≥ 1.5 g/dL	Proportion of subjects who were RBC transfusion-free for any 12-week period associated with a concurrent mean Hgb increase ≥ 1.5 g/dL compared to baseline. During Week 1 to 24.
Secondary (included in the statistical testing hierarchy)		
To assess the efficacy of luspatercept compared to epoetin alfa	HI-E per IWG	Proportion of subjects who achieved HI-E over any consecutive 56-day period. During Week 1 to 24.
	RBC-TI for 24 weeks	Proportion of subjects who were RBC transfusion-free from Week 1 to 24.
	RBC-TI for ≥ 12 weeks (84 days)	Proportion of subjects who were RBC transfusion-free over a consecutive 84-day period. During Week 1 to 24.
Other Secondary		
To assess the efficacy of luspatercept compared to epoetin alfa	Mean Hgb change over 24 weeks	Mean hemoglobin change over the 24-week period of Week 1 to 24 compared to baseline.
	Time to HI-E	Time from first dose to first onset of achieving HI-E. During Week 1 to 24.
	Duration of RBC-TI ≥ 12 weeks (84 days)	Maximum duration of RBC-TI for subjects who achieved RBC-TI ≥ 84 days. During Week 1 to EOT.
	Time to RBC-TI ≥ 12 weeks (84 days)	Time from first dose to first onset of RBC-TI ≥ 84 days. During Week 1 to 24.
	Time to first RBC transfusion	Time from first dose to first transfusion on treatment. During Week 1 to EOT.
	RBC transfusion burden on treatment	Total number of RBC units transfused on treatment. During Week 1 to 24.
	RBC-TI for ≥ 56 days (8 weeks)	Proportion of subjects who are RBC transfusion-free over a consecutive 56-day period. During Week 1 to 24.

To assess the efficacy of luspatercept compared to epoetin alfa (continued)	RBC-TI for a consecutive 24-week period	Proportion of subjects who are RBC transfusion-free for a consecutive 24-week period in the first 48 weeks from first dose. During Week 1 to 48.
	ADA	Frequency of antidrug antibodies. Randomization through 1 year post first dose.
	Progression to AML	Number and percentage of subjects progressing to AML; time to AML progression. Randomization through 5 years from first dose or 3 years from last dose (whichever occurred later)
	Overall survival	Time from date of randomization to death due to any cause. Randomization through 5 years from first dose or 3 years from last dose (whichever occurred later)
To assess HRQoL and anemia outcome measures (EORTC QLQ-C30 and the FACT-An questionnaire) for subjects treated with luspatercept compared to epoetin alfa	HRQoL	Evaluation of EORTC QLQ-C30 score and FACT-An. Screening through Week 24.
Exploratory		
To evaluate overall HRQoL and treatment satisfaction in both treatment arms	HRQoL	Description of QUALMS-P and Treatment Satisfaction. Screening through Week 24.

(2) 안전성 평가변수
- 이상사례 분석
- 특별 관심 이상사례(악성종양, 전암성 상태, 신손상, 간독성, 혈전색전 사건, 면역원성-형 반응, 고혈압, 무력증, 및 EMH mass)
- 임상실험실 결과 등
- 면역원성

5) 통계분석방법

(1) 대상자 수 설정

투여군간 1차 평가변수의 차이를 확인하기 위한 90%의 검정력을 제공하기 위해 약 350명의 시험대상자(각군 175명)가 무작위 배정되었다(예: 루스파터셉트 대 에포에틴 알파에 대한 반응률 36% 대 20%).

약 105명의 시험대상자가 24주의 투여를 완료했거나 24주의 투여에 도달하기 전 중단시(1차 평가변수에 대한 정보의 30%) 첫 번째 중간 분석(무익성 분석만)이 계획되었다. Lan-DeMets (O' Brien-Fleming) 소모 함수를 이용하여 무익성 기준을 계산하였다. 표본 크기 계산은 단측 알파 0.025에 근거하였다 (EAST® Version 6.4 software system을 이용한 비율의 확률비에 대한 검정 통계). 첫 번째 IA는 2021년 1월 29일에 실시되었으며, O' Brien-Fleming 경계에 해당하는 대체 가설을 기각하기 위한 명목 p-값은 < 0.844였다; 따라서, DMC는 이 임상시험을 계속할 것을 권고했다.

약 300명의 시험대상자가 24주의 투여를 완료했거나 24주의 투여에 도달하기 전에 중단시(1차 평가변수에 대한 정보의 85%) 1차 평가변수의 우위에 대한 2차 중간 분석이 계획되었다. 2차 중간 분석의 추가로 기존 표본 크기 계산이 변경되지 않았다. 전체 시험 검정력은 350명에서 90%로 유지되었으며, O'Brien-Fleming 유형의 Lan-DeMets 소모 함수를 사용하여 전체 단측 Type I 오류율을 0.025로 조절하였다. 2차 중간 분석에 대한 전체 단측 Type I 오류율은 0.015였다. 모든 무작위 배정된 시험대상자들이 24주의 투여를 마치거나, 24주 이전에 투여를 중단하였을 때 1차 평가변수의 최종 분석이 계획되었다(1

차 분석). 1차 분석시 단측 CMH 검정에 대한 p값은 0.021의 유의 수준으로 비교될 것이다.

(2) 통계적 방법

<분석대상군>

유효성 분석을 위한 집단은 다음과 같다:

- 모든 유효성 평가변수(AML로의 진행 및 OS 제외): 169일(24주)의 투여를 완료하거나 조기에 중단한 무작위 배정된 모든 시험대상자(루스파터셉트 147명, 에포에틴 알파 154명).
- AML로의 진행 및 OS: 무작위배정된 모든 시험대상자(ITT 집단, 루스파터셉트 178명 및 에포에틴 알파 178명).

1.2.1.5 분석 집단

표 1.2.1.5- 1: 본 임상 유효성 요약에 포함된 시험 ACE-536-MDS-002 1차 분석 집단

Population	Luspatercept	Epoetin alfa	Total
Intent-to-Treat Population [a]	182	181	363
HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30 [b]	166 (91.2)	159 (87.8)	325 (89.5)
HRQoL Evaluable Population - FACT-An [b]	170 (93.4)	169 (93.4)	339 (93.4)

<분석 방법>

- 두 가지 중간 분석이 계획되었다:

- 약 105명의 시험대상자가 24주의 투여를 완료했거나 24주의 투여에 도달하기 전 중단시(1차 평가변수에 대한 정보의 30%) 무익성 분석. O' Brien-Fleming 경계에 해당하는 대체 가설을 기각하기 위한 명목 p-값은 < 0.844였으며, DMC는 이 임상시험을 계속할 것을 권고했다.
- 약 300명의 시험대상자가 24주의 투여를 완료했거나 24주의 투여에 도달하기 전에 중단시(1차 평가변수에 대한 정보의 85%) 1차 평가변수의 우위에 대한 2차 중간 분석. 전체 시험 검정력은 350명에서 90%로 유지되었으며, O'Brien-Fleming 유형의 Lan-DeMets 소모 함수를 사용하여 전체 단측 Type I 오류율을 0.025로 조절하였다. 2차 중간 분석에 대한 전체 단측 Type I 오류율은 0.015였다.

- 유효성 분석

1차 유효성 평가변수(관련된 동시 평균 Hgb 증가 ≥ 1.5 g/dL를 나타내는 12주간[84일] RBC-TI)의 경우 CMH 검정(베이스라인 수혈 부담[<4RBC units/8wks, ≥4RBC units/8wks]), RS 상태(RS+, RS-), sEPO 수준(≤200U/L, >200U/L)을 사용하여 알파 소모 함수에 따른 2차 중간 분석에서 0.015(p-값 임계값)의 단측 유의 수준에서 투여군 간 반응률을 비교하였다.

1차 평가변수의 최종 분석에서(1차 분석), 3개의 계층적 검정 2차 평가변수에 대하여 단측 Type I 오류율을 조절하기 위해 게이트 키핑(gate-keeping)법이 엄격하게 사용되었다 (표 1.2.1.6-1). 기타 2차 평가변수는 Type I 오류율을 조절하기 위한 방법을 사용하지 않고 분석되었다. 이러한 2차 평가변수에 대한 통계적으로 유의한 투여 효과는 확정적인 것으로 해석되지 않고, 정보를 제공하는 것(즉, 명목)으로 해석되었다.

표 1.2.1.6- 1: 2차 평가변수에 대한 통계적 검정 계층(Gate Keeping Method)

Secondary Endpoints	Gate	Significance Level (p value threshold)
HI-E response (Week 1 - 24)	Statistically significant primary efficacy result	0.021
RBC-TI for 24 weeks (Week 1 - 24)	Statistically significant result for HI-E response (Week 1 - 24)	0.021
RBC-TI ≥ 12 weeks (Week 1 - 24)	Statistically significant result for RBC-TI for 24 weeks (Week 1 - 24)	0.021

6) 유효성 결과

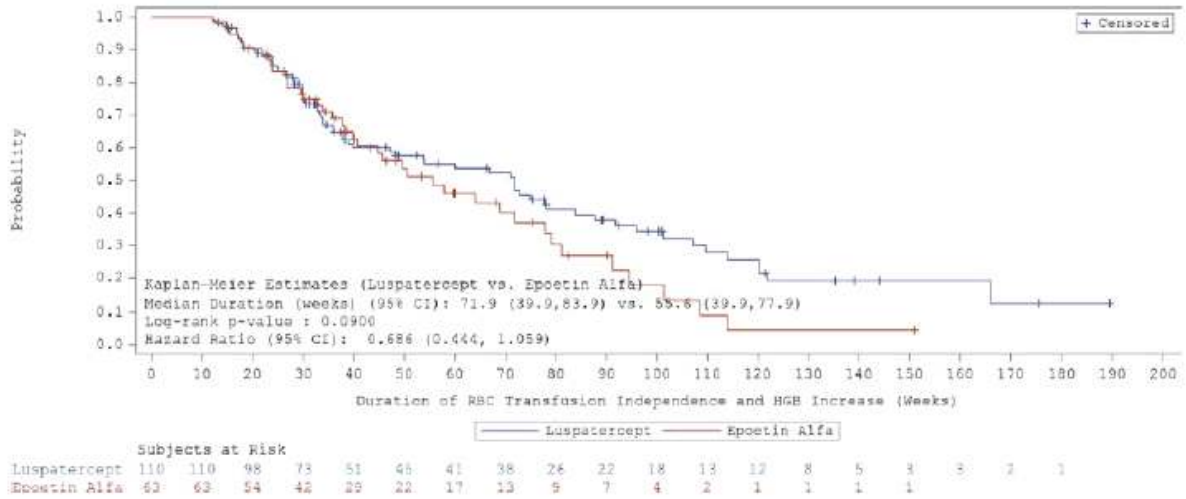
일차 평가변수

시험 ACE-536-MDS-002의 ITT 집단에서, 루스파터셉트는 12주간(연속 84일) RBC-TI를 나타내며, 동시에 평균 Hgb 증가가 ≥ 1.5 g/dL인(제 1주부터 24주까지) 시험대상자 비율이 에포에틴 알파에 비해 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 개선을 나타내었다: 60.4% (95% CI: 52.9, 67.6) vs 34.8% (95% CI: 27.9, 42.2); 반응률에 대한 공통 위험 차이 = 25.4 (95% CI: 15.8, 35.0); 단측 층화 CMH 검정 p 값 < 0.0001 (표 3.2.1-1). 중앙 실험실 결과는 1차 분석을 위한 Hgb 측정에만 사용되었다.

1차 평가변수 반응자인 시험대상자 중에서, 제 1주부터 EOT까지 기간의 중앙값(가장 긴 단일 RBC TI 기간)은 루스파터셉트 군에서 에포에틴 알파군에 비해 수치적으로 더 길었다: 71.9주 (95% CI: 39.9, 83.9) vs 55.6주(95% CI: 39.9, 77.9)

1차 평가변수에 대한 2가지 민감도 분석(4.1.3.5 참조) 결과는 ACE-536-MDS-002의 1차 분석 결과와 일치했다.

그림 3.2.2.1-1: RBC-TI 기간이 12주 이상이고, 동시에 평균 헤모글로빈 증가가 1.5 g/dL 이상인 Kaplan-Meier Curve (제 1주부터 EOT까지) - 1차 평가변수 반응자 – ITT 집단에서 ACE-536-MDS-002 시험대상자



민감도 분석

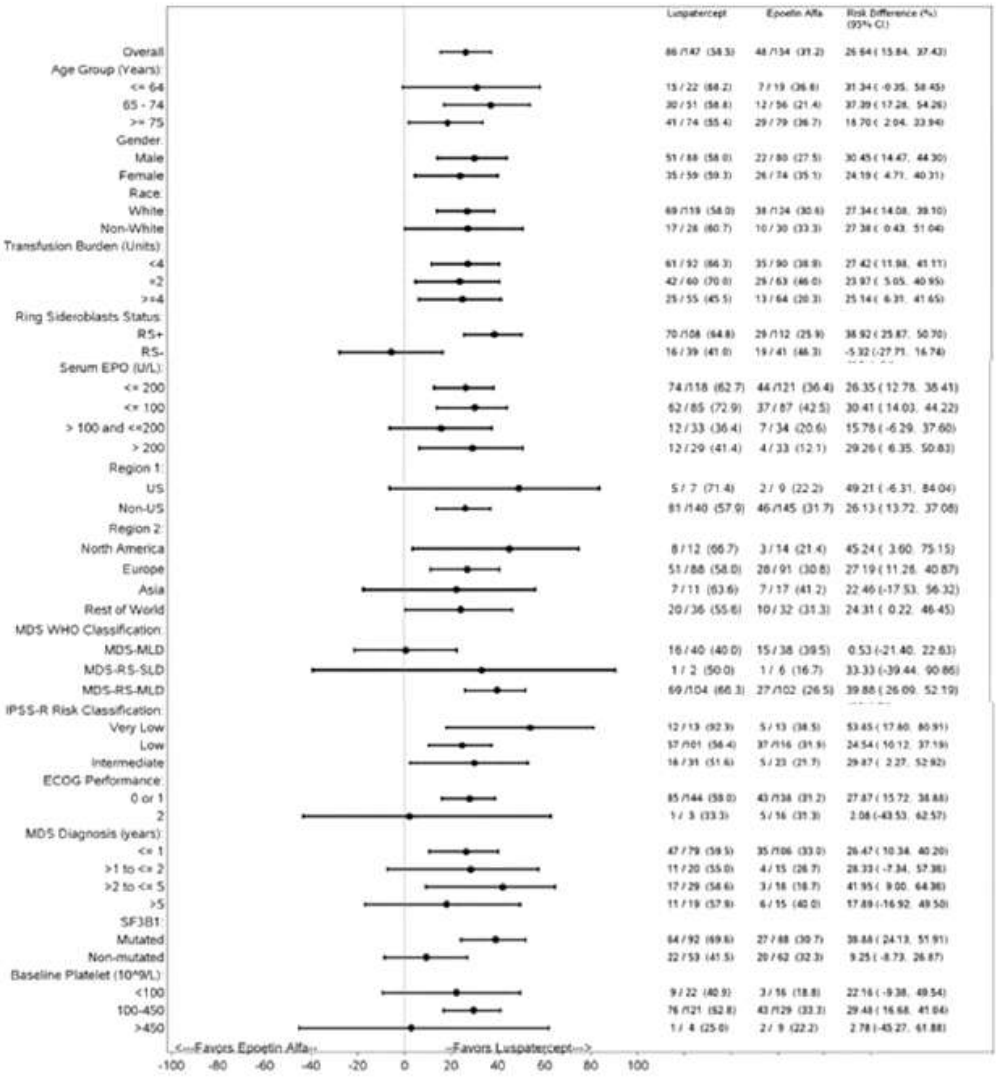
최소 12주 이상 RBC-TI 및 동시 평균 Hgb 증가 최소 1.5g/dL 이상(제1주부터 24주까지)의 2가지 민감도 분석에 대한 결과는 ACE-536-MDS-002의 1차 분석 결과와 일치하였다:

- **민감도 분석 1**: 중앙, 지역 실험실에서 측정한 Hgb 및 수혈 기록으로부터 수혈 전 Hgb 측정을 포함. - 루스파터셉트 vs 에포에틴 알파: 60.4% (95% CI: 52.9, 67.6) vs 35.4% (95% CI: 28.4, 42.8); 반응률에 대한 공통 위험 차이 = 24.8 (95% CI: 15.2, 34.5); 단측 층화 CMH 검정 p 값 < 0.0001.
- **민감도 분석 2**: 모든 Hgb 측정에 중앙 실험실 결과만 사용되었다. 베이스라인으로부터의 Hgb 변화가 하나의 중앙 실험실 측정을 근거로 한 경우, Hgb 변화가 반응 정의를 충족하더라도 시험대상자는 무반응자로 간주되었다. - 루스파터셉트 vs 에포에틴 알파: 60.4% (95% CI: 52.9, 67.6) vs 34.8% (95% CI: 27.9, 42.2); 반응률에 대한 공통 위험 차이 = 25.4 (95% CI: 15.8, 35.0); 단측 층화 CMH 검정 p 값 < 0.0001.

ACE-536-MDS-002 1차 평가변수의 하위군 분석

시험 ACE-536-MDS-002에서, (1차 평가변수와 관련하여) 유효성은 의미있는 결론을 내리기에 충분한 수의 사전 정의된 모든 인구 통계학적 및 베이스라인 질병 특성 하위 군에서 루스파터셉트에 우수한 결과를 나타내거나 에포에틴 알파와 유사했다(그림 4.4.2.1-1). 여기에는 베이스라인에 RBC 수혈 부담이 높은 시험대상자(≥ 4 units), 베이스라인에 RS 상태, 베이스라인 sEPO 수준 > 200에서 <500 U/L인 시험대상자들이 포함된다. 미국에서 표본 크기가 제한적이지만(n = 7) 미국 단독(표준 PROCRIT) 하위 군의 1차 평가변수에 대한 루스파터셉트 군의 시험 ACE-536-MDS-002 결과는 미국 외(표준 EPREX/ERYPO) 하위 군(n = 140)에 대한 결과와 유사했다.

그림 4.4.2.1- 1: 하위군 분석: 동시 평균 헤모글로빈 상승 ≥ 1.5g/dL (1~24주)을 나타내는 RBC-TI ≥ 12 주: ITT 집단



이차 평가변수

<u>24주간 RBC-TI</u>

시험 ACE-536-MDS-002에서 루스파터셉트는 에포에틴 알파와 비교하여 1~24주에 24주간(47.6% 대 29.2%) 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 개선을 보여주었다. 루스파터셉트 투여를 받은 시험대상자들은 에포에틴 알파 투여 시험대상자들에 비해 1~24주에 RBC-TI ≥ 8주(56일)를 달성한 비율이 더 높았다.

- 반응률: 47.8 (95% CI: 40.4, 55.3) vs 30.9 (95% CI: 24.3, 38.2)

- 반응률에 대한 공통 위험 차이 = 16.3 (95% CI: 7.1, 25.4)
- 단측 층화 CMH 검정 p 값 = 0.0003

≥ 12 주간 RBC-TI

루스파터셉트는 에포에틴 알파에 비해 1주에서 24주까지 12주 이상 RBC-TI에서 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 개선을 보여주었다(주요 2차 평가변수)(표 3.2.1-1).
- 반응률: 68.1 (95% CI: 60.8, 74.8) vs 48.6 (95% CI: 41.1, 56.1)
- 반응률에 대한 공통 위험 차이 = 18.8 (95% CI: 9.5, 28.0)
- 단측 층화 CMH 검정 p 값 < 0.0001

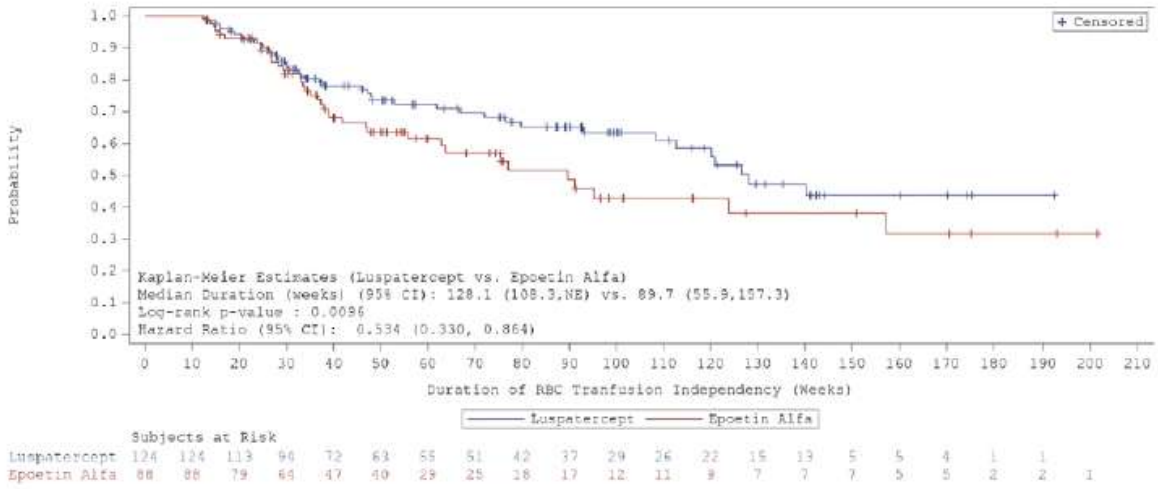
12주 이상 RBC-TI까지 걸리는 시간

1주에서 24주까지 RBC-TI ≥ 12 주 (84일)를 달성한 시험대상자들은 두 군 모두 1.0일의 신속한 효과 발현을 나타내었다

12주 이상의 RBC-TI 기간

제 1주에서 EOT까지 RBC-TI ≥ 12 주 (84 일)을 달성한 시험대상자들에서 RBC-TI 기간 중앙값(가장 긴 단일 RBC TI 기간)은 루스파터셉트 군에서 에포에틴 알파 군에 비해 더 길었다: 128.1주 (95% CI: 108.3, NE) vs 89.7주 (95% CI: 55.9, 157.3)

그림 3.2.2.3-1: RBC-TI ≥ 12 주 기간의 Kaplan-Meier Curve (제 1주 ~ EOT): RBC-TI ≥ 12 주 (1주에서 24주까지) 반응자 - ACE-536- MDS-002 - ITT 집단



※TI 기간(≥ 12 주)의 하위군 분석

12주간(제 1주부터 EOT까지) RBC-TI를 달성한 시험대상자들에서 RBC-TI 기간 중앙값(가장 긴 단일 RBC TI 기간)은 다음 하위군에서 루스파터셉트 군에서 에포에틴 알파군에 비해 일관되게 더 길었다(점 추정치 HR < 1.0):

- 베이스라인 수혈 부담 (ACE-536-MDS-002 1차 CSR의 표 14.2.7.1):
  - < 4 pRBC units: NE (95% CI: 108.3, NE) vs 95.1 주 (95% CI: 55.9, NE); HR = 0.700
  - ≥ 4 pRBC units: 112.7 주 (95% CI: 37.9, NE) vs 62.9 주 (95% CI: 26.9, NE); HR= 0.600
- 베이스라인에서 환상 철적모구 상태 (ACE-536-MDS-002 1차 CSR의 표 14.2.7.2):
  - RS+: 120.9 주 (95% CI: 79.7, NE) vs 62.9 주 (95% CI: 38.9, 157.3); HR = 0.663

– RS-: NE (95% CI: NE, NE) vs NE (95% CI: 75.6, NE); HR = 0.508

• 베이스라인 sEPO 수준 (U/L) (ACE-536-MDS-002 1차 CSR의 표 14.2.7.3):

– ≤ 200: 140.1 주 (95% CI: 120.1, NE) vs 89.7 주 (95% CI: 62.9, 157.3); HR = 0.635

– > 200: 52.9 주 (95% CI: 26.7, 93.0) vs 23.9 주 (95% CI: 14.9, NE); HR = 0.657

• 베이스라인 SF3B1 (ACE-536-MDS-002 1차 CSR의 표 14.2.7.4):

– 변이: 120.9 주 (95% CI: 93.0, NE) vs 77.0 주 (95% CI: 39.0, NE); HR = 0.687

– 비-변이: NE (95% CI: NE, NE) vs 123.9 주 (95% CI: 55.9, NE); HR = 0.690

≥ 8주간 RBC-TI

시험 ACE-536-MDS-002의 ITT 집단에서, 1주에서 24주까지 루스파터셉트-투여 시험대상자들은 에포에틴 알파 투여 시험대상자들에 비해 RBC-TI ≥ 8 주 (56 일)을 달성한 비율이 더 높았다(2차 평가변수): 79.1 (95% CI: 72.5, 84.8) vs 64.6 (95% CI: 57.2, 71.6); 반응률에 대한 공통 위험 차이 = 13.7 (95% CI: 5.3, 22.2); 단측 층화 CMH 검정 명목 p 값 = 0.0007

≥ 24 주간 RBC-TI (제 1주에서 48주까지)

ITT 집단에서, 1주에서 48주까지 루스파터셉트-투여 시험대상자들은(99/163) 에포에틴 알파 투여 시험대상자들(66/167)에 비해 RBC-TI ≥ 24 주를 달성한 비율이 더 높았다 (ACE-536-MDS-002 1차 CSR의 표 14.2.12):

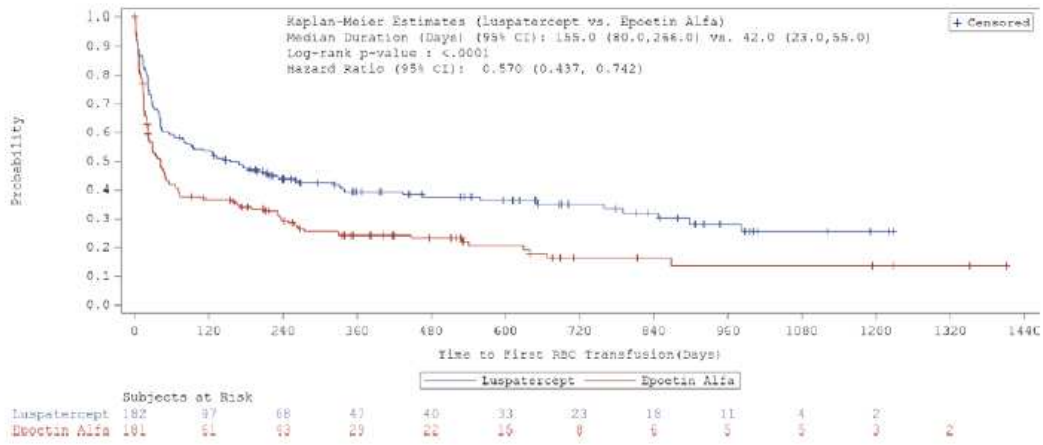
- 반응률: 60.7% (95% CI: 52.8, 68.3) vs 39.5% (95% CI: 32.1, 47.4)
- 반응률에 대한 공통 위험 차이 = 20.7 (95% CI: 10.8, 30.6)
- 단측 층화 CMH 검정 명목 p 값 < 0.0001

RBC 수혈 부담

시험 ACE-536-MDS-002에서 투여 중 RBC 수혈 부담의 중앙값(제1주~24주)은 루스파터셉트 투여 시험대상자에서 에포에틴 알파 투여 시험대상자에 비해 더 낮았다.

첫 번째 RBC 수혈(제 1주~EOT)까지 걸린 기간 중앙값은 루스파터셉트 군에서 에포에틴 알파에 비해 더 길었다: 155.0 vs 42.0 일; 단측 층화 log rank 명목 p 값 = p < 0.0001.

그림 3.2.2.6-1: 최초 RBC 수혈까지 걸리는 시간의 Kaplan-Meier Curve(제 1주 ~ EOT) - ACE-536-MDS-002



50% 이상 pRBC Units 감소

시험 ACE-536-MDS-002에서, 루스파터셉트 군은 에포에틴 알파 군에 비해 제 1주부터 EOT까지 pRBC

unit ≥ 50% 감소를 달성한 시험대상자 비율이 더 높았다.

- 12 주 이상 (ACE-536-MDS-002 1차 CSR의 Table 14.2.22)2:

- 반응률: 83.0% (95% CI: 76.7, 88.1) vs 66.9% (95% CI: 59.5, 73.7)
- 반응률에 대한 공통 위험 차이 = 15.4 (95% CI: 6.9, 23.9)
- 단측 층화 CMH 검정 명목 p값 = 0.0002

- 24 주 이상 (ACE-536-MDS-002 1차 CSR의 Table 14.2.23)2: – 반응률: 72.5% (95% CI: 65.4, 78.9) vs 50.8% (95% CI: 43.3, 58.3)

- 반응률에 대한 공통 위험 차이 = 21.0 (95% CI: 11.6, 30.4)
- 단측 층화 CMH 검정 명목 p값 < 0.0001

루스파터셉트에 대한 결과(1주에서 EOT까지 12주 이상 또는 24주 이상 pRBC unit ≥ 50% 감소)는 베이스라인 수혈 부담 (< 4 vs ≥ 4 pRBC units) 및 RS 상태(RS+, RS-)에 따른 하위군들에서 에포에틴 알파보다 우수하거나 유사하였다.

<u>pRBC Units 50% 이상 감소 기간</u>

시험 ACE-536-MDS-002에서, 루스파터셉트 군은 에포에틴 알파 군에 비해 제 1주부터 EOT까지 pRBC unit ≥ 50% 감소를 달성한 시험대상자들에서 (12주 이상 또는 24주 이상) pRBC unit 50% 이상 감소 기간의 중앙값은 루스파터셉트 군에서 에포에틴 알파 군에 비해 더 길었다:

- 12주 이상(그림 3.2.2.6-2) – 중앙값 (95% CI): 130.0주 (120.6, 추정불가능) vs 77.0 (54.9, 123.1) 주
- 위험비: 0.479 (0.317, 0.723); log rank nominal p 값 = 0.0004
- 24주 이상(그림 3.2.2.6-3) – 중앙값 (95% CI): 160.0 (135.0, NE) vs 117.4 (80.1, 추정불가능) 주
- 위험비: 0.409 (0.236, 0.710); log rank nominal p 값 = 0.0011

그림 3.2.2.6-2: 전체 투여 기간에 12주 이상 pRBC 단위 ≥ 50% 감소 기간의 Kaplan-Meier Curve - ACE- 536-MDS-002 - ITT 집단

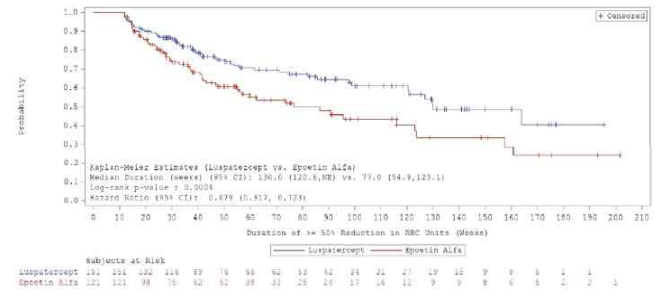
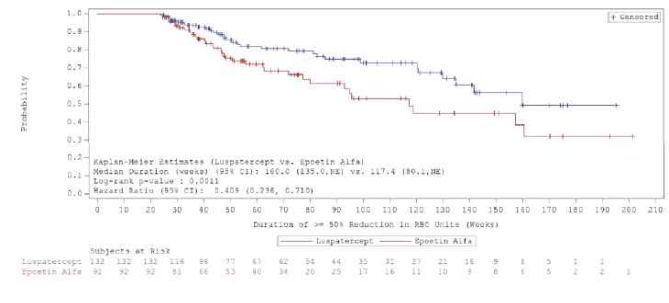


그림 3.2.2.6-3: 전체 투여 기간에 24주 이상 pRBC 단위 ≥ 50% 감소 기간의 Kaplan-Meier Curve -ACE- 536-MDS-002 - ITT 집단



<u>혈액학적 개선- 적혈구 반응</u>

루스파터셉트는 에포에틴 알파에 비해 1주에서 24주까지 HI-E에서 통계적으로 유의한 개선을 나타내었다(연속 56일 기간 동안 IWG에 따라 HI-E 기준을 만족함) (표 3.2.1-1).

- 반응률: 74.2% (95% CI: 67.2, 80.4) vs 53.0% (95% CI: 45.5, 60.5)
- 반응률에 대한 공통 위험 차이 = 21.5 (95% CI: 12.2, 30.7)
- 단측 층화 CMH 검정 p 값 < 0.0001

<HI-E>
HI-E는 다음과 같이 1주에서 24주까지 연속 56일간 IWG에 따른 개정 HI-E 기준을 유지하는 시험대상자 비율로 정의되었다:

- 베이스라인 수혈 부담 < 4 pRBC units/8 주인 시험대상자: 연속 56일간 수혈 없이 Hgb ≥ 1.5 g/dL 증가.
- 베이스라인 수혈 부담 ≥ 4 pRBC units/8 주인 시험대상자: 연속 56일간 베이스라인 수혈 부담에 비해 4단위 이상의 절대 감소의 pRBC 단위의 관련된 감소.

HI-E까지 걸리는 기간

1주에서 24주까지 56일 이상 WG에 따른 HI-E를 달성한 시험대상자들에서 HI-E 달성까지 걸리는 기간의 중앙값은 루스파터셉트 군에서 에포에틴 알파 군에 비해 더 짧았다(1.0 vs 6.0 일)

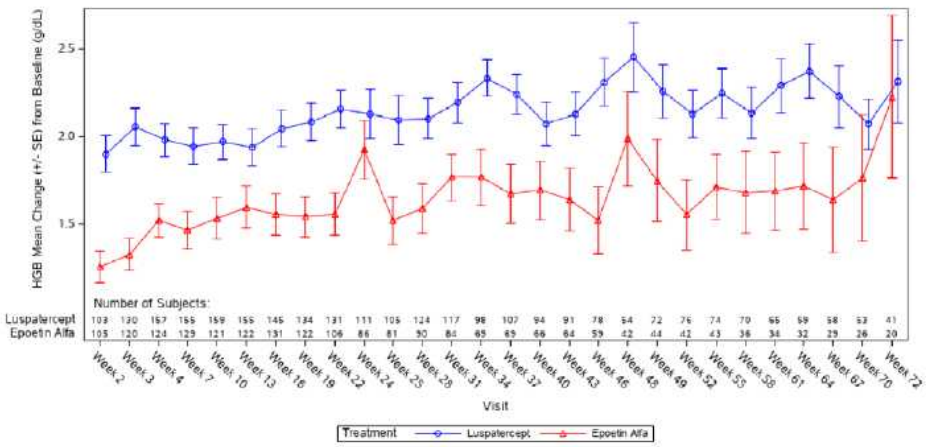
헤모글로빈의 평균 변화

시험 ACE-536-MDS-002에서, 루스파터셉트-투여 시험대상자에서 1주에서 24주까지 평균 Hgb의 베이스라인 대비 증가는 에포에틴 알파 투여 시험대상자에 비해 더 컸다: 2.0 vs 1.5 g/dL.

루스파터셉트-투여 시험대상자에서 에포에틴 알파 투여 시험대상자에 비해 1주에서 24주까지 평균 Hgb 증가 ≥ 1.5 g/dL를 나타낸 비율이 더 높았다(ACE-536-MDS-002 1차 CSR Table 14.2.20):

- 반응률: 74.2% vs 52.5%
- 반응률에 대한 공통 위험 차이 = 22.0% (95% CI: 12.3, 31.6)
- 단측 층화 CMH 검정 명목 p값 < 0.0001

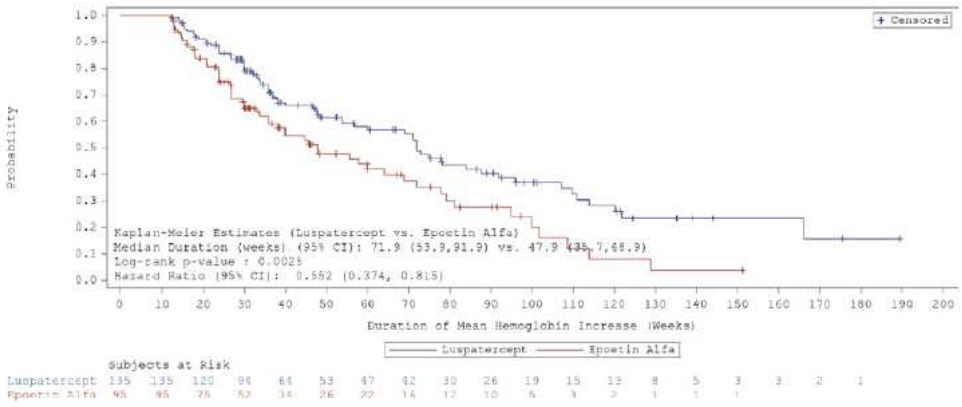
그림 3.2.3.3-1: 헤모글로빈의 베이스라인 대비 평균 변화(± SE) (1주에서 24주까지): ACE-536-MDS-002 - ITT 집단



최소 1.5 g/dL 이상의 Hgb 증가 기간

Hgb ≥ 1.5 g/dL 증가를 나타낸 시험대상자들에서, 1주에서 EOT까지 평균 Hgb 증가 ≥ 1.5 g/dL가 지속된 최장 기간의 중앙값은 루스파터셉트- 투여 시험대상자에서 에포에틴 알파 투여 시험대상자에 비해 더 컸다: 71.9 vs 47.9 주; 단측 층화 log-rank 명목 p 값 = 0.0025

그림 3.2.3.3- 2: 평균 헤모글로빈 최소 1.5 g/dL 증가 기간(제 1주 ~ EOT)의 Kaplan-Meier 곡선: ACE-536-MDS-002 - 반응자



혈액학적 개선- 호중구 반응

루스파터셉트 군에서 1주에서 24주까지 IWG에 따른 HI-N을 달성(연속 56일간 지속)한 시험대상자 비율이 epoetin 군에 비해 수치상 더 컸다.

- 반응률: 33.3% (95% CI: 11.8, 61.6) vs 25.0% (95% CI: 7.3, 52.4)
- 반응률에 대한 공통 위험 차이 = -8.4 (95% CI: -47.0, 30.2)
- 단측 층화되지 않은 CMH 검정 명목 p 값 = 0.6604

혈액학적 개선- 혈소판 반응

루스파터셉트 군에서 1주에서 24주까지 IWG에 따른 HI-P를 달성(연속 56일간 지속)한 시험대상자 비율이 epoetin 군에 비해 수치상 더 컸다.

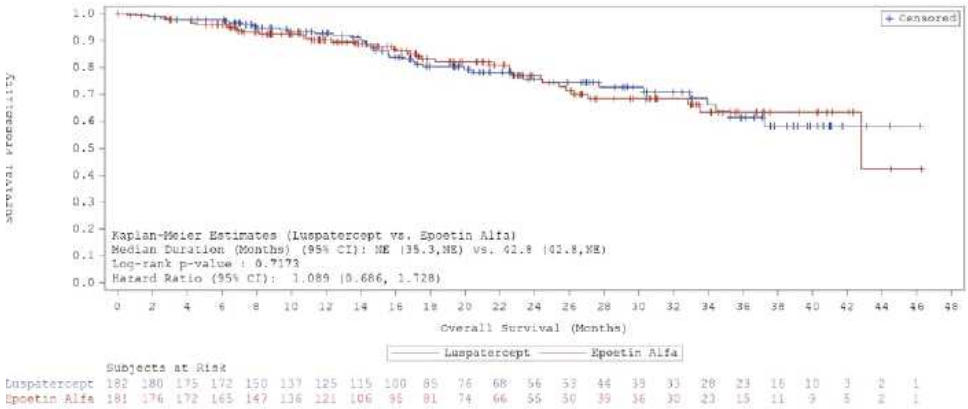
- 반응률: 42.3% (95% CI: 23.4, 63.1) vs 30.0% (95% CI: 11.9, 54.3)
- 반응률에 대한 공통 위험 차이 = 13.7 (95% CI: -16.4, 43.8)
- 단측 층화되지 않은 CMH 검정 명목 p 값 = 0.1952

급성 골수성 백혈병으로의 진행

임상 자료 마감일 (2023년 3월 31일)까지, 무작위 배정된 루스파터셉트 군 5/182 명(2.7%) 및 에포에틴 알파 군 6/181 명(3.3%)이 AML로의 질병 진행을 나타내었다(Table 3.2.1-1). 100 PY당 발생률은 루스파터셉트 군에서 에포에틴 알파 군에 비해 수치상 더 낮았다: 1.70 vs 2.15.

전체 생존

시험 ACE-536-MDS-002에서, 루스파터셉트 군과 에포에틴 알파 군 간에 사망 비율은 균형적이었다: 21.4% vs 21.0%: HR = 1.089 (95% CI: 0.686, 1.728); 단측 로그 순위 명목 p 값 = 0.7173



건강과 관련된 삶의 질

• EORTC QLQ-C30 및 FACT-An (2차 목적) 설문지 작성율은 두 투여군 모두 베이스라인에 ≥ 95% 및 제 49에 ≥ 73%였다.

• HRQoL은 루스파터셉트 및 에포에틴 알파 군에서 유사하였으며, EORTC QLQ-30 및 FACT-An에 의해 평가하였을 때 베이스라인에서 제 49주까지 QoL을 유지하였다.

환상 철적모구 하위군 분석

RS 상태를 포함하여 모든 하위군 분석에서 완건한 반응이 관찰되었다. RS+ 하위군에서, RBC-TI에 대한 반응률 및 RBC-TI의 지속성은 루스파터셉트 군에서 에포에틴 알파 군에 비해 더 높았다. RS-하위군에서, 1차 평가변수 (RBC-TI ≥ 12 주이며 동시에 평균 Hgb 증가 ≥ 1.5 g/dL)의 반응률은 루스파터셉트 및 에포에틴 알파 군에서 각각 46.9% 및 50.0%였다.

제 1주와 48주 사이에 24주 이상 RBC TI에 대한 반응률은 루스파터셉트 군에서 에포에틴 알파 군에 비해 더 높았다: 각각 48.9% vs. 46.7%. 이는 1차 반응에 대한 24주 유효성 평가 이후 더 많은 RS- 환자들이 RBC-TI를 달성하였음을 보여주며, 루스파터셉트를 투여받은 RS- 환자들이 지연된 및 지속적인 수혈 비의존 반응을 달성할 수 있다는 것을 시사한다.

표 3.3.1- 1: RS-하위군에서 유효성 결과 요약 - ACE-536-MDS-002

ITT 집단

	Luspatercept N=49	Epoetin Alfa N=50
RBC-TI ≥ 12 weeks + Hgb increase of ≥ 1.5 g/dL, % (n/N)	46.9% (23/49)	50.0% (25/50)
RBC-TI ≥ 12 weeks, % (n/N)	57.1% (28/49)	58.0% (29/50)
Duration of Response (RBC-TI ≥ 12 weeks), weeks (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (75.6, NE)
RBC-TI for 24 weeks, % (n/N) (Week 1 - 24)	40.8% (20/49)	42.0% (21/50)
RBC-TI for ≥ 24 weeks, % (n/N) (Week 1 - 48) [a]	48.9 (22/45)	46.7 (21/45)
Erythroid Response (HI-E) of ≥ 8 weeks, % (n/N)	65.3% (32/49)	66.0% (33/50)
Reduction in pRBC Units of at Least 50% for ≥ 12 weeks, % (n/N)	73.5 (36/49)	74.0 (37/50)
Reduction in pRBC Units of at Least 50% for ≥ 24 weeks, % (n/N)	55.1 (27/49)	62.0 (31/50)
Duration of at least a 50% Reduction in pRBC Units for ≥ 12 weeks, weeks (95% CI)	NE (50.7, NE)	116.3 (77.0, NE)
Duration of at least a 50% Reduction in pRBC Units for ≥ 24 weeks, weeks (95% CI)	NE (NE, NE)	160.7 (80.1, NE)

8) 안전성 결과

(1) 노출

루스파터셉트 투여 기간 중앙값은 51.64 (3.0, 195.6) 주였고, 이에 비해 에포에틴 알파 군에서는 37.00 (1.0, 201.7) 주였다. 루스파터셉트 군에서 에포에틴 알파군에 비해 24주 투여를 마친 시험대상자 비율이 더 높았다(각 89.0% 및 79.3%)

(2) 이상사례

<이상사례 개요>

	Pivotal Study ACE-536-MDS-002		Supportive Study ACE-536-MDS-001[a]		Supportive Studies A536-03/05[a]	Supportive Study ACE-536-MDS-004	TD MDS Pooled
	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin alfa N = 179 n (%)	Luspatercept N = 153 n (%)	Placebo N = 76 n (%)	Luspatercept TD N = 80 n (%)	Luspatercept N = 26 n (%)	Luspatercept N = 441 n (%)
Subjects with at Least 1 TEAE	178 (97.8)	165 (92.2)	151 (98.7)	70 (92.1)	74 (92.5)	22 (84.6)	425 (96.4)
Subjects with at Least 1 Treatment-Related TEAE	61 (33.5)	36 (20.1)	72 (47.1)	26 (34.2)	33 (41.3)	11 (42.3)	177 (40.1)
Subjects with at Least 1 Serious TEAE	82 (45.1)	71 (39.7)	72 (47.1)	23 (30.3)	42 (52.5)	6 (23.1)	202 (45.8)
Subjects with at Least 1 Treatment-Related Serious TEAE	1 (0.5)	3 (1.7)	7 (4.6)	0 (0.0)	3 (3.8)	2 (7.7)	13 (2.9)
Subjects with at Least 1 TEAE with CTCAE Grade 3 or 4	107 (58.8)	88 (49.2)	88 (57.5)	34 (44.7)	46 (57.5)	6 (23.1)	247 (56.0)
Subjects with at Least 1 Treatment-Related TEAE with CTCAE Grade 3 or 4	14 (7.7)	4 (2.2)	14 (9.2)	3 (3.9)	7 (8.8)	1 (3.8)	36 (8.2)
Subjects with at Least 1 TEAE with CTCAE Grade 5	15 (8.2)	14 (7.8)	10 (6.5)	4 (5.3)	5 (6.3)	0 (0.0)	30 (6.8)
Subjects with at Least 1 Treatment-Related TEAE with CTCAE Grade 5	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Subjects with at Least 1 TEAE Leading to Dose Interruption	61 (33.5)	51 (28.5)	42 (27.5)	4 (5.3)	17 (21.3)	5 (19.2)	125 (28.3)
Subjects with at Least 1 TEAE Leading to Dose Reduction	7 (3.8)	6 (3.4)	9 (5.9)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	18 (4.1)
Subjects with at Least 1 TEAE Leading to Permanent Study Drug Discontinuation	21 (11.5)	13 (7.3)	24 (15.7)	6 (7.9)	16 (20.0)	2 (7.7)	63 (14.3)

TEAEs (카테고리별)의 전체 빈도는 루스파터셉트 군에서 에포에틴 알파군에 비해 임상시험약과 연관성을 배제할 수 없는 TEAEs, 등급 3/4 TEAEs, 및 시험약 중단으로 이어진 TEAEs가 높게 나타났으나 나머지는 유사하였다. 루스파터셉트 군에서 에포에틴 알파군에 비해 치료 기간 중앙값이 더 길었다: 51.64 vs 37.0 주.

제 24주 안전성 평가에서, 루스파터셉트 군에서 에포에틴 알파군에 비해 24주의 투여를 마친 비율이 더 높았다: 각각 89.0% 및 79.3% (MDS-002 1차 CSR의 부록 표 14.1.14에 노출 자료 참고). 제 24주에, 각 군에서 투여 기간이 유사하였을 때, 등급 3/4 TEAEs 및 시험약 중단으로 이어진 TEAEs를 포함한 TEAEs의 전체 빈도는(카테고리 별) 루스파터셉트 및 에포에틴 알파군에서 일치하였다. 의심되는 투여와 관련된 TEAEs는 루스파터셉트 군에서 에포에틴 알파군에 비해 더 높은 빈도로 발생하였다.

(3) 흔하게 발생하는 이상사례

가장 흔한 TEAEs는 전신 이상 및 투여 부위 이상, 감염 및 기생충 감염 및 위장관 이상의 SOCs였다.

표 3.1.1- 1: SOC 및 PT별 흔하게 보고된 (TD MDS 통합 자료에서 시험대상자의 ≥ 10%) TEAEs - TD MDS 안전성 집단

	Pivotal Study ACE-536-MDS-002		Supportive Study ACE-536-MDS-001[a]		Supportive Studies A536-03/05[a]	Supportive Study ACE-536-MDS-004	TD MDS Pooled
	Luspatercept N = 182	Epoetin alfa N = 179	Luspatercept N = 153	Placebo N = 76	Luspatercept TD N = 80	Luspatercept N = 26	Luspatercept N = 441
System Organ Class	n (%),	n (%),	n (%),	n (%),	n (%),	n (%),	n (%), 95% CI
Preferred Term	EAIR/100 PY	EAIR/100 PY	EAIR/100 PY	EAIR/100 PY	EAIR/100 PY	EAIR/100 PY	EAIR/100 PY
Subjects with at least 1 specific event	178 (97.8) 608	165 (92.2) 413.5	151 (98.7) 900.6	70 (92.1) 879.2	74 (92.5) 566.9	22 (84.6) 598.3	425 (96.4) (94.2, 97.9) 677
General Disorders and Administration Site Conditions	97 (53.3) 67.6	77 (43.0) 64.3	125 (81.7) 142.9	39 (51.3) 140.5	43 (53.8) 83.4	7 (26.9) 64.7	272 (61.7) (57.0, 66.2) 92.7
Fatigue	32 (17.6) 15.7	13 (7.3) 7.7	47 (30.7) 22.1	11 (14.5) 27.1	20 (25.0) 24.1	0 (0.0) 0	99 (22.4) (18.6, 26.6) 19.3
Oedema peripheral	26 (14.3) 12.5	14 (7.8) 8.3	40 (26.1) 17.6	13 (17.1) 32	12 (15.0) 15.3	3 (11.5) 24.5	81 (18.4) (14.9, 22.3) 15.4
Asthenia	25 (13.7) 12.1	29 (16.2) 19	41 (26.8) 18.8	9 (11.8) 21.4	4 (5.0) 4.7	1 (3.8) 8	71 (16.1) (12.8, 19.9) 13.6
Infections and Infestations	96 (52.7) 63.9	83 (46.4) 66.9	92 (60.1) 81.4	31 (40.8) 90.6	49 (61.3) 120.8	14 (53.8) 151.5	251 (56.9) (52.1, 61.6) 80.2
Urinary tract infection	15 (8.2) 7	9 (5.0) 5.2	24 (15.7) 10.3	4 (5.3) 8.9	11 (13.8) 13.4	1 (3.8) 7.9	51 (11.6) (8.7, 14.9) 9.4
Nasopharyngitis	8 (4.4) 3.5	2 (1.1) 1.1	18 (11.8) 7.2	4 (5.3) 9	18 (22.5) 26.2	0 (0.0) 0	44 (10.0) (7.3, 13.2) 7.9
Gastrointestinal Disorders	83 (45.6) 53.5	72 (40.2) 58.2	104 (68.0) 91.3	26 (34.2) 75.9	32 (40.0) 53.9	6 (23.1) 65	225 (51.0) (46.2, 55.8) 66.6
Diarrhoea	32 (17.6) 16	25 (14.0) 15.7	47 (30.7) 23.5	8 (10.5) 18.4	13 (16.3) 17	3 (11.5) 29	95 (21.5) (17.8, 25.7) 19.5
Nausea	26 (14.3) 12.5	15 (8.4) 9	36 (23.5) 17.1	6 (7.9) 13.7	6 (7.5) 7.1	0 (0.0) 0	68 (15.4) (12.2, 19.1) 13.2
Injury, poisoning, and procedural complications	44 (24.2) 22.4	37 (20.7) 24.6	59 (38.6) 29.5	18 (23.7) 43.5	18 (22.5) 26.2	2 (7.7) 16.4	123 (27.9) (23.8, 32.3) 25.8
Fall	14 (7.7) 6.3	12 (6.7) 7.1	29 (19.0) 12.1	10 (13.2) 22.8	5 (6.3) 5.9	0 (0.0) 0	48 (10.9) (8.1, 14.2) 8.6
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	68 (37.4) 44.2	67 (37.4) 57.5	80 (52.3) 63.1	28 (36.8) 86	36 (45.0) 67	4 (15.4) 33.4	188 (42.6) (38.0, 47.4) 54.3
Back pain	22 (12.1) 10.5	16 (8.9) 9.9	38 (24.8) 16.8	5 (6.6) 11.7	7 (8.8) 8.7	2 (7.7) 15.7	69 (15.6) (12.4, 19.4) 13
Nervous System Disorders	60 (33.0) 35.8	45 (25.1) 32.7	83 (54.2) 58.9	22 (28.9) 62.3	27 (33.8) 41.9	4 (15.4) 33	174 (39.5) (34.9, 44.2) 45.2
Dizziness	23 (12.6) 11.1	16 (8.9) 10.2	36 (23.5) 16.6	4 (5.3) 8.9	5 (6.3) 5.9	1 (3.8) 7.8	65 (14.7) (11.6, 18.4) 12.4
Headache	20 (11.0) 9.4	15 (8.4) 9.3	28 (18.3) 12.1	5 (6.6) 11.6	10 (12.5) 12.7	2 (7.7) 16.1	60 (13.6) (10.5, 17.2) 11.2
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	61 (33.5) 33.4	43 (24.0) 29	77 (50.3) 51.8	28 (36.8) 80	29 (36.3) 55.1	2 (7.7) 16.4	169 (38.3) (33.8, 43.0) 42.7
Dyspnoea	26 (14.3) 12.4	14 (7.8) 8.3	31 (20.3) 13	5 (6.6) 11.3	13 (16.3) 16.4	0 (0.0) 0	70 (15.9) (12.6, 19.6) 12.9
Cough	14 (7.7) 6.3	9 (5.0) 5.3	36 (23.5) 17	10 (13.2) 24.9	9 (11.3) 12.9	0 (0.0) 0	59 (13.4) (10.3, 16.9) 11.4
Vascular disorders	48 (26.4) 25.8	37 (20.7) 24.6	47 (30.7) 21	11 (14.5) 27.3	27 (33.8) 43.8	1 (3.8) 7.8	123 (27.9) (23.8, 32.3) 25.4
Hypertension	27 (14.8) 13.3	16 (8.9) 9.8	20 (13.1) 8	6 (7.9) 14	16 (20.0) 22.2	1 (3.8) 7.8	64 (14.5) (11.4, 18.2) 11.9
Blood and Lymphatic System Disorders	41 (22.5) 20.5	38 (21.2) 25.9	42 (27.5) 19.7	14 (18.4) 35.1	19 (23.8) 26.6	2 (7.7) 15.7	104 (23.6) (19.7, 27.8) 20.9
Anaemia	22 (12.1) 10.2	19 (10.6) 12	19 (12.4) 7.5	6 (7.9) 13.6	7 (8.8) 8.6	0 (0.0) 0	48 (10.9) (8.1, 14.2) 8.5

(4) 이상사례의 중증도

등급 3/4 TEAEs의 전체 빈도 및 EAIR은 루스파터셉트 군 (58.8%; 75.4/100 PY)에서 에포에틴 알파군 (49.2%; 70.0/100 PY)에 비해 더 높았다.

제 24주 안전성 평가에서, 등급 3/4 TEAEs의 빈도는 군간에 유사하였다(루스파터셉트 군에서 38.5% 및 에포에틴 군에서 36.9%)

TD MDS 통합 자료에서, 등급 3/4 TEAEs의 전체 발생률은 (56.0%; EAIR 74.2/100 PY) ACE-536-MDS-002의 루스파터셉트 군에서의 결과와 유사하였다. TD MDS 통합 자료에서 가장 흔한 등급 3/4 PTs (시험대상자의 ≥ 5%에서 발생)은 다음과 같다:

- 빈혈 (8.8%; 6.8/100 PY)
- 고혈압 (6.6%; 5/100 PY)

표 3.1.1.1- 1: TD MDS 통합 자료에서 시험대상자의 2% 이상에서 발생한 SOC 및 PT별 등급 3-4 TEAE - TD MDS 안전성 집단

	Pivotal Study ACE-536-MDS-002		Supportive Study ACE-536-MDS-001[a]		Supportive Studies A536-03/05[a]	Supportive Study ACE-536-MDS-004	TD MDS Pooled
	Luspatercept N = 182	Epoetin alfa N = 179	Luspatercept N = 153	Placebo N = 76	Luspatercept TD N = 80	Luspatercept N = 26	Luspatercept N = 441
System Organ Class	n (%),	n (%),	n (%),	n (%),	n (%),	n (%),	n (%), 95% CI
Preferred Term	EAIR/100 PY	EAIR/100 PY	EAIR/100 PY	EAIR/100 PY	EAIR/100 PY	EAIR/100 PY	EAIR/100 PY
Subject with at least one specific event	107 (58.8) 75.4	88 (49.2) 70	88 (57.5) 64	34 (44.7) 102	46 (57.5) 111.7	6 (23.1) 49.6	247 (56.0) (51.2, 60.7) 74.2
Infections and infestations	27 (14.8) 12.5	32 (17.9) 19.3	28 (18.3) 11.8	9 (11.8) 20.6	17 (21.3) 22.2	3 (11.5) 23.4	75 (17.0) (13.6, 20.8) 13.8
Pneumonia	8 (4.4) 3.6	13 (7.3) 7.6	7 (4.6) 2.7	2 (2.6) 4.4	6 (7.5) 6.8	0 (0.0) 0	21 (4.8) (3.0, 7.2) 3.6
Sepsis	2 (1.1) 0.9	2 (1.1) 1.1	4 (2.6) 1.5	1 (1.3) 2.2	3 (3.8) 3.3	0 (0.0) 0	9 (2.0) (0.9, 3.8) 1.5
Blood and lymphatic system disorders	28 (15.4) 13.2	24 (13.4) 15.1	26 (17.0) 10.7	11 (14.5) 26.7	8 (10.0) 9.7	2 (7.7) 15.7	64 (14.5) (11.4, 18.2) 11.6
Anaemia	16 (8.8) 7.3	14 (7.8) 8.5	18 (11.8) 7	5 (6.6) 11.3	5 (6.3) 6	0 (0.0) 0	39 (8.8) (6.4, 11.9) 6.8
Neutropenia	7 (3.8) 3.1	11 (6.1) 6.5	6 (3.9) 2.2	6 (7.9) 13.9	1 (1.3) 1.1	2 (7.7) 15.7	16 (3.6) (2.1, 5.8) 2.7

Thrombocytopenia	8 (4.4) 3.5	2 (1.1) 1.1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	2 (2.5) 2.2	0 (0.0) 0	10 (2.3) (1.1, 4.1) 1.6
Metabolism and nutrition disorders	12 (6.6) 5.6	14 (7.8) 8.2	33 (21.6) 14	4 (5.3) 8.8	3 (3.8) 3.4	1 (3.8) 7.8	49 (11.1) (8.3, 14.4) 8.9
Hyperuricaemia	1 (0.5) 0.4	1 (0.6) 0.6	9 (5.9) 3.4	1 (1.3) 2.2	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	10 (2.3) (1.1, 4.1) 1.7
Vascular disorders	25 (13.7) 12.2	12 (6.7) 7.2	10 (6.5) 3.8	3 (3.9) 6.8	9 (11.3) 11.4	0 (0.0) 0	44 (10.0) (7.3, 13.2) 7.9
Hypertension	18 (9.9) 8.5	8 (4.5) 4.8	5 (3.3) 1.9	3 (3.9) 6.8	6 (7.5) 7.4	0 (0.0) 0	29 (6.6) (4.4, 9.3) 5
General disorders and administration site conditions	8 (4.4) 3.5	4 (2.2) 2.3	20 (13.1) 8.1	4 (5.3) 8.8	9 (11.3) 10.5	0 (0.0) 0	37 (8.4) (6.0, 11.4) 6.5
Fatigue	1 (0.5) 0.4	1 (0.6) 0.6	7 (4.6) 2.6	2 (2.6) 4.4	1 (1.3) 1.1	0 (0.0) 0	9 (2.0) (0.9, 3.8) 1.5
Injury, poisoning and procedural complications	11 (6.0) 5	10 (5.6) 5.7	19 (12.4) 7.3	6 (7.9) 13.4	7 (8.8) 8	1 (3.8) 7.8	38 (8.6) (6.2, 11.6) 6.6
Fall	4 (2.2) 1.7	1 (0.6) 0.6	11 (7.2) 4.1	2 (2.6) 4.3	1 (1.3) 1.1	0 (0.0) 0	16 (3.6) (2.1, 5.8) 2.7
Nervous system disorders	14 (7.7) 6.4	8 (4.5) 4.6	14 (9.2) 5.5	4 (5.3) 8.9	4 (5.0) 4.6	0 (0.0) 0	32 (7.3) (5.0, 10.1) 5.6
Syncope	7 (3.8) 3.1	2 (1.1) 1.1	6 (3.9) 2.3	1 (1.3) 2.2	3 (3.8) 3.5	0 (0.0) 0	16 (3.6) (2.1, 5.8) 2.7
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	15 (8.2) 6.9	7 (3.9) 4	16 (10.5) 6	3 (3.9) 6.6	3 (3.8) 3.3	0 (0.0) 0	34 (7.7) (5.4, 10.6) 5.8
Dyspnoea	8 (4.4) 3.6	2 (1.1) 1.1	1 (0.7) 0.4	0 (0.0) 0	1 (1.3) 1.1	0 (0.0) 0	10 (2.3) (1.1, 4.1) 1.6

(5) 사망

표 3.1.2- 1: 사망 요약 - TD MDS 안전성 집단

	Pivotal Study ACE-536-MDS-002		Supportive Study [a] ACE-536-MDS-001		Supportive Studies A536-03/05[a]	Supportive Study ACE-536-MDS-004	TD MDS Pooled
	Luspatercept N = 182	Epoetin alfa N = 179	Luspatercept N = 153	Placebo N = 76	Luspatercept TD N = 80	Luspatercept N = 26	Luspatercept N = 441
Total number of deaths	39 (21.4)	38 (21.2)	58 (37.9)	27 (35.5)	11 (13.8)	0 (0.0)	108 (24.5)
On Treatment Deaths (Within 42 Days After Last Dose of Study Drug)	15 (8.2)	14 (7.8)	10 (6.5)	4 (5.3)	5 (6.3)	0 (0.0)	30 (6.8)
< 4 months	3 (1.6)	4 (2.2)	3 (2.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.4)
4 - ≤ 12 months	5 (2.7)	7 (3.9)	2 (1.3)	2 (2.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	8 (1.8)
12 - ≤ 24 months	4 (2.2)	3 (1.7)	3 (2.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.6)
≥ 24 months	3 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	4 (5.0)	0 (0.0)	9 (2.0)
Off Treatment Deaths (After 42 Days of Last Dose of Study Drug)	24 (13.2)	24 (13.4)	48 (31.4)	23 (30.3)	6 (7.5)	0 (0.0)	78 (17.7)
< 4 months	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
4 - ≤ 12 months	3 (1.6)	5 (2.8)	4 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	8 (1.8)
12 - ≤ 24 months	15 (8.2)	10 (5.6)	10 (6.5)	11 (14.5)	2 (2.5)	0 (0.0)	27 (6.1)
≥ 24 months	5 (2.7)	9 (5.0)	33 (21.6)	11 (14.5)	3 (3.8)	0 (0.0)	41 (9.3)

TD MDS 통합 자료에서 총 108명이 사망하였다(시험대상자의 24.5%). 30명의 시험대상자가(6.8%) 투여 중 사망하였으며(시험약의 마지막 투여 후 42일 이내), 78명(17.7%)이 투여 중단 후 사망하였다(시험약의 마지막 투여 후 42일 이상 지난 후).

TD MDS 통합 자료에서 등급 5 TEAEs에 대한 가장 흔한 SOC는 전신 이상 및 투여 부위 이상(8 명; 1.8%) 그리고 감염 및 검사 결과 이상(7 명; 1.6%)이었다. 1명이 넘는 시험대상자에서 발생한 PTs는 “사망” (4명; 추가 정보는 ACE-536-MDS-002 1차 CSR의 8.2항 참고1), 패혈증(4 명), 다발 장기 부전 증후군 (2명), 및 심부전 (2명)으로 분류된 사례들을 포함하였다.
ACE-536-MDS-002에서, 1 건의 등급 5 TEAE는 시험자에 의해 시험약과 관련된 것으로 판단되었다: 1 mg/kg의 루스파터셉트를 투여받은 시험대상자는 등급 5의 급성 골수성 백혈병 TEAE를 나타내었다. 이 시험대상자는 시험 제 43일에 루스파터셉트를 마지막으로 투여하였으며, 시험 제 81일에 AML로 진단되었고, 제 83일에 사망하였다.
(6) 중대한 이상사례
중대한 TEAEs의 전체 발생률은 ACE-536-MDS-002에서 군간에 동등하였다.
ACE-536-MDS-002 및 TD MDS 통합 자료에서, 중대한 TEAEs는 감염 및 기생충 감염의 SOC에서 가장 흔하였다(각각 15.4%, 13.1/100PY 및 17.5%, 14.4/100 PY). 가장 흔한 PTs (TD MDS 통합 자료 시험대상자의 ≥2%에서 발생)는 다음과 같다:
- 폐렴 (4.8%; 3.6/100 PY)
- 낙상 (2.5%, 1.8/100PY
- COVID-19 (2.3%, 1.6/100 PY)
- 패혈증 (2.0%, 1.5/100 PY)
- 대퇴 골절 (2.0%, 1.5/100PY)

TD MDS 통합 자료에서 의심되는 투여와 관련된, 중대한 TEAEs는 시험대상자의 2.9% (2.1/100 PY)에서 발생하였다. SOC 양성, 악성 및 상세불명 신생물(낭종 및 폴립 포함)의 급성 골수성 백혈병으로의 전환을 제외하고(2 명), 모든 개별 PT는 1명에게서 발생하였다.

(7) 시험요법 중단으로 이어진 이상사례
- 시험약 중단으로 이어진 TEAE (전체 원인)의 전체 빈도 및 EAIR은 ACE-536-MDS-002의 루스파터셉트 군에서 에포에틴 알파군에 비해 더 높았다(11.5%, 9.1/100 PY vs 7.3%: 7.3/100 PY). 노출에 대하여 조절하였을 때, 전체 원인의 TEAE 중 투여 중단으로 이어진 TEAE는 없었으며, 노출 조절된 발생률은 루스파터셉트 군에서 에포에틴 알파군에 비해 100 person-years 당 ≥ 2건 더 높았다.
제 24주 안전성 평가에서, 시험약 중단으로 이어진 TEAE의 빈도는 군간에 유사하였다.
(루스파터셉트 군 3.8% vs 에포에틴 군 5.0%)
시험약 중단으로 이어진 TEAEs는 TD MDS 통합 집단의 14.3% (10.3/100 PY)에서 발생하였다. 시험약 중단으로 이어진 가장 흔하게 관찰된 PTs는 다음과 같다:
- MDS (1.8%; 1.3/100 PY)
- 과잉 blasts의 불응성 빈혈 (1.6%; 1.1/100 PY)

- 용량 감소로 이어진 TEAE는 흔하지 않았으며, 군 간에 유사한 빈도로 발생하였다 (루스파터셉트 군 3.8%; 3.1/100 PY, vs 에포에틴 알파군 3.4%; 3.5/100 PY)
제 24주 안전성 평가에서, 용량 감소로 이어진 TEAE의 빈도는 군 간에 유사하였다;
루스파터셉트 군 7 명 (3.8%) vs 에포에틴 알파 군 6 명 (3.4%).
TD MDS 통합 자료에서 1명 이상에서 발생한 용량 감소로 이어진 TEAEs는 다음과 같다:
- 두통, 3 명 (0.7%; EAIR 0.5/100 PY)
- 설사, 2 명 (0.5%; EAIR 0.3/100 PY)
- ALT 증가, 2 명 (0.5%; EAIR 0.3/100 PY)
- 고혈압, 2 명 (0.5%; EAIR 0.3/100 PY).

- 투여 일시 중단으로 이어진 TEAE는 군 간에 유사한 빈도로 발생하였다 (루스파터셉트 군 33.5%; 32.7/100 PY vs 에포에틴 알파군 28.5%; 36.7/100 PY) 노출에 대해 조절하였을 때, ACE-536- MDS-002에서 투여 일시 중단으로 이어진 전체 원인의 TEAE 중 노출-조절 발생률이 루스파터셉트 군에서 에포에틴 알파 군에 비해 100person-years 당 2건 이상 더 높은 유일한 TEAE는 설사였다 (2.2/100 PY vs 0). 제 24주 안전성 평가에서, 투여 일시 중단으로 이어진 TEAE의 빈도는 군 간에 유사하였다; 루스파터셉트 군 33.5%, 에포에틴 알파군 28.5%.

(8) 특별 관심대상 이상사례

표 3.1.6- 1: 카테고리별 특별 관심 AEs 요약 - TD MDS 안전성 집단

	Pivotal Study ACE-536-MDS-002		Supportive Study ACE-536-MDS-001[a]		Supportive Studies A536-03/05[a]	Supportive Study ACE-536-MDS-004	TD MDS Pooled
	Luspatercept	Epoetin alfa	Luspatercept	Placebo	Luspatercept TD	Luspatercept	Luspatercept
	N = 182	N = 179	N = 153	N = 76	N = 80	N = 26	N = 441
AESI Category	n (%), EAIR/100 PY	n (%), EAIR/100 PY	n (%), EAIR/100 PY	n (%), EAIR/100 PY	n (%), EAIR/100 PY	n (%), EAIR/100 PY	n (%),95%CI EAIR/100 PY
Malignancies	17 (9.3) 7.6	12 (6.7) 7	11 (7.2) 4.1	1 (1.3) 2.2	7 (8.8) 8.5	1 (3.8) 7.7	36 (8.2) (5.8, 11.1) 6.1
Premalignant Disorders	9 (4.9) 3.9	11 (6.1) 6.3	10 (6.5) 3.6	3 (3.9) 6.8	6 (7.5) 6.8	0 (0.0) 0	25 (5.7) (3.7, 8.3) 4.1
Kidney Toxicity	16 (8.8) 7.4	12 (6.7) 7.1	21 (13.7) 8.1	5 (6.6) 11.1	5 (6.3) 6	0 (0.0) 0	42 (9.5) (7.0, 12.7) 7.3
Thromboembolic Events	9 (4.9) 4	5 (2.8) 2.9	7 (4.6) 2.6	3 (3.9) 6.5	7 (8.8) 7.9	0 (0.0) 0	23 (5.2) (3.3, 7.7) 3.8
Immunogenicity Hypersensitivity-type Reactions	7 (3.8) 3.1	3 (1.7) 1.7	9 (5.9) 3.3	2 (2.6) 4.4	4 (5.0) 4.5	2 (7.7) 16.2	22 (5.0) (3.2, 7.5) 3.7
Immunogenicity Injection Local-type Reactions	5 (2.7) 2.2	1 (0.6) 0.6	6 (3.9) 2.2	2 (2.6) 4.4	5 (6.3) 6.2	0 (0.0) 0	16 (3.6) (2.1, 5.8) 2.7
Hypertension	29 (15.9) 14.5	17 (9.5) 10.4	20 (13.1) 8	7 (9.2) 16.9	17 (21.3) 24.3	1 (3.8) 7.8	67 (15.2) (12.0, 18.9) 12.5
Liver Toxicity	3 (1.6) 1.3	5 (2.8) 2.9	4 (2.6) 1.5	1 (1.3) 2.2	3 (3.8) 3.5	1 (3.8) 7.9	11 (2.5) (1.3, 4.4) 1.8
Asthenia	56 (30.8) 30.8	44 (24.6) 31.2	92 (60.1) 62.9	22 (28.9) 61.2	23 (28.8) 28.2	2 (7.7) 16	173 (39.2) (34.6, 44.0) 41

- 악성 종양: 투여 후 발생한 악성종양의 빈도는 군간에 유사하였다(루스파터셉트 군 9.3%; 7.6/100 PY, 에포에틴 알파 군 6.7%; 7.0/100 PY)
- 전암성 상태: ACE-536-MDS-002에서 제 24주에, 전암성 상태의 빈도는 루스파터셉트 군 (3 명; 1.6%) 과 에포에틴 알파군 (5 명; 2.8%) 간에 유사하였다.
- 신장 독성: 신장 독성 (전체 등급) TEAE의 전체 빈도가 루스파터셉트 군에서 에포에틴 알파군에 비해 더 높았으나, 노출-조절 발생률은 유사하였다: 각각 8.8% (7.4/100 PY) vs 6.7% (7.1/100 PY)
- 간독성: 간독성 AEs의 전체 발생률은 루스파터셉트 군 (1.6%; 1.3/100 PY)에서 에포에틴 군에 비해 (2.8%; 2.9/100 PY) 더 낮았다.

- 색전 및 혈전 사건: 혈전색전 사건의 전체 등급 TEAE 빈도는 루스파터셉트 군 (9명, 4.9%; 4.0/100 PY)에서 에포에틴 알파군 (5 명, 2.8%; 2.9/100 PY)에 비해 더 높았다. 두 군간 차이는 노출에 대해 조절하였을 때 덜 뚜렷하였다. 제 24주 안전성 평가에서, 혈전색전 사건의 빈도는 루스파터셉트 군 (3 명; 1.6%)과 에포에틴 알파군 (4 명; 2.2%) 간에 유사하였다.
- 과민반응: 루스파터셉트 투여와 관련된 중대한 전신 과민 반응은 없었다. 면역원성 과민반응-형 반응 (전체 등급) TEAE의 전체 빈도는 루스파터셉트 군에서 더 높았다(3.8%; 3.1/100 PY, 이에 비해 에포에틴 군에서는 1.7%; 1.7/100 PY).
- 고혈압: 고혈압 TEAEs의 빈도 및 EAIR은 루스파터셉트 군 (15.9%; 14.5/100 PY)에서 에포에틴 알파군 (9.5%; 10.4/100 PY)에 비해 더 높았다. 고혈압 AESIs를 나타낸 대부분의 시험대상자들은 고혈압의 병력이 있었다. 고혈압 사례로 인해 용량 조절 또는 투여 중단으로 이어진 경우는 드물었다.
  제 24주 안전성 평가에서, 고혈압 사례의 빈도는 루스파터셉트 군 (22 명; 12.1%)에서 에포에틴 알파군 (12 명; 6.7%)에 비해 더 높았다. TD MDS 통합 자료에서, 고혈압 TEAEs의 빈도 및 EAIR은 (15.2%; 12.5/100 PY) ACE-536-MDS- 002의 루스파터셉트-투여 시험대상자에서와 유사하였다 (15.9%; 14.5/100 PY).
- EMH mass : TD MDS 시험에서 EMH mass 사례는 없었다.
- 무력증: ACE-536-MDS-002에서, 무력증 TEAEs (전체 등급)의 전체 빈도는 루스파터셉트 군(30.8%, 30.8/100 PY)에서 에포에틴 알파군 (24.6%, 31.2/100 PY)에 비해 더 높았지만, 노출에 대해 조절하였을 때 발생률은 유사하였다. 제 24주 안전성 평가에서, 무력증 사례의 빈도는 루스파터셉트 군 (42 명; 23.1%)에서 에포에틴 알파군 (30 명; 16.8%)에 비해 더 높았다. TD MDS 통합 자료에서, 무력증 사례의 빈도 39.2% (41.0/100 PY)는 ACE-536-MDS-002의 루스파터셉트 군에 비해 더 높았다.

(9) 실험실 검사
임상 실험실 평가는 알려진 루스파터셉트 안전성 프로파일과 일치했으며 이 질병 집단에서 전형적인 결과였다. 혈액학적 파라미터의 변화는 ACE-536-MDS-002에서 군간에 균형적이었다.
(10) 활력 징후, 신체 검사 결과
투여시 임상적으로 의미 있는 활력징후 변화나 신체 검사 결과는 관찰되지 않았다.

9) 면역원성 결과
- 시험 ACE-536-MDS-002에서 투여 후 발현된 ADA (TEADA)와 중화 ADA의 발생률은 루스파터셉트 투여 후 낮았다. 루스파터셉트를 투여한 시험대상자 178명 중 10명(5.6%)이 TEADA 양성 반응을 보였고, 중화 TEADA는 9명(5.1%)에서 검출되었다. ADA의 발현은 루스파터셉트 PK, 유효성 및 안전성에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다.
- ESA-치료 경험이 없는 TD MDS와 기타 TD MDS 시험대상자 간에 ADA 발생률은 유사하였다.

6.5.3 유효성 결과에 대한 요약 및 결론
- 시험 ACE-536-MDS-002의 결과는 루스파터셉트가 에포에틴 알파에 비해 RBC-TI, 적혈구 반응 (HI-E) 증가, 치료 효과의 지속성 증가, Hgb 증가, 삶의 질 저하 없이 수혈 부담 감소를 통해 저위험 MDS 환자에게 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의한 유익성을 나타낸다는 것을 보여주었다 (표 4.4.1-1). 1차 평가변수에 대한 결과는 계층적으로 검증된 2차 평가변수에 대해 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 결과로 뒷받침되었다. 루스파터셉트 유효성의 완건성은 사전에 정의된 모든 베이스라인 및 인구 통계학 및 질병 특성 하위군들에서 관찰되었다.

6.5.4 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 각 군에서 투여 기간이 유사한 24주간, 등급 3/4의 TEAE 및 임상시험용 의약품 투여 중단으로 이어진 TEAE를 포함하여 전반적인 TEAE의 빈도는 루스파터셉트 군과 에포에틴 알파 군에서 일치했다. 루스파터셉트 투여 기간이 더 길어, 전반적인 투여와 관련하여 의심되는 TEAE는 루스파터셉트 군에서 더 높은 빈도로 발생했다. 특히 투여와 관련된 피로, 오심, 현기증, 호흡 곤란으로 의심되는 사례는 루스파터셉트 군에서 수치적으로 더 높았지만, 이는 루스파터셉트에 대한 ADR로 알려져 있다. 악성 종양, 혈전색전증 사건, 전악성 장애, 과민반응형 면역원성 반응 및 간 독성 TEAE의 빈도는 24주에 군간에 유사했다. 24주에 루스파터셉트 군에서 무력증, 고혈압, 신 손상 및 국소형 면역원성 반응 AESI 빈도가 더 높게 관찰되었으며, 이는 루스파터셉트 투여 기간이 더 길어짐에 따라 관찰된 결과와 일치했다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 유효성의 타당성
  - 루스파터셉트와 에포에틴 알파의 용법용량의 차이로 인해 눈가림이 불가능하며 인정가능함.
  - RBC 수혈이 필요한 IPSS-매우 낮은 위험, 낮은 위험 또는 중간 위험 MDS로 인한 빈혈 환자에 대한 핵심 임상시험(ACE-536-MDS-002)에서 1차 유효성 평가변수(1주에서 24주까지 평균 1.5 g/dL 이상의 헤모글로빈 증가를 동반하고 12주 동안의 RBC-TI를 나타낸 시험대상자 비율)은 에포에틴 알파에 비해 루스파터셉트에서 유의하게 높게 나타났음. 여러 2차 평가변수에 대해서도 루스파터셉트가 에포에틴 알파에 비해 개선됨에 대한 일관된 결과를 나타냈음. 다른 임상시험에 포함된 신청대상군에서도 유사한 결과를 나타내어 유효성을 뒷받침함.
- 안전성의 타당성
  - 핵심 임상시험(ACE-536-MDS-002)에서 노출은 루스파터셉트군에서 높았음(치료기간 중앙값:루스파터셉트군 51.64주, 에포에틴 알파군 37.0주). 중단율이 높았으며(루스파터셉트군 57.1%, 에포에틴 알파군 70.4%), 유효성 부족이 치료 중단의 주요 원인으로 유효성 부족으로 치료를 중단한 대상자 비율은 루스파터셉트군(22.5%)보다 에포에틴 알파군(38%)에서 높았음. 사망으로 인한 중단률은 두 군간 유사하였음.
  - 에포에틴 알파와 비교하여 루스파터셉트 투여군에서 이상사례 증 발생률이 높게 나타났음(이상사례 발생률: 97.8% 및 92.2%, IP와 연관성을 배제할 수 없는 이상사례 발생률: 33.5% 및 20.1%). 흔하게 보고된 이상사례는 피로, 설사, 오심, 무력증, 어지러움, 말초 부종 및 등허리 통증이었음. 핵심 임상시험(ACE-536-MDS-002)의 이상사례는 기허가된 고리철적혈모구가 있는 수혈 의존성 MDS 환자에 대한 임상시험에서의 이상사례 등 발생률보다 낮았으며 알려진 안전성 정보와 유사하였음.
  - ACE-536-MDS-002에서 루스파터셉트로 치료된 RS+와 RS-대상자 간에 이상사례, 3/4등급 이상사례 또는 중대한 이상사례의 빈도에 있어서 눈에 띄는 차이가 없었음. 용량 감소, 용량 중단 및 중단으로 이어지는 이상사례의 빈도는 루스파터셉트를 투여한 RS+군보다 RS-군에서 더 높았지만 에포에틴 알파를 투여한 RS-군과 유사했음.
  - 신청 적응증과 관련하여 위해성 관리계획의 안전성 항목은 기허가된 사항에서 변동 없음.

6.4. 임상약리시험

• β-지중해빈혈 시험대상자의 약동학

임상약리학 자료는 핵심 제2상 시험 ACE-536-B-THAL-002와 2건의 보조 제2상 시험(A536-04 및 A536-06 시험)에서 NTD β-지중해빈혈 시험대상자로부터 수집되었다.

β-지중해빈혈 시험대상자를 대상으로 한 업데이트된 집단 PK 분석에서 루스파터셉트는 0.2~1.25 mg/kg의 용량 범위에 걸쳐 선형 PK를 나타냈다. 루스파터셉트 PK 매개변수의 가장 영향력 있는 공변량으로 체중을 다시 결정하였고, 루스파터셉트의 겉보기 청소율(CL/F)과 겉보기 분포 용적(V1/F)은 체중이 증가(34~97 kg)함에 따라 증가했다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

• NTD β-지중해빈혈 관련 빈혈이 있는 성인(18세 이상) 환자의 치료에 대한 루스파터셉트 유효성은 핵심 시험은 ACE-536-B-THAL-002이다. 2건의 보조 시험(A536-04 및 A536-06 시험)에 의해 뒷받침되고 있다.

단계	임상시험 (번호	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	주요 결과
2상	ACE-536-B-THAL-002 (핵심)	무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조	수혈 비의존성 베타 지중해 빈혈 환자 - 루스파터 셉트 96명 -위약 49명	시작 용량은 1 mg/kg SC Q3W였으며, 최대 1.25 mg/kg 으로 용량 증량 가능	48주	일차 평가변수: 적혈구 반응을 보인 시험대상자의 비율	• 일차 평가변수인 수혈을 받지 않은 상태에서 제13주부터 제24주까지 연속 12주 간격 동안 평균 Hb 수치의 베이스라인 대비 ≥ 1.0 g/dL 증가한 대상자의 비율은 루스파터셉터군에서 위약군 대비 유의하게 높았음(77.1% vs. 0%; p < 0.0001).
2상	A536-04	다기관, 공개, 용량증량	베타지중해빈혈로 확진된 성인	- 고정용량증가군 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1, 1.25 mg/kg, 군당 6명 - 용량조절군 (시작용량은 0.8mg/kg 투여	Q3W, 5회	PK, PD	• 루스파터셉트는 치료 시작 7일 이내에 상당한 Hgb 증가를 유도했으며 후속 용량에서의 추가 증가는 제한적이었음. • NTD 시험대상자 (0.2-1.25 mg/kg)에서 Hgb의 베이스라인으로부터 용량의존적 증가가 관찰됨.

				후 반응에 따라 최대 1.25mg/kg까지 증량 가능), 29명			
2상	A536-06	다기관, 공개, 연장임상	A536-04 참여환자	총 41 명 (80.4%)의 시험대상자가 1 ~ 1.25mg/kg의 용량 수준으로 투여를 받았으며, 대부분 (39명) 은 0.8mg/kg 시작 용량으로부터 용량을 증가받음	최대 60 개월	PK, PD	• 루스파터셉트 Hgb 증가를 유도하였으며 증가된 헤모글로빈은 2년이상 유지되었음. - 수혈에 의존하지 않는 대상자 연속적인 12 주 간격 동안 ≥ 1.0g/dL의 평균 Hgb 증가한 반응자에서 77.8 % (21/27)가 첫 번째 반응에 대한 시작시간 중앙값이 8일이고 반응기간 중앙값이 755일이었음. - 수혈에 의존하는 시험대상자 연속적인 12 주 간격 동안 ≥ 50 %의 RBC-수혈 감소를 나타낸 반응자에서 70.8 % (17/24)는 첫 번째 반응의 시작 시간 중앙값이 1일이고 반응 기간 중앙값이 161일이었음.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[ACE-536-B-THAL-002]

1) 임상시험 설계

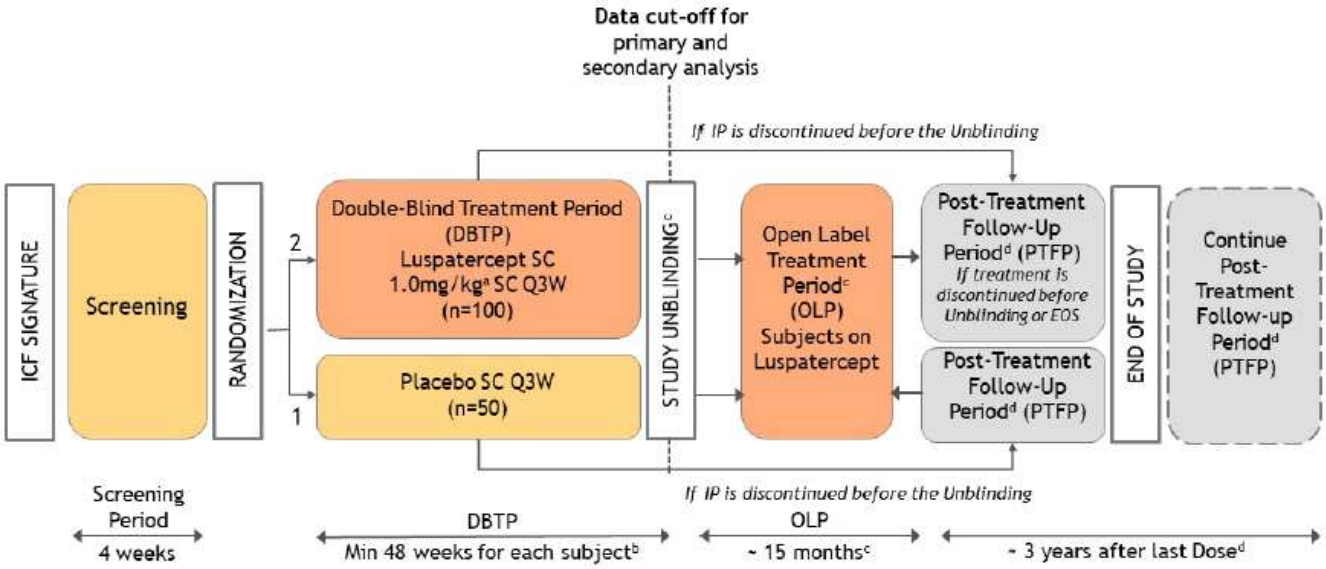
(1) 시험명

NTD β-지중해빈혈 관련 빈혈이 있는 성인을 대상으로 한 진행 중인 무작위배정 이중 눈가림, 위약 대조, 제2상 시험

(2) 시험방법

시험대상자는 2:1 비율로 루스파터셉트 또는 위약에 무작위배정되었다.

이중 눈가림 투여 기간은 투여 1 제1일(Dose 1 Day 1)부터 시작하여 모든 시험대상자가 48주 투여를 완료하거나 조기에 중단하면 종료되었다.



루스파터셉트 및 위약은 21일마다 한 번 SC로 투여되었다. 루스파터셉트의 시작 용량은 1.0 mg/kg이었다. 투여 지연 또는 용량 감량이 필요하지 않은 한, 치료 기간 및 공개 단계 동안 용량을 1.25 mg/kg으로 적정할 수 있었다(최대 총 용량은 120 mg을 초과하지 않음). 용량 적정 기준은 다음과 같이 정의되었다:

- 베이스라인 Hb 수치(무작위배정 전 4주 이내 1주 간격의 2회 측정값 평균) 대비 최소 2회 투여 주기(~6주)에 걸친 평균 Hb 증가가 < 1.0 g/dL였다, 또는
- 베이스라인 Hb 수치(무작위배정 전 4주 이내 1주 간격의 2회 측정값 평균) 대비 최소 2회 투여 주기(~6주)에 걸친 평균 Hb 증가가 ≥ 1.0 g/dL ~ < 2.0 g/dL였다.

또한 Hb 증가 또는 이상사례로 인한 경우 임상시험계획서의 지침에 따라 최소 0.45 mg/kg으로 용량 감량이 허용되었다.

* 층화인자 : 기준 Hb 수치(< 8.5 또는 8.5 g/dL, NTDT 환자 보고 결과(PRO; NTDT-PRO) 피로/약함(T/W) 도메인 점수(점수 3 또는 < 3)

2) 등록된 환자군 정보

(1) 시험대상군 및 대상자 수

이 시험에서, NTD는 무작위배정 전 24주에 0~5 RBC 단위로 정의되었다. 이러한 시험대상자는 정기적인 수혈 프로그램을 받지 않아야 했으며 무작위배정 전 최소 ≥ 8주 동안 RBC 수혈을 받지 않아야 했다.

총 145명의 대상자가 루스파터셉트(N = 96) 또는 위약(N = 49) 치료에 무작위 배정되었다. 대부분의 대상자(136명; 93.8%)가 24주 치료를 완료했으며, 루스파터셉트 투여군(92명; 95.8%)과 위약 투여군(44명; 89.8%) 간 비율은 유사했다. 48주 치료를 완료한 전체 대상자 비율도 높았으며(124명; 85.5%), 위약 투여군(35명; 71.4%)에 비해 루스파터셉트 투여군(89명; 92.7%)에서 48주 치료를 완료한 대상자 비율이 더 높았다.

(2) 인구학적 특성

- 시험대상자의 대다수는 여성(56.6%), 백인(60.0%), > 32세~≤ 50세(46.2%)였으며, 연령 중앙값은 40.0세(범위: 18~71세)였다. 체질량 지수(BMI) 중앙값은 21.6 kg/m2 (범위 15.2~38.1 kg/m2)였다.

(3) 기저질환 특성

- 베이스라인 시 질병 특성은 투여군 간 대체로 유사했으며, NTD β-지중해빈혈 집단을 대표했다. 베이스라인 시점의 질병 특성은 전체 베이스라인 평균 Hb 수치는 8.2 g/dL, 전체 베이스라인 평균 NTDT-PRO T/W 영역 점수는 4.0점이었다. 전반적으로, 시험대상자의 13.8%가 첫 투여 전 24주 안에

수혈(최소 1 단위)을 받은 경험이 있었다. 전체 LIC 중앙값은 4.0 mg/g dw였다. 베이스라인 FACIT-F FS 점수의 중앙값은 39.0점이었고, 시험대상자의 약 3분의 2(66.2%)가 < 43점이었다. 베이스라인 전체 SF-36 점수의 중앙값은 신체적 요소 요약(PCS)의 경우 48.8점, 정신적 요소 요약(MCS)의 경우 47.7점이었다.

3) 시험목적

이 시험의 일차 목적은 베이스라인과 비교해 제13주부터 제24주까지 연속 12주 기간 동안 수혈 없이 평균 Hb 수치로 측정한 대로 빈혈에 대한 위약 대비 루스파터셉트의 효과를 평가하는 것이었다.

4) 평가변수

(1) 유효성 평가변수

일차 평가변수

적혈구 반응을 보인 시험대상자의 비율 (수혈을 받지 않은 상태에서 제13주부터 제24주까지 연속 12주 간격 동안 평균 Hb 수치의 베이스라인 대비 ≥ 1.0 g/dL 증가)

주요 이차 평가변수

1. 제13주부터 제24주까지 연속 12주 간격 동안 NTDT-PRO 피로 및 쇠약(T/W) 영역 점수의 베이스라인 대비 평균 변화.
2. 수혈을 받지 않은 상태에서 제13주부터 제24주까지 연속 12주 간격 동안 평균 Hb 수치의 베이스라인 대비 평균 변화.
3. 수혈을 받지 않은 상태에서 제37주부터 제48주까지 연속 12주 간격 동안 평균 Hb 수치의 베이스라인 대비 ≥ 1.0 g/dL 증가한 시험대상자의 비율.

기타 이차 유효성 평가변수

- 적혈구 반응 지속 기간, 첫 적혈구 반응까지 걸린 시간, 수혈을 받지 않은 시험대상자의 비율에 대한 추가 Hb 관련 평가.
- β-지중해빈혈이 있는 성인에서 만성 빈혈과 관련된 피로, 쇠약, 숨참 및 HRQoL에 영향을 미치는 기타 증상을 다루는 루스파터셉트 치료의 추가 임상적 관련성을 평가할 수 있도록 NTDT-PRO 숨참(SoB) 영역, 만성 질환 치료 기능 평가-피로(FACIT-F) 및 SF-36 평가 사용.
- 철 과부하, 혈청 페리틴, ICT 사용
- 기능적 운동 능력에 대한 객관적 평가를 제공하기 위해 6분 보행검사(6MWT)도 포함.

(2) 안전성 평가변수

이상사례, 실험실적 검사 결과, 면역원성

5) 통계분석방법

- 대상자수 산출

일차 평가변수에 대한 반응률을 루스파터셉트군 50%, 위약군 10%으로 추측시 2:1 비율로 무작위배정할 경우 총 대상자수는 150명(루스파터셉트군 100명, 위약군 50명)은 10% 탈락률을 가정시 양측 알파 0.05 수준에서 99%의 검정력을 가진다.

- 분석방법

비율 평가변수(즉, 혈액학적 개선)에 대해 비율 차이(루스파터셉트-위약)와 95% 신뢰 구간(CI)을 계산했다. 루스파터셉트와 위약 투여군을 양측 알파수준 0.05에서 비교하기 위해 모델에 포함된 무작위배정 층화 인자를 사용해 Cochran- Mantel-Haenszel 검정을 수행했으며, 해당 95% CI에 대한 오즈비도 제공되었다.

투여군과 모델 점수의 무작위배정 층화 인자를 공변량으로 한 공분산 분석(ANCOVA) 방법을 사용해 평가변수(NTDT-PRO, Hb 수치의 베이스라인 대비 평균 변화, 혈청 페리틴, FACIT-F FS, 6MWT)의 베이스라인 대비 평균 변화를 분석했다. 검정과 관련된 해당 95% CI 및 p-값이 제공되었다.

6) 유효성 결과

Rank in Testing Sequence	Endpoint	Luspatercept + BSC[a] (N = 96)	Placebo + BSC[a] (N = 49)	Treatment Difference (95% CI)	P-value[a]
Primary Endpoint		Response Rate % (95% CI)	Response Rate % (95% CI)		
1	Proportion of subjects who had an increase from baseline ≥ 1.0 g/dL in mean of Hb values over a continuous 12-week interval from Week 13 to Week 24 in the absence of transfusions[b]	77.1 (67.4, 85.0)	0 (0.0, 7.3)	77.1 (63.4, 87.0)	< 0.0001
Key Secondary Endpoints in Order of Testing		LS Mean (SE)	LS Mean (SE)		
2	Mean change from baseline in NTDTPRO T/W domain score over a continuous 12-week interval from Week 13 to Week 24	-0.68 (0.176)	-0.20 (0.240)	-0.48 (-1.03, 0.08)	0.0924
3	Mean change from baseline in mean of Hb values over a continuous 12-week interval from Week 13 to Week 24 in the absence of transfusions[b]	1.48 (0.078) g/dL	0.07 (0.108) g/dL	1.42 (1.16, 1.67)	< 0.0001#
4	Proportion of subjects who had an increase from baseline ≥ 1.0 g/dL in mean of Hb values over a continuous 12-week interval from Week 37 to Week 48 in the absence of transfusions[b]	70.8 (60.7, 79.7)	2.0 (0.1, 10.9)	68.8 (54.3, 80.4)	< 0.0001#

• 일차 평가변수 결과

일차평가변수인 루스파터셉트 투여군에서 위약 투여군에 비해 수혈을 받지 않은 상태에서 제13주부터 제24주까지 연속 12주 간격 동안 평균 Hb 수치에 있어 베이스라인 대비 ≥ 1.0 g/dL 증가를 경험한 시험대상자의 비율이 통계적으로 유의하게 높았다(각각 77.1% vs. 0%; p < 0.0001).

• 주요 이차평가변수 결과

- 제37주부터 제48주까지 12주 기간 동안 평균 Hb 수치의 베이스라인 대비 평균 변화

  제37주부터 제48주까지 12주 기간 동안 평균 Hb 수치의 베이스라인 대비 평균 변화는 루스파터셉트 투여군에서 위약 투여군보다 명목상 유의하게 더 컸다(각각 1.50 g/dL vs 0.01 g/dL; 명목 p < 0.0001; 표 3). 마찬가지로 제13주부터 제24주까지 및 제37주부터 제48주까지 12주 기간 동안 평균 Hb 수치가 베이스라인 대비 ≥ 1.5 g/dL 증가한 대상자 비율은 루스파터셉트 투여군에서 위약 투여군보다 명목상 유의하게 더 컸다(각각 52.1% 및 49.0% vs 0.0% 및 0.0%; 두 시점에 모두 명목 p < 0.0001).

- 제13주부터 제24주까지 평균 Hb 수치의 베이스라인 대비 ≥ 1.0 g/dL 변화

  고정 기간 Hb 관련 분석(예, 제13주부터 제24주까지 평균 Hb 수치의 베이스라인 대비 ≥ 1.0 g/dL 변화) 외에도, 12주/24주의 연속된(즉, 임의의) 기간 분석을 사용해 루스파터셉트와 관련된 Hb 반응을 조사했다. 어느 연속된 12주 기간 또는 24주 기간이든 평균 Hb ≥ 1.0 g/dL 증가는 루스파터셉트 투여군에서 위약 투여군보다 명목상 유의하게 더 컸다(각각 91.7% 및 84.4% vs 22.4% 및 6.1%; 두 시점에 모두 명목 p < 0.0001).

표 3: 시험 ACE-536-B-THAL-002 에서 고정 및 연속된 12 주 및 24 주 기간에 걸쳐 평가된 헤모글로빈(ITT 집단)

Secondary Endpoints	Luspatercept + BSC (N = 96)	Placebo + BSC (N = 49)	Treatment Difference (95% CI)	Nominal P-value
	LS Mean (SE)	LS Mean (SE)		
Fixed-period analyses				
Mean change from baseline in mean of Hb values over a continuous 12-week interval from Week 37 to Week 48 in the absence of transfusions[a]	1.50 (0.083) g/dL	0.01 (0.130) g/dL	1.49 (1.20, 1.79)	< 0.0001
	Response Rate % (95% CI)	Response Rate % (95% CI)		
Proportion of subjects who had an increase from baseline ≥ 1.5 g/dL in mean of Hb values over a continuous 12-week interval from Week 13 to Week 24 in the absence of transfusions[a]	52.1 (41.6, 62.4)	0 (0.0, 7.3)	52.1 (36.2, 66.2)	< 0.0001
Proportion of subjects who had an increase from baseline ≥ 1.5 g/dL in mean of Hb values over a continuous 12-week interval from Week 37 to Week 48 in the absence of transfusions[a]	49.0 (38.6, 59.4)	0 (0.0, 7.3)	49.0 (32.9, 63.4)	< 0.0001
Rolling analyses				
Proportion of subjects who had an increase from baseline of ≥ 1.0 g/dL in mean of Hb values during any 12-week interval[a]	91.7	22.4	69.2 (54.5, 80.7)	< 0.0001
Proportion of subjects who had an increase from baseline of ≥ 1.0 g/dL in mean of Hb values during any 24-week interval[a]	84.4	6.1	78.3 (64.8, 88.2)	< 0.0001

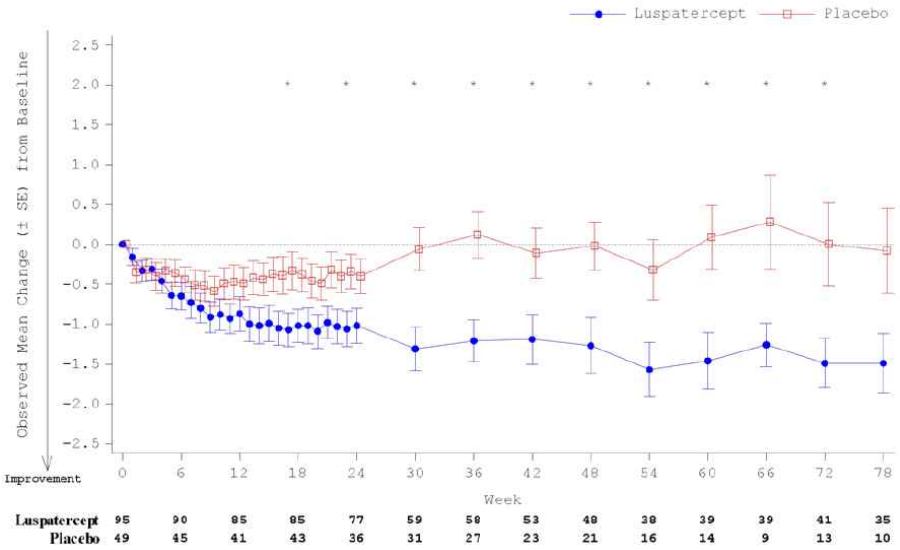
- NTDT-PRO T/W 영역 점수의 베이스라인 대비 제13~24주까지의 변화 : 제13주부터 제24주까지 연속 12주 간격 동안 NTDT-PRO T/W 영역 점수의 베이스라인 대비 평균 변화는 루스파터셉트군에서 위약군 대비 개선되었으나 통계적으로 유의하지 않았다.

표 4: NTDT-PRO T/W 영역 점수의 베이스라인 대비 변화

Endpoint	Luspatercept	Placebo	Treatment Difference (95% CI)	P-value[a]
	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (SE)		
Mean change from baseline in NTDT-PRO T/W domain score				
Week 13 to Week 24 (key secondary)	-0.68 (0.176)	-0.20 (0.240)	-0.48 (-1.03, 0.08)	0.0924
Week 37 to Week 48	-0.78 (0.229)	0.01 (0.347)	-0.79 (-1.58, 0.00)	0.0510
Mean change from baseline in NTDT-PRO T/W domain score for subjects with a baseline Hb < 8.5 g/dL				
Week 13 to Week 24[b]	-0.65 (0.209)	0.08 (0.293)	-0.73 (-1.44, -0.02)	0.0433*
Mean change from baseline in NTDT-PRO T/W domain score for subjects with a baseline NTDT-PRO T/W score ≥ 3				
Week 13 to Week 24[b]	-1.44 (0.223)	-0.72 (0.309)	-0.73 (-1.48, 0.03)	0.0590

Observed mean change from baseline in NTDT-PRO T/W domain score for erythroid responders (mean Hb increase ≥ 1.0 g/dL over the Week 13 to Week 24 interval) vs placebo (all non-responders)				
	Mean Change from Baseline (95% CI)[d]	Mean Change from Baseline (95% CI)[e]		
Week 13 to Week 24[b,c]	-1.17 (-1.61, -0.74)	-0.47 (-0.86, -0.07)	-0.70 (-1.32, -0.09)[f]	0.0260*
Week 37 to Week 48[b,c]	-1.44 (-1.97, -0.91)	-0.16 (-0.71, 0.40)	-1.28 (-2.12, -0.44)[f]	0.0033*
Observed mean change from baseline in NTDT-PRO T/W domain score for erythroid responders (mean Hb increase ≥ 1.5 g/dL over the Week 13 to Week 24 interval) vs placebo (all non-responders)				
Week 13 to Week 24[b,c]	-1.57 (-2.12, -1.02)	-0.47 (-0.86, -0.07)	-1.11 (-1.78, -0.43)[f]	0.0015*
Week 37 to Week 48[b,c]	-1.87 (-2.49, -1.25)	-0.16 (-0.71, 0.40)	-1.71 (-2.57, -0.86)[f]	0.0002*
Proportion of Subjects With a Decrease From Baseline ≥ Responder Definition (= 1) in the Mean NTDT PRO T/W Domain Score				
	Response Rate (95% CI)[g]	Response Rate (95% CI)[g]	Odds Ratio (95% CI)[h]	
Week 13 to Week 24	37.5% (27.8, 48.0)	28.6% (16.6, 43.3)	1.7 (0.8, 3.7)	0.1989[h]
Week 37 to Week 48	31.3% (22.2, 41.5)	18.4% (8.8, 32.0)	2.1 (0.9, 5.0)	0.0733[h]

그림 8: 방문 및 투여군별 관찰된 NTDT-PRO T/W 영역 점수의 베이스라인 대비 평균 변화, 시험 ACE-536-B-THAL-002(HRQoL 평가 가능 집단)(사후 분석)



- 기타 평가변수 결과

- 반응까지의 시간 : 임상시험용 의약품의 첫 투여 후 첫 적혈구 반응 시작까지 걸린 시간 중앙값은 위약 투여군보다 루스파터셉트 투여군에서 더 짧았다. 첫 투여 후 첫 반응(어느 12주 기간이든 Hb ≥ 1.0 g/dL 증가로 정의)까지 걸린 시간 중앙값은 루스파터셉트 및 위약 투여군에서 각각 2.00일(범위: 2.0, 366.0; Q1: 2.0; Q3: 2.0) 및 129.00일(범위: 2.0, 653.0; Q1: 117.00; Q3: 547.0)이었고, 투여군 간 평균 차이는 -252.16일이었다(95% CI: -315.08, -189.23; 명목 p < 0.0001)
- 베이스라인 대비 평균 헤모글로빈 ≥ 1.0 g/dL 증가의 지속기간 : 평균 반응 지속기간은 루스파터셉트 투여군에서 위약 투여군보다 더 길었다. 어느 12주 기간이든 베이스라인 대비 평균 Hb ≥ 1.0 g/dL 증가는 루스파터셉트 및 위약 투여군에서 각각 88명(91.7%) 및 11명(22.4%) 대상자에서 보고되었고, 이들 대상자 중 각각 31명(35.2%) 및 2명(18.2%) 대상자가 2회 이상의 연속 12주 반응을 보였다. 베이스라인 대비 평균 Hb ≥ 1.0 g/dL 증가의 지속기간 중앙값은 루스파터셉트 투여군에서 676.0일(범위: 86, 924) 및 위약 투여군에서 125.0일(범위: 88, 495)이었다.

- 수혈 회피 : 제1주부터 제24주까지 무수혈 상태였던 대상자 비율은 루스파터셉트 및 위약 투여군에서 각각 89.6%(86명) 및 67.3%(33명)였으며, 그 차이는 22.2%였다.
- 첫 수혈까지 걸린 시간 : 제1주부터 제24주까지의 기간 동안 첫 수혈까지 걸린 평균 시간은 루스파터셉트 투여군의 대상자에서 위약 투여군의 대상자에 비해 명목상 유의하게 더 길었다(각각 157.40일 vs 139.35일; 명목 p = 0.0052).
- 환자당 수혈 사건 : 베이스라인 시 24주 동안 1단위 이상의 RBC 수혈을 받은 대상자 수는 루스파터셉트(13.5%) 및 위약(14.3%) 투여군 간 유사했다. 제1주부터 제48주까지의 기간 동안 2회 이상 수혈을 받은 대상자 비율은 루스파터셉트 투여군(5.2%)에서 위약 투여군(20.4%)에 비해 더 낮았다.
- 6분 보행검사(6MWT) : 제24주에 베이스라인 대비 6MWT 거리의 LS 평균 변화는 루스파터셉트 투여군(7.20 m)에서 위약 투여군(-8.96 m)에 비해 더 컸다. 군 간 LS 평균 차이는 16.15 m였다(95% CI: -5.73, 38.04; p = 0.1466). 제48주에 베이스라인 대비 6MWT 거리의 LS 평균 변화도 루스파터셉트 투여군(8.82 m)에서 위약 투여군(-3.62 m)에 비해 더 컸으며, 군 간 LS 평균 차이는 12.44 m였다(95% CI: -6.72, 31.59; p = 0.2011).
- 만성 질환 치료 기능 평가-피로(FACIT-F) : 기저치 대비 평균 변화는 24주 및 48주에서 위약군에 비해 루스파터셉트군에서 컸으나 그 차이가 통계적으로 유의하지는 않았다.
- SF-36 : SF-36의기저치 대비 평균 변화는 24주 및 48주에서 위약군에 비해 루스파터셉트군에서 컸으나 그 차이가 통계적으로 유의하지는 않았다.
- 철 매개변수 : 혈청 페리틴 및 LIC의 베이스라인 대비 변화는 제24주 및 제48주에 통계적 유의성에 도달하지 않았으나, 치료 기간이 길수록 루스파터셉트가 이러한 이환율에 지속적으로 영향을 미칠 수 있다.
  - 혈청 페리틴 : 루스파터셉트의 치료는 48주 DBTP 기간 동안 혈청 페리틴을 감소시키지 않았다. 평균 혈청 페리틴의 베이스라인 대비 제24주까지의 평균 변화에서 루스파터셉트 및 위약 투여군 간 LS 평균 차이는 27.14 μg/L였다(95% CI: -46.77, 101.06; p = 0.5865) . 베이스라인 대비 제48주까지의 평균 변화에서 루스파터셉트 및 위약 투여군 간 LS 평균 차이는 13.50 μg/L였다(95% CI: -60.96, 87.96; p = 0.3504).
  - LIC : 루스파터셉트의 치료는 48주 DBTP 기간 동안 LIC를 감소시키지 않았다. 베이스라인 대비 제24주까지 도출된 LIC의 LS 평균 변화는 루스파터셉트 투여군에서 -0.40 mg/g dw 및 위약 투여군에서 -0.28 mg/g dw였으며, 두 군 간 LS 평균 차이는 -0.12 mg/g dw였다(95% CI: -0.52, 0.28; p = 0.5547). 베이스라인 대비 제48주까지 도출된 LIC의 LS 평균 변화는 루스파터셉트 투여군에서 -0.46 mg/g dw 및 위약 투여군에서 -1.13mg/g dw였으며, 두 군 간 LS 평균 차이는 0.66 mg/g dw였다(95% CI: -0.15, 1.47; p = 0.1071).
  - 철 킬레이트화(ICT) : 루스파터셉트 및 위약 투여군에서 각각 16명(16.7%) 및 9명(18.4%)의 대상자가 베이스라인 및 베이스라인 이후에 모두 ICT 단독요법을 받은 것으로 보고되었다. 베이스라인부터 베이스라인 후까지 ICT의 평균 일일 용량의 변화에서 군 간 중대한 차이는 관찰되지 않았다. ICT 약물에 대한 표본 크기가 작았다.

8) 안전성 결과

(1) 노출

시험 ACE-536-B-THAL-002에서, 치료 기간 중앙값은 루스파터셉트 치료군에서 위약 치료군에 비해 더 길었다(99.7주 대 61.1주)(표 3). 투여받은 투여 횟수 중앙값은 루스파터셉트 치료군에서 28.5회, 위약 치료군에서 20.0회였다. 투여 사이의 주기 기간 중앙값은 루스파터셉트 치료군에서 22.4일, 위약 치료군에서 21.7일이었고, 이는 3주마다 투여하는 요법과 일치한다. 1회 이상 루스파터셉트를 투여받은 총 96명의 시험대상자는 전체 누적 노출이 172.91 시험대상자-년이었고, 이에 비해 1회 이상 위약을 투여받은

49명의 시험대상자는 전체 누적 노출이 61.96 시험대상자-년이었다.

(2) 이상사례

전체적으로 루스파터셉트 치료군 시험대상자의 100% 및 위약 치료군 시험대상자의 98.0%가 1건 이상의 TEAE를 경험했다.

표 7: TEAE 개요(NTD 베타 지중해성빈혈 안전성 집단)

Subjects with at least 1:	Supportive Studies A536-04/06 (NTD Cohort)	Pivotal Study ACE-536-B-THAL-002		NTD β-thalassemia Data Pool[a]
	Luspatercept N = 33 n (%) [EAIR[b]]	Luspatercept N = 96 n (%) [EAIR[b]]	Placebo N = 49 n (%) [EAIR[b]]	Pooled Luspatercept N = 129 n (%) [EAIR[b]]
TEAE	33 (100.0) [1611.4]	96 (100.0) [1533.2]	48 (98.0) [720.9]	129 (100.0) [1552.5]
SAE	2 (6.1) [2.4]	11 (11.5) [6.8]	12 (24.5) [22.3]	13 (10.1) [5.3]
TEAE leading to death (CTCAE Grade 5)	1 (3.0) [1.2]	0 [0]	0 [0]	1 (0.8) [0.4]
CTCAE Grade 3 or 4	9 (27.3) [14.2]	27 (28.1) [19.7]	12 (24.5) [22.2]	36 (27.9) [18]
TEAE leading to dose interruption	7 (21.2) [10.1]	23 (24.0) [15.2]	9 (18.4) [16.3]	30 (23.3) [13.6]
TEAE leading to dose reduction	5 (15.2) [6.2]	10 (10.4) [6.4]	0 [0]	15 (11.6) [6.4]
TEAE leading to permanent IP discontinuation	3 (9.1) [3.5]	3 (3.1) [1.7]	4 (8.2) [6.5]	6 (4.7) [2.3]

a Includes subjects from Study ACE-536-B-THAL-002 and the NTD cohort from Studies A536-04/06.

(3) 흔하게 발생하는 이상사례/ 기관계별 이상사례 분석

흔히 보고된 TEAE(어느 치료군이든 시험대상자의 ≥ 10%)가 있는 시험대상자의 비율은 노출에 대해 보정했을 때 루스파터셉트 치료군에서 위약 치료군보다 더 컸다:

- 근골격계 및 결합 조직 장애(79.2%; EAIR 145/100 시험대상자-년 대 57.1%; EAIR 92.8/100 시험대상자-년)
- 각종 혈관 장애(38.5%; EAIR 31.6/100 시험대상자-년 대 20.4%; EAIR 18.5/100 시험대상자-년)

피부 및 피하 조직 장애(27.1%; EAIR 18.4/100 시험대상자-년 대 10.2%; EAIR 8.4/100 시험대상자-년)

- 손상, 중독 및 시술 합병증(27.1%; EAIR 18/100 시험대상자-년 대 14.3%, EAIR 12.1/100 시험대상자-년)
- 생식계 및 유방 장애(25.0%; EAIR 16/100 시험대상자-년 대 12.2%; EAIR 10.2/100 시험대상자-년)
- 각종 정신 장애(17.7%; EAIR 11.1/100 시험대상자-년 대 4.1%; EAIR 3.2/100 시험대상자-년).

루스파터셉트에서 위약 치료군보다 > 2% 더 높은 빈도로 시험대상자의 ≥ 5%에서 보고된 치료 후 발생한 AE는 표 8에 제공되어 있다. 노출에 대한 보정 후, 두통, 사지 통증, 위장염, 상복부 통증, 골수 외 조혈, 목 통증, 척추 통증, 및 피부 궤양에서 루스파터셉트 치료군에서 위약 치료군에 비해 2/100 시험대상자-년 미만으로 더 높은 빈도를 보였다.

표 8: 치료군 중 하나에서 시험대상자의 ≥ 5%이며 >2% 차이를 보이는 치료 후 발생한 이상사례(시험 ACE-536-B-THAL-002 의 안전성 집단)

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 96		Placebo N = 49		Difference	
	n (%)	EAIR[a]	n (%)	EAIR[a]	%	EAIR[a]
Nervous system disorders						
Headache	29 (30.2)	22.4	10 (20.4)	20.5	9.8	2.0
Migraine	6 (6.3)	3.6	0	0	6.3	3.6
General disorders and administration site conditions						
Influenza like illness	16 (16.7)	10.6	3 (6.1)	5.2	10.5	5.4
Asthenia	13 (13.5)	8.2	5 (10.2)	8.5	3.3	-0.3
Injection site erythema	5 (5.2)	3.0	0	0	5.2	3.0
Psychiatric disorders						
Insomnia	11 (11.5)	6.9	1 (2.0)	1.6	9.4	5.3
Anxiety	5 (5.2)	2.9	0	0	5.2	2.9
Injury, poisoning and procedural complications						
Traumatic fracture	8 (8.3)	4.8	1 (2.0)	1.6	6.3	3.2
Muscle strain	5 (5.2)	3.0	0	0	5.2	3.0
Reproductive system and breast disorders						
Menstruation irregular	12 (12.5)	7.4	3 (6.1)	5.0	6.4	2.4
Skin and subcutaneous tissue disorders						
Erythema	6 (6.3)	3.6	0	0	6.3	3.6
Skin ulcer	5 (5.2)	2.9	1 (2.0)	1.6	3.2	1.3
Blood and lymphatic system disorders						
Extramedullary haemopoiesis	6 (6.3)	3.5	1 (2.0)	1.7	4.2	1.9

(4) 이상사례의 중증도

3등급 또는 4등급 TEAE가 있는 시험대상자의 비율은 루스파터셉트 및 위약 치료군에서 유사했다.(각각 28.1%; EAIR 19.7/100 시험대상자-년 및 24.5%; EAIR 22.2/100 시험대상자-년)

- 루스파터셉트 치료군에서 가장 흔히 보고된 3등급 또는 4등급 TEAE는 외상성 골절(4명[4.2%]) 및 AST 증가, 골 통증, 고혈압, 및 불규칙한 월경(각각 3명[3.1%])이었다. 이러한 사례 중, AST 증가 및 외상성 골절은 위약 치료군에서 보고되었다(각각 1명[2.0%]). 위약 치료군에서 3등급 또는 4등급 TEAE는 각각 시험대상자 1명(2.0%)이 경험했다(NTD ISS 표 14.3.1.7). 3등급 또는 4등급 외상성 골절이 있는 5명의 시험대상자는 모두 3등급이었다. 루스파터셉트 치료군 시험대상자 4명 중 3명 및 위약 치료군 시험대상자 1명은 베이스라인에 보고된 골감소증 또는 골다공증이 있었다. 루스파터셉트 치료군에서 3등급 또는 4등급 고혈압이 있는 시험대상자 3명 모두 3등급 이었다. 이 중 1명은 베이스라인에 보고된 고혈압 전 단계가 있었다. 3등급 또는 4등급 불규칙한 월경이 있는 시험대상자 3명은 모두 3등급이었고 모두 ≥ 44세 여성이었다.
- 위약 치료군에서 루스파터셉트 치료군에 비해 더 높은 비율의 시험대상자에게 감염 및 기생충 감염 SOC에 속하는 3등급 또는 4등급 TEAE가 있었다(12.2%; EAIR 10.6/100 시험대상자-년 대 1.0%; EAIR 0.6/100 시험대상자-년).

(5) 사망

사망은 보고되지 않았다.

(6) 중대한 이상사례

SAE가 있는 시험대상자의 비율은 루스파터셉트 치료군이 위약 치료군보다 더 낮았다(11.5%; EAIR 6.8/100 시험대상자-년 대 24.5%; EAIR 22.3/100 시험대상자-년).
대부분의 SAE는 각각 1명의 시험대상자에서 발생했다. 외상성 골절(5.2%; 5명)은 루스파터셉트 치료군 시험대상자 2명 이상에서 보고된 유일한 SAE였다. 위약 치료군에서는 바이러스성 상기도 감염(4.1%; 2명)이 2명 이상의 시험대상자에서 보고된 유일한 SAE였다. 감염 및 기생충 감염 SOC에 속하는 SAE가 있는 시험대상자의 비율은 위약 치료군에서 루스파터셉트 치료군보다 더 높았다(12.2%, EAIR 10.6/100 시험대상자-년 대 2.1%, EAIR 1.2/100 시험대상자-년)

(7) 시험요법 중단으로 이어진 이상사례
- 용량 감량을 초래한 TEAE가 있는 시험대상자의 비율은 루스파터셉트 치료군이 위약 치료군보다 더 컸다(10.4%, EAIR 6.4/100 시험대상자-년 대 0%; 0/100 시험대상자-년). 루스파터셉트 치료군 시험대상자 2명 이상에서 보고된 용량 감량을 초래한 TEAE에는 시험대상자 4명(4.2%)의 골 통증 및 시험대상자 3명(3.1%)의 고혈압이 있었다.
- IP 중단을 초래한 TEAE가 있는 시험대상자의 비율은 루스파터셉트 치료군(3.1%; EAIR 1.7/100 시험대상자-년)이 위약 치료군(8.2%; EAIR 6.5/100 시험대상자-년)보다 더 낮았다.

(8) 특별 관심대상 이상사례

표 13: 관심대상 이상사례 요약(NTD 베타 지중해성빈혈 안전성 집단)

Subjects with ≥ 1:	Supportive Studies A536-04/06 (NTD Cohort)	Pivotal Study ACE-536-B-THAL-002		NTD β-thalassemia Data Pool[a]
	Luspatercept N = 33 n (%) [EAIR[b]]	Luspatercept N = 96 n (%) [EAIR[b]]	Placebo N = 49 n (%) [EAIR[b]]	Pooled Luspatercept N = 129 n (%) [EAIR[b]]
Malignancy EOI	0 [0]	0 [0]	2 (4.1) [3.2]	0 [0]
Premalignant disorder EOI	0 [0]	1 (1.0) [0.6]	1 (2.0) [1.6]	1 (0.8) [0.4]
EMH masses EOI	4 (12.1) [5]	6 (6.3) [3.5]	1 (2.0) [1.7]	10 (7.8) [4]
Thromboembolic EOI	2 (6.1) [2.4]	0 [0]	0 [0]	2 (1.6) [0.8]
Kidney injury EOI	3 (9.1) [3.8]	2 (2.1) [1.2]	0 [0]	5 (3.9) [2]
Hypertension EOI	6 (18.2) [8.2]	34 (35.4) [28.3]	8 (16.3) [14.6]	40 (31.0) [20.7]
Musculoskeletal disorder-bone pain EOI	26 (78.8) [118.5]	65 (67.7) [95.2]	15 (30.6) [32.8]	91 (70.5) [100.9]

- EMI
골수 외 조혈은 NTD 베타 지중해성빈혈 환자에서 가장 흔한 3가지 질병 관련 합병증 중 하나이며, EMH 종괴의 유병률은 약 20%~25%로 보고되었다. 이전에 수혈을 받지 않은 환자 중 약 60.0%는 EMH의 질병 관련 합병증이 있었고, 이에 비해 정기적으로 수혈을 받은 환자(TD 베타 지중해성빈혈)에서는 약 4.0%였다.
EMH 종괴 EOI가 있는 시험대상자의 비율은 루스파터셉트 치료군에서 위약 치료군보다 더 높았다. 골수 외 조혈 종괴 EOI는 루스파터셉트 치료군 시험대상자 6명(6.3%) 및 위약 치료군 시험대상자 1명(2.0%)에 의해 보고되었으며, 모두 골수 외 조혈 PT였다(표 16). 노출에 대해 보정했을 때, EMH 종괴 EOI에 대한 EAIR은 루스파터셉트 치료군과 위약 치료군(EAIR 3.5 대 1.7/100 시험대상자-년) 간에 유사했다(< 5/100 시험대상자-년 차이).
골수 외 조혈은 NTD 베타 지중해성빈혈 환자에서 일반적인 질병 관련 합병증이다(Taher, 2010). 시험

ACE-536-B-THAL-002에서, 대부분의 골수 외 조혈 시험대상자는 1등급 또는 2등급 사례였고 1건의 중대한 골수 외 조혈 사례는 위약 치료군에서 발생했다. 그러나 루스파터셉트 치료 시작 전(16세) EMH 종괴의 진행중인 과거력이 있는 루스파터셉트 치료군 시험대상자 1명은 또한 4등급 척수 압박 SAE를 경험했다. 골수 외 조혈 TEAE가 있는 통합 루스파터셉트 치료군 시험대상자는 모두 베이스라인에 비장절제, 비장 비대, 간비대, 낮은 베이스라인 헤모글로빈(< 8.5 g/dL), 또는 EMH 종괴의 병력/동반질환이 있었고, 이는 EMH 종괴의 위험인자로 알려져 있다. 전체 비율과 루스파터셉트 치료군의 EAIR은 문헌에서 보고된 것과 더불어 시험대상자 병력 비율과 전반적으로 비슷했다(Haidar, 2010). 하지만, 위약에 유리한 수적 불균형과 척수 압박 사례를 초래할 수 있는 EMH 종괴 가능성을 고려해 볼 때, EMH 종괴 발생에 대해 환자를 모니터링하고 관련 임상 증상을 관리하는 것이 현명할 것으로 보인다.

- 고혈압

고혈압 EOI가 있는 시험대상자의 비율은 19.1% 차이로 루스파터셉트 치료군에서 위약 치료군보다 더 높았고, 이는 EAIR 차이 13.7/100 시험대상자-년에 해당한다(표 20). 고혈압 EOI는 루스파터셉트 치료군 34명(35.4%; EAIR 28.3/100 시험대상자-년) 및 위약 치료군 8명(16.3%; EAIR 14.6/100 시험대상자-년)에 대해 보고되었다.

표 20: 관심대상 고혈압 사례(NTD 베타 지중해성빈혈 안전성 집단)

EOI Category Preferred Term	Supportive Studies A536-04/06 (NTD Cohort)	Pivotal Study ACE-536-B-THAL-002		NTD β-thalassemia Data Pool[a]
	Luspatercept N = 33 n (%) [EAIR[b]]	Luspatercept N = 96 n (%) [EAIR[b]]	Placebo N = 49 n (%) [EAIR[b]]	Pooled Luspatercept N = 129 n (%) [EAIR[b]]
Hypertension EOI[c]	6 (18.2) [8.2]	34 (35.4) [28.3]	8 (16.3) [14.6]	40 (31.0) [20.7]
Hypertension	5 (15.2) [6.5]	19 (19.8) [12.9]	1 (2.0) [1.6]	24 (18.6) [10.7]
Prehypertension	0 [0]	22 (22.9) [16.2]	7 (14.3) [12.7]	22 (17.1) [9.9]
Blood pressure increased	2 (6.1) [2.5]	0 [0]	0 [0]	2 (1.6) [0.8]
Systolic hypertension	2 (6.1) [2.4]	0 [0]	0 [0]	2 (1.6) [0.8]

NTD 베타 지중해성빈혈 시험대상자 중, 루스파터셉트 투여 시험대상자에서 위약에 비해 더 많은 고혈압 사례가 관찰되었다. 이러한 사례 중 중대하거나 심혈관 합병증 또는 IP 중단을 초래한 것은 없었고, 이러한 사례 대부분은 1등급 또는 2등급 중증도였다. 모든 3등급 고혈압 사례는 사실상 중대하지 않았고, IP와 관련있었으며, 용량 감량을 초래했고, 이후 2등급 이하로 해결되었다. 소수의 시험대상자에게 용량 감량 또는 일시중지를 초래한 고혈압이 있었다.

- 근골격계 장애-골 통증

근골격계 장애-골 통증 EOI의 비율은 루스파터셉트 치료군 시험대상자에서 위약 치료군보다 더 높았다. 근골격계 장애-골 통증 EOI는 루스파터셉트 치료군 시험대상자 65명(67.7%; EAIR 95.2/100 시험대상자-년) 및 위약 치료군 시험대상자 15명(30.6%; EAIR 32.8/100 시험대상자-년)에서 보고되었다(표 21). 골 통증 및 등허리 통증은 루스파터셉트 치료군에서 EAIR로 가장 흔히 보고된 PT였다(각각 EAIR 31.3 및 19.8/100 시험대상자-년). 사지 통증 및 등허리 통증은 위약 치료군에서 EAIR로 가장 흔히 보고된 PT였다(각각 EAIR 9 및 8.9/100 시험대상자-년).

근골격계 장애-골 통증 EOI 사례 대부분은 1등급 또는 2등급이었다. 3등급 근골격계 장애-골 통증 EOI가 있는 시험대상자 비율은 루스파터셉트 치료군에서 3.1%(EAIR 1.8/100 시험대상자-년) 및 위약 치료군에서 0%였다.

근골격계 장애-골 통증 EOI의 전체 EAIR은 특히 등허리 통증 및 골 통증 사례에 대해, 루스파터셉트 치료군에서 위약 치료군보다 더 높았다. 등허리 통증 및 골 통증은 전반적으로 일시적이었고, 시험 치료 첫 4주기(12주)에 발생했으며, 시간 경과에 따라 비율이 감소했다. IP 중단을 초래한 골 통증 사례는 1건이었다.

(9) 임상실험실적 평가
WBC 수 증가 및 절대 중성구 수 감소는 통합 루스파터셉트 치료군과 위약 치료군 간에 유사했다. 헤모글로빈이 > 11.5g/dL인 시험대상자의 비율은 통합 루스파터셉트 치료군에서 위약 치료군보다 더 높았고, 이는 약물의 작용 방식과 일치했다.
선정된 간 화학 실험실 매개변수의 비율 및 EAIR은 루스파터셉트 치료군에서 위약 치료군보다 약간 더 높았다. 루스파터셉트를 투여받은 NTD 베타 지중해성빈혈 시험대상자에서 시험약 유발 간 손상 사례는 확인되지 않았다.

(10) 활력징후, 신체검사 소견
루스파터셉트 치료군에서 시간 경과에 따른 평균 SBP 및 DBP 값은 정상 한계 이내로 유지되었지만, 전반적으로 위약 치료군보다 더 높았고, SBP 또는 DBP의 이동(베이스라인 대비 ≥ 20 mm Hg)은 루스파터셉트 치료군 시험대상자 4명에서 보고되었다. 루스파터셉트 치료군 또는 위약 치료군에서 SBP 값이 ≥ 160 mm Hg이면서 베이스라인 대비 ≥ 20 mm Hg 증가를 보이거나 DBP 값이 ≥ 100 mm Hg이면서 베이스라인 대비 ≥ 20 mm Hg 증가를 보인 시험대상자는 없었다.

9) 면역원성 결과
루스파터셉트로 투여 받은 96명의 NTD β-지중해빈혈 시험대상자 중, 3명(3.1%)이 루스파터셉트에 대해 투여 후 발생한 약물 항체(TEADA) 검사에서 양성이었으며, 3명 모두 중화 TEADA를 나타냈다. NTD β-지중해빈혈 집단에서 관찰된 낮은 TEADA 발생률은 이전에 TD β-지중해빈혈 집단에서 보고된 발생률과 일치했다(1.81%). NTD β-지중해빈혈 시험대상자에서 TEADA와 루스파터셉트 PK, 유효성 및 안전성 프로파일의 연관성에 대한 증거는 거의 없었다.

6.5.3 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심 시험 ACE-536-B-THAL-002는 RBC 수혈이 필요하지 않은 β-지중해 관련 빈혈이 있는 성인 환자에서 빈혈 치료에 대한 루스파터셉트의 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 유효성을 입증했다. 루스파터셉트 치료는 장기간(제37~48주) 치료를 지속한 대상자, 베이스라인 증상 부담이 큰 대상자, 1.0 g/dL 이상 적혈구 반응을 경험한 대상자에서 지속된 기간 동안 헤모글로빈 수치를 강력하게 개선시켰고, 수혈 회피 가능성을 높였으며, 환자가 보고한 피로/쇠약 증상을 감소시켰다. 시험 A536-04/06의 “BEYOND-유사 집단”은 루스파터셉트의 유효성에 대한 일관된 보조 증거를 제공했다. 여기 제시된 결과는 루스파터셉트가 생존을 위해 RBC 수혈이 필요하지 않고 소외된 환자 집단인 β-지중해빈혈 환자에게 임상적으로 의미 있는 유익성을 제공한다는 것을 보여준다.

6.5.4 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 베타 지중해성빈혈 시험에서, 근골격계 및 결합 조직 장애, 감염 및 기생충 감염, 및 각종 위장관 장애 SOC에 속하는 TEAE가 있는 루스파터셉트 치료군의 시험대상자 비율은 시험 ACE-536-B-THAL-002에서 시험 ACE-536-B-THAL-001에 비해 더 높았다.
  시험 ACE-536-B-THAL-002에서, 루스파터셉트 투여 시험대상자의 가장 흔히 보고된 TEAE(시험대상

자의 ≥ 20%)는 골 통증(36.5%), 두통(30.2%), 관절통(29.2%), 등허리 통증(28.1%), 고혈압 전 단계(22.9%), 및 상기도 감염(20.8%)이었다.

시험 ACE-536-B-THAL-002의 루스파터셉트 투여 시험대상자에서 가장 흔히 보고된 TEAE(시험대상자의≥ 20%) 중, 골 통증, 두통, 관절통, 및 상기도 감염은 두 베타 지중해성빈혈 시험(즉, 시험 ACE-536-B-THAL-001 및 ACE-536-B-THAL-002) 모두에서 시험 ACE-536-MDS-001에 비해 더 흔히 보고되었다(시험대상자의 ≥ 10% 차이). 그러나 노출에 대해 보정했을 때, 두통에 대한 EAIR/100 시험대상자-년은 3건의 시험에서 유사했다. 참고로, 골 통증 및 관절통은 의뢰자에 의해 베타 지중해성빈혈에 대한 약물이상반응으로 간주되지만 MDS에 대해서는 약물이상반응으로 간주되지 않는다.

종합적으로 NTD 베타 지중해성빈혈 시험대상자의 루스파터셉트 사용과 관련하여 혈액학 매개변수에서 지속적인 주목할만한 악화 추세는 없었다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 유효성의 타당성
  - 일차 평가변수인 '수혈을 받지 않은 상태에서 제13주부터 제24주까지 연속 12주 간격 동안 평균 Hb 수치에 있어 베이스라인 대비 ≥ 1.0 g/dL 증가를 경험한 시험대상자의 비율'은 루스파터셉트 투여군에서 위약 투여군에 비해 통계적으로 유의하게 높았음(각각 77.1% vs. 0%; p < 0.0001). 헤모글로빈과 관련된 2차 평가변수에서도 일관된 효과가 확인되었음.
  - 루스파터셉트는 NTDT-PRO 피로 및 쇠약(T/W) 지표를 개선하였으나 위약 대비 유의하지 않았으며, 철분 매개변수 측면에서 위약과 비교하여 유의한 효과를 나타내지 않았음. 핵심 임상시험(ACE-536-B-THAL-002)은 장기적으로 루스파터셉트 치료의 이점을 보여주기 위해 설계된 것은 아니므로 환자 수가 적고 장기적 결과(위약 비교기간 48주)가 없어 결과 해석에 한계가 있음. Hb 수치는 장기적 결과에 대한 지표는 아니나 수혈비의존성 베타지중해빈혈 환자에서 Hb 수치를 증가시키는 것의 임상적 이점(동반 질환 발병 및 사망률의 위험 감소 등)을 뒷받침하는 출판된 문헌 자료가 보고되었음.
- 안전성의 타당성
  - 핵심 임상시험(ACE-536-B-THAL-002)에서 루스파터셉트는 위약군과 대비하여 이상사례 및 중대한 이상사례 발생율의 차이를 보이지 않았으며 사망은 보고되지 않았음.
  - 루스파터셉트를 투여받는 수혈비의존성 베타지중해빈혈 환자에서 가장 흔하게 보고된 이상사례는 뼈 통증, 두통, 관절통, 허리 통증, 근육통, 고혈압 전단계 및 고혈압이었음. 고혈압에 대한 용량조절 지침이 용법용량에 반영되어 있음.
  - 가장 흔하게 보고된 3등급 이상의 이상사례는 외상성 골절이었음(루스파터셉트군 4명(4.2%), 위약군 1명(2%)). 골절은 위해성 관리계획에서 수혈 비의존성 베타지중해빈혈 환자의 중요한 잠재적 위해성 항목으로 설정하여 관리할 필요가 있음.
  - 수혈 비의존성 베타지중해빈혈 환자에서 EMH 종괴는 루스파터셉트군에서 6명(6.3%), 위약군 1명(2.0%)보다 높게 보고되어, 수혈 의존성 베타지중해빈혈 환자에서 설정된 바와 같이 위해성 관리계획의 중요한 규명된 위해성 항목으로 설정하였음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(FDA) : 2019.11.08. 최초/ 2023.08.28. 변경허가(골수형성이상증후군 1차)
- 유럽(EMA) : 2020.06.25. 최초/ 2024.03.27. 변경허가(골수형성이상증후군 1차)/ 2023.02.27. 변경허가(수혈 비의존성 베타지중해빈혈)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 화이자데페록사민메실레이트주와의 비교자료 제출
- 비다자주, 레블리미드, 다코젠주와의 비교자료 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(유)한국비엠에스제약	**허가일**	2024.10.10.
제품명	레블로질주25mg(루스파터셉트)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v2.0
주성분 및 함량	1 바이알 중 루스파터셉트 25.0 밀리그램		
효능·효과	1. 이전에 적혈구생성자극제(ESA) 치료를 받은 적이 없으며 적혈구 수혈이 필요한 최저위험, 저위험, 중등도 위험의 골수형성이상증후군(MDS)으로 인한 성인 빈혈 환자의 치료 2. 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) 3. 수혈 의존성 및 수혈 비의존성 성인 베타지중해빈혈 환자의 빈혈 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 혈전색전증 사례(비장절제술을 받은 수혈 의존성 및 수혈 비의존성 베타 지중해 빈혈 집단에만 해당)	- 일반적인 약물감시 활동 - 추가적인 약물감시 활동	- 첨부문서(안) - 환자용 사용설명서 - 보건전문의료인(HCPs) 교육

- 골수외 조혈 (EMH) 종괴 (수혈 의존성 및 수혈 비의존성 베타 지중해 빈혈 집단에 해당)		
2. 중요한 잠재적 위해성		
혈액 악성종양 (AML 포함)	- 일반적인 약물감시 활동 - 추가적인 약물감시 활동	- 첨부문서(안)
소아 환자에 대한 허가 사항 외 사용 (루스파터셉트의 발생 독성)	- 일반적인 약물감시 활동	- 첨부문서(안) - 환자용 사용설명서
임신 및 모유수유 중 사용	- 일반적인 약물감시 활동	- 첨부문서(안) - 환자용 사용설명서
골절 (수혈 비의존성 베타 지중해 빈혈 집단에 해당)	- 일반적인 약물감시 활동 - 추가적인 약물감시 활동	- 첨부문서(안) - 환자용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
장기 안전성	- 일반적인 약물감시 활동 - 추가적인 약물감시 활동	-

*** 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)**