의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2024.09.26</td><td>접수번호</td><td>20240178177</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">신약(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국화이자제약(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">하임파지프리필드펜주150mg/mL(마스타시맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">마스타시맙</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">용액주사제
1 프리필드펜(1.0 밀리리터) 마스타시맙 150 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2026.02.04.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">- 미국 : 2024.10.11.
- 유럽 : 2024.11.18.</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품허가과</td><td>허가담당자</td><td>박지혜 심사원, 도희정 연구관, 박현정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 김영은 주무관, 진미령 연구관, 김호정 과장
(기시) 강소영 주무관, 진미령 연구관, 김호정 과장
(RMP) 신용관 주무관, 성윤선 사무관(김영림 연구관), 안광수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP
담당자</td><td>윤아 심사원, 문성은 사무관, 안광수 과장</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

35 kg 이상인, 다음의 성인 및 소아(12세 이상) 환자에서의 출혈 빈도 감소 또는 예방을 위한 일상적인 예방요법

- 혈액응고 제8인자(FVIII)에 대한 억제인자를 보유하지 않은 중증 A형 혈우병(선천성 제8인자 결핍), 또는
- 혈액응고 제9인자(FIX)에 대한 억제인자를 보유하지 않은 중증 B형 혈우병(선천성 제9인자 결핍)

○ 용법·용량

이 약은 의료전문가의 지침에 따라 투여해야 한다. 피하주사법에 대해 적합한 교육 후 의료전문가가 적절하다고 판단하는 경우 환자 또는 간병인이 투여할 수 있다.

이 약은 주 1회로, 하루 중 언제든지 복부 또는 허벅지에 피하 주사한다. 필요한 경우 다른 주사부위에도 투여할 수 있다.

권장용량

체중이 35 kg 이상인 12세 이상 환자에서 이 약의 권장용량은 다음과 같다.

- 제1일: 부하용량으로서 300 mg을 피하주사(150 mg으로 2회 주사)
- 제8일 이후: 유지용량으로서 매주 150 mg을 피하주사

1회 이상 주사해야 하는 경우, 각 주사는 다른 부위에 투여한다.

<투여 중 용량조절>

의료전문가가 출혈이 적절히 조절되지 않는다고 판단하는 경우, 체중이 50 kg 이상인 환자의 경우 1주 300 mg 피하주사로 유지용량 조절을 고려할 수 있다. 1주 300 mg 초과 용량에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 충분히 확립되지 않았다.

투여를 놓친 경우

투여를 놓친 경우, 다음 투여 예정일 전에 가능한 한 빨리 투여한 다음 원래의 주 1회 투여일정을 재개한다.

마지막 투여 후 13일 이상 지나서 놓친 용량을 투여하는 경우, 300 mg의 부하용량을 피하주사로 투여한 후 주1회 150 mg 피하주사를 재개한다.

이 약으로의 전환

<예방적 인자 대체요법에서 이 약으로 전환>

이 약 투여를 시작하기 전에 응고인자 농축제제(제8인자 또는 제9인자 농축제제) 투여를 중단한다. 응고인자 농축제제를 중단한 후 환자는 언제든지 이 약 투여를 시작할 수 있다.

<비응고인자 혈우병 약물에서 이 약으로 전환>

비응고인자 제제에서 이 약으로 전환하는 것에 대한 임상시험 자료는 없다. 휴약기간에 대한 연구는 없지만, 이 약 투여를 시작하기 전에 기존 투여약물 허가사항의 반감기를 기준으로 적절한 휴약기(최소한 반감기의 5배)를 두는 것이 한가지 방법이 될 수 있다. 다른 비응고인자 혈우병 약물에서 이 약으로 전환하는 동안 응고인자 농축제제를 통한 지혈이 필요할 수 있다.

돌발성 출혈 치료에 사용하는 경우

돌발성 출혈사례 치료에 이 약을 추가로 사용해서는 안 된다. 이 약 투여 환자의 돌발성 출혈 치료에 제8인자 및 제9인자 제제를 투여할 수 있다. 의료전문가는 모든 환자 및/또는 간병인과 응고인자 농축제제의 용량 및 투여일정에 대해 논의해야 한다. 여기에는 가능한 적은 유효용량의 응고인자 농축제제 사용을 포함하여, 필요한 경우 이 약의 예방요법을 받는 동안 사용할 응고인자 농축제제의 용량과 일정이 논의되어야 한다(사용상의 주의사항, 3. 일반적 주의 참조). 사용되는 응고인자 농축제제의 허가사항을 참조한다.

수술 및 다른 중재를 위한 일시적 중단

1) 수술 전후 관리

수술 중 이 약의 안전성 및 유효성은 공식적으로 평가되지 않았다. 임상시험에서 환

자들은 이 약의 예방요법을 중단하지 않고 경미한 외과적 수술을 받았다.

대수술의 경우, 이 약 투여를 중단하고 국내 표준요법에 따라 응고인자 농축제제로 관리를 시작하며, 수술 전후 기간에 높아질 수 있는 정맥혈전증 위험을 관리하기 위한 조치를 취한다. 대수술을 받는 혈우병 환자의 용량지침은 응고인자 농축제제의 허가사항을 참조한다. 이 약의 재개는 수술 후 혈전색전증 위험요인의 존재, 다른 지혈제 및 기타 병용약물 사용 등을 포함하여 환자의 전반적인 임상적 상태를 고려해야 한다(투여를 놓친 경우 참조).

2) 급성 중증질환 환자에서의 관리

급성 중증질환 환자에서 이 약 사용경험은 제한적이다. 의료전문가에 의해 이 약 투여와 관련된 위험을 증가시킬 것으로 고려되는, 응고 활성화를 증가시킬 수 있는 급성 중증질환(예: 중대한 감염, 패혈증, 외상)이 발생한 경우 이 약의 일시적 투여중단을 고려해야 한다. 급성 중증질환의 치료는 국내 표준요법에 따라 관리되어야 하며, 이러한 경우 이 약 투여 지속은 관련된 잠재적 위험 대비 평가되어야 한다. 환자가 임상적으로 회복되면 이 약 투여를 재개한다(투여를 놓친 경우 참조).

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 과민성이 있는 환자

2. 약물이상반응

1) 임상시험

표 1의 안전성 자료는 3상 안전성 및 유효성 시험(BASIS)과 공개라벨 연장(open-label extension, OLE)시험의 통합자료에 기반한다. BASIS 시험은 응고인자 투여 요법과 이 약 예방요법을 비교하기 위해, 억제인자가 없는 12세 - 75세 미만의 중증(응고인자 활성도 <1%) A형 또는 B형 혈우병 소아 및 성인 환자를 대상으로 실시되었다(11. 전문가를 위한 정보, 3) 임상시험 참조). 12개월간의 BASIS 활성 치료단계 자료는 억제인자가 없는 A형 또는 B형 혈우병 남성환자 116명을 대상으로 이 약을 주 1회 투여한 결과를 반영한다. 환자 중 97명(83.6%)은 성인(18세 이상)이었고 19명(16.4%)은 소아(12세 이상 - 18세 미만)이었다. 12개월의 투여기간을 완료한 116명의 환자 중 총 87명이 이후 OLE 시험에 등록되었다. 노출기간의 중앙값은 518.5일(범위: 28 - 847일)이었다.

이 약 투여 환자 중 10% 이상에서 보고된 가장 빈번한 이상반응은 주사부위 반응이었다.

표 1. 억제인자가 없는 A형 또는 B형 혈우병 12세 이상 환자(N= 116)에서 이 약 권장용량 투여 시 보고된 이상반응

기관계	매우 흔하게 (≥ 1/10)	흔하게 (≥ 1/100 - <1/10)	흔하지 않게 (≥ 1/1000 - <1/100)
신경계		두통	
혈관			혈전증[2)]
피부 및 피하 조직		소양증, 발진	
전신 및 투여 부위	주사부위 반응[1)]		

1) 주사부위 반응에는 주사부위 소양증, 주사부위 홍반, 주사부위 종창, 주사부위 멍, 주사부위 경화, 주사부위 통증, 주사부위 혈종, 주사부위 부종이 포함된다.

2) 공개라벨 연장시험에서 데이터 마감 후 보고된 이상반응

<혈전색전증 사례>

이 약 임상시험에서 두 건의 정맥혈전증 사례가 보고되었다. 공개라벨 연장시험에서 1명(0.9%; 1/116)의 A형 혈우병 환자가 약 3년 동안 이 약에 노출된 후 심부정맥혈전증의 발생으로 이 약 투여를 중단하고 항응고제를 투여했다. 해당 환자는 V인자 라이덴 이형접합 유전자 변이와 생활습관 인자(예: 장기간의 부동상태 및 흡연)을 포함한 다양한 잠재적 기여인자를 가지고 있었다.

제1상 임상시험에서 사르코이드증 진단 이력이 없는 1명의 건강한 대상자에 이 약 300 mg 단회투여 9일 후, 그리고 벡터 기반(비 mRNA) 코로나-19 백신(더 이상 시판되지 않음) 이차투여의 약 4주 후 심부정맥혈전증 및 폐색전증이 발생했다. 이 약 투여의 영구중단 후 항응고제 치료를 시작했으며, 이상반응은 해소되었다.

<주사부위 반응>

이 약을 투여한 총 13명(11.2%)의 환자가 주사부위 반응을 보고했다. 이 약의 임상시험에서 관찰된 모든 주사부위 반응은 일시적이었으며, 경증 - 중등도인 것으로 보고되었다. 용량조정이나 약물중단으로 이어진 주사부위 반응은 발생하지 않았다.

<발진>

비억제인자 모집단에서 1명(0.9%)의 환자가 중대하지 않은 발진(1등급)을 보고했다.

3. 일반적 주의

1) 혈전색전증 사례

이 약은 조직인자 경로 억제제(TFPI) 길항제이고, 혈전색전증 합병증의 위험을 증가시킬 수 있다. 이 약 임상시험에서 정맥혈전 사례가 보고되었으며, 그 중 1건은 건강한 대상자에서 색전증을 유발했다. 이러한 사례는 혈전색전증에 대한 여러 위험인자를 가진 환자에서 발생했다. 항-조직인자 경로 억제제(항-TFPI) 투여 후 가까운 시기에 지혈제를 추가로 투여한 환자들은 혈전색전증 합병증이 발생할 수 있다. 이 약은 혈전색전증 병력이 있는 환자들에서 시험되지 않았다(11. 전문가를 위한 정보 3) 임상시험 참조).

다음의 환자에게 이 약 사용 시 혈전색전증 발생 위험이 증가할 수 있다:

- 관상동맥 질환, 정맥 또는 동맥혈전증 또는 허혈성질환 병력이 있는 환자
- 유전적 혈전성 상태(예: V인자 라이덴)를 포함한 혈전색전증 위험인자가 있는 환자, 장기간의 부동상태, 비만, 흡연을 하는 환자
- 현재 조직인자 발현이 증가된 급성 중증질환(예: 중대한 감염, 패혈증, 외상, 압궤 손상, 종양 등)을 겪고 있는 환자

혈전색전증과 일치하는 진단소견이 발생하면 이 약 예방요법을 중단하고 임상적 지시에 따라 관리한다.

이 약을 투여 중인 환자의 돌발성 출혈 치료에 제8인자 및 제9인자 제제가 안전하게 투여되어 왔다. 이 약 예방요법을 받는 환자에게 제8인자 또는 제9인자 제제가 필요한 경우, 제품 허가사항에 따라 제8인자 또는 제9인자 제제의 최소 유효용량을 투여하는 것이 권장된다.

혈전색전증 위험인자가 있는 환자에게 이 약 사용 시 유익성 및 위험성을 고려한다.

2) 과민증

약물 과민증을 반영할 수 있는 발진 및 소양증의 피부반응이 이 약 투여 환자에서 발생했다(2. 약물이상반응 참조). 이 약 투여 환자에서 중증 과민반응이 나타나면, 이 약 투여를 중단하고 즉시 응급치료를 받도록 해야 한다.

4. 상호작용

이 약에 대한 임상 약물 상호작용 시험은 수행되지 않았다.

단클론항체(mAb)로서 이 약은 단핵 식세포계에 의한 세포내 이입 후 이화작용에 의해 제거될 것으로 예상된다. 간 대사효소(즉, 사이토크롬 P450 효소)나 저분자 신장/간 약물수송체와 같은 비-이화학적 경로를 통한 mAb 제거는 발생하지 않으므로 이러한 경로로 제거되는 병용약물과의 약동학적 상호작용은 발생하지 않는다. 사이토크롬 P450 효소의 발현에 이 약과 같은 생물의약품이 미치는 간접적인 영향은 예상되지 않는다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약의 임부를 대상으로 한 시험은 없다. 이 약 관련 위험성에 대한 동물 시험자료는 없다. 이 약을 임부에 투여할 경우 태아에 대한 유해성이나 생식능력에 미치는 영향은 알려져 있지 않다. 이 약은 모체에 대한 잠재적 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회하는 경우에만 임신 중에 사용해야 한다.

2) 수유부

이 약이 사람 모유로 이행되는 지와 모유 수유 중인 유아 또는 모유 생성에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 사람 또는 동물을 대상으로 한 수유시험은 수행되지 않았다.

사람 IgG는 모유에 존재하는 것으로 알려져 있다.

이 약 또는 모체의 기저상태가 모유 수유를 받는 유아에 미치는 잠재적인 이상반응과 함께 모유 수유의 발달 및 건강상의 유익성이 모체에 대한 이 약의 임상적 필요성과 함께 고려되어야 한다.

3) 피임

이 약을 투여 받는 가임 여성은 이 약 투여 중 및 투여중단 후 최소 1개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

6. 소아에 대한 투여

이 약의 안전성 및 유효성은 억제인자가 없는 12세 이상의 A형 또는 B형 혈우병 소아 환자에서 출혈의 빈도를 예방하거나 감소시키는 것으로 입증되었다(11.

전문가를 위한 정보 3) 임상시험 참조). 이 연령군에서 이 약의 사용은 억제인자가 없는 혈우병이 있는 소아 19명과 성인 97명을 대상으로 한 일원(one-way), 교차형, 공개라벨, 다기관, 제3상 임상시험으로 뒷받침된다.

억제인자가 없는 12세 미만의 A형 또는 B형 혈우병 소아 환자에서, 출혈 빈도 감소 또는 예방을 위한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험에는 고령의 대상자가 젊은 대상자와 다르게 반응하는지를 판단하기 위한 충분한 수의 65세 이상 대상자가 포함되지 않았다. 다른 보고된 임상경험에서는 고령자와 젊은 환자 간의 반응 차이가 확인되지 않았다.

8. 과량투여시의 처치

의도치 않게 과량투여한 환자는 즉시 의료전문가에게 연락하여 면밀히 모니터링해야 한다.

9. 적용상의 주의

1) 피하투여 전 이 약을 냉장고에서 꺼낸 후, 상자 그대로 직사광선을 피해 15 - 30분 동안 실온에서 따뜻하게 할 수 있다. 뜨거운 물 또는 전자레인지와 같은 열원을 사용하여 데워서는 안 된다. 냉장고에서 이 약을 꺼낸 후에는 7일 이내에 사용하거나 폐기하여야 한다.

2) 이 약은 주 1회로, 하루 중 언제든지 복부 또는 허벅지에 피하 주사한다. 필요한 경우 다른 주사부위에도 투여할 수 있다. 이 약을 엉덩이에 투여하는 것은 간병인 또는 의료전문가만 수행해야 한다. 뼈가 있는 부위, 멍이 들었거나, 붉거나, 압통이 있거나, 딱딱하거나, 흉터나 튼살이 있는 피부 부위에는 이 약을 투여해서는 안 된다. 이 약은 정맥주사해서는 안 된다. 새로 주사할 때마다 주사 부위를 바꾼다.

3) 이 약을 투여하는 동안, 피하투여가 필요한 다른 약물들은 신체의 다른 부위에 주사되어야 한다.

4) 비경구용 약물은 용액과 용기에서 관찰이 가능한 경우 투여 전에 미립자 및 변색 유무를 육안으로 검사해야 한다. 이 약은 투명하고 무색에서 연한 노란색의 용액이다. 용액이 탁하거나 진한 노란색이거나, 얇은 조각 또는 입자가 있는 경우에는 사용하지 않는다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 차광을 위하여, 원래의 상자에 넣은 채로 2-8° C에서 냉장 보관한다.

3) 이 약은 냉장 보관에서 꺼내, 원래 상자에서 1회로 최대 7일간 실온 보관할 수 있다(최대 30° C). 이 약을 다시 냉장 보관해서는 안 된다. 실온 보관 기간이 끝나기 전에 이 약을 사용하거나 폐기해야 한다.

4) 얼리거나(냉동), 흔들어서는 안 된다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 임상 약리학

(1) 작용 기전

마스타시맙은 조직인자 경로 억제제(Tissue factor pathway inhibitor, TFPI)의 Kunitz 도메인 2(K2)에 대한 사람 단일클론 IgG1 항체이다. 조직인자 경로 억제제(TFPI)는 외인성 응고 연쇄작용의 주된 억제제로, Kunitz 도메인 2(K2)를 통해 활성 제10인자(FXa) 활성부위에 결합하여 억제한다.

마스타시맙은 조직인자 경로 억제제(TFPI)의 기능을 중화하여 외인성 응고 경로를 향상시키고 활성 제10인자(FXa)를 증가시켜 트롬빈 생성을 촉진한다. 이를 통해 내인성 응고 경로의 결핍을 우회하여 지혈을 촉진한다.

(2) 약력학

항 조직인자 경로 억제제(TFPI) 기전과 마찬가지로, 혈우병 환자에 이 약 투여는 총 조직인자 경로 억제제(TFPI)(유리 TFPI + 마스타시맙 결합 TFPI)를 증가시키고 프로트롬빈 단편 1+2, 피크 트롬빈 및 D-이합체 같은 트롬빈 생성의 하위경로 생체 표지자를 증가시킨다. 이러한 변화는 투여중단 후 가역적이었다. 이 약 요법은 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT) 및 프로트롬빈 시간(PT)을 포함한 표준응고 측정에서 유의미한 변화를 나타내지 않는다.

(3) 면역원성

BASIS 시험의 12개월 활성치료 단계 동안 항 약물 항체(Anti-Drug Antibody, ADA) 평가가 가능한 이 약 투여 환자 116명 중 23명(19.8%)에

서 ADA가 발생했다. ADA는 ADA 양성 환자의 61%(14/23)에서 일시적이었고 39%(9/23)에서 지속되었으며, 이는 대부분의 환자에서 일시적인 ADA 양상을 나타냈다. 시험종료 시점까지 22/23명(95.7%)의 환자에서 ADA 역가가 감소되었다. 시험기간 동안 마스타시맙을 투여한 환자 중 6/116명(5.2%)에서 중화항체(NAbs)가 발생했다. 중화항체는 모든 환자에서 일시적이었고, 시험종료 시점에 중화항체 양성인 환자는 없었다. 투여기간 동안 ADA가 발생하지 않았던 환자에 비해 마스타시맙을 투여받고 ADA가 발생했던 환자에서 마스타시맙 항정상태 농도가 감소(기하평균 감소범위는 24%- 50%) 했으나, 12개월의 투여기간 동안 중화항체를 포함한 ADA가 마스타시맙의 안전성 또는 유효성에 미치는 임상적으로 유의미한 영향은 확인되지 않았다. 전반적으로, 마스타시맙의 안전성 프로파일은 ADA(NAbs 포함) 양성 환자 및 음성 환자 간에 유사했다.

3상 공개라벨 연장(open-label extension, OLE) 시험에서, 최소 6개월 동안 이 약을 계속 투여받은 ADA 평가대상 환자 44명 중 1명만이 지속적으로 ADA 양성반응을 보였다.

2) 약동학

마스타시맙의 약동학은 건강한 대상자와 A형 및 B형 혈우병 환자를 대상으로 한 비구획 분석과 주 1회 피하주사(30 mg-450 mg) 또는 정맥주사(150 mg 및 440 mg)로 마스타시맙을 투여받은 213명으로 구성된(혈우병 환자 150명과 건강한 대상자 63명) 데이터베이스의 집단 약동학분석을 통해 결정되었다.

마스타시맙은 AUC 및 C_{max}로 측정시 마스타시맙에 대한 전신노출에서 비선형적 약동학을 보였고, 이는 용량비례보다 더 크게 증가했다. 이러한 비선형 약동학은 마스타시맙의 표적 매개 약물 분포(target-mediated drug disposition, TMDD) 및 마스타시맙이 내피 TFPI에 결합할 때 발생하는 농도 의존적 비선형 제거에 의해 발생한다.

마스타시맙의 평균 항정상태 축적비율은 주 1회 150 mg 및 300 mg 피하투여 후 첫 번째 용량 노출에 비해 약 3 - 4배였다. 마스타시맙의 항정상태 농도는 주 1회 투여시 약 60일, 즉 8번째 또는 9번째 피하투여에서 도달할 것으로 예상된다. 마스타시맙 150 mg을 주 1회 피하투여 하는 경우, 성인과 소아에 대한 평균 $C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$ 및 $C_{avg,ss}$의 모집단 추정치가 표 2에 나와 있다.

표 2. 150 mg을 주 1회 피하투여 후 마스타시맙의 항정상태 혈장농도(부하용량, 피하주사로 300 mg 투여)

지표	성인	소아

$C_{min,ss}$(ng/mL)	14,200(90.2%)	28,200(56.4%)
$C_{max,ss}$(ng/mL)	19,700(73.5%)	38,300(52.5%)
$C_{avg,ss}$(ng/mL)	17,700(78.4%)	34,600(53.1%)

* 데이터는 산술 평균(%CV)으로 표시된다.
* $C_{min,ss}$ = 항정상태에서의 최소 혈장농도, $C_{max,ss}$ = 항정상태에서의 최대 혈장농도, $C_{avg,ss}$ = 항정상태에서의 평균농도

(1) 흡수

혈우병 환자에 마스타시맙을 다회 피하투여한 후, T_{max} 중앙값은 23 - 59 시간이었다. 피하투여 후 마스타시맙의 생체이용률은 모집단 약동학 모델링에 의해 약 71%로 추정되었다. 팔, 허벅지, 복부에서 마스타시맙의 생체이용률 관련 차이는 관찰되지 않았다(용법・용량 참조).

(2) 분포

모집단 약동학 분석에 따르면 혈우병 환자의 마스타시맙 항정상태 분포용적은 8.6 L였다. 이는 마스타시맙이 혈관 내 공간에 국한되어 있음을 나타낸다.

(3) 대사

마스타시맙을 이용한 대사 시험은 수행되지 않았다. 사구체 여과 한계치 이상의 분자량을 갖는 다른 치료용 단백질과 유사하게, 마스타시맙은 단백질 분해 이화작용 및 수용체 매개 제거과정을 거칠 것으로 예상된다. 또한, 표적 매개 약물분포(TMDD)를 기반으로 마스타시맙은 마스타시맙/조직인자 경로 억제제(TFPI) 복합체를 형성하여 표적-매개 청소를 통해서도 제거될 것으로 예상된다.

(4) 배설

마스타시맙에 대한 배설시험은 수행되지 않았다. 분자량 기준으로, 마스타시맙은 이화작용 분해를 거칠 것으로 예상되며 신장에서 제거될 것으로 예상되지 않는다. 마스타시맙은 선형 및 비선형 메커니즘을 통해 제거된다. 다회 피하투여 후 집단 약동학 분석에 따르면, 마스타시맙 선형 청소율은 약 0.019 L/hr였다. 마스타시맙의 평균 유효 항정상태 반감기는 성인과 소아 모두에서 약 16 - 18일로 추정되었다.

(5) 특수 모집단

<체중, 연령군, 인종 및 혈우병 유형>

체중은 마스타시맙의 약동학을 설명하는 중요한 공변량이지만, 체중이 35 kg이상인 환자의 경우 체중에 따른 용량변경은 필요하지 않다. 마스타시맙 청소율(CL)은 성인(18세 이상)에 비해 소아(12 - <18세)에서 29% 더 낮았다. 체중을 보정한 후 소아의 청소율(CL(L/hr/kg))은 성인에 비해 약 3% 낮은 것으로 추정되어 체중이 CL 차이의 대부분을 차지한다는 것을 나타낸다. 이러한 약동학적 차이는 두 그룹 간 하위경로 약력학적 표지자인 피크 트롬빈 수치의 임상적으로 유의미한 차이를 나타내지 않았다.

인종과 혈우병 유형이 마스타시맙의 약동학에 미치는 영향은 임상적으로 관련이 있는 것으로 확인되지 않았다.

마스타시맙에 대한 임상시험에는 젊은 환자와 비교하여 노출에 차이가 있는지 여부를 판단할 만큼 충분한 수의 65세 이상 환자가 포함되지 않았다.

<신장애 환자>

단클론항체(mAb)의 크기가 크고 사구체를 통한 비효율적인 여과로 인해 신장 청소율은 mAb 제거에 중요하게 간주되지 않는다. 신장애가 마스타시맙의 PK에 미치는 영향을 평가하기 위한 임상시험은 수행되지 않았다.

집단 약동학 분석에서 A형 및 B형 혈우병 환자는 신기능이 정상이거나(N = 128; eGFR ≥90 mL/min/1.73 m^2) 경증 신장애(N = 22; eGFR 60 - 89 mL/min/1.73 m^2)를 가지고 있었다. 경증 신장애는 마스타시맙의 약동학에 영향을 미치지 않았다. 중등도 또는 중증 신장애 환자에서 마스타시맙 사용에 대해 이용가능한 자료는 없다.

<간장애 환자>

일반적으로 단클론항체(mAb)와 임상적으로 관련이 있는 것으로 간주되지 않기 때문에, 간장애가 마스타시맙의 PK에 미치는 영향을 평가하기 위한 임상시험은 수행되지 않았다.

임상시험에서 A형 및 B형 혈우병 환자는 간기능이 정상이거나(N=135, 총 빌리루빈 및 AST ≤ ULN) 또는 경증 간장애(N=15, 총 빌리루빈 1×에서 ≤1.5× ULN)가 있었다. 경증 간장애는 마스타시맙의 약동학에 영향을 미치지 않았다. 중등도 또는 중증 간장애 환자에서 마스타시맙 사용에 대해 이용가능한 자료는 없다.

3) 임상시험

(1) 제8인자(FVIII) 억제인자가 없는 A형 혈우병 또는 제9인자(FIX) 억제인자가 없는 B형 혈우병 성인 및 소아 환자에 대한 임상시험

BASIS시험(NCT03938792)은 일원(one-way), 교차형, 공개라벨, 다기관 임상시험으로, 이전에 제8인자 또는 제9인자로 필요시(on-demand) 투여(N = 33) 또는 예방요법 투여(N = 83)를 받은 적이 있는, 제8인자 억제인자가 없는 중증 A형 혈우병(FVIII < 1%) 또는 제9인자 억제인자가 없는 중증 B형 혈우병(FIX < 1%) 성인 및 소아(12세 이상, 35 kg 이상) 남성 116명을 대상으로 한 시험이다. 관상동맥 질환, 정맥 또는 동맥 혈전증 또는 허혈성질환으로 이전 또는 현재 치료를 받고 있거나, 병력이 있는 환자는 시험에서 제외되었다.

시험 모집단은 중증 출혈 양상을 보이는 환자로 구성되었다. 주 1회 마스타시맙 예방요법으로 교차되기 전, 필요시(on-demand) 및 예방요법 코호트의 관찰단계에서 치료된 출혈에 대한 평균 연간 출혈률(ABR)은 각각 38.00과 7.85였다. 필요시 코호트의 모든 환자(100%)는 시험 시작 시 하나 이상의 표적 관절이 있었고, 36%가 시험 시작 시 3개 이상의 표적 관절이 있었다. 일상적 예방요법 코호트에서는 환자의 56.6%가 시험 시작 시 1개 이상의 표적 관절이 있었고, 15.7%가 3개 이상의 표적 관절이 있었다.

6개월의 관찰 단계 동안 환자들은 응고인자 대체요법에 기반하여, 필요시(on-demand) 또는 예방요법을 받았으며, 이후 마스타시맙으로 초기 부하용량인 300 mg을 투여 받았고, 이후 12개월 동안 유지용량으로 주 1회 마스타시맙 150 mg을 투여 받았다. 2회 이상의 돌발 출혈을 경험한 체중 50 kg 이상 환자의 경우 6개월 후에 마스타시맙을 주 1회 300 mg으로 증량하는 것이 허용되었다. 마스타시맙을 최소 6개월 이상 투여한 환자 116명 중 14명(12.1%)이 유지용량을 증량했다.

이 시험의 일차 유효성 목표는 활성치료 단계에서의 마스타시맙 예방요법과 관찰단계에서의 응고인자 필요시(on-demand) 투여요법 및 예방요법을 치료된 출혈의 연간 출혈률(ABR)로 측정하여 비교하는 것이었다. 이 시험의 다른 주요 유효성 목표는 자연 출혈, 관절 출혈, 표적 관절 출혈 및 총 출혈의 발생률 및 환자의 건강관련 삶의 질(HRQoL)을 평가하여 마스타시맙 예방요법과 응고인자의 필요시(on-demand) 투여 요법을 비교 평가하는 것을 포함한다. 응고인자의 예방요법 대비 이 약의 예방요법의 비열등성에 대해 일차 및 주요 이차 평가변수의 사전 지정된 평가체계는 응고인자의 필요시(on-demand) 투여 요법 대비 이 약의 예방요법의 우월성이 확립된 후 수행되었다.

<관찰 단계에서 응고인자 필요시(on-demand) 투여 요법을 받은 환자>

이전에 응고인자 필요시(on-demand) 투여 요법을 받은 환자 33명 중 평균 연령은 31.9세(최소 15세, 최대 58세)였다. 환자 중 12 - 18세 미만은 6.1%, 18세 이상은 93.9%였고, 100% 남성이었다. 이 투여군에서 환자의 33.3%는 백인이었고, 66.7%는 아시아인이었으며, 9.1%는 히스패닉 또는 라틴계로 확인되었다. 모든 환자는 억제인자가 없는 환자였다(A형 혈우병 78.8%, B형 혈우병 21.2%).

표 3 은 응고인자 필요시(on-demand) 투여 요법과 비교한 이 약 예방요법의 유효성 결과를 보여준다. 이 약 예방요법은 치료된 출혈, 자연 출혈, 관절 출혈, 총 출혈 및 표적 관절 출혈 발생률에서 응고인자 필요시(on-demand) 투여 요법에 비해 우월한 것으로 나타났다.

표 3. 제8인자 또는 제9인자 억제인자가 없는 12세 이상의 환자에서 응고인자 필요시(on-demand) 투여 요법 대비 이 약 예방요법의 연간 출혈률(ABR) 비교

검사체계 순서의 평가변수	6개월차 관찰단계 동안의 응고인자 필요시 (on-demand) 투여 요법 (N=33)	12개월차 활성 치료 단계(ATP) 동안의 이 약의 예방요법 (Prophylaxis) (N=33)
치료된 출혈(일차)		
ABR, 모델-기반(95% CI)	38.00(31.03, 46.54)	3.18(2.09, 4.85)
비율 vs. OD(95% CI)	0.084(0.059, 0.119)	
p값	<0.0001	
출혈이 없는 대상자, n(%)	1(3.0)	10(30.3)
자연 출혈, 치료됨		
ABR, 모델-기반(95% CI)	30.93(24.12, 39.67)	2.44(1.61, 3.69)
비율 vs. OD(95% CI)	0.079(0.054, 0.114)	
p값	<0.0001	
관절 출혈, 치료됨		
ABR, 모델-기반(95% CI)	32.86(26.15, 41.29)	2.83(1.81, 4.44)
비율 vs. OD(95% CI)	0.086(0.059, 0.125)	
p값	<0.0001	
총 출혈, 치료됨 및 미치료됨		
ABR, 모델-기반(95% CI)	47.76(39.60, 57.60)	7.39(5.08, 10.74)
비율 vs. OD(95% CI)	0.155(0.116, 0.207)	
p값	<0.0001	
표적 관절 출혈, 치료됨		
ABR, 모델-기반(95% CI)	23.18(17.20, 31.24)	1.84(1.06, 3.17)

비율 vs. OD(95% CI) p값	0.079(0.051, 0.124) <0.0001

* 이 약의 우월성은 ABR 비율의 95%CI가 0.5 미만이면 선언된다.
* 비율 = 0.5인 귀무가설에 대한 p값이다.
* ABR의 추정 평균, 비율 및 신뢰구간(CI)은 음이항 회귀모델에서 온 것이다.
* ISTH 기준에 따라 조정된 출혈의 정의.
* 치료된 출혈 = FVIII 또는 FIX로 치료된 출혈
* 총 출혈 = FVIII 또는 FIX로 치료된 출혈과 치료되지 않은 출혈
* ABR=연간 출혈률, CI=신뢰구간, OD(On-Demand)=필요시 투여

<관찰 단계에서 응고인자 예방요법을 받은 환자>

이전에 응고인자 예방요법을 받은 환자 83명 중 평균 연령은 32.6세(최소 13세, 최대 66세)였으며, 12 - 18세 미만은 20.5%, 18세 이상은 79.5%였고, 100% 남성이었다. 이 투여군에서 환자의 54.2%는 백인, 43.4%는 아시아인, 1.2%는 흑인 또는 아프리카계 미국인, 1.2%는 인종정보가 누락되었으며, 10.8%는 히스패닉 또는 라틴계로 확인되었다. 모든 환자는 억제인자가 없는 환자였다(A형 혈우병 78.3%, B형 혈우병 21.7%).

표 4는 응고인자 예방요법과 비교한 이 약 예방요법의 유효성 결과를 보여준다. 치료된 출혈과 자연 출혈, 관절 출혈, 표적 관절 출혈, ARB로 측정한 총 출혈 발생률은 응고인자 예방요법 대비 이 약 예방요법의 비열등성을 입증했다.

표 4. 제8인자 또는 제9인자 억제인자가 없는 12세 이상의 환자에서 응고인자 예방요법 대비 이 약의 예방요법의 연간 출혈률 비교

검사체계 순서의 평가변수	6개월차 관찰단계(OP) 동안의 응고인자 예방요법 (N=83)	12개월차 활성 치료 단계 (ATP) 동안의 이 약의 예방요법 (N=83)
치료된 출혈(일차)		
ABR, 모델-기반(95% CI)	7.85(5.09, 10.61)	5.08(3.40, 6.77)
차이 vs. RP(95% CI)	-2.77(-5.37, -0.16)*	

출혈이 없는 대상자, n(%)	33(39.8)	29(34.9)
자연 출혈, 치료됨		
ABR, 모델-기반(95% CI)	5.86(3.54, 8.19)	3.78(2.25, 5.31)
차이 vs. RP(95% CI)	-2.09(-4.23, 0.06)	
관절 출혈, 치료됨		
ABR, 모델-기반(95% CI)	5.66(3.33, 7.98)	4.13(2.59, 5.67)
차이 vs. RP(95% CI)	-1.53(-3.70, 0.64)	
총 출혈, 치료됨 및 미치료됨		
ABR, 모델-기반(95% CI)	8.84(5.97, 11.72)	5.97(4.13, 7.81)
차이 vs. RP(95% CI)	-2.87(-5.61, -0.12)*	
표적 관절 출혈, 치료됨		
ABR, 모델-기반(95% CI)	3.36(1.59, 5.14)	2.51(1.25, 3.76)
차이 vs. RP(95% CI)	-0.86(-2.41, 0.70)	

*사전 정의된 검사체계로 인해 우월성은 시험되지 않았다.

- 임상시험계획서에 명시된 비열등성 기준(차이에 대한 95%CI 상한)은 치료된 출혈, 자연 출혈, 관절 출혈에 대해 2.5, 표적 관절 출혈의 경우 1.2, 총 출혈의 경우 2.9였다. 비열등성 기준이 충족되면 사전 정의된 검사체계에 따라 우월성을 검사해야 했다.
- ABR의 추정 평균, 차이 및 신뢰구간(CI)은 음이항 회귀모델에서 가져온 것이다.
- ISTH 기준에 따라 조정된 출혈의 정의.
- 치료된 출혈 = FVIII 또는 FIX로 치료된 출혈
- 총 출혈 = FVIII 또는 FIX로 치료한 출혈과 치료하지 않은 출혈
- ABR =연간 출혈률, CI=신뢰 구간, RP(Routine Prophylaxis)=일상적 예방

4) 비임상 독성학

랫드에서 최대 6개월 또는 시노몰구스 원숭이에서 최대 3개월 동안의 반복투

여 독성연구에서(임상 용량인 매주 300 mg 피하주사에서 AUC 노출의 적어도 각각 201배 및 219배), 지혈이 정상인 동물의 비임상자료는 약리학적 안전성 평가변수와 생식독성 평가변수를 포함하여 사람에게 특별한 위해성이 없음을 입증했다.

마스타시맙의 발암성 또는 돌연변이원성을 평가하기 위한 시험은 수행되지 않았다.

수태능 장애

마스타시맙은 수컷 랫드에 최대 1000 mg/kg/dose의 용량으로 반복투여 시, 노출 한계는 임상용량인 매주 300 mg 피하주사 노출의 212배였으며 수태능에 영향을 미치지 않았다. 1000 mg/kg/dose 및 500 mg/kg/dose 용량으로 랫드에 최대 6개월간, 시노몰구스 원숭이에 3개월간 반복투여한 독성연구에서 수컷 또는 암컷 생식기관에 대해 관찰된 영향은 없었으며, 노출 한계는 임상용량인 매주 300 mg 피하주사에서 AUC 노출의 각각 최소 201배 및 219배였다.

○ 저장방법 및 사용기간

◯ 저장방법 : 밀봉용기, 냉장보관(2-8℃), 차광보관
◯ 사용(유효)기간 : 제조일로부터 24개월

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
수입(수입자)	한국화이자제약(주)	대한민국	서울특별시 중구 퇴계로 100, 5층, 6층
전공정위탁제조(제조의뢰자)	Pfizer Inc.	미국	66 Hudson Boulevard East, New York, NY 10001, USA
일부공정위탁제조(제조자)	Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC	미국	1 Burtt Road, Andover, MA 01810, USA
일부공정위탁제조(제조자)	Pfizer Manufacturing Belgium NV	벨기에	Rijksweg 12, Puurs-Sint-Amands, 2870, Belgium

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(위해성 관리계획)** 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (통계)	의료기기 (주사침)
신청일자	2024.09.26.	2024.09.26.	2024.09.26.		2024.09.26.		2024.10.08.
보완요청 일자	(1차) 2025.02.21. (2차) 2025.12.17.	(1차) 2025.02.18. (2차) 2025.12.09.	(1차) 2025.06.25. (2차) 2026.01.26.		2025.02.11.		2024.12.27.
보완접수 일자	(1차) 2025.08.18. (2차) 2025.12.29.	(1차) 2025.08.19. (2차) 2025.12.29.	2025.12.19.		2025.08.19.		2025.08.19.

최종처리 일자	2026.02.04.	2026.01.28.	2026.02.02.		2025.12.16.		2025.09.19.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물의약품의 품목허가·심사 규정(식약처고시) 제6조 [별표1]에 따른 구분 > 별표 1 > 제2부 > Ⅰ. 신약 > 1. 유전자재조합의약품

구분 \ 제출자료	자료번호																																			
	1	2																	3						4						5				6		7	8
		가								나									가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)															
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	x	○	○	○	x	○	x	○	○	○	○
면제사유	4호 다목 및 라목의 경우 ICH S6에 따라 면제																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료(제조 중에 사용되는 물질에 대한 자료 포함)
      4) 기준 및 시험방법
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 항원성시험

2) 면역독성시험

3) 국소독성시험(국소내성시험포함)

4) 의존성

5) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료(기타 WHO 가이드라인 및 공정서 수재내용 등의 자료 등)

8. 기타 해당 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 하임파지프리필드펜주150mg/mL(마스타시맙)는 35kg 이상인 성인 및 소아(12세 이상)에서 억제인자가 없는 중증 A형 혈우병 및 중증 B형 혈우병 환자의 출혈 빈도 감소 또는 예방을 위한 일상적인 예방요법으로 신약 품목허가 신청하였음.
- 마스타시맙은 조직인자 경로 억제제(TFPI, Tissue Factor Pathway Inhibitor)의 Kunitz 도메인 2(K2)에 대한 인간 IgG1 단클론항체로, TFPI 활성을 중화하여 혈액 응고를 촉진함.
- 독성 및 약리에 관한 자료는 신청품목의 허가를 뒷받침하기에 적합함.
  - 랫드 및 원숭이에서의 반복투여 독성시험 결과 NOAEL은 최고용량이었으며 이는 신청 용법·용량에 대한 충분한 안전역을 제공함
  - 마스타시맙의 작용기전, 결합력을 효력시험에서 확인하였으며, FVIII 결핍 마우스(A형 혈우병) 및 FIX 결핍 마우스(B형 혈우병)를 사용한 동물모델에서 마스타시맙의 혈액응고 촉진 효과를 확인하였음.
- 용법·용량인 부하용량 300mg 피하투여 이후 매주 150mg의 피하투여의 용법·용량은 약동학, 약력학 모델링에 기반하여 설정되었으며 핵심 임상시험 결과로 뒷받침됨.
- 핵심 임상시험(B7841005)에서 억제인자가 없는 중증 A형 혈우병(FVIII 활성 <1%) 또는 중등도 내지 중증 B형 혈우병(FIX 활성≤2%)이 있는 만12세~<만75세 청소년 및 성인 128명을 대상으로 실시한 임상시험 결과를 제출하였음.
  - (유효성) 마스타시맙은 일차 유효성 평가변수인 치료된 출혈 사례의 연간 출혈 발생률(annualized bleeding rate, ABR)로 측정 시, 혈액응고인자 대증치료(on-demand)에 비해 우월성을 입증하였으며 혈액응고인자의 일상적인 예방요법(routine prophylactic treatment) 대비 비열등성을 입증하였음.
  - (안전성) 마스타시맙은 12세 이상인 억제인자가 없는 A형 혈우병 또는 B형 혈우병 환자에서 안전하고 내약성이 있었음. 300mg SC QW로 증량시에도 안전성은 일관되었음. 마스타시맙 임상시험에서 혈전색전증 사례는 보고되지 않았음.
- 가교자료로 핵심 임상시험(B7841005)에서 한국인에 대한 자료를 발췌하여 분석하였으며 총 128명 중 13명의 한국인 대상자가 포함되어 평가되었으며 유효성, 안전성 측면에서 한국인에서 용량조절 등 조치가 요구되지 않음.
- 이 약은 신청 적응증에 대하여 기존요법 대비 우월성 및 비열등한 유효성 및 관리가능한 안전성 프로파일을 보이는 점 등을 고려하였을 때 새로운 치료 옵션을 제공한다는 점에서 위험보다 이익이 기대된다고 볼 수 있음.

[약어 및 정의]

ADA	anti-drug antibody	항 약물 항체
AESI	adverse event of special interest	특별 관심대상 이상사례
aPTT	activated partial thromboplastin time	활성화 부분 트롬보플라스틴 시간
FEIBA	Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity	훼이바
FIX	Factor IX	9인자
FVIII	Factor VIII	8인자
FXa	Factor X activated	활성화된 10인자
Haem-A-QoL	Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults (≥17 years)	성인용 혈우병 삶의 질 설

문지

Haemo-QoL Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Children 소아용(12~16세) 혈우병 삶의 질 설문지

HJHS	Hemophilia Joint Health Score	혈우병 관절 건강 점수
HRQoL	health-related quality-of-life	건강 관련 삶의 질
INR	international normalized ratio	국제 표준화된 비율 (혈전 용해 지표)
OD	on-demand	필요시 투여
OP	Observational Phase	관찰 단계
PF 1+2	prothrombin fragment 1+2	프로트롬빈 단편 1+2
TFPI	tissue factor pathway inhibitor	조직 인자 경로 억제제
TGA	thrombin generation assay	트롬빈 생성 분석
TMDD	Target Mediated Drug Disposition	표적 매개 약물 분포
VWF	von Willebrand Factor	폰 빌레브란트 인자
WFH	World Federation of Hemophilia	세계 혈우병 연맹

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 명칭 : 하임파지프리필드펜주150mg/mL(마스타시맙)
- 성분명 : 마스타시맙
- 작용기전 : 마스타시맙은 조직인자 경로 억제제(Tissue factor pathway inhibitor, TFPI)의 Kunitz 도메인 2(K2)에 대한 사람 단일클론 IgG1 항체이다. 조직인자 경로 억제제(TFPI)는 외인성 응고 연쇄작용의 주된 억제제로, Kunitz 도메인 2(K2)을 통해 활성 제10인자(FXa) 활성 부위에 결합하여 억제한다. 마스타시맙은 조직인자 경로 억제제(TFPI)의 기능을 중화하여 외인성 응고 경로를 향상시키고 활성 제10인자(FXa)를 증가시켜 트롬빈 생성을 촉진한다. 이를 통해 내인성 응고 경로의 결함을 우회하며 지혈을 촉진한다.
- 신청 적응증 : 35kg 이상인, 다음의 성인 및 소아(12세 이상) 환자에서의 출혈 빈도 감소 또는 예방을 위한 일상적인 예방요법
  - 혈액응고 제8인자(FVIII)에 대한 억제인자를 보유하지 않은 중증 A형 혈우병(선천성 제8인자 결핍), 또는
  - 혈액응고 제9인자(FIX)에 대한 억제인자를 보유하지 않은 중증 B형 혈우병(선천성 제9인자 결핍)

1.2. 기원 및 개발경위

- 마스타시맙
  - 하임파지프리필드펜주150 mg/mL(마스타시맙)는 12세 이상의 억제인자가 없는 A형 혈우병 및 B형 혈우병 환자를 치료하기 위한 비혈액응고인자 제제이다. 조직인자 경로 억제제(Tissue Factor Pathway Inhibitor, TFPI) 및 활성인자 X(activated Factor X, FXa)를 억제하여 외인성 혈액 응고경로 증가에 작용하는 재조합 단일클론항체 제제로서, A형 혈우병 및 B형 혈우병에 공통적으로 사용될 수 있는 새로운 기전의 혈우병 치료제이다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 혈우병

- A형 혈우병 및 B형 혈우병 각각은 제 VIII 응고인자(FVIII) 또는 제 IX 응고인자(FIX) 결핍으로 인한 출혈성 질환이며, 각 응고인자들은 내인성 경로에서 핵심 요소이다. 혈액 응고는 고도로 조절된 혈장 단백질 연쇄작용에 의해 달성되며, 이를 통해 출혈이 신속하게 중단될 수 있으며, 출혈이 일단 멈추면, 혈전증 방지를 위해 연쇄작용도 멈추게 된다. 이러한 조절은 두 개의 중첩 경로, 즉 외인성 경로(개시) 및 내인성 경로(증폭)를 통해 달성되며, 이것들은 최종 공통 응고 경로에서 만나게 된다. 혈우병 환자는 외인성 경로를 통해 응고를 일부 시작할 능력이 있지만, TFPI(조직 인자 경로 억제인자)에 의해 외인성 경로가 빠르게 종료되기 때문에 출혈 에피소드를 조절하기에는 충분하지 않다. 시험관 내 시험에서 혈우병의 지속적인 출혈은 FVIII 또는 FIX의 부재뿐만 아니라 TFPI의 존재에 의한 것으로 나타났다. TFPI는 다중 Kunitz 도메인 단백질분해효소 억제인자로, 활성화된 응고 제 X인자(FXa)와 활성화된 응고 제 VII인자(FVIIa)를 모두 불활성화시킨다. TFPI 억제를 통한 외인성 응고 경로의 마스타시맙 매개 활성화는 A형 혈우병 또는 B형 혈우병 환자의 출혈을 막고 응고 균형을 회복시키는 안전하고 효과적인 방법이다. 마스타시맙은 외인성 응고 연쇄작용의 주요 억제인자인 TFPI를 표적으로 하는 사람 단일클론 항체이다. 마스타시맙은 TFPI를 억제하며 FVIII 또는 FIX의 외인성 대체가 필요하지 않게 한다.

- 질병의 중증도

A형 혈우병은 정상 범위 미만의 FVIII인자 활성도를 보이는 반면, B형 혈우병 환자는 정상 범위 미만의 FIX 활성도를 가지고 있다. A형 또는 B형 혈우병의 중증도는 혈장 내 순환 FVIII 또는 FIX 활성도에 근거하여 3가지 범주로 정의된다. 이들 각각은 표 1에 제시된 바와 같이 서로 다른 출혈 프로파일을 특징으로 한다.

표 1. A형 및 B형 혈우병에 대한 응고 인자 활성도와 출혈의 관계

Severity	Clotting Factor Level	Bleeding Episodes
Severe	<1% of normal (<1 IU/dL)	Spontaneous bleeding into joints or muscles, predominantly in the absence of identifiable hemostatic challenge
Moderate	1% to 5% of normal (1 to 5 IU/dL)	Occasional spontaneous bleeding; prolonged bleeding with minor trauma or surgery
Mild	5% to <40% of normal (5 to 40 IU/dL)	Rare spontaneous bleeding; severe bleeding with major trauma or surgery
Source: WFH Guidelines[8]		

- 현행 치료법 및 충족되지 않은 의학적 요구

혈우병 치료는 주로 결핍된 FVIII 또는 FIX를 대체하는 방식으로 이루어진다. 대체인자 제품은 일반적으로 표준 반감기(standard half-life, SHL) 또는 연장 반감기(extended half-life, EHL) 재조합 응고인자 제품이지만, 다양한 순도로 구성된 혈장 유래 제품도 여전히 사용 중이다. 대체 응고인자를 사용한 치료는 출혈 에피소드가 발생할 때 필요에 따라 치료하는 일시적 치료이거나 인자 수준을 >1% 범위로 유지하기 위한 정기적인 FVIII 또는 FIX 주입 일정으로 출혈 에피소드를 예방하는 예방 치료가 될 수 있다. 예방 치료가 혈우병성 환자의 주요 이환율인 출혈 에피소드 및 관련 관절 손상을 예방한다는 유의한 증거가 존재한다. 헴리브라(에미시주맙)는 활성화된 응고 제 IXa인자와 제 X인자(누락된 활성화 FVIII의 기능을 대체하기 위해)를 연결한 이중 특이적 항체이다. 헴리브라는 '1. 혈액응고 제VIII인자에 대한 억제인자를 보유한 A형 혈우병(선천성 혈액응고 제VIII인자 결핍)환자에서의 출혈 빈도 감소 또는 예방을 위한 일상적인 예방요법(routine prophylaxis), 2. 혈액응고 제VIII인자에 대한 억제인자를 보유하지 않은 중증 A형 혈우병(선천성 혈액응고 제VIII인자 결핍) 환자에서의 출혈 빈도 감소 또는 예방을 위한 일상적인 예방요법(routine prophylaxis)' 에 대

하여 국내 승인을 받았다.

현재의 표준치료인 예방요법은 혈우병 환자에 대한 임상 결과를 개선시켰지만, A형 및 B형 혈우병 환자와 관련하여 다음과 같은 사항에 대한 현저하게 충족되지 않은 요구가 있다.

- 질병 및 치료 부담
- 억제인자 형성
- 비인자 요법과 관련된 실험실 검사에 대한 실험실 모니터링의 필요성과 해당 검사에 대한 간섭
- 치료와 관련된 혈전 색전증 위험

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 혈전색전증

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획 승인

승인일자	제목
2020-02-19	[B7841005] 응고억제인자를 가지고 있거나 없는 청소년 및 성인 중증(혈액응고인자 활성 <1%) 혈우병 A 참여자 또는 응고억제인자를 가지고 있거나 없는 중등도 중증 내지 중증 혈우병 B 참여자(혈액응고인자 활성 ≤2%)에서 표준치료와 PF 06741086 예방요법을 비교한 공개라벨 시험
2021-09-14	[B7841007] 응고억제인자가 있거나 없는 중증(혈액응고인자 활성 <1%) 혈우병 A 참여자 또는 응고억제인자가 있거나 없는 중등도 중증 내지 중증(혈액응고인자 활성 ≤2%) 혈우병 B 참여자를 대상으로 마스타시맙 예방요법의 장기간 안전성, 내약성 및 유효성을 평가하기 위한 공개 라벨 연장 시험
2022-11-28	[B7841008] 소아(<만 18세), 응고억제인자가 있거나 없는 중증 A형 혈우병 대상자(혈액응고인자 활성 <1%) 또는 응고억제인자가 있거나 없는 중등도 중증 내지 중증 B형 혈우병 대상자(혈액응고인자 활성 ≤2%)에서 12개월 간의 과거 표준치료와 마스타시맙 예방요법 치료를 비교한 공개라벨 시험

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 마스타시맙
- 일반명 : 마스타시맙

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인
■기타(성상, 전하이질성, 순도, 공정유래불순물, 바이오버든)

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- L-히스티딘, L-히스티딘염산염수화물, 백당, 에데트산나트륨수화물, 폴리소르베이트80, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액<해당사항 없음> □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시)
완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(순도, 삼투압, 폴리소르베이트80, 전하이질성)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조제1항제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함.

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기간 : -20±5℃, 48개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-20±5 ℃	원료의약품 보관 용기와 동일 재질의 용기	공정을 대표할 수 있는 배치의 최대 48개월 장기보존시험 결과를 제출하였으며 기준내 적합하였음
가속조건시험	5±3 ℃		공정을 대표할 수 있는 배치의 6개월 가속시험 결과를 제출하였음
가혹시험	-90~ -60℃, 25±2 ℃/60±5% RH, 온도 cycling, 광안정성		공정을 대표할 수 있는 배치의 가혹시험(광안정성 포함) 결과를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기간: 제조일로부터 24개월, 밀봉용기, 냉장보관(2-8℃), 차광보관

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	바이알	공정을 대표할 수 있는 배치의 최대 36개월 장기보존시험 결과를 제출하였으며 기준내 적합하였음
가속시험	25±2℃/60±5% RH		공정을 대표할 수 있는 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	-20±5℃, 40±2℃/75±5% RH, 온도 cycling, 광안정성		공정을 대표할 수 있는 배치의 가혹시험 결과를 제출하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 저장방법 및 사용기간에 적합한 안정성 시험자료를 제출하여 신청사항이 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
단회투여 독성시험	-					
반복투여 독성시험	랫드	정맥, 피하	8일	IV:0, 3, 30, 90 mg/kg/week SC: 0, 3 mg/kg/week	X	NOEL: 3mg/kg/week IV MTD: 90mg/kg/week IV, 3mg/kg/week SC
	원숭이	정맥, 피하	8일	IV: 0, 3, 30, 90 mg/kg/week SC: 0, 3 mg/kg/week	X	MTD: 90mg/kg/week IV, 3mg/kg/week SC
	랫드	정맥, 피하	3개월 (6주 회복기)	IV: 0, 60, 180, 1000 mg/kg/week SC: 0, 180 mg/kg/week	O	NOAEL: 1,000 mg/kg/week IV, 180 mg/kg/week SC
	랫드	정맥	6개월	IV: 0, 60, 180, 1000 mg/kg/week	O	NOAEL: 1,000mg/kg/week IV
	원숭이	정맥, 피하	3개월	IV: 0, 30, 90, 500 mg/kg/week SC: 0, 90 mg/kg/week	O	NOAEL: 500 mg/kg/week IV, 90 mg/kg/week SC
유전독성 시험	-					
생식・발생 독성시험	랫드	정맥	총 11회	0, 60, 180 및 1000mg/kg/week	O	
발암성시험	-					
기타독성시험(국소내성시험)	랫드	피하	1일(1주 회복기)	SC: 0, 300 mg/kg	O	NOAEL: 300 mg/kg SC
기타독성시험(In Vitro Human C1q and FcγR Binding Assays)	-	in vitro	-	Up to 30 μg/mL	X	마스타시맙은 사람 C1q 또는 FcγR 과 결합하지 않았음

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
기타독성시험(In Vitro Human Cytokine Release Assay)	-	in vitro	-	1, 10, 100, 1000 μg/mL	X	마스타시맙은 TNF-α, IL-6 또는 IFN-γ 방출을 유도하지 않았음
기타독성시험 Preliminary Study to Establish the IHC Staining Method	-	in vitro	-	1-25 μg/mL	X	예비시험으로 수행
타독성시험(조직 교차 결합성 시험)	사람, 원숭이, 랫드 조직	in vitro	-	5, 25 μg/mL	O	내피, 태반 탈락막세포, 영양막에서 마스타시맙 염색이 관찰되었음
기타독성시험 3-Day IV Investigative Study of FEIBA in Male Rat	랫드	정맥	3일	IV: 0, 50, 100, 200 (0, 25, 50, 100 BID) U/kg/day	X	내웨이바는 최대 용량까지 내약성이 있었으며, 응고 매개변수의 변화를 나타냈음

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 단회투여 독성시험은 수행하지 않았다. 마스타시맙의 독성 프로파일은 랫드와 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 반복투여 독성시험의 일부로서 단회투여 독성을 평가했다.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

• 랫드 대상 8일 IV 또는 SC 탐색적 연구

마스타시맙을 수컷 랫드에게 0, 3, 30 또는 90 mg/kg/week IV 또는 3 mg/kg/week SC로 2주(제1일 및 제8일) 동안 주 1회 투여했다. NOEL은 3 mg/kg/week IV였다. 각 투여 경로에 대한 최대내성용량은 90 mg/kg/week IV 및 3 mg/kg/week SC였다.

실험물질 관련 사망, 임상 징후, 체중 또는 먹이 섭취량 또는 장기 무게 변화에 대한 효과는 없었다.

실험물질 관련 임상 병리학 변화에는 ≥30 mg/kg/week IV(대조군 평균의 1.57 배-1.91 배) 및 3 mg/kg/week SC (대조군 평균의 1.72 배)에서 제 3일에 D-이합체 농도 증가가 포함되었다. 다른 시험 타임 포인트에서 D-이합체 농도의 변화는 관찰되지 않았으며 부검 시 평가된 조직에서 실험 물질 관련 혈전/색전은 관찰되지 않았다. 제9일 임상 병리학적 변화에는 ≥30 mg/kg/week IV에서 글로불린의 최소증가(대조군 평균의 1.05 배-1.08 배) 및 알부민:글로불린 비율의 감소(대조군 평균의 0.92 배-0.96 배)가 포함되었으며, 이는 실험물질의 존재와 관련이 있을 가능성이 있다.

육안 및 현미경적 소견은 3 mg/kg/week SC 투여군으로 제한되었으며, 여기서 육안으로 실험 물질 관련 주사 부위의 이상 착색이 관찰되었고 현미경적으로 주사 부위에서 혼합 세포 침윤물, 괴사, 출혈 존재와 상관관계가 있었다. 이러한 소견은 최소에서 경증의 중증도를 기반으로 용량 제한적이지 않았다.

제1일 및 제8일 IV 주사를 통해 투여한 마스타시맙 노출은 용량을 증량하면 함께 증가했고 노출값은 유사했습니다. SC 주사 후 생체이용률은 70%였습니다. 제1일 90mg/kg/week IV 에서 투여군 평균 Cmax 및 AUCt 값은 각각 3,480,000ng/mL 및 111,000,000ng•/mL 였다. 제1일 3mg/kg/week SC에서 투여군 평균 Cmax 및 AUCt 값은 각각 27,000ng/mL 및 1,960,000ng•h/mL 였다.

• **랫드 대상 6주 회복 단계 포함 3 개월 IV 또는 SC GLP 준수 시험**

마스타시맙을 수컷 및 암컷 랫드에게 13주 동안 주 1회 0, 60, 180 또는 1,000 mg/kg/week IV 또는 180 mg/kg/week SC 용량으로 투여한 후, 이어서 0 및 1,000 mg/kg/week IV 군의 동물 하위 집단에 대한 6주 회복 단계를 실시했다. 고용량 1,000 mg/kg/week IV는 농도 100 mg/mL와 투여량 10 mL/kg/dose를 기반으로 최대 실행 가능 용량이었다(Diehl et al, 2001). 모든 용량에서 유해 효과 부재를 기반으로, 각 투여 경로에 대한 NOAEL은 1,000 mg/kg/week IV 및 180 g/kg/week SC 였다.

투여 단계 동안 또는 회복 단계 종료 시 실험 물질 관련 사망, 임상 징후 또는 평균 체중, 체중 증가, 먹이 섭취량, 안과 검사, 혈액학 또는 요분석 매개변수, 장기 무게 또는 육안 및 현미경적 관찰에서 변화는 없었다. 응고 매개변수에 대한 유해하지 않은 실험 물품 관련 효과에는 ≥60 mg/kg/week IV (대조군 평균의 0.79 배-0.90 배) 및 180 mg/kg/week SC (대조군 평균의 0.90 배)에서의 섬유소원 감소, 1,000 mg/kg/week IV (대조군 평균의 0.90 배) 및 180 mg/kg/week SC (대조군 평균의 0.93 배)에서의 프로트롬빈 시간 감소(단축), ≥60 mg/kg/week IV (대조군 평균의 1.09 배-1.23 배) 및 180 mg/kg/week SC (대조군 평균의 1.07 배-1.20 배)에서의 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 증가(연장)이 포함되었다.

이러한 변화는 일시적이었고 최소의 중증도였으며 임상 징후 또는 현미경적 소견과 관련이 없었기 때문에 유해하지 않았다. 회복 단계 종료 시 이러한 매개변수에서 실험 물질 관련 변화는 관찰되지 않았다.

1,000 mg/kg/week IV 에서 투여 단계 종료 시 유해하지 않은 실험 물질 관련 임상화학 변화에는 알부민 감소(대조군 평균의 0.90 배), 글로불린 증가(대조군 평균의 최대 1.74 배), 총 단백질 증가(대조군 평균의 최대 1.24 배), 알부민:글로불린 비율 감소(대조군 평균의 최대 0.63 배)가 포함되었고 이는 실험 물질의 높은 농도에 기인했다. 이러한 변화는 임상 징후 또는 현미경적 관찰과 관련이 없었기 때문에 유해하지 않았다. 회복 단계 종료 시 실험 물품 관련 임상화학 변화는 관찰되지 않았다.

ADA 유도 발생률은 0, 60, 180, 1,000 mg/kg/week IV 에서 각각 16.7%(1/6, 이 동물에서 1 개 타임 포인트로 제한되었으며 정량화 가능한 마스타시맙 농도가 측정되지 않음), 37.5% (3/8), 0% (0/8) 및 0% (0/8)였습니다. 0 또는 180 mg/kg/week SC 투여 동물의 ADA 유도 발생률은 각각 0% (0/6) 또는 75.0% (6/8)였다. 마스타시맙에 대한 ADA 유도 발생률은 모든 실험 물질 용량군 전반에서 28.1% (9/32)였다. 혈장 노출(Cmax 및 AUC168 로 평가)은 ADA 음성 동물과 ADA 양성 동물에서 전체적으로 유사했다.

제29일과 제85일에 용량 비례적 방식보다 약간 높은 수준으로 용량을 증량하면 IV 주사를 통해 투여한 마스타시맙 노출이 증가했다. 평균 누적 비율은 60mg/kg/week IV 군과 180mg/kg/week SC 군의 경우 각각 0.88 배 및 0.61 배(AUC168, 제 85 일/제 1 일)였고, 180mg/kg/week IV 군과 1,000mg/kg/week IV 군의 경우 각각 1.4 배 및 1.6 배(AUC168, 제 85 일/제 1 일)였다. 1,000 IV mg/kg/week 투여군에 대해 마스타시맙의 정량화 가능 농도가 회복 단계의 제 134 일(샘플 수집 마지막 날)까지 관찰되었다. 노출에서 분명한 성별 관련 차이는 없었다. 1,000mg/kg/week IV인 NOAEL에서 제85일 마스타시맙 노출은 27,800,000ng/mL(Cmax) 및 1,940,000,000ng•h/mL(AUC168)였다. 180mg/kg/week SC인 NOAEL에서 마스타시맙 노출은 416,000ng/mL(Cmax) 및 45,300,000ng•/mL(AUC168)였다.

• **랫드 대상 6주 회복 단계 포함 6개월 IV GLP 준수 시험**

마스타시맙을 수컷 및 암컷 랫드에게 26 주간 주 1 회 IV 주사로 0, 60, 180 또는 1,000 mg/kg/week 를 투여한 후, 이어서 60 mg/kg/week 동물들의 TK 코호트에서 TK를 규명하기 위한 6 주 회복 단계를 실시했다. 모든 용량에서 유해 효과 부재를 기반으로, NOAEL 은 1,000 mg/kg/week 였다.

모든 용량에서 실험 물질 관련 사망, 임상 징후 또는 평균 체중, 체중 증가, 먹이 섭취량,안과 검사, 혈액학

또는 요분석 매개변수, 장기 무게 또는 육안 관찰의 변화는 없었다.

≥60 mg/kg/week 에서 응고 매개변수에 대한 유해하지 않은 실험 물질 관련 효과에는 1,000 mg/kg/week 에서 용량 의존적 섬유소원 감소(대조군 평균의 0.76 배-0.94 배), 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 증가(연장)(대조군 평균의 1.05 배-1.19 배), 용량 의존적 D-이합체 증가(대조군 평균의 1.37 배-5.33 배), 프로트롬빈 시간 증가(대조군 평균의 1.04 배-1.12 배)가 포함되었다. 이러한 변화는 마스타시맙 약리학과 관련이 있는 것으로 간주되었으며, 일반적으로 작은 크기, 임상 징후의 부재, 폐 및/또는 주사 부위에서 이차 조직 손상 없이 혈전/색전의 유해하지 않은 오직 최소한의 현미경적 증거와의 연관성을 기반으로 유해하지 않았다.

임상화학 매개변수에 대한 유해하지 않은 실험 물질 관련 효과에는 ≥60 mg/kg/week 에서 글로불린(대조군 평균의 1.06배-1.68배) 및 ≥180 mg/kg/week에서 총 단백질(대조군 평균의 1.05배-1.27배)의 용량 의존적 경증 내지 중등도 증가가 포함되었습니다. 1,000 mg/kg/week에서 알부민의 미세 감소(대조군 평균의 0.89배-0.96배)가 관찰되었고, ≥60 mg/kg/week에서 알부민:글로불린 비율 감소(대조군 평균의 0.54배-0.90배)가 관찰되었습니다. 이러한 변화는 실험 물질의 높은 농도에 기인한 것이었으며 실험 물품 관련 임상 징후 또는 유해 현미경적 소견과 관련이 없었기 때문에 유해하지 않았다.

유해하지 않은 실험 물질 관련 현미경적 소견이 폐(최소 수준의 급성 및 조직성 혈전/색전, 굴절반사 물질에 의한 최소한의 침윤물, 최소 수준의 호염기성 또는 비호염기성 이물질) 및/또는 꼬리 정맥 주사 부위(최소 수준의 급성 및 조직성 혈전/색전)에서 대조 동물을 포함한 모든 용량의 일부 동물에서 관찰되었다. 굴절반사 물질 및 이물질의 근원 및 조성은 알려져 있지 않다. 혈전/색전은 작은 규모의 응고 매개변수 변화와 관련이 있었으며 마스타시맙 약리학과 관련이 있는 것으로 간주되었다. 혈전/색전 근처 또는 내부에 굴절반사 물질 또는 호염기성 이물질 포함 세포 침윤물의 존재는 일부 경우에 이러한 물질이 혈전/색전 형성에 중요한 역할을 한다는 것을 시사한다. 최소 중증도와 유해 이차 효과의 부재를 기반으로 관찰된 현미경적 소견은 전혀 유해하지 않았다.

2 마리의 대조 동물을 포함한 모든 용량에서 균일한 크기의 어두운 점이 산재된 굴절성 물질이 포함된 유해하지 않은 최소 수준의 침윤물이 폐에서 관찰되었으나 마스타시맙 용량이 증가할수록 그 발생률도 증가했다. 대조물질에 이 소견이 존재한다는 것은 마스타시맙 이외의 요인이 발달에 중요한 역할을 한다는 것을 나타내지만, 용량이 증가하면 발생률이 증가한다는 것은 마스타시맙 투여와 연관성이 있음을 나타낸다. 동물 당 검사한 폐 부분에서는 적은 이물질의 병소(일반적으로 1개 또는 때때로 2개)가 관찰되었지만, 유해하지 않은 최소 수준의 호염기성 또는 비호염기성 이물질이 1마리의 대조 동물을 포함한 모든 용량의 폐에서도 관찰되었다. 굴절반사 물질 및 이물질의 근원 및 조성은 알려져 있지 않지만, 소견의 최소 특성 및 유해 이차 효과의 부족으로 인하여, 이들의 존재는 유해하지 않았다. 굴절반사 물질 및/또는 호염기성 또는 비호염기성 이물질 포함 침윤물에 대한 유사한 현미경적 소견은 다른 어떤 시험에서도 관찰되지 않았다.

투여 단계 동안 모든 용량에서 또는 회복 단계 동안 60 mg/kg/week 군에서 ADA는 검출되지 않았으며 이때 순환 마스타시맙 농도는 대다수 동물의 정량 한계 미만이었다.

투여된 마스타시맙 노출은 제1, 120, 176일에 대략 용량 비례적 방식으로 용량을 증량하면 함께 증가했다. 노출에서 일관된 성별 관련 차이는 없었다. 평균 누적 비율(AUC168, 제 120, 176 또는 183 일/제1일)은 60, 180, 1,000mg/kg/week 투여군에서 각각 제120일에 0.98, 1.5, 1.5였고, 제176일에 1.1, 1.6, 1.6이었다. 평균 누적 비율은 60mg/kg/week 투여군에서 제183일에 1.0이었다. 마스타시맙 농도는 회복 단계 종료 시(제225일) 60mg/kg/week 투여군의 동물 8 마리 중 6마리에서 정량 한계(58ng/mL) 미만이었다.

1,000mg/kg/week 인 NOAEL에서 제176일 마스타시맙 노출은 29,800,000ng/mL(Cmax)
및 1,840,000,000ng•h/mL(AUC168)였다.

• **원숭이 대상 8일 IV 또는 SC 탐색적 연구**

마스타시맙을 수컷 및 암컷 cynomolgus 원숭이에게 0, 3, 30 또는 90 mg/kg/week IV 또는 3 mg/kg/week SC로 2주(제1일 및 제8일) 동안 주 1회 투여했다. 각 투여 경로에 대한 최대내성용량은 90 mg/kg/week IV 및 3 mg/kg/week SC 였다.

실험 물질 관련 임상 징후 또는 체중, 먹이 섭취량, 혈액학이나 임상화학 매개변수, 또는 육안이나 현미경적 소견에 대한 효과는 없었다.

실험 물품 관련 D-이량체 비율의 증가는 빠르게는 제2일에 관찰되었으며 제9일까지 지속되었다(베이스라인[수컷]의 1.16 배-6.47 배; 베이스라인[암컷]의 1.29 배-9.71 배). 이러한 증가는 수컷과 비교했을 때 암컷에서 더 빈번하게 관찰되었으며 용량 의존적이지 않았다. TFPI 억제는 응고를 촉진할 것으로 예상되며 D-이량체는 섬유소 용해의 부산물이므로 D-이량체 비율의 증가는 마스타시맙 약리학과 관련이 있을 수 있다. 그러나 제9일 부검 시 평가된 조직에서 실험 물질 관련 혈전/색전은 관찰되지 않았다.

제1일 및 제8일 IV 주사를 통해 투여한 마스타시맙 노출은 용량을 증량하면 함께 증가했고 노출값은 유사했다. SC 주사 후 생체이용률은 측정되지 않았다. 제1일 90mg/kg/week IV에서 투여군 평균 Cmax 및 AUCt 값은 각각 2,680,000ng/mL 및 138,000,000ng·mL였다. 제1일 3mg/kg/dose SC에서 투여군 평균 Cmax 및 AUCt 값은 각각 7,140ng/mL 및 432,000ng·h/mL였다.

• **원숭이 대상 6 주 회복 단계 포함 3 개월 IV 또는 SC 주사 GLP 준수 시험**

마스타시맙을 수컷 및 암컷 cynomolgus 원숭이에게 13 주 동안 주 1 회 0, 30, 90 또는 500 mg/kg/week IV 주사 또는 0 또는 90 mg/kg/week SC 주사 용량으로 투여한 후, 이어서 0 및 500 mg/kg/week IV 군의 동물 하위 집단에 대한 6 주 회복 단계를 실시했다(시험 20062114; 요약표 2.6.7.7C). 고용량인 500 mg/kg/dose 는 최대 농도 100 mg/mL 와 모범 사례 투여량인 5 mL/kg/dose 를 기반으로 최대 실행 가능 용량이었다(Diehl et al, 2001).

본 시험에서 실험 물질 관련 효과에는 ≥30mg/kg/week IV 및 90mg/kg/week SC에서 유해하지 않은 응고 변화가 포함되었다. 모든 용량에서 유해 효과 부재를 기반으로, NOAEL 은 500 mg/kg/week IV 및 90 mg/kg/week SC였다.

실험 물질 관련 사망, 임상 징후, 체중 또는 먹이 섭취량, 신경학적 매개변수의 변화, 호흡수, 안과검사, 심전도, 혈류역학, 소변 또는 혈액학 매개변수, 장기 무게 또는 육안적 또는 현미경적 소견에 대한 효과는 없었다. 응고 매개변수에 대한 유해하지 않은 실험 물질 관련 효과는 투여 단계 중 모든 용량에서 관찰되었고, 여기에는 실험 물질의 약리학과 관련된 섬유소원 감소(베이스라인의 0.56 배-0.81 배), 프로트롬빈 시간 연장(베이스라인의 1.10배-1.30배), D-이합체 증가(베이스라인의 1.20배-4.42배)가 포함되었습니다. 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 연장(베이스라인의 1.10 배-1.16 배)은 500 mg/kg/week IV 에서만 관찰되었다. 응고 매개변수의 이러한 변화는 회복 단계 종료 시에서도 계속 관찰되었으며 노출값은 투여 단계 동안의 노출값과 유사했다. 이러한 변화는 일반적으로 작은 규모, 임상 징후의 부재, 관련 현미경적 소견 부족을 기반으로 유해하지 않았다.

임상화학 매개변수에 대한 유해하지 않은 실험 물질 관련 효과는 투여 단계 중 모든 용량에서 총 단백질 증가(베이스라인의 1.06 배-1.22 배)와 연관된 글로불린 증가(베이스라인의 1.08 배-1.57 배) 및 알부민:글로불린 비율 감소(베이스라인의 0.55 배-0.94 배)로 제한되었다. 이러한 변화는 회복 단계 종료 시 더 이상 관찰되지

않았고 실험 물품 관련 임상 징후 또는 유해 현미경적 소견과 관련이 없었기 때문에 유해하지 않았으며 실험 물품 존재로 인한 것일 가능성이 있었다.
투여 또는 회복 단계 중 어떤 실험 물품 용량에서도 ADA 는 관찰되지 않았지만, 순환 실험 물질이 이들의 검출을 간섭했을 수도 있다. 실험 물품의 정량화 가능한 농도가 회복 단계 종료 시 마지막 타임 포인트까지 존재했다.
IV 주사를 통해 투여된 마스타시맙에 대한 노출은 일반적으로 용량 증가에 따라 함께 증가했다. 평균 누적 비율은 용량군 전반에서 <2.6 배(AUC168, 제 29 일/제 1 일) 및 <1.2(AUC168, 제 85 일/제 29 일)였다. 500 IV mg/kg/week 투여군에 대해 마스타시맙의 정량화 가능 농도가 회복 단계의 제133일(샘플 수집 마지막 날)까지 관찰되었다. 노출에서 일관된 성별 관련 차이는 없었다.
500mg/kg/week IV인 NOAEL에서 제85일 마스타시맙 노출은 18,400,000ng/mL(Cmax) 및 2,000,000,000ng·h/mL(AUC168)였다. 90mg/kg/week SC인 NOAEL에서 제85일 마스타시맙 노출은 2,480,000ng/mL(Cmax) 및 364,000,000ng·h/mL(AUC168)였다.

4.2.3. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- ICH S6에 따라 유전독성 시험은 수행되지 않았다.

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

- 마스타시맙의 생식독성 및 발달독성 가능성에 대한 평가는 랫드의 수컷 생식 능력 및 초기 배자 발달 시험으로 제한되었다. 여성의 낮은 질병 유병률과 수컷 랫드를 대상으로 한 생식 능력 시험에서 X-결합 질환인 혈우병 수컷 모집단에서 생식 능력 장애 가능성을 평가할 것이라는 점을 기반으로 마스타시맙에 대한 암컷 생식 능력 및 배태자 발달 독성 시험이 필요하지 않은 것으로 판단하였다. 마스타시맙에 대한 별도의 청소년기 독성시험은 수행되지 않았다. cynomolgus 원숭이를 대상으로 한 3개월 반복투여 독성 시험에서 동물의 나이 범위는 3.7-7.2 세였으며, 이는 일반적으로 청소년에서 젊은 성인의 연령과 일치한다. 비임상 독성 시험에서 마스타시맙 관련 소견은 응고 연쇄작용 조절과 관련이 있었다. 응고는 출생 시 완전한 기능을 하고 생후 6개월까지 완전히 성숙하기 때문에(Andrew et al, 1987; Andrew et al, 1992; Miller et al, 1997), 마스타시맙을 사용하는 청소년기 독성시험은 청소년기 환자의 독성 위험성에 대한 추가 정보를 제공하지 않을 것으로 사료되었다.

- **생식 능력 및 초기 배자 발달 시험**

마스타시맙을 수컷 Wistar Han 랫드에게 교미 전, 전체 교미 기간 동안 그리고 안락사까지 계속(총 11회 투여) 최소 4주 동안 주 1회 IV 주사로 0, 60, 180 또는 1,000 mg/kg/week 용량을 투여했다.
실험 물질 관련 임상 관찰 또는 체중, 체중 증가, 먹이 섭취량, 수컷 생식 능력, 정자발생 평가변수, 배자 생존율, 장기 무게 변화 또는 육안 소견에 대한 효과의 부재를 기반으로 수컷 전신 및 생식독성 및 초기 배자 독성에 대한 NOAEL은 1,000 mg/kg/week 였다.
1,000mg/kg/week인 NOAEL에서 마스타시맙 평균 혈장 노출(단회 타임 포인트에서 약물투여 후 5분 시점에 측정)은 제70일에 50,800,000ng/mL 였다.

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- ICH S6에 따라 발암성 시험은 시행하지 않았다.

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- **국소 내약성 시험**

SC 투여 후 마스타시맙의 급성 및/또는 지연 국소 효과를 측정하기 위해 Wistar Han 랫드를 대상으로 한 단회 투여 SC 투여 시험을 수행했다. 300 mg/kg 의 마스타시맙을 랫드에게 투여했고 급성 및 지연 효과를 각각 1일 및 1주 후에 평가했다. 300 mg/kg의 용량은 임상 농도 150 mg/mL와 일치하도록 선택했고 모든 비임상 시험에서 투여된 최고 SC 용량이다. NOAEL은 실험 물질 관련 유해 효과 부재를 기반으로 300 mg/kg 이었다. 제2일 주사 부위에서 최소 부종 및/또는 출혈과 관련된 최소 수준 내지 경증의 혼합 세포 침윤의 유해하지 않은 실험 물품 관련 발생률 및/또는 중증도 증가(대조군 대비)가 관찰되었으나, 1주일 후에는 관찰되지 않아 완전 회복을 시사했다. 또한 1주 관찰 단계 동안 유해하지 않은 실험 물질 관련 평균 먹이 섭취량의 미세한 감소(대조군의 0.90 배-0.92 배)가 관찰되었다. 현미경적 소견과 먹이 섭취량에 대한 효과는 관련 임상 징후의 중증도 및 부재를 기반으로 유해하지 않았다.

- **반복투여 독성시험에서 국소내약성 평가**
  - 3개월 랫드 반복투여 독성시험 또는 8일 또는 3개월 원숭이 반복 투여 독성 시험의 IV 또는 SC 주사 부위에서 마스타시맙 관련 육안 또는 현미경적 소견은 관찰되지 않았다.
  - 6개월 랫드 반복 투여 독성 시험의 모든 용량에서 꼬리 정맥 IV 주사 부위의 최소 수준의 급성 및 조직성 혈전/색전증에 대한 유해하지 않은 실험 물품 관련 현미경적 소견이 관찰되었다. 또한 8일 랫드 탐색적 독성 연구에서 3 mg/kg/week (SC)로 육안적으로 주사 부위의 실험 물품 관련 이상 착색이 관찰되었고 현미경적으로 주사 부위에서 혼합 세포 침윤물, 괴사, 출혈의 존재와 상관관계가 있었다.

- **면역독성**
  - CDC 및 ADCC 활성을 유도할 가능성을 측정하기 위해 각각 C1q 및 FcγR(CD16, CD32, CD64) 결합 분석에서 마스타시맙을 시험관 내에서 평가했다. 마스타시맙과 C1q 또는 FcγR 결합이 관찰되지 않았으며 이는 CDC 또는 ADCC 활성을 유도할 가능성이 낮음을 시사한다.
  - 8명의 건강한 사람 공여자에게서 채취한 전혈을 24 시간 동안 마스타시맙과 함께 배양했고 염증유발성 사이토카인 방출을 혈장에서 측정했다. 마스타시맙은 시험관 내 용해상(전혈) 사람 사이토카인 방출 분석에서 TNF-α, IL-6 또는 IFN-γ를 유도하지 않았다.

- **조직 교차-반응성**

사람, Wistar Han 랫드, cynomolgus 원숭이 조직 샘플을 사용하여 마스타시맙의 조직 교차 반응성 시험을 수행했다. 사람 태반 탈락막세포의 막 과립에서 마스타시맙 염색이 관찰되었습니다. 또한 마스타시맙의 세포질 염색이 사람, 원숭이, 랫드의 내피, 사람과 원숭이의 태반 영양막, 탈락막세포, 상피, 사람의 편도 망상세포, 원숭이 난소 내 중피, 섬세포, 세포 외 물질, 랫드의 해면영양막에서 관찰되었다. TFPI 는 주로 혈관 내피에서 합성되고 발현은 섬유모세포(Bajaj et al 1999; Bajaj et al, 2000), 단핵세포(Rujeri et al, 1999; Wright et al, 2007; Ott et al, 2001), 태반(Edstrom et al, 2000)과 같은 방추세포 유형을 포함한 몇몇 다른 세포 유형에서도 설명되었기 때문에 TCR 소견이 예상되었다. TFPI 발현은 중피세포, 상피세포 또는 섬세포에서 보고되지 않았지만, ICH S6(R1) 및 기타 참고문헌(Hall et al, 2008; Leach et al, 2010)에 따르면, 세포질 부위에 결합하는 단클론 항체는 일반적으로 독성학적 유의성이 거의 없거나 전혀 없는 것으로 간주된다.

- **FEIBA에 대한 3일 IV 연구 시험**

생체 내 랫드 약리학 시험에 대한 FEIBA 의 용량을 확인하기 위해, FEIBA 를 수컷 랫드에게 3 일 동안 1일 2

회 50(25 BID), 100 (50 BID) 또는 200 (100 BID) U/kg/day로 IV 주사를 통해 투여했다. 꼬리 주사 부위에 대한 용량 제한 효과로 인해 일부 동물에서는 모든 날에 투여하는 것이 불가능했지만, FEIBA 는 최대 용량까지 전신 내약성이 있었다.

모든 용량에서 혈액학 및 응고 매개변수의 실험 물품 관련 변화에는 프로트롬빈 시간 및 혈소판 수 감소, 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간, 섬유소원, 단핵구 수, 중성구 수 증가가 포함되었다. 실험 물질 관련 임상 징후에는 모든 용량에서 용량 의존적인 꼬리 변색 및/또는 부종이 포함되었고, 이는 ≥100 (50 BID) U/kg/day 투여 시 주사 부위에서 육안(이상 색 및/또는 크기) 및 현미경적(극세포증, 울혈, 부종, 출혈, 혼합 세포 침윤, 근육 조직의 염증/퇴화/괴사 및/또는 표피 내/하 공포/고름 물집/열) 변화와 상관관계가 있었다. 또한 ≥100 (50 BID) U/kg/day 투여 시 폐 및 꼬리 주사 부위에서 혈전/색전증의 발생률 및/또는 중증도 증가에 대한 실험 물품 관련 현미경적 변화가 관찰되었다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 독성시험에서 NOAEL은 최고 투여 용량이었으며 사람 투여 용량에 대한 충분한 안전역을 확인하였음.
  - 랫드를 대상으로 한 6개월 반복 투여 독성 시험에서 NOAEL은 시험된 최고 용량인 1,000 mg/kg/week IV였으며, 노출역은 466배(Cmax) 및 201배(AUC168)였음.
  - 원숭이를 대상으로 한 3개월 반복 투여 독성 시험에서 NOAEL은 각 투여 경로에 대해 시험된 최고 용량인 500mg/kg/week IV (288배 [Cmax] 및 219배 [AUC168]) 및 90 mg/kg/week SC (39배[Cmax] 및 40배 [AUC168])였음.
  - 마스타시맙 반복 투여 독성 시험에서 확인된 주요 소견은 다음과 같았으며 대부분 응고 작용기전과 관련되었음. D-이량체, 프로트롬빈 시간, 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간, 섬유소원 변화 및 랫드에서만 현미경적 혈전/색전 변화를 포함하는 응고 연쇄작용에 대한 유해하지 않은 효과 그리고 랫드의 SC 주사 부위의 유해하지 않은 현미경적 소견.
- 질환의 특성을 고려하여 수컷 랫드를 대상으로 생식 능력 및 초기 배자 발달 시험을 수행하였으며 NOAEL은 최고용량으로 특이사항 없었음.

5. 약리작용에 관한 자료

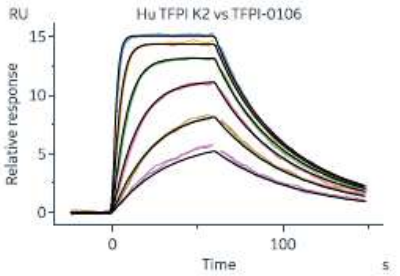
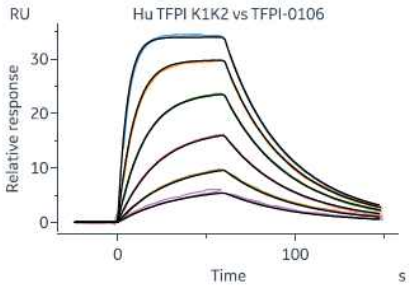
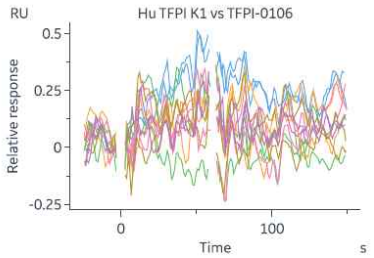
5.1. 약리작용시험 개요

- 해당사항 없음

5.2. 효력시험

1) 시험관 내(in Vitro)

구분	시험결과
SPR을 통한 다수 종의 TFPI 에 대한 마스타시맙 결합의 특성	SPR을 사용하여 재조합 사람 TFPI K1K2 단백질 및 비임상 시험에서 사용된 종(마우스, 랫드, 토끼 및 cynomolgus 원숭이)의 TFPI K1K2 에 대한 마스타시맙의 결합 친화도 및 결합 동역학을 규명했다. 사람 TFPI K1K2 에 대한 결합 친화도(binding affinity, KD)는 3.7 nM 이었다. 모든 종에서 TFPI 에 대한 마스타시맙의 KD는 낮은 나노몰 또는 나노몰 미만 범위 내에 있었다(마우스 0.575 nM, 랫드 1.57 nM, 토끼 4.25 nM) 및 cynomolgus 원숭이 1.22

	nM). 이 분석에서 마스타시맙은 광범위한 종 교차 반응성을 보였다.
SPR을 통한 hTFPI의 K1, K2, K1K2 도메인에 대한 마스타시맙 결합의 시험관 내 특성	사람 TFPI K1, K2 및 K1K2 에 대한 마스타시맙의 결합 동역학 및 친화도를 SPR을 통해 측정했다. 이 시험에서 사람 TFPI K2 및 TFPI K1K2 에 대한 마스타시맙의 결합 친화도는 KD가 각각 2.63 nM 및 7.91 nM 로 매우 유사했다. 사람 TFPI K1K2 에 대한 마스타시맙의 결합 친화도는 시험 072904와 매우 유사했다. **11.2. Representative Biacore Sensorgram Data TFPI K2 Domain**  **11.3. Representative Biacore Sensorgram Data for PF-06741086 TFPI K1K2 Domains**  검사 농도 범위 1.6 nM-50 nM 에서 사람 TFPI K1에 대한 마스타시맙(0.5 μg/mL)의 결합은 관찰되지 않았다. **11.1. Representative Biacore Sensorgram Data for PF-06741086 Binding to Human TFPI K1 Domain** 
생화학 분석 시험에서 마스타시맙의 특성	마스타시맙의 TFPI 중화를 TF/FVIIa 의 FXa 생성에 대한 TFPI 억제 기반의 2 가지 효소 발색 기반 분석인 직접 FXa 활성 검사와 FVIIa/TF/FX 검사를 사용하여 측정했다. 첫 번째 분석에서 재조합 인간 TFPI K1K2의 존재 하에 PF-06741086이 FXa 촉매 활성을 조절하는 능력을 측정했다. 이 분석에서 반응에 TFPI를 첨가하면 FXa의 촉매 활성이 억제되며, 이는 발색 기질을 사용하여 측정했다. FXa 활성의 증가는 TFPI 활성 억제를 나타냈다. TFPI 억제를 역전시키는 PF-06741086의 능력은 PF-06741086(0~80000ng/mL)을 고정 농도의 인간 재조합 TFPI K1K2(10nM) 및 FXa(2nM)와 함께 30분 동안 배양하여 TFPI 항체와 복합체를 형성하도록 하여 평가했다. 배양 후, FXa 활성은 발색성 FXa 기질을 사용하여 평가했다. PF-06741086을 첨가하면 이 검정에서 FXa 활성이 용량 의존적으로 증가했으며, 추정 EC50은 1312ng/mL 또는 8.75nM이었다. FXa가 있는 TFPI는 TF/FVIIa를 억제하여 FXa의 추가 생성을 방지한다. FXa가 있는 TFPI는 TF/FVIIa를 저해하여 FXa의 추가 생성을 방지한다. 두 번째 분석에서는 PF-06741086이 FVIIa/TF/FX 분석에서 TFPI K1K2 저해 활성을 중화하는 능력을 평가했다. 이 분석은 FXa와 FVIIa/TF/FXa 모두의 TFPI 저해 중화의 결합 효과를 측정했으며, 본질적으로 FXa가 TF/FVIIa 복합체에 의해 FX에서 생성되고 생성된 FXa의 활성이 발색 기질을 사용하여 측정되는 2단계 분석이다. PF-06741086은 TFPI K1K2의 FVIIa/TF 매개 FX 활성화 저해를 용량 의존적으로 중화했다. 추정 EC50은 1985ng/mL 또는 13.23nM이었다. 이러한 관찰은 외인성 응고 경로의 기능적 성분을 억제하는 TFPI 작용 기전과 일치하였다.
정상 사람 전혈	TEG®를 사용하여 건강한 비혈우병 공여자의 전혈 내 TFPI 를 중화시키고

시험에서 마스타시맙의 특성	응고 형성을 가속화하는 마스타시맙의 능력을 검사했다. 의도된 치료 모집단은 혈우병 환자이지만, TF 의존적 혈액응고 경로 및 TFPI 조절은 혈우병 및 비혈우병 혈액 또는 혈장에서 동일하다. 전혈 분석의 활성 측정을 통해 혈장 기반 분석에서 수집되지 않는 TFPI pool 인 혈소판 TFPI 가 존재하는 상태에서의 분석을 수행할 수 있다. 3명의 개별 공여자의 정상 비혈우병 전혈에 대한 마스타시맙(16 ng/mL-32,000 ng/mL) 치료는 대조 IgG1 투여 혈액에 비해 응고 시간(R)및 응고 형성 시간(K)의 용량 의존적 감소를 보였다. 마스타시맙 투여 시 응고 강도 측정인 최대 진폭의 변화는 관찰되지 않았으며 이는 TFPI 억제제를 투여한 전혈과 일치했다(Waters et al, 2011). 이러한 결과는 정상 응고 조건에서 마스타시맙이 지혈 촉진 효과를 갖는 것과 일치한다.
비혈우병 혈장 시험에서 마스타시맙의 특성	TGA, aPTT, dPT(표준 시약 희석을 사용한 수정된 PT 분석) 분석을 사용하여 응고 인자의 전체 보체를 포함하는 사람 비혈우병 혈장에서 마스타시맙의 억제 활성을 평가하기 위해 시험관 내 용량-반응 시험을 수행했다. dPT 분석은 외인성 응고 경로 활성화 후 혈장의 응고 시간을 측정한다. dPT 분석은 TFPI 기능과 강력한 상관관계를 갖는 것으로 나타났다(Welsch et al, 1991; Dahm et al, 2005). - 마스타시맙이 혈장 TFPI와 결합하도록 배양 후, dPT 응고 시간에 대한 효과를 측정했다. 마스타시맙 농도를 증가시키면 dPT 응고 시간이 용량 의존적으로 단축되었으며, 마스타시맙에 대한 사람 비혈우병 혈장의 추정 EC50 는 406 ng/mL 였다. 대조 IgG1 또는 운반체 추가는 dPT 응고 시간에 어떤 효과도 나타내지 않았다. - 마스타시맙 활성은 aPTT 분석에서도 평가되어 내인성 경로를 통한 응고 시작을 측정했다. 건강한 정상 자원자의 사람 비혈우병 혈장에 투여한 마스타시맙은 aPTT 응고 시간에 유의성 있는 어떤 효과도 나타내지 않았다. 이러한 관찰은 내인성 응고 경로가 아니라 외인성 경로의 성분을 억제하는 TFPI 기전과 일치하였다. - 여러 종의 동물이 마스타시맙의 비임상 평가에 사용되었습니다. 마스타시맙의 활성은 dPT 분석을 사용하여 토끼 또는 cynomolgus 원숭이의 구연산염 처리된 비혈우병 혈장에서 검사했다. 사람 혈장과 유사하게 마스타시맙 첨가는 비혈우병 토끼 및 원숭이 혈장 모두에서 dPT 응고 시간을 용량 의존적으로 단축시켰다. 토끼 및 원숭이 혈장에서 마스타시맙에 대해 계산된 dPT 단축에 대한 추정 EC50 값은 각각 629 ng/mL 및 273 ng/mL 였다. - TGA 분석은 지연 시간(시작 단계), 활성화 단계, 비활성화 단계를 포함하여 트롬빈 생성의 여러 단계를 측정한다(Hemker et al, 2003). 마스타시맙의 TFPI 억제 활성과 일관되게, 비혈우병 사람 혈소판 결핍 혈장에 마스타시맙을 추가하면 IgG1 대조 치료 사람 혈장에 비해 트롬빈 생성이 용량 의존적으로 증가했다. 피크 트롬빈은 비혈우병 혈장(항체 없음)에서 112.4 nM 으로부터 16,000 ng/mL(16 μg/mL)의 마스타시맙을 투여한 혈장에서 217.7 nM 으로 증가했습니다. 지연 시간(시작 단계)의 감소 및 속도 지수의 증가도 마스타시맙 투여량 증가로 치료한 혈장에서 관찰되었다.
Dose-Response aPTT Citrated Platelet Poor Hemophilic Pooled Plasma Hemophilia A, Hemophilia B and Hemophilia A (BU = 176) - Dose-Response TGA Citrated	PF-06741086의 지혈 효과는 지혈 분석법 TGA, dPT 및 aPTT를 사용하여 여러 혈우병 혈장에서 입증되었습니다. PF-06741086은 혈우병 A 혈장, 억제제가 있는 혈우병 A 혈장, 혈우병 B 혈장을 포함한 여러 혈우병 혈장에서 용량 의존적으로 트롬빈 생성을 증가시켰습니다. PF-06741086은 또한 rFVIIa를 투여한 중증 혈우병 A 혈장의 트롬빈 생성 반응을 개선했습니다. 마찬가지로, PF-06741086의 지혈 촉진 효과는 응고의 외인성 경로를 평가하는 dPT 분석에서 분석된 여러 혈우병 혈장에서 관찰되었습니다. aPTT 분석에서 PF-06741086의 최소 효과가 관찰되었으며, 이는 혈장에서 외인성 경로 TFPI 활동을 중화하는 PF-06741086의 효과와 일치합니다. 1. TGA에 의한 혈우병 혈장에서 PF-06741086의 평가

Platelet Poor Human Hemophilic Pooled Plasma Hemophilia A, Hemophilia B and Hemophilia A (BU = 176)	혈우병 A 기증자의 혈장과 혈우병 B 기증자의 혈장에서 IgG1 대조군과 비교 시 PF-06741086으로 처리했을 때 용량 의존적 트롬빈 생성 증가가 관찰되었다. 2. dPT 검정을 통한 혈우병 혈장에서 PF-06741086 평가 중증 혈우병 A 기증자 4명의 혈장, 억제제가 있는 혈우병 A 기증자 1명의 혈장, 중증 혈우병 B 기증자 1명의 혈장에서 평가되었다. PF-06741086은 중증 혈우병 A 혈장), 억제제가 있는 혈우병 A 혈장 및 혈우병 B 혈장에서 용량 의존적 dPT 감소를 보였다. 3. aPTT 분석을 통한 혈우병 혈장에서 PF-06741086 평가 aPTT 분석은 응고의 내인성 경로를 평가하였다. aPTT 분석에서 PF-06741086의 효과가 없는 것은 PF-06741086의 메커니즘과 일치하였다.
Dose-Response TGA Citrated Platelet Poor Human Hemophilic Plasma Hemophilia A, Hemophilia B and Hemophilia A with inhibitors (BU = 3 - 1261) Combination with 2 μg/mL rFVIIa marstacimab dosed Non-Hemophilic Pooled Plasma	혈우병은 트롬빈 생성이 부족하게 된다. 트롬빈 생성에 대한 PF-06741086의 TFPI 저해 활성은 단독 또는 rFVIIa(eptacog alfa)와 함께 연구되었다. PF-06741086은 TGA를 사용하여 연구한 모든 혈우병 혈장에서 트롬빈 생성 매개변수를 개선했다. PF-06741086은 혈우병 A 혈장 6개, 억제제가 포함된 혈우병 A 혈장 3개, 혈우병 B 혈장을 포함한 여러 혈우병 혈장에서 피크 트롬빈 수치를 증가시켰다. PF-06741086(16 μg/mL)과 rFVIIa(2 μg/mL)의 조합은 PF-06741086 단독 처리에 비해 트롬빈 생성을 최소한으로 증가시켰다. PF-06741086(16 μg/mL)과 rFVIIa(2 μg/mL)의 조합으로 달성한 최고 트롬빈 수치가 모든 혈우병 혈장 샘플에서 PF-06741086(16 μg/mL)으로 처리한 비혈우병 혈장에서 달성한 수치를 초과하지 않았다.
활성 프로트롬빈(FEIBA)과 병용투여 시 사람 혈우병 혈장에서 마스타시맙의 특성	혈우병 A 및 B 억제제 혈장에 시험관 내에서 첨가한 aPCC(FEIBA)와 PF-06741086의 잠재적인 부가 효과는 트롬빈 생성 검정(TGA)을 사용하여 평가했습니다. PF-06741086은 연구된 모든 억제제 혈우병 혈장에서 트롬빈 생성 매개변수를 개선했다. * aPCC(FEIBA) 농도 1 U/mL은 투여 후 임상적으로 달성할 수 있는 혈장 수치에 해당하도록 선택되었다. 이 연구에서 PF-06741086의 최고 농도는 16 μg/mL이었으며, 이는 단일 300mg 피하 주사 후 달성할 수 있는 Cmax 농도에 근접하도록 선택되었다. PF-06741086을 단독으로 또는 aPCC(FEIBA)와 병용하여 혈우병 혈장에 첨가하면 단독으로 첨가했을 때보다 트롬빈 생성이 증가하고 피크 트롬빈 농도가 더 높아지지만 비혈우병 정상 혈장에 대해 보고된 연구의 범위 내에 있었다. PF-06741086(16 μg/mL)과 aPCC(FEIBA)(1 U/mL)는 모두 혈우병 혈장에서 TGA 지연 시간 매개변수를 감소시켰지만 PF-06741086과 aPCC(FEIBA)를 병용했을 때 지연 시간이 가산적으로 감소하지 않았다.
사람 혈우병 혈장, TGA 분석에서 BYCLOT 와 병용투여 시 마스타시맙 활성의 시험관 내 특성 (thrombin 생성)	마스타시맙과 Byclot 의 잠재적 추가 효과를 억제인자 포함 혈소판 결핍 A형 및 B형 혈우병 혈장에서 트롬빈 발생 분석을 사용하여 시험관 내에서 평가했다. * Byclot은 inhibitor가 있는 혈우병 환자를 치료하기 위한 우회제임 억제인자 포함 혈우병 혈장에 마스타시맙과 Byclot 의 병용투여 추가로 인해 두 약물 중 어느 하나의 단독투여 추가에 비해 피크 트롬빈 농도 증가를 포함하여 트롬빈 생성이 증가했으며, 이는 비혈우병 정상 혈장에 대한 시험에서 보고된 범위 내에 포함되었다. 혈우병 혈장에서 마스타시맙(16 μg/mL)과 Byclot(FVIIa/FX, 2/20 또는 1/10 또는 0.5/5 μg/mL 비율) 단독투여 시 지연시간 감소가 관찰되었다. 그러나 마스

	타시맙과 Byclot의 병용투여 시 지연시간의 추가 감소는 없었다.

2) 생체 내(in Vivo)

구분	시험결과
혈우병 마우스 모델에서 마스타시맙의 특성 시험	수컷 혈우병 A 및 B 마우스(그룹당 5마리)를 급성 꼬리 클립 부상 모델로 사용하였고, 특정 시점(HB에서 0.5시간; HA 마우스에서 0.5, 24, 96, 189 및 240시간)에서 정맥 주사 마스타시맙(6mg/kg) 또는 부형제를 투여한 후 꼬리 출혈 감소에 대한 마스타시맙의 효능 지속 시간을 평가했다. 혈우병 A 마우스에 투여한 마스타시맙(0.5, 1, 2 또는 6mg/kg)의 정맥 투여량을 증가시키면서 얻은 꼬리 출혈에 대한 용량-반응은 0.5시간 후에 조사했습니다. 꼬리를 자른 후 10분 동안 혈액을 채취한 다음, 혈액량과 헤모글로빈 함량을 측정한 다음 총 혈액 손실량(㎕)으로 환산하여 각 마우스에 대해 측정했다. 또한, 수컷 혈우병 A 및 비혈우병 WT C57BL6/J 마우스는 생체 현미경 이미징을 사용하여 레이저 유도 손상 모델에 사용되었으며, 혈소판 축적 및 혈소판 CD42c(Dylight 649) 및 피브린 (Alexa 488)에 대한 형광 표지 항체로 피브린 침전을 검출했다. 혈우병 A 마우스에 6mg/kg의 마스타시맙, PBS 식염수(음성 대조군) 또는 200IU/kg의 rFVIII(양성 대조군)을 정맥 내 투여 하고 투여 후 0.5시간 후에 마우스의 고관절 세동맥 내피를 레이저로 손상시켰다(마우스당 7~12개 손상, 그룹당 마우스 3마리). 비혈우병 WT C57BL6/J 마우스는 손상 전에 식염수를 투여하여 대조군으로 사용했다. 혈우병 A 마우스에서 꼬리 클립 손상 후 혈액 손실은 마스타시맙의 용량이 증가함에 따라 용량 의존적으로 감소하는 것으로 나타났다. 0.5, 1, 2 또는 6mg/ kg에서 혈우병 A 마우스에서 출혈이 6.1%, 51%, 63.2%, 77.7% 감소하는 것이 관찰되었다. 혈우병 B 마우스에서 6mg/kg 마스타시맙에서 74% 감소가 나타났다. 더욱이 0.5시간에 혈액 손실이 크게 감소하는 것이 관찰되었고, 6mg/kg 마스타시맙으로 치료한 혈우병 A 마우스에서 240시간 후에 최종적으로 기준선 및 대조군 값으로 돌아왔다(예: 0.5시간에 77.9% 감소, 189시간에 27.3% 감소). 레이저 유도 손상 모델은 6mg/kg 마스타시맙 또는 200IU/kg rFVIII으로 치료한 혈우병 A 마우스에서 혈소판 축적 및 피브린 침전이 유사하게 증가했지만 혈우병이 아닌 대조군 동물에서 관찰된 최대 수준과는 거리가 멀었다. 마스타시맙의 지혈 효과는 168시간까지 지속되었다.
혈우병 마우스 모델에서 마스타시맙의 특성 시험	급성 꼬리 클립 부상 또는 레이저 유도 부상을 사용하여 활성 출혈을 유발하여 혈우병 마우스에서 출혈에 대한 마스타시맙의 효과를 조사했다. 따라서 혈우병 B 마우스(5마리/그룹)에게 6mg/kg의 마스타시맙 또는 부형제를 정맥 주사로 투여하고, 꼬리 클립으로 출혈이 유도되었을 때 투여 후 0.5시간(마스타시맙 그룹 및 부형제 0대조군), 72시간 및 192시간(마스타시맙 그룹만)에 혈액 손실량과 헤모글로빈 함량을 결정했다. 혈우병 A 마우스는 꼬리를 자른 직후 IV 마스타시맙 6mg/kg(n=10), 부형제(n=11), 또는 재조합 FVIII 200 U/mg(n=5)을 투여받거나 꼬리를 자른 후 출혈이 시작된 지 2분 후에 마스타시맙 1, 3, 6mg/kg(n=11, n=6, n=8) 또는 재조합 FVIII 200 U/mg(n=8) 또는 부형제(n=14)를 투여받았다. 레이저 유도 손상 모델에서 출혈은 혈우병 A 마우스(n=18)의 생체 현미경 영상으로 조사했으며, 각 마우스는 두 번 부상을 입었고, 처음에는 마스타시맙(6mg/kg)을 정맥 투여하지 않았고, 그다음에는 부상 직후에 마스타시맙을 정맥 투여했다. 혈우병 B 마우스에서, 마스타시맙(6mg/kg) 투여 후 0.5시간에 혈액 손실이 상당히 감소(65%)하는 것으로 관찰되었고, 투여 후 72시간에는 그보다 덜 감소했다. 혈우병 A 마우스에서, 마스타시맙(6mg/kg) 또는 재조합 FVIII을 즉시 주입한 결과 혈액 손실이 각각 60% 또는 84% 감소했습니다. 출혈이 시작된 후 2분 후에 1, 3(51%) 및 6mg/kg(76%) 마스타시맙을 정맥 투여한 결과 용량 의존적 감소가 관찰되었다. 혈우병 A 마우스에서 레이저 손상 후 곡선 아래의 면적을 분석한 결과, 치료하지 않은 마우스와 비교했을 때 변화가 관찰되었

	다.
수컷 랫드 대상 시험에서 마스타시맙 및 NovoSeven®RT에 대한 10 일 IV 연구 시험	마스타시맙과 NovoSeven® RT 의 IV 병용투여의 효과를 조사하기 위해 수컷 위스타 한(Wistar Han) 랫드를 대상으로 50 mg/kg(QD; 제 1 일 및 제 8 일)의 마스타시맙과 3 mg/kg (QD) 또는 0.8 mg/kg (0.4 BID) (제 8 일-제 10 일)의 NovoSeven® Rt를 병용투여했다. 또한 마스타시맙(50 mg/kg, 제1일 및 제 8일) 및 NovoSeven® RT(0.4, 1 또는 3 mg/kg [QD] 또는 0.8 [0.4 BID] mg/kg, 제8일-제10일)를 단독투여했다. 첫 번째 NovoSeven® RT 용량 투여 후 2 시간 이내에 양측 뒷다리 마비가 발생한 마스타시맙(50 mg/kg)/NovoSeven® RT(3 mg/kg) 용량군 동물에서 제 8일에 1건의 예정되지 않은 실험 물품 관련 빈사 상태 안락사가 발생했고 그 직후 제 8일에 선택적으로 안락사되었다. 이 동물은 또한 현미경으로 관찰했을 때 다수 조직(폐, 심장, 신장, 주사 부위, 양측 장골동맥)에서 최소 내지 경증의 급성 혈전/색전이 있었다. 양측 장골동맥의 혈전/색전은 양측 뒷다리 마비의 임상적 관찰과 상관관계가 있었으며, 신장의 경우 최소 수준의 다병소성, 세뇨관 상피 변성/괴사와 관련이 있었다. 다수 조직에 급성 혈전/색전증이 있는 것은 두 실험 물품의 약리학과 일치합니다. 그러나 이 동물은 또한 회장 및 맹장에서 현미경적으로 혈전/색전증과 관련이 없는 점막 미란이 있었고 그 병인은 불확실했으며 이는 이 동물의 응고 항진 상태에 기여했을 수도 있습니다. 다른 모든 동물은 예정된 부검까지 생존했다. 마스타시맙(50 mg/kg) 및 NovoSeven® RT(3 mg/kg)의 반복 병용투여는 해당 운반체군에 비해 폐 및 주사 부위(꼬리)에서 급성 혈전/색전증의 발생률 및/또는 중증도 증가와 관련이 있었다. 이러한 소견은 동일 용량의 실험 물품 단독투여 또는 병용투여(마스타시맙 [50 mg/kg] 및 NovoSeven® RT [0.8 (0.4 BID) mg/kg])에서 동일한 발생률/중증도로 관찰되지 않았으며 이는 병용투여의 효과가 더 크다는 것을 나타낸다. 혈전/색전 중증도는 최소에서 경증 수준이었고 주요 시험 동물에서 이차 조직 손상 또는 동물의 임상 상태에 대한 효과에 대한 현미경적 증거와 관련이 없었다. 현미경적 혈전/색전 증가는 마스타시맙 및 NovoSeven® RT의 약리학과 일치하였다. 모든 용량의 NovoSeven® RT 단독투여 또는 마스타시맙과의 병용투여 시 프로트롬빈 시간에 대한 용량 독립적 실험 물품 관련 투여군 평균이 감소했다(해당 운반체 대조군 평균의 0.47 배-0.51 배). 이 소견은 NovoSeven® RT 의 약리학과 일치하며, 변화 정도는 마스타시맙과의 병용투여에 의해 유의성 있게 변경되지 않았다. NovoSeven® RT(0.8 [0.4 BID] mg/kg) 또는 마스타시맙(50 mg/kg)/NovoSeven® RT(0.8 [0.4 BID] mg/kg) 투여군을 제외한 모든 실험 물품군의 경우, 포도당에 대한 용량 독립적 실험 물품 관련 투여군 평균이 증가했다(해당 운반체 대조군 평균의 1.17 배-1.28 배). 이 소견은 어느 한 실험 물품의 약리학과 관련이 없지만, 일과성 포도당 증가는 급성 스트레스와 관련이 있을 수 있다. 마스타시맙의 경우, 단독투여 또는 NovoSeven® RT 와의 병용투여 시 제 8일 Cmax 또는 AUCt에서 유의미한 차이는 없었다. 제 8일에, 평균 Cmax는 1,670, 1,690 및 1,750 μg/mL 였고, 평균 AUCt 는 41,800, 45,400, 43,200 μg・h/mL 였으며, 평균 Tmax는 마스타시맙(50 mg/kg), 마스타시맙(50 mg/kg)/NovoSeven® RT(3 mg/kg), 마스타시맙(50 mg/kg)/NovoSeven® RT(0.8 [0.4 BID] mg/kg)에서 각각 0.083, 1, 1 시간이었다. Tmax의 지연은 NovoSeven® RT 투여 후 관찰되었다. NovoSeven® RT 의 경우, 전신 노출(Cmax, AUCt)은 용량 증가에 따라 증가했으며, 매일 투여 후 1 및 3 mg/kg 의 경우에는 제 10 일에 축적이 있었지만 0.4 mg/kg 의 경우에는 축적되지 않았다. NovoSeven® RT(3mg/kg) PK 는 Tmax, Cmax, AUCt 가 NovoSeven® RT 를 단독투여한 동물과 마스타시맙과 병용투여한 동물에서 유사했으므로 마스타시맙에 의해 영향을 받지 않았다. NovoSeven® RT의 Cmax는 매일 0.8 (0.4 BID) mg/kg 투여 후 마스타시맙과의 병용투여 여부에 관계없이 제8일-제10일 감소했다.

	마스타시맙 및 NovoSeven® RT에 대한 Cmax 및 AUCt 를 통해 규명된 전신 노출은 실험 물품 병용투여의 영향을 받지 않았다.
수컷 랫드 대상 마스타시맙과 FEIBA 의 10 일 조사 시험	마스타시맙과 FEIBA 의 병용투여 효과를 조사하기 위해 수컷 위스타 한 (Wistar Han) 랫드를 대상으로 30 mg/kg/day(QD; 제 1 일 및 제 8 일)으로 마스타시맙 피하주사(SC), 10 (5 BID), 50 (25 BID), 또는 100 (50 BID) U/kg/day (제8일-제10일)로 FEIBA를 정맥주사(IV)로 병용투여했다. 또한 마스타시맙 (30 mg/kg/day SC, 제1일 및 제8일) 및 FEIBA (10 [5 BID], 50 [25 BID] 또는 100 [50 BID] U/kg/day IV, 제8일-제10일)를 단독투여했다. 제1일 및 제8일에 마스타시맙 SC 단독투여(30 mg/kg/day), 제 8 일-제 10 일에 FEIBA IV 투여(10 [5 BID], 50 [25 BID] 또는 100 [50 BID] U/kg/day), 제 1 일 및 제 8 일에 마스타시맙 SC 투여(30 mg/kg/day)와 제 8 일-제 10 일에 측면 꼬리 정맥을 통한 FEIBA 의 IV 투여와의 병용투여(10 [5 BID], 50 [25 BID] 또는 100 [BID] U/kg/day)는 내약성이 있었고 시험 물품 관련 사망은 없었다. 이하의 결과는 해당 대조군 평균값과 비교한 실험군 평균값의 비율이다. 제1일 및 제8일 마스타시맙 SC 단독투여는 제10일의 실험 물품 관련 트롬빈:항트롬빈 복합체의 평균 농도 증가(2.06 배)와 관련이 있었으며, 실험 물품 관련 임상 관찰 또는 육안이나 현미경적 소견은 없었다. 제8일-제10일 FEIBA IV 단독투여의 경우, 제10일 ≥10 (5 BID) U/kg/day 에서 실험 물품 관련, 용량 의존적 트롬빈:항트롬빈 복합체 농도 증가(1.55 배-4.53 배), ≥50 (25 BID) U/kg/day 에서 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 증가 (1.26 배-1.33 배), ≥10 (5 BID) U/kg/day에서 용량 의존적 프로트롬빈 시간 감소(0.91 배-0.73 배)와 관련이 있었다. 100 (50 BID) U/kg/day 에서 프로트롬빈 시간 단축 및 트롬빈:항트롬빈 복합체 농도 증가는 꼬리 변색의 임상 징후(5 마리 중 2 마리), IV 주사 부위(꼬리) 또는 꼬리에서 이상 색의 육안 소견(5 마리 중 2 마리, 출혈과 관련이 있음)과 상관관계가 있었고, 폐, IV 주사 부위, 꼬리에서 혈전/색전증의 발생률 및/또는 중증도 증가(급성, 최소 내지 경증)는 IV 주사 부위 또는 꼬리의 부종(경증), 출혈(경증) 및/또는 혼합 세포 침윤(경증)과 관련이 있었다. FEIBA 투여 후 랫드에서 프로트롬빈 시간의 단축 및 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간의 연장이 이전에 관찰되었다(Elg et al. 2001)(18GR090). 또한 제10일 100 (50 BID) U/kg/day에서 중성구, 단핵구, 알라닌 아미노 전이효소가 증가했다(1.71배-2.23배). 경증 혼합 세포 침윤이 100 (50 BID) U/kg/day 용량을 투여받은 동물 1마리에서 관찰되었으며 경증 혈전/색전증과 관련된 꼬리 변색이 있었다. FEIBA(≥10 [5 BID] U/kg/day)와 마스타시맙 (30 mg/kg/day)의 병용투여는 제 10 일 실험 물품 관련, 용량 의존적 트롬빈:항트롬빈 복합체 증가(2.30 배 -10.84 배), 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 증가(1.07배-1.34배), 프로트롬빈 시간 감소(0.92 배- 0.72 배)와 관련이 있었다. 트롬빈 생성의 지표인 트롬빈:항트롬빈 복합체 농도는 모든 FEIBA 용량에서 마스타시맙을 추가했을 때 증가했지만, 활성 부분 트롬보플라스틴 시간 및 프로트롬빈 시간의 변화는 FEIBA 단독투여와 유사했다. 마스타시맙과 100 (50 BID) U/kg/day FEIBA 병용투여에서 프로트롬빈 시간 단축과 트롬빈:항트롬빈 복합체 농도 증가는 꼬리 변색의 임상적 징후(5 마리 중 1 마리), 이상색의 육안적 소견(꼬리; 5 마리 중 2 마리)과 상관관계가 있었고, IV 주사 부위(꼬리)와 꼬리에서 혈전/색전증(급성, 최소 내지 경증)의 발생률 및/또는 중증도 증가는 꼬리에서 부종(경증), 출혈(최소 내지 경증), 울혈(경증), 표피 변성(경증) 및/또는 경증 혼합 세포 침윤(경증)과 관련이 있었다. FEIBA(≥10 [5 BID] U/kg/day)와 마스타시맙 (30 mg/kg/day)의 병용투여 시 평균 혈소판 용적 값도 증가했다(1.05 배-1.11 배). 실험 물품 관련 혈전/색전증의 발생률 및 분포는 병용투여 시 대조군과 유사한 발생률을 보인 폐를 제외하고 FEIBA 단독투여 및 마스타시맙과의 병용투여 시 유사했다. 마스타시맙의 평균 전신 노출(AUC48 로 평가)은 제8일 마스타시맙 단독투여 또는 FEIBA 와의 병용투여 시 모든 용량군에서 유사했다. 평균 AUC48 값을

	기반으로 했을 때, 제1일과 제8일 간 마스타시맙의 누적률(AUC48, 제 8 일/제 1 일) 범위는 용량군 전반에서 1.8 배-2.1 배였다.
수컷 랫드 대상 마스타시맙과 Byclot®의 10 일 조사 시험	마스타시맙과 Byclot®의 병용투여 효과를 조사하기 위해 수컷 위스타 한 랫드를 대상으로 30mg/kg/day(QD; 제1일 및 제8일)로 마스타시맙 피하주사(SC) 및 제8일 60 (30 BID), 120 (60 BID) 또는 180 (120/60 BID) μg/kg/day 그리고 제10일 60, 120 또는 120 μg/kg/day QD 로 Byclot®를 정맥주사(IV)로 병용투여했다(시험 22GR075). 또한 마스타시맙과 Byclot®를 단독으로도 투여했다. 마스타시맙과 Byclot®의 병용투여는 프로트롬빈 시간, 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간, 트롬빈:항트롬빈 복합체를 포함한 응고 매개변수의 변화를 초래했으며, 이는 Byclot® 단독투여 시 관찰된 변화와 유사했다. 마스타시맙에 대한 전신 노출은 Byclot® 병용투여 시 영향을 받지 않았다. 모든 용량에서 마스타시맙과 Byclot®의 병용투여 시 실험 물질 관련 프로트롬빈 시간 단축(해당 대조군 평균의 0.50 배-0.52 배), 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 연장(해당 대조군 평균의 1.45 배-1.46 배), 트롬빈:항트롬빈 복합체 농도 증가(해당 대조군 평균의 1.41 배-1.89 배)가 관찰되었다. 모든 용량에서 Byclot® 단독투여 시에도 실험 물질 관련 프로트롬빈 시간 단축(해당 대조군 평균의 0.45 배-0.50 배) 및 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 연장(해당 대조군 평균의 1.35 배-1.51 배)이 관찰되었다. 마스타시맙을 단독투여한 동물에서는 실험 물질 관련 효과가 관찰되지 않았다. 어떤 용량군에서도 실험 물품 관련 임상 징후, 또는 체중, 먹이 섭취량, 혈액학이나 임상화학 매개변수, 또는 육안이나 현미경적 소견의 변화는 없니다.
수컷 cynomolgus 원숭이에 대한 정맥주사 및 피하 투여 후 마스타시맙의 약력학 특성	PD 효과는 cynomolgus 원숭이를 대상으로 마스타시맙(군당 2마리) IV(1 mg/kg) 또는 SC(3 mg/kg 또는 10 mg/kg) 단회투여 후 혈장의 dPT로 규명했습니다. 각 동물에 대한 dPT 값(초)을 마스타시맙 투여 전과 투여 후 다양한 타임 포인트에서 측정했다. 마스타시맙을 투여한 동물에서, 시험한 모든 군에서 투여 전 베이스라인 대비 dPT 응고 시간의 감소가 관찰되었다. 마스타시맙 3 mg/kg SC로 치료한 동물들은 투여 후 24시간까지 희석 PT 응고 시간이 점진적으로 감소했으며, 24시간 시점에서 240시간 시점까지 베이스라인 투여 전 희석 PT 응고 시간과 비교하여 안정적으로 유지되었다(그림 2.6.2-12B). 1 mg/kg의 마스타시맙을 정맥주사(IV)받은 동물들에서, dPT는 투여 후 5분 시점에 감소되어 약 72-96시간 후에 베이스라인 값으로 돌아왔다(그림 2.6.2-12A). 10 mg/kg 피하투여(SC) 받은 동물을 대상으로 약물투여 후 제한된 수의 샘플을 평가했습니다. 24시간 시점에 dPT는 각각 107.7 및 106.8에서 92.7 및 92초(평균값)로 감소했다. cynomolgus 원숭이에서 마스타시맙의 약력학적 효과는 dPT를 단축하는 것으로 나타났으며 24시간 시점부터 240시간 시점까지 dPT 응고 시간은 안정적으로 감소했다.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 마스타시맙을 사용한 단독 안전성 약리 시험은 수행되지 않았다. ICH S6 지침(ICH S6[R1], 2011)에 따라, 약물학적 안전성 평가변수는 cynomolgus 원숭이를 대상으로 한 GLP 준수 반복투여 독성 시험에서 수행되었다(시험 20062114). 마스타시맙을 수컷 및 암컷 원숭이에게 IV 주사로 0, 30, 90 또는 500 mg/kg/week 또는 SC 주사로 0 또는 90 mg/kg/week 용량으로 13주 동안 주1회 투여한 후 6주 회복 단계를 실시했다. 신경학적 매개변수, 호흡수, ECG 매개변수 또는 혈역학 평가변수에서 실험 물질 관련 변화는 없었다.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수 (CTD 4.2.2.2)

- **단회투여 약동학**

마스타시맙의 PK는 랫드 (3, 30, 90 mg/kg, 13MA067) 및 cynomolgus 원숭이 (3, 30, 90 mg/kg, 13MA070)를 대상으로 한 탐색적 독성시험에서, 그리고 cynomolgus 원숭이 (1 및 10 mg/kg)를 대상으로 한 PK/PD 시험(8299672)에서 단회 IV 투여 후 규명되었다. 모든 용량에서 t½ 평균값의 범위는 약 12-118 시간이었다.

cynomolgus 원숭이에서 마스타시맙의 PK는 용량 의존적이었고 소실이 더 빠른 특징을 보였으며, 이는 잠재적 TMDD 를 시사했다. 탐색적 독성 시험에서 3, 30, 90 mg/kg 의 마스타시맙 IV 투여 후 CL 평균값 범위는 모든 용량에 대해 0.25-0.61 mL/h/kg 이었다.

원숭이를 대상으로 한 PK/PD 시험(8299672)에서 더 낮은 용량의 마스타시맙에서 CL 평균값은 10mg/kg과 1mg/kg에서 각각 약 0.51 및 2.6 mL/h/kg 이었다. 이 동일한 시험에서 총 TFPI 수치는 마스타시맙 수치에 의해 영향을 받았으며, 마스타시맙 존재 하에서 총 TFPI 수치 증가와 TFPI 회전율 감소가 관찰되었다. 이 자료는 마스타시맙 및 그 결합 표적의 분포에 대한 TMDD 효과를 뒷받침했다.

표 2.6.4-1. 랫드와 원숭이에 대한 마스타시맙의 단회 투여 IV 약동학

Species (Study)	Dose (mg/kg)	AUC (ng•h/mL)[a]	CL (mL/h/kg)	V_{ss} (mL/kg)	$t_{½}$ (h)
Rat (13MA067)[b,c] N=3/sex/dose/timepoint	3	2,810,000	0.977	43.9	37.8
	30	29,700,000	0.893	43.8	45.1
	90	111,000,000	0.667	42.2	42.9
Monkey (13MA070)[c] N=1/sex/dose	3	3,510,000	0.606	34.1	--
	30	34,700,000	0.314	65.1	--
	90	138,000,000	0.248	51.8	--
Monkey (8299672)[b] N=2 or 4/dose	1	386,000	2.61	--	12.3
	10	14,100,000	0.508	--	118

- **병용투여시 약동학**

반복 투여 후 PK 는 랫드를 대상으로 마스타시맙과 NovoSeven RT(시험 16MA086), FEIBA(시험 19GR258) 또는 Byclot(시험 22GR075)를 병용투여한 후 조사 약력학 시험의 일환으로 평가되었다. 이러한 시험에서 제 8 일 평균 전신 노출(AUC 로 평가)은 마스타시맙 단독투여 또는 NovoSeven RT, FEIBA 또는 Byclot 와의 병용투여 시 모든 용량군에서 유사했다.

- **반복 투여 독성동태**

- 랫드에 대한 반복 투여 독성동태

독성동태 및 ADA 는 6 주 회복 기간을 포함한 3 개월 및 6 개월 독성 및 TK 시험의 일환으로 랫드를 대상으로 주 1 회 SC 및 IV 투여 후 평가되었다(시험 20064198, 20089324). 이 시험에서 전신 노출에 있어 일관된 성별 관련 차이는 없었으므로, 전체(수컷 및 암컷) 평균 TK 자료가 표 2.6.4-2 에 제시되어 있다.

3개월 시험에서 정량화할 수 있는 마스타시맙 농도가 회복 기간에서 수집된 마지막 샘플(1,000 mg/kg/IV)까지 검출되었습니다. 6개월 시험에서 정량화할 수 있는 마스타시맙 농도가 회복 기간에서 수집된 마지막 샘플(60 mg/kg/week) 중 2/8 마리에서만 검출되었다.

최대 6 개월까지 주 1 회 IV 투여 후 마스타시맙의 평균 전신 노출은 용량이 증가할수록 함께 증가했다. 6 개월 시험에서 전신 노출은 대략 용량 비례적이었다. 그러나 3 개월 시험에서 반복 투여 후 노출은 유사하거나 감소했다. AUC168 비율 (제 85 일/제 1 일)은 180 (SC) 및 60 (IV) mg/kg/dose 군에 대해 1.0 미만이었고 180 (IV) 및 1,000 (IV) mg/kg/dose 군에 대해 각각 1.4 및 1.8 이었다.

3 개월 시험에서 마스타시맙에 대한 ADA 유도 발생률은 180 (SC), 60 (IV), 180 (IV) 및 1,000 (IV) mg/kg/dose

군에서 각각 75% (6/8), 37.5% (3/8), 0% (0/8) 및 0% (0/0)였다. 전신 노출은 ADA-양성 동물과 ADA-음성 동물에서 유사했다. 마스타시맙의 순환 농도가 ADA 검출을 간섭했을 수도 있다. 6 개월 시험에서 IV 반복투여 후 마스타시맙에 대한 ADA 유도는 없었다.

표 2.6.4-2. 랫드에 대한 마스타시맙의 반복 투여 독성동태 매개변수

Study	Dose (mg/kg/week)	Day	C_{max} (ng/mL)	AUC_{168} (ng•h/mL)
20064198 (3-month study[a])	180 (SC)[b]	1	693,000	74,800,000
		29	524,000	57,100,000
		85	416,000	45,300,000
	60 (IV)	1	1,430,000	62,200,000
		29	1,670,000	57,700,000
		85	1,530,000	54,500,000
	180 (IV)	1	3,690,000	205,000,000
		29	6,190,000	263,000,000
		85	5,410,000	283,000,000
	1000 (IV)[c] Recovery Dose Group	1	21,000,000	1,090,000,000
		29	28,900,000	1,660,000,000
		85	27,800,000	1,940,000,000
20089324 (6-month study[a])	60 (IV)[d] Recovery Dose Group	1	1,640,000	68,700,000
		120	2,020,000	62,000,000
		176	2,330,000	73,100,000
		183	2,130,000	69,700,000
	180 (IV)	1	5,170,000	239,000,000
		120	5,820,000	354,000,000
		176	7,030,000	373,000,000
	1000 (IV)	1	23,300,000	1,120,000,000
		120	27,100,000	1,740,000,000
		176	29,800,000	1,840,000,000

a. Animals were dosed at N = 4/sex/dose group for a total of 14 doses (3 months) or 27 doses (6 months) of marstacimab.
b. Mean T_{max} was observed at 63, 48, and 51 hours postdose on Days 1, 29, and 85, respectively.
c. Quantifiable concentrations of marstacimab were detected in all animals through the last samples collected (Day 134).
d. Quantifiable concentrations of marstacimab were observed in some animals until the last samples collected (Day 225).

- 원숭이에 대한 반복 투여 독성동태

독성동태 자료 및 ADA 평가는 6 주 회복 기간을 포함한 3 개월 독성 및 TK 시험의 일환으로 원숭이를 대상으로 주 1 회 SC 및 IV 투여 후 평가되었다(시험 20062114). 정량화할 수 있는 마스타시맙 농도가 회복 단계 투여군에서 관찰되었다.

노출에서 일관된 성별 관련 차이는 없었으므로, 전체 평균 TK 자료가 제시되어 있다(표 2.6.4-3). 주 1 회 IV 투여 후 마스타시맙의 평균 전신 노출은 대략 용량 비례적 방식으로 용량이 증가할수록 함께 증가했다. 주 1 회 SC 투여 후 평균 전신 노출은 제 1 일에 비해 제 85 일에 증가했고, 평균 AUC168 비율(제 85 일/제 1 일)은 약 3 이었습니다. IV 투여 후 노출도 증가했고 평균 AUC168 비율 범위는 모든 용량에서 약 2.1-2.9 였다. 마스타시맙의 SC 및 IV 반복투여 후, 본 시험의 cynomolgus 원숭이에서 ADA 유도는 없었다. 마스타시맙의 순환 농도가 ADA 검출을 간섭했을 수도 있다.

표 2.6.4-3. 원숭이에 대한 마스타시맙의 반복 투여 독성동태

Study	Dose (mg/kg/week)	Day	C_{max} (ng/mL)	AUC_{168} (ng•h/mL)
20062114 (3-month study[a])	90 (SC)[b]	1	969,000	123,000,000
		29	2,160,000	315,000,000
		85	2,480,000	364,000,000
	30 (IV)	1	817,000	55,700,000
		29	1,240,000	139,000,000
		85	1,290,000	160,000,000
	90 (IV)	1	1,570,000	173,000,000
		29	3,600,000	387,000,000
		85	4,510,000	474,000,000
	500 (IV)[c,d] Recovery Dose Group	1	10,500,000	937,000,000
		29	17,300,000	1,820,000,000
		85	18,400,000	2,000,000,000

a. Animals were dosed at N = 3/sex/dose group for a total of 14 doses of marstacimab.
b. Mean T_{max} was observed at 64, 41, and 48 hours postdose on days 1, 29, and 85, respectively.
c. Animals were dosed at N= 5/sex/dose group for a total of 14 doses.
d. Quantifiable concentrations of marstacimab were observed until Day 133 (last samples collected).

5.4.2. 분포 (CTD 4.2.2.3)

- 마스타시맙에 대한 단백결합 및 비임상 조직 분포 시험은 수행되지 않았다. 단클론 항체(알부민 또는 알파-1 산-당단백질을 표적으로 하지 않는 경우)는 저분자와 유사한 방식으로 알부민 또는 알파-1 산-당단백질과 결합하지 않을 것으로 예상된다. cynomolgus 원숭이에서 관찰된 마스타시맙의 비임상 Vss 는 IgG 에서 예상되는 제한적인 분포와 일치했다(Lin et al, 1999; Mascelli et al, 2007).

5.4.3. 대사 (CTD 4.2.2.4)

- 대사 시험은 마스타시맙과 같은 생물제제에서 필요하거나 관련이 있다고 간주되지 않으므로 수행되지 않았다(ICH S6[R1]). cynomolgus 원숭이에서 관찰된 겉보기 TMDD를 기반으로(13MA070 및 8299672) 마스타시맙은 마스타시맙/TFPI 복합체 형성 및/또는 기타 세포 흡수 과정 후 표적 매개 CL에 의해 청소될 것으로 예상되었다. 또한 혈장 TFPI는 저밀도 지질단백질 수용체 관련 단백질 및 헤파린 황산염 프로테오글리칸을 통해 단백질분해 및 수용체 매개 CL 에 의해 청소되는 것으로 보고되었다(Crawley and Lane, 2008). 다른 치료 단백질과 유사한 흡수 후 마스타시맙은 주로 단백질분해 이화작용에 의해 대사될 것으로 예상된다(Lobo et al, 2004; Mascelli et al, 2007, Vugmeyster et al, 2012).

5.4.4. 배설 (CTD 4.2.2.5)

- 저분자 의약품에 대해 정례적으로 실시되는 표준 소실 시험은 마스타시맙과 같은 생명공학 유래 의약품의 경우 필요하거나 관련성이 있다고 간주되지 않았다(ICH S6 [R1]). 따라서 마스타시맙에 대한 비임상 종의 배설 시험은 수행되지 않았다.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력시험
  - 마스타시맙이 사람 TFPI 및 다수 종의 TFPI에 대해 결합력이 있음을 확인하였음. 마스타시맙은 사람 TFPI K2 및 TFPI K1K2에 대하여 유사한 결합친화도(KD)를 나타냈으며 TFPI K1에는 결합하지 않았음.
  - 마스타시맙의 지혈 촉진 효과를 TGA 및 dPT 지혈 분석을 사용하는 다수의 혈우병 혈장에서 확인하였

음. 마스타시맙은 A 형 혈우병 혈장, 억제인자(inhibitor) 포함 A 형 혈우병 혈장, B 형 혈우병 혈장, 억제인자 포함 B 형 혈우병 혈장을 포함한 다수의 혈우병 혈장에서 트롬빈 생성의 용량 의존적 증가를 유도하였음. 내인성 경로를 통한 응고 시작을 측정하는 aPTT 분석에서 마스타시맙은 영향을 미치지 않았으며, 이는 외인성 경로인 TFPI 활성의 중화하는 마스타시맙의 기전과 일치함.

- FVIII 결핍 마우스(A 형 혈우병) 및 FIX 결핍 마우스(B 형 혈우병)를 사용한 지혈 손상 모델에서 마스타시맙의 유효성이 확인하였음.

- 단독 안전성 약리 시험은 수행되지 않았으나, 독성과 결합된 사항에서 평가 시 특이사항 없었음.
- 독성동태 시험 결과 마스타시맙은 원숭이에서 용량 의존적이었으며, 낮은 용량에서 소실이 더 빠른 특징을 보여 TMDD를 시사하였음. 성별간 차이는 없었으며 항약물항체 여부에 따른 노출에는 차이가 없었음. 랫드를 대상으로 한 병용투여 시험에서 NovoSeven®RT, FEIBA 또는 Byclot®와의 병용투여는 마스타시맙의 약동학에 영향을 미치지 않았으나 병용투여시 급성 혈전/색전증의 발생률 증가, 프로트롬빈 시간 감소 등이 관찰되었음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출(허가국 : 미국)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 7건 (1상 3건, 1/2상 1건, 2상 1건, 3상 2건)
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 B7841005시험임

1상	B7841001 : 최초의 사람대상 시험
	B7841009 : PFS와 PFP 비교시험
	B7841010 : 중국인 대상 시험
1b/2상	B7841002 : 용량 증량 시험
2상	B7841003 : B7841002의 공개 연장시험
3상	B7841005 : 핵심 임상시험
	B7841007 : B7841005를 완료한 환자를 대상으로한 장기간 공개 연장시험

6.3. 생물약제학시험

[시험 B7841009]

- 시험 설계

시험 B7841009 는 건강한 성인 남성 참여자를 대상으로 한 1 상, 공개라벨, 무작위배정, 단회 투여, 4 개 기간, 2 개 시퀀스, 완전 반복 교차 시험이었다. PFS(대조군) 및 PFP(시험군)를 이용해 300 mg 마스타시맙 단회 용량(150 mg 단회 주사 2 회로 투여)을 시험 참여자에게 SC로 투여했다.

* PFS 제형은 성인 및 청소년을 대상으로 한 3상 임상시험에서 사용되었다. PFP 제형은 3상 공개라벨 연장 시험용으로 개발되었으며 예상 상용 제형이다. 최종 복합 제품에는 부착된 주사침이 있는 PFS에 PFP가 조립된다.

- 투여용량 및 방법, 투여기간 : 무작위배정 일정에 따라 각 기간에 마스타시맙이 표준화된 아침 식사 후 복부에 SC 주사로 투여되었다. PFS 또는 PFP 를 통해 주사당 150 mg 씩 2회 주사로 300 mg의 단회 용량을 투여했다. 4개 기간 각각에서 복부의 상부 및 하부에 절반씩 번갈아 투여했다. 각 개별 투여마다, 150 mg 주사 2회를 무작위배정 일정에 따라 동일 부위 반쪽(즉, 상복부/하복부 둘 중 하나의 좌측 및 우측)에 투여했다.
- 평가항목 : 각 기간마다 마스타시맙 투여 후 0(투여 전), 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48,72 시간, 7, 14 및 21 일 시점에 혈장 마스타시맙 PK 측정을 위해 연속 혈액 검체를 채취했다. 또한 각 기간에서 ADA/NAb 의 존재를 확인하기 위해 투여 전과 투여 종료 시점(제21일)에 혈액 검체를 수집했다.

• 통계 분석

평가 가능한 참여자 약 34명을 확보하기 위해 38명의 참여자(시퀀스당 참여자 19명)가 등록될 계획이었다. 척도화된 BE 방법에 기반할 때, 34명의 참여자는 마스타시맙 Cmax 또는 AUCinf 의 시험/대조 비율에 대한 90% CI가 BE 의 80% ~ 125% 허용 구간 이내에 드는 최소 90%의 검정력을 제공할 것으로 예상되었다.

• 결과

22명의 참여자가 무작위 배정되어 최소 1회의 마스타시맙을 투여받았다. 1명의 참여자로부터 시험 참여 중에 SAE 가 보고된 후 종료되었다. 총 18명의 참여자가 최소 1기간을 완료하여 PFS 및 PFP의 PK 매개변수 계산을 위한 자료를 제공했다. 총 11명의 참여자는 최소 4기간을 완료하여 PK 매개변수의 통계적 분석용 자료를 제공했다.

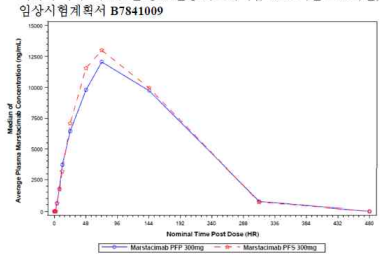
- 약동학

PFP및 PFS를 사용하여 300 mg 마스타시맙 단회 용량을 피하 주사로 투여한 후 유사한 농도-시간 프로파일이 관찰되었으며 Tmax 중앙값 72 시간에 Cmax가 관찰되었습니다. PFP와 PFS 를 사용한 마스타시맙 평균 최종 반감기 t½ 값은 각각 61.29 시간 및 60.24 시간이었다. 마스타시맙 CL/F 및 Vz/F 도 PFS 와 PFP 간에 유사했다.

완료자 자료(N = 11)를 사용하여 수행된 통계 분석에 기반할 때, PFP(시험군) vs. PFS(대조군)를 통해 투여된 마스타시맙의 약동학은 생물학적으로 동등함(허용 기준: 80% - 125%)이 입증되었으며 마스타시맙 AUClast 및 Cmax 값의 조정된 기하평균에 대한 시험/대조 비율이 각각 107.50%(95.20%, 121.39%) 및 104.07%(93.70%, 115.60%)였다.

또한 적어도 2기간을 완료하여 각 시험약에 대하여 1번 이상의 자료가 있는 대상자를 대상으로 실시한 민감도 분석(N = 15)에서는 N = 15 에 대한 AUClast 및 Cmax의 기하평균 비(시험/대조)가 완전하게 BE의 80%-125% 허용 기준 이내(AUClast: 111.9% [101.1%, 123.9%] 및 Cmax: 107.7% [98.8%, 117.5%])였던 것으로 확인되었다.

그림 2. 피하 투여 후 치료군별 평균 혈장 마스타시맙 농도-시간 프로파일, 임상시험계획서 B7841009



PK concentration analysis set was defined as all participants randomized and treated who had at least 1 concentration in at least 1 treatment period.
The lower limit of quantification was 100 ng/mL. Unplanned visits were not included in this presentation.
Averages of PK concentration values for replicate treatment have been used in this figure, averages are calculated by setting concentration values below the lower limit of quantification to zero.
Summary statistics have been calculated by setting averages of concentration values below the lower limit of quantification to zero.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 26JAN2022 (05:06) Source Data: adpc Table Generation: 26JAN2022 (05:09)
Output File: /nda1_cdisc/B7841009_PK2/adpc_f101_1

Table 11. Statistical Summary of Log Transformed Plasma Marstacimab PK Parameters - PK Parameter Analysis Set, Participants who Completed all 4 Periods (Completers), Protocol B7841009

Parameter (Unit)	Adjusted Geometric Means: Marstacimab PFP 300mg (N=11) Test	Adjusted Geometric Means: Marstacimab PFS 300mg (N=11) Reference	Ratio (%) (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a]	90% CI (%) for Ratio[a]
AUC_{last} (ng.hr/mL)	2275000	2116000	107.50	(95.20, 121.39)
C_{max} (ng/mL)	13480	12950	104.07	(93.70, 115.60)

표 4. 건강한 참여자에게 PFS 및 PFP 를 사용한 300 mg 마스타시맙 SC 단회 투여 후 평균 혈장 마스타시맙 PK 매개변수의 기술 요약(시험 B7841009)

Parameter (Unit)[a]	Marstacimab PFP 300 mg (N=18)	Marstacimab PFS 300 mg (N=18)
N2, N3	18, 15	18, 13
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	2523000 (56)	2482000 (49)
AUC_{last} (ng.hr/mL)	2018000 (69)	2015000 (50)
CL/F (L/hr)	0.1215 (57)	0.1218 (48)
C_{max} (ng/mL)	12550 (54)	12870 (43)
$t_{1/2}$ (hr)	61.29 ± 20.073	60.24 ± 13.687
T_{max} (hr)	72.00 (60.0 - 146)	72.00 (60.0 - 146)
Vz/F (L)	10.19 (37)	10.21 (39)

Source: Module 5.3.1.2 B7841009 - CSR Table 14.4.5.1.1
Averages of PK parameter values for replicate treatment had been used in this table.
N = total number of participants in the treatment group in the indicated population.
N2 = number of participants contributing to the summary statistics.
N3 = number of participants contributing to the summary statistics for $t_{1/2}$, AUC_{inf}, Vz/F and CL/F.
One participant was not included in this presentation.
PK parameter analysis set was defined as all participants randomized and treated who had at least 1 of the PK parameters of primary interest in at least 1 treatment period.
a. Geometric mean (geometric CV (%)) for all except median (range) for T_{max} and arithmetic mean ± standard deviation for $t_{1/2}$.

이 시험의 작은 표본 크기로 충족된 BE 기준은 추정 및 관찰된 마스타시맙 노출의 참여자 내 변동성 차이와 10% 이하의 치료 간 실제 차이로 인해 가능성이 있는 것으로 간주되었다. 시험 B7841009 에서 계산된 참여자 내 변동성은 표본 크기 측정에 사용되는 추정된 참여자 내 변동성보다 작다. 이 시험에서 각각 Cmax 및 AUC 에 대한 참여자 내 변동성은 19.6% 및 22.9%로 추정되었다. 결론적으로 PFS 대 PFP를 통해 투여된 마스타시맙의 PK는 생물학적으로 동등함이 입증되었다.

- 안전성

PFP 및 PFS 장치로 피하 주사한 300mg 마스타시맙 단일 용량 투여는 대부분 대상자에서 내약성이 있었으며 안전했다. 한 대상자의 보고된 폐색전증은 건강한 참가자에서의 위험에 대한 특성을 크게 변경했다. 전반적으로 마스타시맙은 안전성은 혈우병 A 또는 혈우병 B 환자에서의 약물 개발 프로그램의 지속을 뒷받침한다.

- 면역원성

베이스라인(즉, 기간 1 투여 전) 시 ADA 양성인 참여자는 없었다. 총 6명 참여자(6/22=27.3%)의 ADA 검사 결과가 양성이었습니다(참여자 4명은 PFS 와 PFP 제형 모두에 대해 양성, 1명은 PFP 에 대해서만 양성, 1명은 PFS에 대해서만 양성). 이들 중 각각의 5명 참여자는 마스타시맙 PFP 및 마스타시맙 PFS 를 투여받은 후 ADA 에 대해 양성으로 판정되었다. ADA 역가는 낮았습니다(최대 역가 log10 =3.10, 역가 log10 기준치 = 1.53). ADA 양성 참여자 6명 중 1명만 시험 종료 시점(기간 4, 480 시간)에 ADA 양성으로 확인되었다. ADA 결과가 양성인 참여자 6명 중 2명이 검사 결과 마스타시맙 NAb 양성이었다. 두 참여자의 경우 양성 NAb는 1개 시점에서만 관찰되었고 각 참여자의 역가는 낮았다(역가 log10 값 = 1.08 및 1.39, 역가 log10 기준치는 1.08). 참여자 1명(PFP 투여)이 4기간의 0시간 시점에 NAb 양성이었으며 후속 검체는 4기간 480 시간 시점에 ADA 양성으로 확인되었으며 그 후 계획되지 않은 검체 하나가 검사 결과 ADA 양성이었으나 NAb 결과를 확보할 수 없었다. 다른 참여자(PFS 투여)는 투여 후 480시간 당시 4기간에 NAb 양성으로 확인되었으며 이후에 ADA 양성 검체가 NAb 음성(일과성) 이었다.

6.4. 임상약리시험

시험 번호	디자인	대상자	투여용량 및 방법	투여 기간	약동학 결과
B784	1상, 무작	건 강	• SC : 30mg, 100mg	단회	• SC 투여 후 일반적으로 마스타시맙 Cmax에 도달했으며,

<table>
<tr>
<td>1001</td>
<td>위배정, 이중눈가림, 위약대조, 용량 증량</td>
<td>한성인 남성, 41명</td>
<td>및 300mg
• IV : 150mg, 440mg</td>
<td>투여</td>
<td>Tmax 중앙값 범위는 48~72 시간이었다. 그러나 피크는 뚜렷하게 정의되지 않았으며 개별 참여자 Tmax 값 범위는 48 시간~144 시간이었다. Cmax에 도달한 후 농도는 서서히 감소했으며 용량이 높을수록 겉보기 t1/2 가 길어지는 경향을 보였다. 동일 투여 경로에서 노출(특히 AUC)은 용량 정규화된 AUCinf 및 Cmax에 기반하여 용량 비례적인 수준보다 더 많이 증가하는 것으로 나타났으며, 이는 마스타시맙이 표적 매개 약물 처리를 거칠 수 있음을 시사한다. 평균 t½ 범위는 33 시간(100 mg SC)~66 시간(300 mg SC)이었다.
• IV 투여 후 1시간 주입이 종료되고 나자 마자 또는 얼마 되지 않아 Cmax가 관찰되었으며 농도는 단상 형태로 감소되었다. IV 투여에 대한 평균 최종 t½ 범위는 43.6 시간(150 mg IV)~79.5 시간(440 mg IV)이었다. IV 투여 후 평균 CL 및 Vss 값은 150 mg 및 440 mg IV 투여의 경우 각각 0.0575 및 0.0306 L/hr 와 3.5 L 및 3.9 L 였다.
• IV 기준 용량(AUCinf 기반)과 비교한 SC 투여의 생체이용률은 27%였다.
• 마스타시맙 300mg SC 투여 후 비일본인과 일본인 참여자 간에 Cmax 및 AUClast에서 관련 있는 차이는 관찰되지 않았다.
그림 1. 건강한 참여자에게 단회 SC 또는 IV 투여 후 마스타시맙 혈장 농도-시간 중앙값 프로파일(선형 척도)(B7841001)

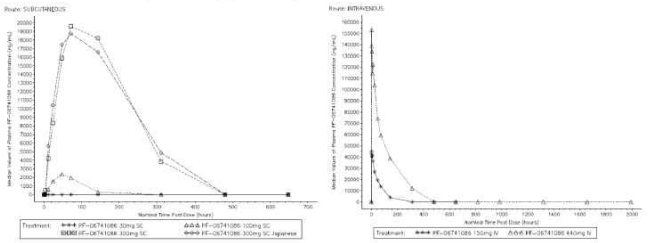
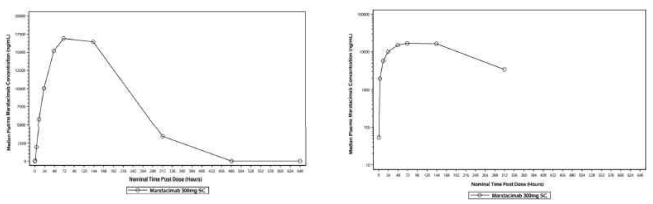
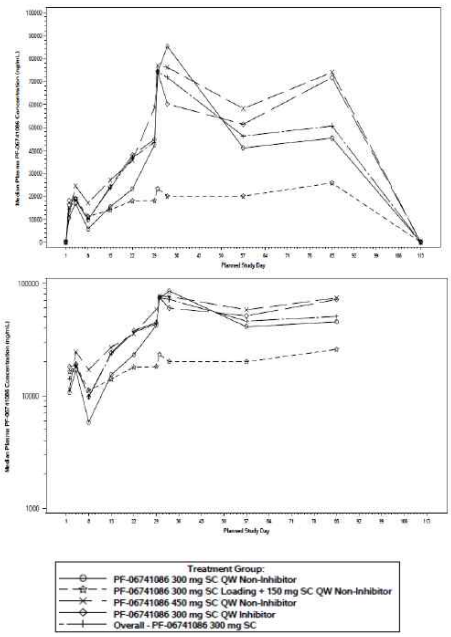
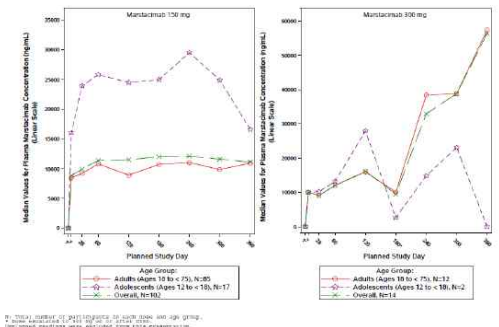



표 2. 단회 SC 및 IV 투여 후 혈장 마스타시맙 약동학 매개변수 기술 요약(B7841001)
Parameter Summary Statistics[a] by Marstacimab Treatment Group
<table><tr><th>Parameter (units)</th><th>30 mg SC</th><th>100 mg SC</th><th>300 mg SC</th><th>300 mg SC Japanese</th><th>150 mg IV[c]</th><th>440 mg IV</th></tr><tr><td>N, n</td><td>4, 0</td><td>6, 4</td><td>6, 3</td><td>4, 2[b]</td><td>6, 6</td><td>6, 5</td></tr><tr><td>AUCinf (ng*hr/mL)</td><td>NC</td><td>257700 (34)</td><td>2799000 (83)</td><td>4955000 (4240000-5670000)</td><td>2608000 (16)</td><td>14380000 (19)</td></tr><tr><td>AUClast (ng*hr/mL)</td><td>0</td><td>81890 (391)</td><td>3120000 (68)</td><td>3551000 (28)</td><td>2346000 (14)</td><td>14290000 (21)</td></tr><tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>0</td><td>1183 (287)</td><td>16490 (63)</td><td>18500 (25)</td><td>45640 (5)</td><td>152800 (12)</td></tr><tr><td>Tmax (hr)</td><td>NC</td><td>48.0 (48.0-72.0)</td><td>72.0 (48.0-144)</td><td>108 (72.0-144)</td><td>1.07 (1.05-2.00)</td><td>1.54 (1.08-2.00)</td></tr><tr><td>t½ (hr)</td><td>NC</td><td>33.30 ± 5.39</td><td>65.77 ± 18.01</td><td>98.35 (74.7-122)</td><td>43.58 ± 4.95</td><td>79.46 ± 17.71</td></tr><tr><td>CL/F (L/hr)</td><td>NC</td><td>0.3878 (34)</td><td>0.1072 (83)</td><td>0.06185 (0.0530-0.0707)</td><td>NA</td><td>NA</td></tr><tr><td>CL (L/hr)</td><td>NA</td><td>NA</td><td>NA</td><td>NA</td><td>0.05750 (16)</td><td>0.03061 (19)</td></tr><tr><td>V2/F (L)</td><td>NC</td><td>18.43 (31)</td><td>9.90 (107)</td><td>8.47 (7620-9310)</td><td>NA</td><td>NA</td></tr><tr><td>Vss (L)</td><td>NA</td><td>NA</td><td>NA</td><td>NA</td><td>3.525 (8)</td><td>3.880 (17)</td></tr></table></td>
</tr>
<tr>
<td>B7841010</td>
<td>1상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 용량 증량</td>
<td>중증 A형 혈우병 또는 B형 혈우병 환자 6명 (중국)</td>
<td>• SC, 300mg</td>
<td>단회 투여</td>
<td>• 마스타시맙 300 mg의 단회 SC 투여 후 마스타시맙 피크 농도에 도달하였으며 Tmax 중앙값은 73.15시간이었고 산술 평균 t1/2은 90.48시간이었다.
그림 4. 마스타시맙 300 mg 단회 SC 투여 후 중국인 혈우병 참여자의 혈장 마스타시맙 농도-시간 중앙값 프로파일 (선형 및 반로그 척도) (B7841010)
</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>표 4. 마스타시맙 300 mg 단회 SC 투여 후 중국인 혈우병 참여자의 혈장 마스타시맙 PK 매개변수의 기술 요약 (B7841010)
<table><tr><th>Parameter (Unit)[a, b]</th><th>Marstacimab 300mg SC (N=6)</th></tr><tr><td>N2, N3</td><td>6, 4</td></tr><tr><td>AUC_{inf} (ng*hr/mL)</td><td>4549000 (7)</td></tr><tr><td>AUC_{last} (ng*hr/mL)</td><td>2917000 (60)</td></tr><tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>15610 (35)</td></tr><tr><td>T_{max} (hr)</td><td>73.15 (71.9 - 167)</td></tr><tr><td>$t_{1/2}$ (hr)</td><td>90.48 ± 26.025</td></tr><tr><td>CL/F (L/hr)</td><td>0.06595 (7)</td></tr><tr><td>V_z/F (L)</td><td>8.305 (29)</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>B7841002</td><td>1b/2상, 무작위배정, 공개, 반복투여</td><td>중증 A형 혈우병 또는 B형 혈우병 환자, 27명</td><td>• 코호트1(7명): 300mg sc QW
• 코호트2(6명): 150mg sc QW, 부하용량 300mg
• 코호트3(6명): 450mg sc QW
• 코호트4(억제인자 있음, 7명): 300mg sc QW</td><td>반복투여 (QW)</td><td>• 다회 투여 후 마스타시맙 농도는 150~450 mg 시험 용량 범위에서 주 1회 투여로 제 29일까지 증가했다. Tmax 중앙값 범위는 투여 코호트 전반에서 23~59 시간이었다. 일반적으로 마스타시맙 AUCtau 및 Cmax는 150~450 mg 시험 용량 범위에서 용량에 따라 증가했다. 일반적으로 제 57일과 제85일의 유사한 농도 값에 기반할 때 마스타시맙 항정상태는 제57일에 달성된 것으로 여겨졌다. 다회 SC 투여 후 투여 코호트 전반에서 평균 CL/F 는 32~45 mL/hr 였습니다. 마스타시맙 노출에 대한 전반적인 변동성은 기하 %CV에 기반할 때 중간 수준이었으며 혈장 농도 AUC(AUClast 및 AUCtau)는 37%~79%였고 Cmax는 37%~70%였다.
• 300 mg SC QW 투여 후 억제인자가 있는 혈우병 참여자와 없는 혈우병 참여자 간의 그리고 A 형 혈우병 참여자와 B 형 혈우병 참여자 간의 임상적으로 관련된 차이는 보이지 않았다.
그림 6. 억제인자가 있거나 없는 A 형 및 B 형 혈우병 참여자에게 단회 및 다회 SC 투여 후 마스타시맙 혈장 농도-시간 중앙값 프로파일 (B7841002)

</td></tr>
</table>

<table>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>
표 5. 마스타시맙 혈장 PK 파라미터에 대한 설명 요약 (시험 B7841002)
<table>
<tr><th>Parameter (Unit)[a]</th><th>Marstacimab 300 mg SC Loading + 150 mg SC QW Non-Inhibitor[c] (N=6)</th><th>Marstacimab 300 mg SC QW Non-Inhibitor (N=7)</th><th>Marstacimab 450 mg SC QW Non-Inhibitor (N=6)</th><th>Marstacimab 300 mg SC QW Inhibitor (N=7)</th><th>Overall - Marstacimab 300 mg SC (N=14)</th></tr>
<tr><td>Day 1 (Week 1)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>n</td><td>6</td><td>7</td><td>6</td><td>7</td><td>14</td></tr>
<tr><td>AUC_{last} (ng*hr/mL)</td><td>2675000 (41)</td><td>1818000 (79)</td><td>2806000 (37)</td><td>2495000 (40)</td><td>2130000 (61)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>19480 (42)</td><td>14880 (70)</td><td>23070 (37)</td><td>19680 (51)</td><td>17110 (61)</td></tr>
<tr><td>C_{min} (ng/mL)</td><td>13040 (43)</td><td>7980 (112)</td><td>15660 (44)</td><td>11140 (41)</td><td>9429 (78)</td></tr>
<tr><td>T_{max} (hr)</td><td>69.7 (68.2, 71.1)</td><td>70.0 (69.1, 72.8)</td><td>71.6 (67.6, 72.3)</td><td>70.7 (22.8, 167)</td><td>70.1 (22.8, 167)</td></tr>
<tr><td>Day 29 (Week 5)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>n</td><td>6</td><td>5</td><td>4</td><td>5</td><td>10</td></tr>
<tr><td>AUC_{tau} (ng*hr/mL)</td><td>3309000 (50)</td><td>9045000 (49)</td><td>11090000 (43)</td><td>9248000 (38)</td><td>9146000 (41)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>24150 (44)</td><td>61850 (47)</td><td>73490 (38)</td><td>66070 (44)</td><td>63930 (43)</td></tr>
<tr><td>C_{min} (ng/mL)</td><td>15000 (59)</td><td>42120 (52)</td><td>53630 (61)</td><td>39490 (37)</td><td>40790 (42)</td></tr>
<tr><td>CL/F (mL/hr)</td><td>45.34 (50)</td><td>33.16 (49)</td><td>40.60 (43)</td><td>32.43 (38)</td><td>32.79 (41)</td></tr>
<tr><td>T_{max} (hr)</td><td>23.7 (22.0, 71.7)</td><td>23.7 (23.1, 94.2)</td><td>58.5 (23.3, 97.0)</td><td>22.8 (22.1, 94.7)</td><td>23.3 (22.1, 94.7)</td></tr>
<tr><td>Day 85 (Week 13)[b]</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>n</td><td>5</td><td>6</td><td>6</td><td>5</td><td>11</td></tr>
<tr><td>C_{min} (ng/mL)</td><td>20630 (43)</td><td>57050 (58)</td><td>37310 (656)</td><td>61140 (51)</td><td>58880 (52)</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
<tr>
<td>B7841003</td>
<td>2상, 공개, 연장시험</td>
<td>B7841002 대상자 18명, 신규 2명</td>
<td>• B7841002 코호트 1과 4 참여자: 300 mg SC QW
• 신규 및 코호트2, 3 참여자 : 부하용량 300 mg SC, 150 mg SC QW</td>
<td>반복투여 (QW)</td>
<td>
• 새로 등록된 참여자에 대한 PK 매개변수는 시험 B7841002 에서 관찰된 것과 일치했다.
표 6. 주 1 회 마스타시맙 150 mg SC 투여(부하 용량 300 mg)(B7841003) 후 새로 등록된 2 명의 혈우병 참여자에서 혈장 마스타시맙 PK 매개변수 (B7841003)의 기술 요약
<table>
<tr><th></th><th>AUClast (ng*hr/mL)</th><th>C168 (ng/mL)</th><th>Cmax (ng/mL)</th><th>Tlast (hr)</th><th>Tmax (hr)</th></tr>
<tr><td>Hemophilia Type</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Hemophilia A</td><td>2870000</td><td></td><td>23300</td><td>143</td><td>92.3</td></tr>
<tr><td>Hemophilia A</td><td>2400000</td><td>15500</td><td>17400</td><td>165</td><td>45.0</td></tr>
<tr><td>n</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td></tr>
<tr><td>Min</td><td>2400000</td><td>15500</td><td>17400</td><td>143</td><td>45.0</td></tr>
<tr><td>Max</td><td>2870000</td><td>15500</td><td>23300</td><td>165</td><td>92.3</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
<tr>
<td>B7841005</td>
<td>3상, 공개, 다기관</td>
<td>중증 A 형 혈우병 또는 B 형 혈우병 환자 116명</td>
<td>• 부하용량 300 mg SC, 150 mg SC QW
• 용량 증량 기준을 충족하는 개별 참여자는 300 mg SC QW로 용량 증량</td>
<td>반복투여</td>
<td>
• 마스타시맙의 혈장 농도는 150 mg 의 주 1 회 피하 투여 후, 약 60 일까지(즉, 주 1회 마스타시맙 투여의 8 회 또는 9 회 투여까지) 항정상태에 도달한 것으로 나타났다. 주 1 회 150 mg 을 투여받는 성인의 항정상태 마스타시맙 혈장 농도 중앙값은 약 10,000~11,000 ng/mL 였던 반면, 청소년의 항정상태 마스타시맙 혈장 농도 중앙값은 약 25,000~30,000 ng/mL 였다(그림 8). 대부분의 경우 성인 및 청소년의 개별 농도-시간 프로파일은 유사한 농도 범위 이내였던 것으로 나타났다. 일반적으로 마스타시맙 농도(150 mg SC QW의 경우 성인은 %CV 약 62%~92%, 청소년은 40%~85%)는 투여 후 검체 채취 시점의 차이로 인해 높은 변동성을 보일 가능성이 크다.
그림 8. 억제인자가 없는 A 형 및 B 형 혈우병 참여자(B7841005)에게 단회 및 다회 마스타시맙 SC 투여 후 투여군 및 연령군별 마스타시맙 혈장 농도-시간 중앙값 프로파일(선형 척도)


• 일반적으로 마스타시맙의 혈장 노출은 ADA 양성과 ADA 음성 대상자 간에, 그리고 A 형 혈우병과 B 형 혈우병 대상자 간에 유사했다.
</td>
</tr>
</table>

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

- 300 mg SC 단회 투여 후 NCA PK 매개변수 비교(시험 1001, 1002, 1009 및 1010)와 집단 약동학 분석을 통해 건강한 참여자와 혈우병 환자 간의 마스타시맙 PK 비교를 수행했다.

  300 mg(표 7)의 단회 마스타시맙 투여 후 NCA 매개변수를 비교한 결과 마스타시맙 PK는 건강한 참여자 및 혈우병 환자 전반에 걸쳐 전반적으로 유사한 것으로 나타났다. 체중 차이는 서양인 대 중국인 환자 모집단에 대한 단회 투여 후 마스타시맙 CL/F(및 AUCinf) 차이를 설명하는 이유가 되는 것으로 간주되었다. 집단 약동학 분석 결과 건강한 참여자의 마스타시맙 CL이 혈우병 환자에 비해 약 23.5% (117% RSE; 95% CI:3.4%-95.5%) 더 높은 것으로 나타났다. 체중 보정 후 CL (L/hr/kg)은 건강한 참여자에서 약 18% 더 높은 것으로 추정되었다. 이러한 차이는 임상적 연관성이 있을 것으로 여겨지지 않았다.

표 7. 건강한 참여자 및 혈우병 환자에게 300 mg SC 단회 투여 후 마스타시맙 NCA PK 매개변수의 비교

Population	B7841001 Healthy participants; Western	B7841009 Healthy participants; Western	B7841002 Hemophilia Patients; Western	B7841010 Hemophilia patients; Chinese
N, n	6,3	18, 13	14, 14	6, 4
C_{max} (ng/mL)	16490 (63)	12870 (43)	17110 (61)	15610 (35)
AUC_{inf} (ng*hr/mL)	2799000 (83)	2482000 (49)	NC	4549000 (7)
T_{max} (hr)	72 (48 -144)	72 (60 - 146)	70 (23 - 167)	73 (72 - 167)
$t_{½}$ (hr)	65.8 +/- 18.0	60.2 +/- 13.7	NC	90.5 +/- 26.0
CL/F (L/hr)	0.107 (83)	0.122 (48)	NC	0.066 (7)
V_z/F (L)	9.9 (107)	10.2 (39)	NC	8.3 (29)

N: number of participants contributing to summary statistics
n: number of participants for $t_{½}$, AUC_{inf}, CL/F and V_z/F
Geometric mean (geometric coefficient of variation [%]) for all parameters except median (range) for T_{max} and arithmetic mean +/- standard deviation for $t_{½}$.
B7841009: Results are reported for PFS
NC: not calculated

표 8. 투여 요법 및 연령군별 모집단 기반 마스타시맙 노출 PK 매개변수에 대한 요약

Parameter	150 mg SC QW (Adults)	300 mg SC QW (Adults)	150 mg SC QW (Adolescents)	300 mg SC QW(Adolescents)
Participants (N)	99	32	17	2
Mean $C_{min,ss}$ (%CV)	14200 (90.2)	48400 (52.5)	28200 (56.4)	65000 (111)
Geometric Mean $C_{min,ss}$	8550	41700	23700	40200
Median $C_{min,ss}$ (2.5 - 97.5%ile)	10000 (638 - 48400)	47200 (13400 - 97200)	25200 (7400 - 57700)	65000 (16500 - 114000)
Mean $C_{max,ss}$ (% CV)	19700 (73.5)	60500 (47.2)	38300 (52.5)	75200 (102)
Geometric Mean $C_{max,ss}$	14300	53200	32900	52000
Median $C_{max,ss}$ (2.5 - 97.5%ile)	17300 (1730 - 55600)	60900 (18400 - 112000)	33900 (10300 - 73500)	75200 (23600 - 127000)
Mean $C_{avg,ss}$ (% CV)	17700 (78.4)	56300 (48.6)	34600 (53.1)	71900 (105)
Geometric Mean $C_{avg,ss}$	12300	49300	29600	48100
Median $C_{avg,ss}$ (2.5 - 97.5%ile)	14700 (1400 - 53400)	56200 (16700 - 107000)	32600 (9290 - 66900)	71900 (21100 - 123000)
Mean AUC_{ss} (% CV)	2970000 (78.4)	9450000 (48.6)	5810000 (53.1)	12100000 (105)
Geometric Mean AUC_{ss}	2070000	8280000	4980000	8080000
Median AUC_{ss} (2.5 - 97.5%ile)	2480000 (236000 - 8980000)	9450000 (2800000 - 18000000)	5480000 (1560000 - 11200000)	12100000 (3550000 - 20600000)
Mean ACCR (% CV)	3.36 (69.1)	6.2 (158)	3.66 (61.5)	3.98 (40.3)
Geometric Mean ACCR	2.82	4.23	3.13	3.82
Median ACCR (2.5 - 97.5%ile)	2.54 (1.21 - 10.7)	3.53 (1.64 - 22.7)	2.62 (1.53 - 8.29)	3.98 (2.90 - 5.06)
Mean $t_{1/2}$ (% CV)	13.6 (83.4)	27.5 (173)	15.1 (72.8)	16.8 (46.8)
Geometric Mean $t_{1/2}$	10.4	17.3	12.0	15.8
Median $t_{1/2}$ (2.5 - 97.5%ile)	9.71 (2.77 - 49.6)	14.6 (5.17 - 108)	10.1 (4.55 - 37.7)	16.8 (11.5 - 22.0)

N: number of participants in the sub-group. 2.5 - 97.5%ile denotes 2.5th to 97.5th percentile.

흡수

o 마스타시맙의 Tmax 중앙값은 단회 및 다회 SC 투여 후 각각 70~73시간 및 23~59시간 범위였다.

o 마스타시맙 노출(AUCss 및 Cmax,ss)은 150 mg~450 mg SC 용량 범위에 걸쳐 비례적 증가 수준보다 약간 높은 수준에 따라 증가했다.

시험 B7841001의 건강한 참여자에게 단회 투여 후 동일한 투여 경로 하에서 노출은 용량 정규화된 AUCinf 및 Cmax에 기반할 때 용량에 비례하는 수준보다 더 높게 증가하는 것으로 나타났으며, 이는 마스타시맙이 표적 매개성 약물 배치를 거칠 수 있음을 시사하였다.

시험 B7841002에서 혈우병 환자에게 SC 다회 투여 후 일반적으로 마스타시맙 Cmax 및 항정상태 AUCtau는 시험한 150~450 mg의 용량 범위에서 용량 관련 방식으로 증가했다.

o 집단 약동학 분석에 기반할 때 마스타시맙 PK 변동성(Cavg,ss의 %CV)은 약 53%~78% (150 mg SC QW, 부하 용량 300 mg SC) 였다.

o 마스타시맙의 SC 생체이용률(F)은 약 68%로 추정됩니다. 팔, 허벅지 및 복부 간의 마스타시맙 F에서 관련 차이가 관찰되지 않았다.

단회투여 후 IV 투여(AUCinf 기반)과 비교한 SC 투여의 생체이용률은 27%였다. 집단 약동학 분석에서는 SC 투여 후 마스타시맙 BA가 약 68%로 추정되었다(10.5% RSE; 95% CI:49%~69%). 단회 투여(NCA 분석)와 다회 투여(집단 약동학) 간의 BA 추정치 차이는 더 높은 농도에서 마스타시맙 PK 의 비선형성에 기인할 가능성이 높다.

o 마스타시맙의 항정상태 분포용적(Vss)은 약 7.8 L로 추정되었다.

o 항정상태 축적에 기반할 때 마스타시맙은 약 10~17일의 유효 반감기를 나타냈다.

마스타시맙 농도는 제7일(300 mg SC 마스타시맙 부하 용량 투여 후)까지 항정상태에 도달하고 약 60일까지 항정상태를 유지(즉, 주당 SC 마스타시맙 8회 또는 9회 용량까지 약 5배 반감기 이내)하는 것으로 관찰되었다.

o 주 1회 SC 투여 후 마스타시맙의 축적 비율은 3~4이었다.

o 마스타시맙 선형 청소율은 0.0207 L/hr로 추정되었다.

분포

건강한 참여자에서 마스타시맙 Vss 는 3.5~3.9 L 였다. 건강한 참여자 및 혈우병 환자에게 단회 SC 투여 후 마스타시맙 Vz/F 값의 범위는 8.3~18.4 L 였다.

중앙 분포용적(Vc), 말초 분포용적(Vp) 및 항정상태에서의 분포용적(Vss)에 대한 집단 약동학 분석 추정치(%RSE)는 각각 4.1 (14%) L, 3.6 (13.8%) L 및 7.8 L 였다. 이러한 제한된 혈관 외 분포는 마스타시맙이 혈관 내 공간에 국한되어 있음을 시사하였다.

대사

마스타시맙을 이용한 대사 시험은 수행되지 않았다.

배설

마스타시맙을 이용한 배설 시험은 수행되지 않았다.

혈우병 환자에게 주 1회 SC 투여 후 마스타시맙 총 CL/F 는 NCA에 기반할 때 0.03~0.05L/hr 였다. 집단 약동학 분석의 경우, 마스타시맙 소실은 선형 및 비선형 청소율로 구분되었다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 체중

체중은 마스타시맙의 약동학을 기술하는 데 있어서 중요한 공변량이었다. 정규화된 체중은 Vc 및 CL, Q 및 Vp 에 대한 구조적 공변량으로 포함되었다. CL 및 Vc에 대한 상대 성장 상수는 각각 1.54 및 1.82 로 추정되었다.

PK에서 성인과 청소년 간의 대부분의 차이는 체중으로 설명할 수 있었다. 집단 PK 분석에 기반할 때 청소년 환자의 마스타시맙 CL(중앙값; L/hr)은 성인 환자의 CL 에 비해 약 32% 더 낮은 것으로 추정되었다. 체중에 맞게 조정 후 청소년의 CL (L/hr/kg)은 성인의 CL에 비해 약 5% 더 낮은 것으로 추정되었으며, 이는 체중이 CL 차이의 대부분을 차지한다는 것을 나타낸다.

PK의 차이는 임상적으로 관련이 있는 것으로 간주되지 않았으며 2개 연령군 간 하위 경로 약력학 표지자 피크 트롬빈 수치의 임상적으로 유의미한 차이로 해석되지 않니다. 체중에 따른 용량 조절은 필요하지 않다(시험 대상 체중 범위: 35~120 kg).

- 연령

임상시험의 혈우병 모집단이 젊은 모집단(연령 중앙값 31 세, 범위: 13~66세)이었으므로 연령은 이 모델에서 공변량으로 포함되지 않았으며 청소년과 성인 간에 예상되는 마스타시맙 PK의 차이는 대체로 체중을 이 모델에 공변량으로 포함함으로써 설명되었다.

- 인종

마스타시맙 PK 에 대한 인종의 영향은 인종을 공변량으로 하는 집단 약동학 분석을 이용하여 평가했다. 추가로 시험 B7841001의 일본인 코호트(n=4)와 시험 B7841010의 중국인 참여자에 대한 비구획 PK 매개변수를 단회 300 mg SC 투여 후 시험 B7841001 및 B7841002의 비아시아인 모집단 자료와 비교했다.

일반적으로 마스타시맙 Cmax 값은 일본인, 중국인 및 비아시아인 참여자 간에 유사했다.

마스타시맙 노출(AUC)이 아시아인 집단에서 약간 더 높았지만, 이러한 차이는 임상적으로 관련이 없었으며 체중 차이에 의해 설명되는 것으로 간주되었다. 집단 약동학 분석 결과 마스타시맙 CL(L/hr)은 아시아인 혈우병 참여자에서 약 37%(RSE 62.4%) 더 높을 것으로 추정되었다.

체중에 맞게 조정 후 아시아인 참여자의 CL (L/hr/kg)은 약 10.6% 더 높은 것으로 추정되었으며, 이는 체중 조정이 관찰된 CL 차이의 대부분을 차지하는 것을 나타낸다. 아시아인과 비아시아인 환자 모집단 간의 체중 조정 CL차이는 임상적으로 관련이 있는 것으로 간주되지 않았다.

- 신장애 환자

신장 청소율은 mAb의 큰 크기와 사구체를 통한 비효율적인 여과로 인해 mAb 제거에 중요한 요인으로 간주되지 않았으므로 신기능 장애의 영향을 평가하기 위한 임상시험은 실시되지 않았다.

- 간장애 환자

일반적으로 간장애는 mAb 와 임상적으로 관련이 없는 것으로 간주되므로 간장애가 마스타시맙의 PK 에 미치는 영향을 평가하기 위한 임상 시험은 수행되지 않았다.

- 혈우병 유형

집단 약동학 분석에서는 혈우병 유형이 임상적으로 관련이 있는 공변량으로 나타나지 않았다(A형 혈우병에 비해 B형 혈우병에서 CL이 8.9% 더 낮음; 95% CI: -33%~29%).

A형 혈우병 환자와 B형 혈우병 환자 간에 마스타시맙 PK의 관련된 차이는 없었다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 약물-약물상호작용

마스타시맙에 대한 임상 PK DDI 시험은 수행되지 않았다.

시험관 내 사람 전혈 사이토카인 방출 분석에서 마스타시맙은 3가지 사람 전염증성 사이토카인(TNF-α, IL-6, or IFN-γ)의 시험 물질 관련 사이토카인 방출을 유도하지 않았다. 따라서 CYP 효소 또는 운반체에 대한 사이토카인 매개 효과로 인한 DDI는 예상되지 않는다. 또한 마스타시맙의 일차 CL 기전은 표적(TFPI)에 결합한 수용체 매개 내포 작용(endocytosis)과 정상적인 IgG 이화작용 경로이기 때문에 CYP 효소는 마스타시맙의 청소율에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다. 따라서, 마스타시맙에 대한 DDI의 위해성은 예상되지 않는다.

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

[PMAR-EQDD-B784a-DP3-1021] (집단 약동학 및 PK/PD 모델링 - 1 상 및 1b/2 상 시험)

- 마스타시맙의 집단 약동학은 QSS 근사치를 이용하는 이상성 TMDD 모델과 약물 및 약물-표적 복합체의 선형 및 비선형 청소율을 통해 기술되었다.
- 체중은 마스타시맙의 약동학을 설명하는 데 있어서 중요한 공변량이었으며 Vc, CL, Q 및 Vp 에 대한 구조적 공변량으로 포함되었습니다. 인종은 마스타시맙 PK에 영향을 미치는 유의한 공변량으로 확인되지 않았다.
- TMDD 모델은 PK/PD 모델의 Emax 유형을 사용하여 주요 생체 표지자 피크 트롬빈(혈우병에 대한 반응 평가변수, 즉 ABR 과의 상관 관계를 가장 잘 나타내는 생체표지자인 것으로 알려져 있음)과 관련이 있는 유리 표적(유리 TFPI)을 계산하는 데 사용되었다.
- 청소년에서 동일한 투여 요법을 뒷받침하기 위해 TMDD 및 PK/PD 모델을 이용하여 12~<18 세 연령 범위에서 건강한 청소년 모집단의 CDC 성장 차트에 기반한 체중 분포로 청소년 모집단의 피크 트롬빈 반응을 시뮬레이션했다. 시뮬레이션 결과, 청소년과 성인 모집단 간에 피크 트롬빈 반응에서 임상적으로 관련 있는 차이는 없었으며, 이는 청소년 모집단에서의 투여량 조절이 필요하지 않음을 뒷받침하였다. 시험 B7841005 의 청소년에서 관찰된 PK 및 PD 자료는 청소년 투여량을 확인하는 데 사용되었다. 일반적으로 관찰된 청소년 PK/PD 자료와 예상된 청소년 PK/PD 자료 간에 적절한 일치가 관찰되었으므로, 이는 성인과 동일한 청소년 용량을 뒷받침한다.

[PMAR-EQDD-B784a-1331] (비억제인자의 초기 제출을 뒷받침하기 위한 마스타시맙의 집단 약동학 및 PK/PD 모델링 - 1 상, 2 상 및 3 상 시험)

마스타시맙 PK 및 총 TFPI 농도와 이러한 농도가 주요 생체 표지자 피크 트롬빈에 미치는 영향을 특성화하기 위한 1 상, 2 상 및 3 상 시험의 건강한 성인 참여자와 혈우병이 있는 성인(≥8 세) 및 청소년(12~<18 세) 참여자의 자료를 사용한 집단 약동학 및 PK/PD 분석이다. 2 상 시험 자료에는 억제인자가 있거나 없는 혈우병 참여자가 모두 포함된 반면, 3 상 시험 자료에는 억제인자가 없는 혈우병 참여자만 포함되었다.

- 집단 약동학 결론:
  - 약물 및 QSS 근사치의 추가 비선형 청소율을 이용한 반기전 TMDD 모델은 마스타시맙의 농도 시간 프로파일 및 총 TFPI를 특성화했다.
  - 마스타시맙 선형 청소율의 대표 값은 0.0207 L/hr (16.6% RSE)이었다. 중앙 분포용적은 4.14L(14% RSE), 말초 용적은 3.61 L (13.8% RSE)로 추정되었으며, 따라서 총 분포용적이 7.8 L로 추정되었으므로, 이는 말초 조직까지 마스타시맙이 확장 분포되지 않았음을 시사한다.
  - 생체이용률은 67.5% (10.5% RSE)로 추정되었다.
  - 체중은 이 모델에서 CL, Vc, Q 및 Vp 의 구조적 공변량으로 추가되었다. CL 및 Vc의 체중 지수는 각각 1.54 (27.6% RSE) 및 1.82 (21.1% RSE)였다.

- 청소년과 성인 환자 모집단 간의 마스타시맙 CL 및 Vc 의 차이는 약 32%였지만, 청소년과 성인 간의 CL 및 Vc의 체중 조정된 차이는 각각 5.1% 및 16.6%였으므로, 이는 이러한 두 연령군 간에 CL에서 관찰된 대부분의 차이가 체중으로 설명됨을 시사하였다.
- 건강한 참여자 모집단과 혈우병 환자 모집간 간의 체중 정규화된 CL 차이는 18.3%였다. 아시아인 참여자와 비아시아인 참여자 간의 체중 조정 CL 차이는 약 10.6%였다. 신 기능 장애, 간장애, ADA 상태 또는 혈우병 유형은 마스타시맙 PK에 대해 임상적으로 유의한 어떠한 차이도 나타내지 않았다. 따라서 신 기능 장애 또는 간 장애, ADA 상태 또는 혈우병 유형에 대한 투여량 조절은 필요하지 않다.
- 집단 약동학 분석에서 획득된 이차 PK 매개변수는 150 mg SC 주 1 회 용량과 300 mg SC 주 1회 용량 간의 Cavg,ss의 비례적인 수준보다 더 많이 증가함을 시사하지만, 150 mg~450 mg 용량 범위에서 용량 비례성으로부터의 통계적으로 유의한 편차는 확립되지 않았다. 누적비는 약 3~4 의 범위에서 용량 의존적인 것으로 추정되었다. 항정상태의 피크 대 최저 비(Cmax,ss 대 Cmin,ss)는 낮은 것으로 확인되었으며 평균 유효 반감기는 약 10~17 일로, 이는 약물의 주 1회 투여 요법을 뒷받침한다.

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

[B7841005]

150 mg 투여군에는 전체 시험 기간 동안 마스타시맙 150 mg 을 주 1회 SC로 투여받은 참여자들이 포함된 반면, 300 mg 투여군에는 제 180 일(제 14 방문)까지 마스타시맙 150 mg 을 주 1 회 SC로 투여받고 나서 해당 일 이후 마스타시맙 300 mg 주 1회 SC로 용량이 증량된 참여자가 포함되었다.

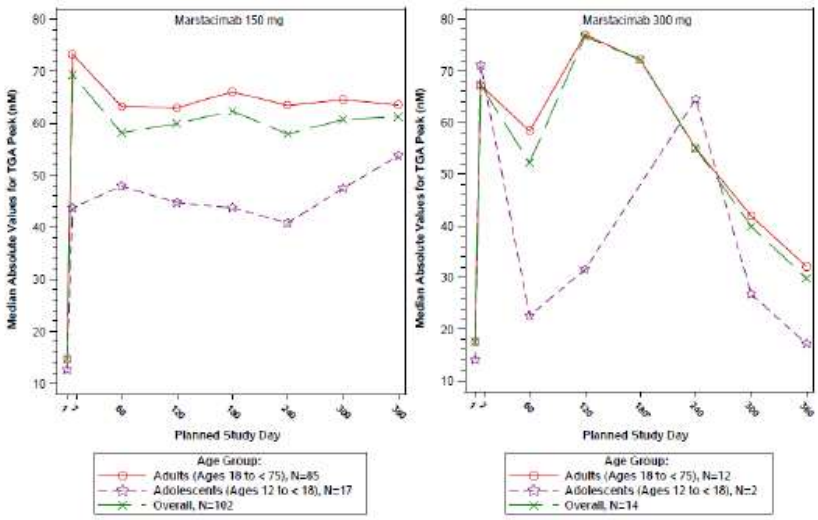
<약력학(PD) 결과>

a) 피크 트롬빈(TGA 피크): 성인과 청소년 간에, 그리고 A 형 혈우병 참여자와 B 형 혈우병 참여자 간에 베이스라인 피크 트롬빈 수치 중앙값의 임상적으로 관련된 차이는 없었다. 마스타시맙을 주 1 회 피하로 투여한 후 두 투여군 모두에서 성인과 청소년 모두에서 절대 피크 트롬빈의 증가가 관찰되었다(그림 9). 피크 트롬빈 수치 중앙값은 1 번째 투여 후 증가하여 제 7 일까지 피크 수치에 도달했으며 그 이후에는 항정상태를 유지했다. 150 mg SC QW 투여 후 절대 피크 트롬빈의 항정상태(제 60 일 및 그 이후) 중앙값은 청소년의 경우 41~54 nM(N=17)인데 비해 성인에서 63~66 nM(N=85)였다. 대부분의 경우 성인과 청소년 사이에서 개별 피크 트롬빈 수치가 중복되었다.

일반적으로, 300 mg SC 투여에 대한 피크 TGA 수치의 임상적으로 관련된 차이는 없었으나, 이 투여군의 수(성인의 경우 N=12, 청소년의 경우 N=2)가 적고 피크 트롬빈 농도에서 변동성이 관찰되었다는 점을 고려할 때 명확한 결론을 내릴 수 없다.

피크 TGA의 투여 후 변동성(기하 %CV)은 성인 및 청소년 전반에서 33%~52%였다(150 mg SC). 일반적으로 피크 트롬빈(피크 TGA)의 절대값은 ADA 양성과 ADA 음성 상태 간에, 그리고 A 형 혈우병 참여자와 B 형 혈우병 참여자 간에 일관적이었다. 투여군 및 연령군별 피크 TGA 의 절대값 중앙값 도표가 아래 그림 9 에 제시되어 있다.

그림 9. 투여군 및 연령군별 피크 TGA 절대값(nM) 중앙값 대 시간 도표 (B7841005)

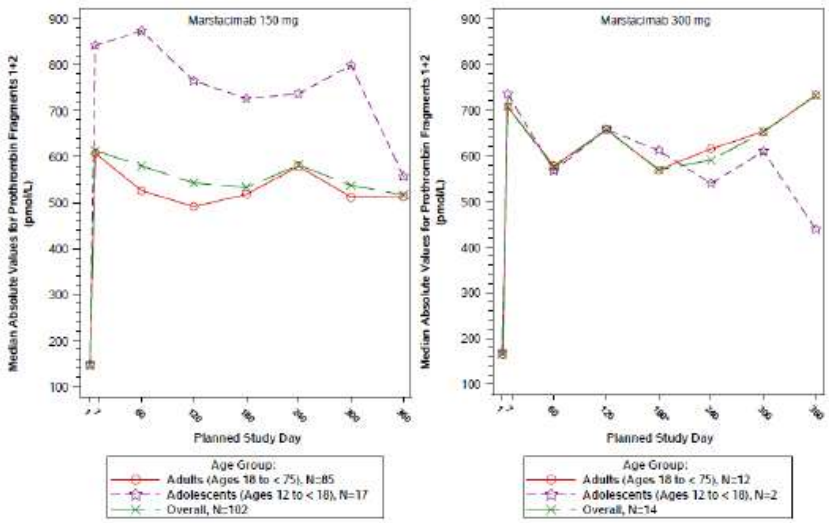


b) PF 1+2:

성인과 청소년 간에, 그리고 A형 혈우병 참여자와 B형 혈우병 참여자 간에 베이스라인 PF 1+2 수치 중앙값의 임상적으로 관련된 차이는 없었다. 마스타시맙을 주 1회 피하로 투여한 후 두 투여군 모두에서 성인과 청소년 모두에서 절대 PF 1+2의 증가가 관찰되었다(그림 10). PF 1+2 수치 중앙값은 1번째 투여 후 증가하여 제7일까지 피크 수치에 도달했으며 그 이후에는 항정상태를 유지했다. 150 mg SC QW 투여 후 절대 PF 1+2의 항정상태(제 60 일 및 그 이후) 중앙값은 청소년의 경우 557~874 pmoL/L(N=17)인데 비해 성인에서 492~579 pmoL/L(N=85)였습니다. 300 mg SC 투여에 대한 중앙값의 임상적으로 관련된 차이는 없었다(성인의 경우 N=12, 청소년의 경우 2).

PF 1+2 자료의 투여 후 변동성(기하 %CV)은 성인 및 청소년 전반에서 25%~99%였다(150 mg SC). 일반적으로 PF 1+2의 절대값은 ADA 양성과 ADA 음성 상태 간에, 그리고 A형 혈우병 참여자와 B 형 혈우병 참여자 간에 일관적이었다. 투여군 및 연령군별 PF 1+2의 절대값 중앙값 도표가 아래 그림 10에 제시되어 있다.

그림 10. 투여군 및 연령군별 PF 1+2 절대값(pmol/L) 중앙값 대 시간 도표 (B7841005)



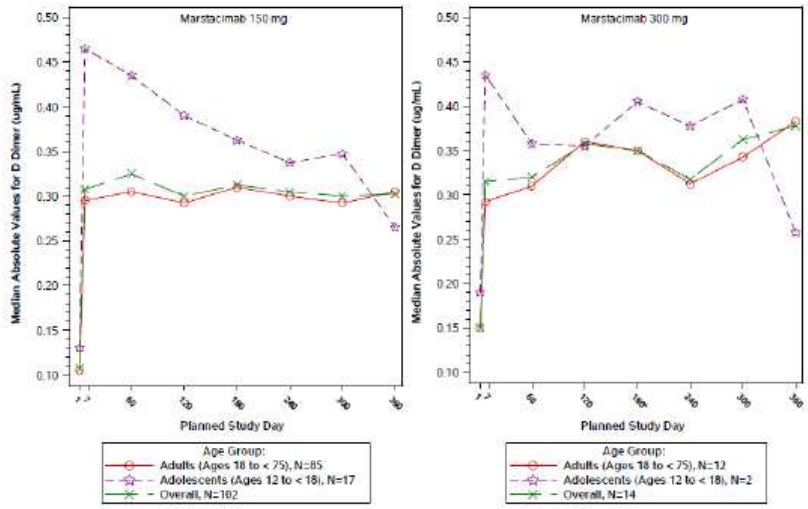
c) D-이합체:

성인과 청소년 간에, 그리고 A 형 혈우병 참여자와 B 형 혈우병 참여자 간에 베이스라인 D-이합체 수치 중앙값의 임상적으로 관련된 차이는 없었다. 마스타시맙을 주 1 회 피하로 투여한 후 두 투여군 모두에서 성인과

청소년 모두에서 절대 D-이합체의 증가가 관찰되었다(그림 11). 피크 TGA 및 PF 1+2 와 유사하게, D-이합체 수치 중앙값이 1번째 투여 후 증가하여 제 7 일까지 피크 수치에 도달했으며 그 이후에는 항정상태를 유지했다. 150 SC QW 투여 후 절대 D-이합체의 항정상태(제 60 일 및 그 이후) 중앙값은 청소년의 경우 0.3~0.4 μg/mL(N=17)인데 비해 성인은 0.3 μg/mL(N=85)였습니다. 300 mg SC 투여군에 대해 유사한 범위가 관찰되었다(성인의 경우 N=12, 청소년의 경우 2).

D-이합체 자료의 투여 후 변동성(기하 %CV)은 성인 및 청소년 전반에서 40%~76%였다(150 mg SC). 일반적으로 D-이합체의 절대값은 ADA 양성과 ADA 음성 상태 간에, 그리고 A형 혈우병 참여자와 B형 혈우병 참여자 간에 일관적이었다. 투여군 및 연령군별 D-이합체의 절대값 중앙값 도표가 아래 그림 11에 제시되어 있다.

그림 11. 투여군 및 연령군별 D-이합체 절대값(μg/mL) 중앙값 대 시간 도표 (B7841005)



d) dPT:

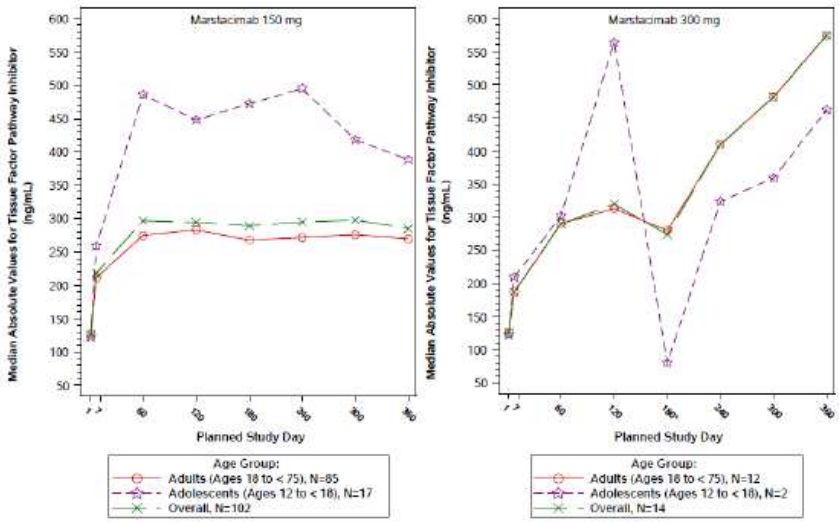
본 시험에서 dPT(안전성 표지자로서) 측정은 기본적으로 사람 혈장 내 LA 측정용으로 개발된 밸리데이션된 상용 분석법(ACTICLOT®dPTTM을 사용하여 실시했다. ACTICLOT dPT 는 외인성 응고 경로를 활성화하여 혈장 내 LA 존재를 식별하는 응고 분석법이다. 분석 방법론은 관심 모집단(혈우병 모집단)에서 항 TFPI 효과와 관련된 dPT 수준의 변화를 검출할 수 있도록 검체를 충분히 희석하지 않았다. 따라서 본 시험에서 얻어진 dPT 결과는 마스타시맙의 항 TFPI 약력학적 효과의 관점에서는 해석할 수 없다. 그러나 dPT에 대한 마스타시맙 투여의 효과는 마스타시맙의 주 1 회 투여 후 시험된 모든 용량 수준에서 dPT 의 임상적으로 관련된 단축이 관찰된 1b/2 상 시험(B7841002)에서 적절히 특성화되었으며, 이는 마스타시맙이 항 TFPI 기전과 일치하는 이 약력학적 평가변수에 변화를 일으킨다는 것을 나타낸다.

e) 총 TFPI:

성인과 청소년 간에, 그리고 A 형 혈우병 참여자와 B 형 혈우병 참여자 간에 베이스라인 총 TFPI 수치 중앙값의 임상적으로 관련된 차이는 없었다. 마스타시맙을 주 1회 피하로 투여한 후 두 투여군 모두에서 성인과 청소년 모두에서 총 TFPI 의 증가가 관찰되었다(그림 12). 이 증가는 마스타시맙과 유리 TFPI 간의 결합과 일치하여 표적 TFPI에 비해 훨씬 더 긴 마스타시맙 반감기로 인해 TFPI(마스타시맙에 결합됨) 소실 지연을 초래하였다. 총 TFPI 수치 중앙값은 1 번째 투여 후 증가하여 제 60일까지 피크 수치에 도달했으며 그 이후에는 항정상태를 유지했다. 150 SC QW 투여 후 총 TFPI의 항정상태(제60일 및 그 이후) 중앙값은 청소년의 경우 389~495 ng/mL (N=17)인데 비해 성인은 268~283 ng/mL(N=85)였다. 대부분의 경우, 성인과 청소년 간에 개별 총 TFPI 값이 중첩되었다. 제180일 인근에서 300 mg SC로 용량 증량 후 총 TFPI 수치 중앙값이 증가한 것으로 나타났으며, 150 mg SC에서 관찰된 값보다 더 높았다.

TFPI의 투여 후 변동성(기하 %CV)은 성인 및 청소년 전반에서 19%~58%였다(150mg SC). 일반적으로 총 TFPI의 절대값은 ADA 양성과 ADA 음성 상태 간에 그리고 A형 혈우병 참여자와 B 형 혈우병 참여자 간에 일관적이었다. 투여군 및 연령군별 TFPI 의 절대값 중앙값 도표가 아래 그림 12에 제시되어 있다.

그림 12. 투여군 및 연령군별 조직 인자 경로 억제인자 절대값(ng/mL) 중앙값 대 시간 도표 (B7841005)



<임상약리학 결론>

- 마스타시맙 유효 반감기(약 10~17 일)와 7 일 동안 관찰된 PD 표지자의 지속적인 변화는 주 1회 투여 요법을 뒷받침하였다.
- 마스타시맙 PK는 혈우병 환자 모집단에서 혈우병 유형, 인종, ADA 유무, 크레아티닌 청소율(신기능 장애) 또는 간장애에 의해 임상적으로 유의한 영향을 받지 않았다.
- 체중은 성인과 청소년 연령군 간에 관찰되는 PK 차이의 대부분을 설명할 수 있다. PK의 차이는 하위 경로 약력학 표지자 수준의 임상적으로 유의미한 차이로 해석되지 않았다. 체중을 기준으로 한 투여량 조절은 필요하지 않다.
- 항 TFPI 기전과 일관되게 마스타시맙은 총 TFPI, 피크 트롬빈, D-이합체, dPT 및 PF 1+2 의 일관된 증가를 유발하였다.
- 마스타시맙의 PK/PD 모델링은 성인과 청소년 모두에서 300 mg SC의 초기 부하 용량으로 150 mg SC QW의 투여 요법을 뒷받침하였다 PK/PD 모델은 300 mg SC QW의 높은 용량도 뒷받침하였다.
- 주 1 회 SC 마스타시맙 투여 후 ADA 의 전체 발생률은 19.8% 였다. 마스타시맙 NAb의 발생률은 5.2%이다. 일반적으로 마스타시맙 면역원성은 낮은 발생률 및 낮은 역가를 보였으며 비교적 일찍 나타났고 대부분이 본질적으로 일시적이었다.

<면역원성>

통합된 2상 연구(연구 B7841002/B7841003)에서 ADA의 총 발생률은 10.7%였다. 참가자 중 누구도 마스타시맙 NAb에 대해 양성 반응을 보이지 않았다.

통합된 3상 연구(연구 B7841005/B7841007)에서 ADA의 총 발생률은 19.8%(참가자 116명 중 23명)였다. 전반적으로 ADA 역가는 낮았고 대부분 참가자에서 일시적이었으며 모연구가 끝날 때까지 ADA 양성 참가자 중 한

명(즉, 22/23 = 95.7%)을 제외한 모든 참가자에서 해소되었다. NAb 발생률은 5.2%였고 모든 NAb는 일시적이었으며 모연구가 끝나는 시점이나 OLE 연구 중에 NAb 양성인 참가자는 없었다.

표 9. **1b/2 상 시험 B7841002/B7841003 및 3 상 시험 B7841005/B7841007 의 항마스타시맙 항체(ADA) 및 중화 항체(NAb)의 전체 발생률 - 마스타시맙 데이터세트**

Number (%) of Participants	Study B7841002/B7841003 (N=28)			Study B7841005/B7841007 (N=116)		
	ADA	NAb *	NAb #	ADA	NAb *	NAb #
ADA or NAb evaluable (N1)	28	3	28	116	23	116
Evaluable participants with pre-existing antibody, n/N1 (%)	0/ 28 (0.0)	0/ 3 (0.0)	0/ 28 (0.0)	2/116 (1.7)	0/ 23 (0.0)	0/116 (0.0)
Baseline-positive participants with nonboosted antibody response, n1/N1 (%)	0/ 28 (0.0)	0/ 3 (0.0)	0/ 28 (0.0)	2/116 (1.7)	0/ 23 (0.0)	0/116 (0.0)
Overall incidence, n2/N1 (%)	3/ 28 (10.7)	0/ 3 (0.0)	0/ 28 (0.0)	23/116 (19.8)	6/ 23 (26.1)	6/116 (5.2)
Treatment-induced	3/ 28 (10.7)	0/ 3 (0.0)	0/ 28 (0.0)	23/116 (19.8)	6/ 23 (26.1)	6/116 (5.2)
Treatment-boosted	0/ 28 (0.0)	0/ 3 (0.0)	0/ 28 (0.0)	0/116 (0.0)	0/ 23 (0.0)	0/116 (0.0)

ADA+: ADA positive; ADA-: ADA negative; NAb+: NAb positive; NAb-: NAb negative.

ADA 양성 및 ADA 음성 참여자군 간의 마스타시맙 PK 비교(시험 B7841005 자료) 결과 이들 2 개 참여자군 간에 임상적으로 관련된 마스타시맙 농도 차이는 보이지 않았다. 집단 약동학 분석 결과 ADA 상태는 마스타시맙 CL에 대한 통계적으로 유의한 공변량으로 보이지 않았으며 ADA 양성 참여자에서 더 높은 마스타시맙 CL의 집단 약동학 추정치 20.2% (95% CI: -2.5%~49%에는 0 이 포함됨)는 임상적으로 유의한 것으로 간주되지 않았다. ADA 양성 및 ADA 음성 참여자 간의 PD 평가변수(즉, 총 TFPI, TGA 피크, PF 1+2, dPT 및 D-이합체) 비교 결과, 2개 군 간에 어떠한 PD 평가변수에서도 임상적으로 관련된 차이는 보이지 않았다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

Study	Description	Population	N (Active/ Placebo)	Dose(s) / Frequency	Duration	Age (Years)	Study Status
Phase 1b/2 and Phase 3 Studies Contributing Efficacy and Safety Data for the Proposed Indication							
B7841002	Phase 1b/2 multiple dose proof of concept	Severe hemophilia A & B	26/0 Non-inhibitor cohort: 19 Inhibitor cohort: 7	150, 300, 450 mg / QW	3 months	18 to ≤65	Completed
B7841003	Phase 2 OLE	Severe hemophilia A & B	20/0 Non-inhibitor cohort: 13 Inhibitor cohort: 7	150, 300 mg / QW	Up to 12 months (in addition to 3 months exposure in Study B7841002)	18 to ≤75	Completed
B7841005 non-inhibitor cohort	Phase 3 Pivotal	Severe hemophilia A & moderately severe to severe hemophilia B	Non-inhibitor cohort: 116/0	150 mg /QW[a]	12 months	12 to <75	Non-inhibitor cohort: completed Inhibitor cohort: ongoing
B7841007 non-inhibitor cohort	Phase 3 OLE of Study B7841005	Severe hemophilia A & moderately severe to severe hemophilia B	Non-inhibitor cohort: 87/0	150 mg / QW[a]	Up to approximately 16 months at time of submission (in addition to 12 months exposure in Study B7841005)	12 to <75	Non-inhibitor and inhibitor cohorts: ongoing

a. Protocol-defined criteria allowed for dose escalation to 300 mg/QW.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[B7841005]

1) 임상시험 설계

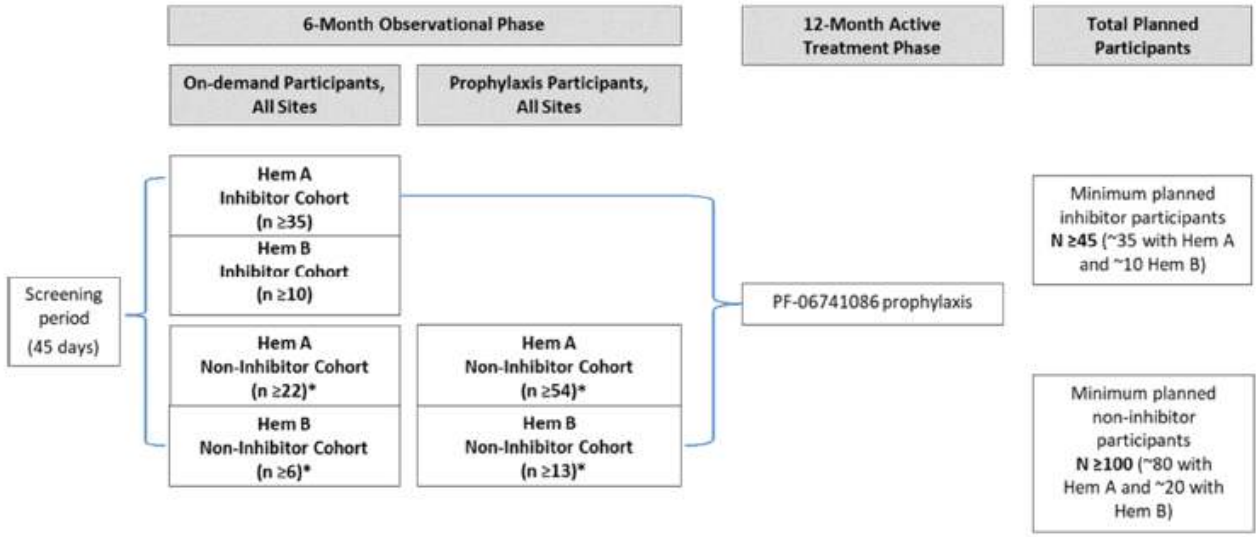
(1) 시험명

억제인자 유무에 관계없이 청소년 및 성인 중증 (응고인자 활성도 <1%) A형 혈우병 참여자 또는 억제인자 유무에 관계없이 중등증에서 중증 B형 혈우병 참여자 (응고인자 활성도 ≤2%)를 대상으로 표준 치료와 PF-06741086 예방 요법을 비교하는 공개라벨 시험

(2) 시험방법

개별 참여자에 대한 시험 기간은 약 21개월이었으며, 약 45일의 스크리닝 기간, 6개월의 OP(관찰기간, Observational Phase), 참여자가 초기 부하 용량 후 마스타시맙을 사용한 예방 요법을 받는 12개월 ATP(치료기간, Active Treatment Phase), 안전성 모니터링을 위한 1개월로 구성되었습니다.

Figure 1 Study Schematic



*Remaining 5 participants will be allocated to the non-inhibitor cohorts at the discretion of the sponsor.

이 시험은 12개월 ATP가 있는 OP 중 참여자가 처방받은 인자 대체요법 또는 우회요법과 시험 치료를 비교했으며, 이 기간 동안 참여자는 마스타시맙 예방요법 (마스타시맙의 SC 주사에 의한 치료로 정의됨)을 투여받아야 했습니다.

- 참여자는 두 가지 코호트 중 하나에 등록되었습니다:
  - 억제인자 코호트 : 사전 대증 치료를 받았던 억제인자가 있는 참여자 (≥45명, A형 혈우병 참여자 최소 35명 및 B형 혈우병 참여자 최소 10명).
  - 비억제인자 코호트 : 인자 기반 사전 대증 또는 사전 예방 요법을 받은 억제인자가 없는 참여자 (≥100명, A형 혈우병 참여자 최소 80명 및 B형 혈우병 참여자 최소 20명). 억제인자 코호트 (n ≥45)에는 최소 5명의 청소년 참여자가 포함되어야 했고 비억제인자 코호트 (n ≥100)에는 최소 20명의 청소년 참여자가 포함되어야 했습니다.
- 투여 요법

초기 부하 용량으로 마스타시맙 300 mg SC 를 투여한 후 150 mg SC QW 를 투여하는 것이었습니다. 돌발 출혈에 따라 임상시험계획서에서 지정한 용량 증량 기준을 충족하는 개별 참여자는 300 mg SC QW 로 용량 증량을 받을 자격이 있었습니다.

- 6개월 관찰기간 중 치료는 다음으로 구성됩니다.

· 대증 치료: 억제인자 유무에 관계없이 A형 또는 B형 혈우병을 앓고 있고 OP 중 대증 치료 요법을 처방받고 6 개월 후 ATP 로 전환한 참여자. 억제인자가 있는 참여자는 재조합 조직 인자 활성화 응고인자 VII (rFVIIa), 프로트롬빈 복합 농축물 (prothrombin complex concentrate, PCC) 또는 활성화 PCC (activated PCC, aPCC) 제제 (예: 제8인자 억제인자 우회 활성 (Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity, FEIBA) 또는 가능한 지역에서는 BYCLOT)로 대증 치료를 받았고, 억제인자가 없는 참여자는 12개월 ATP로 전환하기 전에 OP 중 FVIII 또는 FIX 대체 요법으로 대증 치료를 받아야 했습니다.
· 예방 요법: 억제인자가 없고 OP 중 FVIII 또는 FIX 대체요법의 사전 예방 요법을 받았고 6 개월 후 ATP 로 전환한 참여자.

Table 1. Permitted Hemostatic Medication

Cohort	Allowed During Observational Phase		Allowed During Active Treatment Phase
Duration	6 Months		12 Months
Non-Inhibitor	Washout 3-4 days prior to factor activity on Day 1[a]	FVIII, FIX On-Demand, preventative[d]; or Prophylaxis (prophylaxis treatments are permitted until initiation of treatment with study intervention)	**PF-06741086 Prophylaxis**[b,c] Breakthrough bleeding: FVIII or FIX, at minimum effective dose according to product label; *Also refer to Prohibited Medications in Section 6.5.2*

2) 등록된 환자군 정보

(1) 시험대상군 및 대상자 수

시험 B7841005 는 중증 A 형 혈우병 또는 중등도 내지 중증 B 형 혈우병 (각각 FVIII 활성 <1% 또는 FIX 활성≤2%로 정의됨)이 있는 만12세~<만75세 청소년 및 성인 참여자 약 145 명을 대상으로 계획된 진행 중인 한 방향 교차 공개라벨 다기관 시험으로 참여자의 약 20%가 청소년(12~<18 세)입니다. 시험 B7841005 원래 중증 A 형 혈우병과 중증 B 형 혈우병 참여자의 등록을 허용했으나, 임상시험 변경계획서 6 에서 중등도 중증 B 형 혈우병 참여자가 포함되었습니다. 비억제인자 코호트에서는 중증 B 형 혈우병 참여자만 등록되었습니다. 이 시험의 비억제인자 코호트는 완료된 반면, 억제인자 코호트는 계속 진행 중입니다.

- 대상자 수

스크리닝을 완료한 참여자 129명 중 128명이 OP에 참여했습니다. 2023년 4월 17일 기준, 비억제인자 코호트는 다음과 같습니다.

· 응고인자 대체요법을 사용하여 사전 대증 치료를 받은 참여자 37명이 시험에 참여했고, 이들 중 34명 (91.9%)이 6개월 OP를 완료했으며, 3명 (8.1%)이 OP 중 중단했습니다 (임상시험계획서 이탈로 인해 2명 및 기타 사유인 다른 국가로의 이주로 인해 1명). OP를 완료한 참여자 34명 중 33명이 ATP에 참여했으며, 33명 (100%) 모두 12개월 ATP를 완료했습니다. ATP 중에 중단한 참여자는 없었습니다.
· 응고인자 대체요법을 사용하여 사전 예방 요법을 투여받은 참여자 91명이 시험에 참여했고, 이들 중 84명 (92.3%)이 6개월 OP를 완료했고 7명 (7.7%)이 OP 중 중단했습니다 (더 이상 적합성 기준을 충족하지 않은 참여자 5명 및 임상시험계획서 위반으로 인해 2명). OP를 완료한 참여자 84명 중 83명이 ATP에 참여했으며, 이들 중 78명 (94.0%)이 12개월 ATP를 완료했고, 5명 (6.0%)이 중단했습니다 (철회 4명 및 AE로 인해 1명).

(2) 선정기준

- 참여자는 시험대상자 동의서 서명 당시 최소 체중 35kg의 만 12세 - <75세인 남성이어야 합니다.
- 등록 전 임상 실험실에 의해 문서화된 중증 혈우병 A 또는 중등도 중증 내지 중증 혈우병 B(각각 FVIII 활성 <1% 또는 FIX 활성 ≤2%)를 진단받은 참여자. 혈우병의 중증도가 스크리닝 전 임상 실험실의 문서화된 과거 증거 또는 등록 전 임상 실험실(본 시험의 경우 중앙 실험실을 포함할 수 있음)에서 획득한 응고억제인자 활성으로 확인되어야 합니다.
- 비응고억제인자 코호트에 등록된 참여자는 다음의 기준도 충족시켜야 합니다.
  - 등록 전(관찰 단계의 베이스라인) FVIII 또는 FIX에 대한 검출 불가 또는 문서화된 응고억제인자 이력(≥ 0.6BU/mL 또는 검사 실험실의 정상치 상한[ULN] 초과)이 없는 경우.
  - FVIII/FIX 대체를 이용한 정례적 예방 치료(출혈을 예방하는 인자 농축물 IV 주사 치료로 정의됨)를 받는 참여자는 등록 전 6 개월 동안 예정된 예방 요법의 최소 80% 순응도를 보였으며, 관찰 단계에서 FVIII/FIX 대체를 이용한 정례적 예방 치료를 계속 받을 의향이 있었습니다.

    (또는)
  - 관찰 단계로의 등록 전 6개월 동안 응고인자 주입을 요하는 ≥6회 급성 출혈(자연 또는 외상 출혈) 사건이 있었고 관찰 단계에서 대증 요법 치료를 계속 받을 의향이 있는 대증 치료 요법 참여자. 수술 출혈 에피소드는 이 기준에 적용되지 않습니다.
- 남성
- 시험대상자 또는 법적 대리인의 사전 동의

(3) 제외기준

- 심장동맥질환, 정맥 또는 동맥 혈전증(이상사례 표준 용어 기준 [CTCAE]14 >1등급) 또는 허혈성 질환(카테터 관련 혈전증 제외)의 이전 또는 현행 치료.
- 계획된 시험 기간 중 알려진 예정된 수술.
- 혈우병 A 또는 B 이외에 알려진 지혈 장애.
- 스크리닝 시 다음의 실험실 결과로 정의된 비정상적 신장 또는 간 기능:
  · 알라닌 아미노전이효소(ALT) >2 × 정상치 상한(ULN)
  · 빌리루빈 >1.5 × ULN(빌리루빈이 분획되어 직접 빌리루빈 <35%인 경우에는 빌리루빈 >1.5 × ULN이 허용됩니다)
  · 복수, 뇌병증, 혈액응고장애, 저알부민혈증, 식도 또는 위 정맥류, 지속황달, 또는 경화증의 존재에 의해 정의되는 시험자 평가에 따른 현재의 불안정한 간 또는 담즙성 질환. 참고: 참여자가 달리 참여 기준을 충족시키는 경우, 안정적 만성 간 질환(길버트 증후군, 무증상 담석 및 만성 안정적 B 또는 C형 간염
  · 정상치 하한(LLN) 미만의 혈청 알부민.
  · 추정 사구체여과율(eGFR) <30mL/min/1.73m2.
- 스크리닝 시 다음의 실험실 결과로 정의된 비정상적 혈액학 값:
  · 혈소판 수 <100,000/uL
  · 헤모글로빈 수치 <10g/dL
- 시험 참여 또는 임상시험용 의약품 투여와 관련된 위험성을 증가시키거나 시험 결과의 해석을 간섭할 수 있으며 시험자가 판단하기에 참여자의 시험 참여가 적합하지 않은 기타 급성 또는 만성 의학적 또는 정신과적 상태(최근[지난 1년 이내에] 또는 적극적인 자살 관념 또는 행동 포함) 또는 실험실 검사 이상.

- 남성 참여자의 경우 QTcF >450msec 또는 각차단 소견 참여자의 경우 QTcF >480msec
- 햄스터 단백질 또는 시험 중재 약물의 다른 구성성분에 과민반응이나 알러지 반응이 있는 사람.

(사전/병용 요법)

- 우회 제제(예, aPCC, BYCLOT, 프로트롬빈 복합 농축물[PCC] 또는 rFVIIa), 비응고 비인자 대체 요법(예, 에미시주맙), 또는 혈우병 치료용 유전자요법 의약품을 이용한 사전 치료를 이용한 현행 정례적 예방요법을 받음.

- 우회 제제를 이용한 예방 치료 요법을 사용하여 치료를 받고 있으며 응고억제인자가 있는 참여자는 시험자와 Pfizer 의료 모니터요원 간 논의와 합의 후에만 사례별로 고려될 것임.
- 이전에 비응고억제인자 기반 혈우병 요법(예: 피투시란, 콘시주맙, 에미시주맙)을 받은 적 있는 참여자는 시험자와 Pfizer 의료 모니터요원 간 논의와 합의 후에만 사례별로 고려될 것임.

- 면역조절 약물을 이용한 정기적 병용 요법(예, IV 면역글로불린[IVIG] 및 정례적 전신작용 코르티코스테로이드, 리툭시맙).
- 관찰 단계나 활성 치료 단계 중에 임상시험용 의약품을 이용한 치료의 개시 후 어느 시점에든 진행 중이거나 계획된 면역관용요법 사용, 또는 활성 치료 단계 중에 FVIII 또는 FIX 대체를 이용한 예방 요법.

(이전/동시 임상시험 경험)

- 시험 등록 전 30일(또는 현지 요건에 의해 결정된 대로) 또는 반감기의 5배 이내에 또는 시험 참여 동안 임상시험용 의약품 또는 임상시험용 백신을 수반하는 다른 시험 참여.
- 시험 B7841002 및 B7841003 참여 중 PF-06741086에 노출된 경험.

(진단 평가)

- 사람 면역결핍 바이러스(HIV)-양성인 경우, CD4 세포 수 ≤200/uL
- 참여자 안전이나 시험 결과 해석에 영향을 미칠 수 있는, 임상적으로 관련 있는 비정상적 수치를 나타내는 스크리닝 12-유도 ECG.

(기타 제외 기준)

- 시험 수행에 직접적으로 관여하는 해당 시험기관 담당자 및 가족, 그렇지 않으면, 시험자의 감독을 받는 시험기관 담당자 또는 시험 수행에 직접적으로 관여하는 가족을 포함한 Pfizer 직원인 참여자.

(4) 베이스라인 특성

시험 B7841005 의 참여자는 주로 백인 (65 명, 50.8%)과 아시아인 (61 명, 47.7%)이었고 흑인/아프리카계 미국인 1명 (0.8%)이 포함되었으며 참여자 1명의 인종은 보고되지 않았습니다. 42.2% 및 36.7%의 참여자가 각각 아시아와 유럽 출신이었습니다.

128 명의 참여자는 연령 중앙값이 30.0 세인 남성이었으며 개별 값 범위는 13.0~66.0 세였습니다. 대다수의 참여자 (78 명, 60.9%)는 18~44 세였습니다. 참여자의 체중 중앙값은 70.7 kg (범위 35.0~120.0 kg)이었고 참여자의 BMI 중앙값은 24.1 kg/m2 (범위 15.2~38.8 kg/m2)였습니다. 참여자 신장 중앙값은 170.1 cm (범위: 141.0~190.0 cm)였습니다.

대부분의 참여자 (100 명, 78.1%)는 신기능이 정상이었고 (eGFR ≥90 mL/min/1.73m2), 24 명 (18.8%)의 참여자는 경증 신기능 장애 (eGFR ≥60~<90 mL/min/1.73m2)였으며 1 명 (0.8%)의 참여자는 중등도 신기능 장애 (eGFR 30~<60 mL/min/1.73m2)였습니다.

- 101 명(78.9%)의 참여자가 A 형 혈우병이었고 27 명(21.1%)은 B 형 혈우병이었습니다.
- 108 명(84.4%)의 참여자가 성인 (≥18~<75 세)이었으며 20 명(15.6%)의 참여자가 청소년 (12~<18 세)이었습

니다.

㉠ 사전 예방 요법을 받은 91 명의 참여자 중 53 명은 베이스라인 시점에 1 개 이상의 표적 관절을 가지고 있었습니다. 사전 예방 요법을 받은 전체 안전성 분석군 참여자 91 명 중 나머지 38 명(41.8%)은 베이스라인 시점에 표적 관절이 없었습니다.

㉡ 사전 대증 치료를 받은 37 명의 참여자 중 36 명은 베이스라인 시점에 1 개 이상의 표적 관절을 가지고 있었습니다. 사전 대증 치료를 받은 전체 안전성 분석군 참여자 37 명 중 나머지 1 명(2.7%)은 베이스라인 시점에 표적 관절이 없었으나, 참여자는 시험을 중단하고 ATP 에 치료를 받지 않았습니다.

Table 6. Baseline and Demographic Characteristics - All Safety Set

	Non-Inhibitor with On-Demand at OP (N=37)	Non-Inhibitor with Prophylaxis at OP (N=91)	Overall (N=128)
Age (Years), n (%)			
< 18	2 (5.4)	18 (19.8)	20 (15.6)
18 - 44	31 (83.8)	47 (51.6)	78 (60.9)
45 - 64	4 (10.8)	25 (27.5)	29 (22.7)
65 - 74	0	1 (1.1)	1 (0.8)
≥ 75	0	0	0
n	37	91	128
Mean (SD)	31.4 (10.54)	33.0 (14.76)	32.5 (13.65)
Median	29.0	31.0	30.0
(Q1, Q3)	(24.0, 37.0)	(18.0, 45.0)	(21.0, 44.0)
(Min, Max)	(15.0, 58.0)	(13.0, 66.0)	(13.0, 66.0)
Sex, n (%)			
Male	37 (100.0)	91 (100.0)	128 (100.0)
Race, n (%)			
Black or African American	0	1 (1.1)	1 (0.8)
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Asian	24 (64.9)	37 (40.7)	61 (47.7)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
White	13 (35.1)	52 (57.1)	65 (50.8)
Not Reported	0	1 (1.1)	1 (0.8)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	4 (10.8)	9 (9.9)	13 (10.2)
Not Hispanic or Latino	33 (89.2)	82 (90.1)	115 (89.8)
Baseline eGFR* (mL/min/1.73m²), n (%)			
≥ 90	32 (86.5)	68 (74.7)	100 (78.1)
≥ 60 to < 90	5 (13.5)	19 (20.9)	24 (18.8)
≥ 30 to < 60	0	1 (1.1)	1 (0.8)
<30	0	0	0
Missing	0	3 (3.3)	3 (2.3)
Weight (kg)			
n	37	91	128
Mean (SD)	70.2 (19.35)	70.1 (15.13)	70.1 (16.38)
Median	71.0	70.4	70.7
(Q1, Q3)	(54.0, 78.7)	(61.8, 80.0)	(58.3, 79.7)
(Min, Max)	(43.2, 114.0)	(35.0, 120.0)	(35.0, 120.0)
Height (cm)			
n	37	91	128
Mean (SD)	171.5 (8.78)	170.7 (8.32)	171.0 (8.43)
Median	170.0	170.7	170.1
(Q1, Q3)	(167.0, 176.0)	(166.5, 178.0)	(166.8, 177.0)
(Min, Max)	(157.2, 190.0)	(141.0, 185.0)	(141.0, 190.0)
Body Mass Index (kg/m²)			
n	37	91	128
Mean (SD)	23.7 (5.61)	23.9 (4.22)	23.8 (4.64)
Median	24.4	24.0	24.1
(Q1, Q3)	(18.7, 27.3)	(21.2, 26.6)	(20.8, 26.8)
(Min, Max)	(15.3, 38.8)	(15.2, 36.0)	(15.2, 38.8)

Table 7. Participant Characteristics - All Safety Set

	Non-Inhibitor with On-Demand at OP (N=37)	Non-Inhibitor with Prophylaxis at OP (N=91)	Overall (N=128)
Hemophilia Type, n (%)			
Hemophilia A	29 (78.4)	72 (79.1)	101 (78.9)
Hemophilia B	8 (21.6)	19 (20.9)	27 (21.1)
Age Groups, n (%)			
Adolescents (Ages 12 to < 18)	2 (5.4)	18 (19.8)	20 (15.6)
Adults (Ages 18 to < 75)	35 (94.6)	73 (80.2)	108 (84.4)
Age and Hemophilia Type, n (%)			
Adolescents Hem A	2 (5.4)	13 (14.3)	15 (11.7)
Adolescents Hem B	0	5 (5.5)	5 (3.9)
Adults Hem A	27 (73.0)	59 (64.8)	86 (67.2)
Adults Hem B	8 (21.6)	14 (15.4)	22 (17.2)
Factor VIII Inhibitor at Baseline, n (%)			
Participants with Hemophilia A	29 (100.0)	72 (100.0)	101 (100.0)
Positive	0	0	0
Negative	29 (100.0)	72 (100.0)	101 (100.0)
Factor IX Inhibitor at Baseline, n (%)			
Participants with Hemophilia B	8 (100.0)	19 (100.0)	27 (100.0)
Positive	0	0	0
Negative	8 (100.0)	19 (100.0)	27 (100.0)
ISTH Disease Severity, n (%)			
Mild	0	0	0
Moderate	1 (2.7)	0	1 (0.8)
Severe	36 (97.3)	91 (100.0)	127 (99.2)
Number of Target Joints at Baseline, n (%)			
0	1 (2.7)	38 (41.8)	39 (30.5)
1	8 (21.6)	21 (23.1)	29 (22.7)
2	16 (43.2)	15 (16.5)	31 (24.2)
≥ 3	12 (32.4)	17 (18.7)	29 (22.7)
Geographical Region, n (%)			
Asia	23 (62.2)	31 (34.1)	54 (42.2)
Europe	8 (21.6)	39 (42.9)	47 (36.7)
Middle East	2 (5.4)	10 (11.0)	12 (9.4)
North America	4 (10.8)	11 (12.1)	15 (11.7)

3) 시험목적

12세에서 <75세의(억제제 유무와 관계 없음) 중증 혈우병 A 또는 중등도 중증에서 중증 혈우병 B(FVIII 활성 <1% 또는 FIX 활성 ≤2%)의 일상적 예방을 위한 PF-06741086의 효능과 안전성을 입증하기 위함

4) 평가변수

(1) 유효성 평가변수

1차 유효성 평가변수 : 치료된 출혈 사건의 ABR

* 치료 출혈 ABR은 (치료 출혈 사례 수/관찰된 치료 기간(일))×365.25 로 정의되었습니다.

2차 유효성 평가변수

다음 매개변수는 12개월 ATP에 걸쳐 관찰된 PF-06741086 예방과 3가지 통계적 목표(억제제[주문형 요법을 받는 참가자], 비억제제[이전 주문형 요법을 받는 사람], 비억제제[이전 예방 요법을 받는 사람])에 해당하는 각각의 대조군 간의 비교를 위해 평가될 것입니다.

- 관절 출혈 발생률

- 자발적 출혈 발생률
- 표적 관절 출혈 발생률
- 총 출혈 발생률(치료 및 미치료).
- HJHS로 측정한 관절 변화
- HRQoL
・Haem-A-QoL(17세 이상)/혈우병 삶의 질 어린이 설문지(Haemo-QoL)(12세에서 <17세 청소년)
・혈우병 활동 목록(HAL) (성인 ≥17세)/소아 혈우병 활동 목록(pedHAL)(12세에서 <17세 청소년)
・Patient Global Impression of Change – 혈우병(PGIC-H)(OP 및 ATP)
・건강 유틸리티 측정(EQ-5D-5L)
- 혈우병 생활 영향 설문지
- 표적 관절 수
- 총 응고 인자 또는 바이패스 제품 소모

(2) 안전성 평가변수
- AE 및 SAE
- 혈전성 사건
- 혈전성 미세혈관병
- 확산성 혈관내 응고/소모성 응고병(Disseminated intravascular coagulation/consumption coagulopathy)
- 면역원성(ADA의 발생 및 임상적으로 중요한 PF-06741086에 대한 지속적 NAb)
- 주사 부위 반응
- 신체 검사 및 활성 징후의 변화
- 임상적으로 중요한 실험실 값 이상
- 심각한 과민증 및 아나필락시스 반응

(3) 약동학 및 약력학 평가변수
- 연구 기간 동안 PF-06741086(마스타시맙) 농도(최저 및 투여 후) 분석
- 연구 기간 동안 바이오마커 변화 분석: TFPI(총 및 유리), PKT, PF1+2, D-다이머 및 희석 프로트롬빈 시간

5) 통계분석방법

(1) 대상자 수 설정

PF-06741086을 투여받은 참여자 최소 145명을 달성하기에 충분한 인원의 참여자를 스크리닝할 계획이다. 이들 중 45명의 참여자는 혈액응고인자에 대한 억제인자가 있어야 하며, 최소 100명의 참여자는 혈액응고인자에 대한 억제인자가 없는 대상자이다. 억제인자가 없는 대상자는 관찰 기간에 최소 67명은 응고인자의 일상적 예방요법을, 최소 28명은 응고인자의 필요시 요법(on-demand)을 투여받는다.

응고억제인자가 없는 코호트(관찰 기간에 필요시 요법 참여자)의 경우 평가가능 참여자 25명의 표본 크기가 ≥90% 검정력(양측 검정, α=0.05)을 계획하여 치료 출혈의 ABR 비율 면에서 응고인자의 필요시 요법 대비 PF-06741086 예방요법의 우월성을 입증한다. 로그 연결 함수가 있는 반복 음이항 모델을 사용하여 ABR 비율 추정치(PF-06741086 예방요법/응고인자 필요시 요법)의 양측 95% 신뢰구간이 0.5 미만인 경우 우월성을 인정할 것이다. 두 치료의 분산을 평균의 6배로 가정 시, 가정된 평균 출혈 수는 응고억제인자 필요시 요법의 경우 6개월 간 12.5-15건 범위이고 PF-06741086 예방요법의 경우 12개월 간 4건이다. 동일 참여자로부터의 두 출혈 수 관찰 간 상관관계는 0.2로 가정하였다.

응고억제인자가 없는 코호트(관찰 기간에 예방 용법군)의 경우 평가가능 참여자 60명의 표본 크기는 항등원 연결 함수가 있는 반복 음이항 모델을 사용하여 2.5건 출혈/년의 비열등성 마진으로 치료 출혈의 ABR 차이 면에서 응고인자 예방요법 대비 PF-06741086 예방요법의 비열등성을 나타내는 ≥90% 검정력(단측 검정, α =0.025)을 제공할 것으로 예상된다. 표본 크기 편차의 경우, PF-06741086 예방요법의 경우 12개월에 걸쳐 4건, 응고인자 예방요법의 경우 6개월에 걸쳐 2.5건인 평균 출혈 수의 음이항 분포를 가정하여 두 치료 평균의 6배로 가정된 분산으로 시뮬레이션을 실시했다. 동일 참여자에서 두 출혈 수 관찰 간 상관관계는 0.2로 가정하였다.

(2) 통계적 방법

유효성 분석은 OP 를 완료하고 ATP 에서 최소 1 회 용량의 마스타시맙을 투여받은 모든 참여자로 정의되는 mITT 모집단을 기반으로 했다. ATP 제 7 일 검사 또는 그 이전에 억제인자가 없는 상태에서 억제인자가 있는 상태로 전환된 참여자는 mITT 모집단에서 제외되었다.

<u>대증 치료와의 비교</u>

마스타시맙 예방요법이 대증 치료보다 우월하다는 일차 가설은 로그 연결 함수에 기반한 일반화 추정 방정식 (generalized estimating equation, GEE) 접근법을 통해 반복 측정 음성 이항 회귀 모델을 사용하여 검정되었다. 이 모델에서 치료 출혈 횟수는 반응 변수였으며 치료 (마스타시맙 예방요법 또는 대증 치료)는 인자였다. 로그년 단위의 치료 기간은 치료 기간의 차이를 고려하기 위한 오프셋 변수였다.

우월성은 대증 치료 대비 마스타시맙의 ABR 비에 대한 양측 95% CI 의 상한이 <0.5 인 경우 선언됩니다. 다른 출혈 횟수 이차 평가변수 (자연, 관절, 표적 관절 및 총 출혈[치료 및 미치료])에 대해 동일한 분석 및 결정 규칙을 적용했다.

<u>예방요법과의 비교</u>

마스타시맙 예방 요법이 사전 일상적인 예방요법보다 비열등하다는 가설은 동일성 연결 함수에 기반한 GEE 접근법을 통해 반복 측정 음이항 회귀 모델을 사용하여 검정되었습니다. 모델의 반응 변수는 치료 출혈 횟수였으며, 치료별 (마스타시맙 예방요법 또는 일상적인 예방요법) 기간(년)과 상호작용 및 지속 기간은 절편이 없는 요인이었다. 평균 ABR 의 치료 차이는 상호작용 항 내의 대비를 사용하여 구했다. 비열등성은 ABR 차이 (마스타시맙-사전 일상적인 예방요법)에 대한 양측 95% CI 의 상한이 <2.5 인 경우 선언된다. 비열등성 한계가 다양한 다른 출혈 횟수 이차 평가변수에도 동일한 분석이 적용되었는데, 자연 및 관절 출혈 2.5, 표적 관절 1.2, 총 (치료 및 미치료) 출혈 2.9 로 다양했다. 이러한 각 평가변수에 대해 비열등성이 달성되면 사전 일상적인 예방요법 대비 마스타시맙 예방요법의 우월성도 표 5 에 요약된 순서 검정 위계에 따라 검정했다.

PGIC-H 를 제외한 HRQoL 평가변수의 경우 윌콕슨 부호순위 검정(정확 버전)을 사용하여 마스타시맙 예방요법과 사전 예방 요법 간에 6 개월 시점의 베이스라인 대비 중앙값 변화를 비교했다. PGIC-H 의 경우 윌콕슨 부호순위 검정(정확 버전)을 사용하여 마스타시맙 예방요법과 사전 예방 요법의 OP와 ATP 간의 6개월 시점의 중앙값 차이를 비교했다. Haem-A-QoL 신체 건강 영역의 주요 이차 평가변수의 비열등성 한계는 10 단위로 설정되었다. Haem-A-QoL 총점의 비열등성 한계는 7단위로 설정되었다. EQ-5D-5L 지수 점수의 비열등성 한계는 0.1 단위로 설정되었다. EQ-VAS 점수의 비열등성 한계는 9.5 단위로 설정되었다.

제안된 유효성에 대한 확인은 표 5에 표시된 바와 같이 대증 치료 및 일상적인 예방요법과 비교하기 위한 일차 평가변수(치료 출혈 ABR) 및 주요 이차 평가변수의 계층적 검정을 기반으로 한다.

표 5. B7841005 비억제인자 코호트의 통계 검정 순서			
Endpoints	**Superiority vs On-Demand**	**Noninferiority vs Prior Prophylaxis**	**Superiority vs Prior Prophylaxis**
Treated bleeds (primary)	1	2	12
Incidence of spontaneous bleeds	3	7	15
Incidence of joint bleeds	4	8	16
Incidence of target joint bleeds	6	10	18
Incidence of total bleeds	5	9	17
Physical health domain in Haem-A-QoL	11	13	14

Source: Module 5.3.5.2 B7841005 CSR SAP 16.1.9 Table 6.

6) 유효성 결과

<결과 요약>

Table 39. Hierarchical Testing Plans and Results for Non-Inhibitor Cohort Across On-Demand and Routine Prophylaxis - MITT Set

Endpoints	Testing Hierarchy and Results		
	Superiority vs On-Demand	Non-Inferiority vs Routine Prophylaxis	Superiority vs Routine Prophylaxis
Treated bleeds (primary)	1 (met)	2 (met)	12
Incidence of spontaneous bleeds	3 (met)	7 (met)	15
Incidence of joint bleeds	4 (met)	8 (met)	16
Incidence of total bleeds	5 (met)	9 (met)	17
Incidence of target joint bleeds	6 (met)	10 (met)	18
Change from Baseline in Physical health domain in Haem-A-QoL at 6 months	11 (not met)	13	14

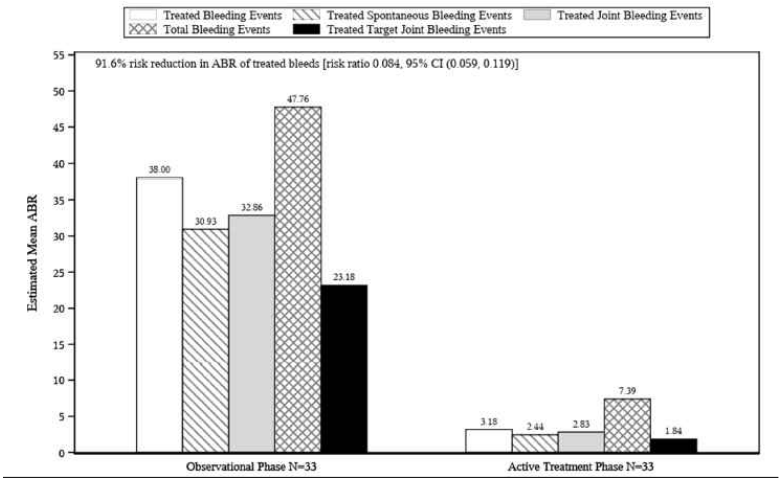
관찰기간 중 대증 치료와 비교:

<대증 치료와 비교 결과 요약>

Table 23. Efficacy Results for Primary and Key Secondary Endpoints for Non-Inhibitor Cohort with On-Demand at OP - MITT Set

Endpoints in the Order of Testing Hierarchy	On-Demand During OP (N=33)	Marstacimab Prophylaxis During ATP (N=33)	p-value[#]
Treated Bleeds (Primary)			
ABR, model-based (95% CI)	38.00 (31.03, 46.54)	3.18 (2.09, 4.85)	
Rate ratio vs. On-demand (95% CI)		0.084 (0.059, 0.119)	<.0001
Median ABR (Q1, Q3)	35.73 (18.47, 55.21)	2.02 (0.00, 4.25)	
Spontaneous Bleeds, Treated			
ABR, model-based (95% CI)	30.93 (24.12, 39.67)	2.44 (1.61, 3.69)	
Rate ratio vs. On-demand (95% CI)		0.079 (0.054, 0.114)	<.0001
Median ABR (Q1, Q3)	23.82 (11.24, 44.59)	2.00 (0.00, 3.02)	
Joint Bleeds, Treated			
ABR, model-based (95% CI)	32.86 (26.15, 41.29)	2.83 (1.81, 4.44)	
Rate ratio vs. On-demand (95% CI)		0.086 (0.059, 0.125)	<.0001
Median ABR (Q1, Q3)	26.91 (17.39, 46.16)	1.50 (0.00, 3.19)	
Total Bleeds, Treated & Untreated			
ABR, model-based (95% CI)	47.76 (39.60, 57.60)	7.39 (5.08, 10.74)	
Rate ratio vs. On-demand (95% CI)		0.155 (0.116, 0.207)	<.0001
Median ABR (Q1, Q3)	41.69 (27.06, 63.18)	5.03 (2.01, 9.01)	
Target Joint Bleeds, Treated			
ABR, model-based (95% CI)	23.18 (17.20, 31.24)	1.84 (1.06, 3.17)	
Rate ratio vs. On-demand (95% CI)		0.079 (0.051, 0.124)	<.0001
Median ABR (Q1, Q3)	15.63 (5.83, 35.28)	1.02 (0.00, 2.01)	
Change from Baseline in Physical Health Domain in Haem-A-QoL at 6 months			
Median Estimate (95% CI)	-1.1 (-12.2, 10.0)	-12.4 (-19.6, -5.1)	
Estimated Difference (95% CI)		-10.7 (-24.0, 2.6)	0.1161

Figure 6 Efficacy Results for Bleeding-Related Endpoints for Non-Inhibitor Cohort with On-Demand at OP - MITT Set



- 일차 평가변수 :

마스타시맙은 치료 출혈의 ABR로 측정한 대증 치료에 비해 우월성(양측 p 값<0.0001)을 입증했다. ATP 중 마스타시맙 예방요법의 평균 추정 ABR 은 3.18 (95% CI: 2.09, 4.85)이었으며, OP 중 대증 치료의 평균 추정 ABR 은 38.00 (95% CI: 31.03, 46.54)이었으며, 그에 따른 추정 ABR 비는 0.084 (95% CI: 0.059, 0.119)(양측 p 값<0.0001)로 91.6% 감소를 나타냈다. ABR 비에 대한 95% CI 의 상한이 0.5 미만인 경우, 이러한 결과는 대증 치료에 비해 마스타시맙의 우월성(양측 p 값 <0.0001)을 확립하기 위한 사전 결정된 기준을 달성했다.

유효성을 평가한 33 명의 참여자 중 1 명(3.0%)은 6 개월 OP 중 어떠한 치료 출혈도 경험하지 않았습니다. 12 개월의 ATP 중 10 명(30.3%)은 어떠한 치료 출혈도 경험하지 않았다.

Table 9. Primary Analysis of the ABR for Treated Bleeds for Non-Inhibitor Cohort with On-Demand at OP - MITT Set

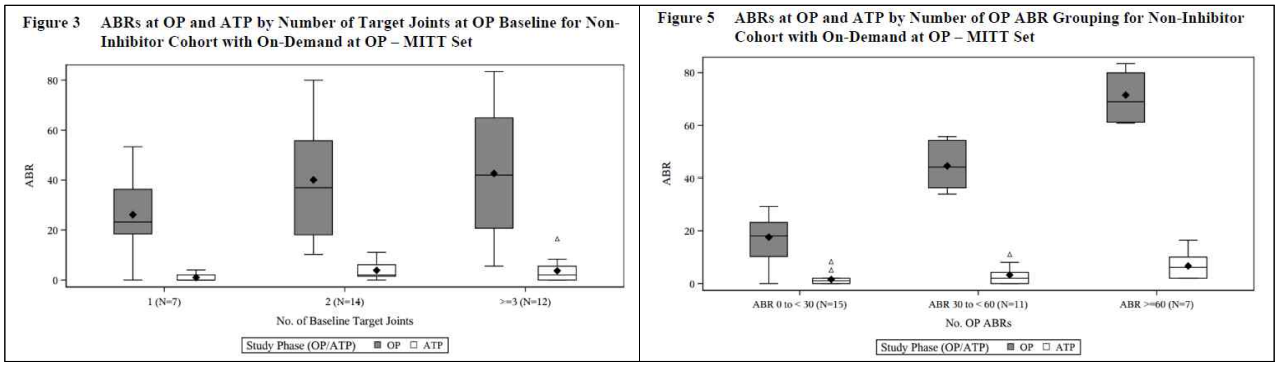
ABR[1]	On-Demand During OP (N=33)	Marstacimab Prophylaxis During ATP (N=33)
Descriptive Summary		
Mean	38.05	3.19
SD	22.917	3.919
Median	35.73	2.02
Q1, Q3	18.47, 55.21	0.00, 4.25
Min, Max	0.00, 83.43	0.00, 16.48
Categorical Summary		
Completed the Phase	33 (100.0)	33 (100.0)
0 bleed	1 (3.0)	10 (30.3)
1 bleed	0 (0.0)	4 (12.1)
2 bleeds	0 (0.0)	7 (21.2)
≥ 3 bleeds	32 (97.0)	12 (36.4)
Discontinued the Phase	0 (0.0)	0 (0.0)
Model-based Summary[2]		
Mean Estimate	38.00	3.18
95% CI	(31.03, 46.54)	(2.09, 4.85)
Treatment Comparison based on the Marstacimab/On-demand ratio[2]		
Ratio Estimate		0.084
95% CI[3]		(0.059, 0.119)
p-value[4]		<.0001

- 사후 민감도 분석:

치료된 출혈의 ABR 결과에 대한 추가 맥락을 제공하는 사후 민감도 분석을 제시하였다. 그림 3은 OP 동안 치료된 출혈의 ABR을 OP 기준선에서 표적 관절 수에 따른 ATP와 비교하였다. 플롯은 다음을 나타냈다. OP 동안 주문형 치료를 받은 모든 참가자는 OP 기준선에서 적어도 하나의 표적 관절을 가지고 있었고 33명 중 12명(36.4%)은 ≥3 표적 관절을 가지고 있었다. OP 기준선에서 표적 관절 수가 더 많은 주문형 코호트 참가자는 OP와 ATP 모두에서 ABR이 더 높은 경향이 있다. ABR은 마스타시맙 치료 동안 OP 기준선에서 표적 관절 수에 따라 지속적으로 감소했다.

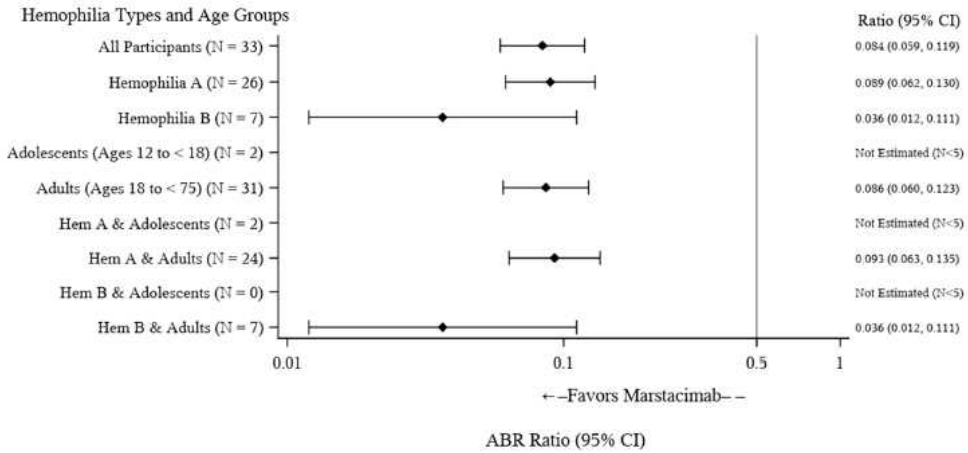
마스타시맙의 효능은 OP 동안 ABR의 전체 범위에서 일관되었다. 마스타시맙 치료 동안 ABR의 감소는 OP 동

안 ABR의 범위 전체에서 일관되었다(그림 5).



- 치료 출혈의 평균 ABR 로 측정한 마스타시맙 유효성은 사전 대증 치료와 비교했을 때 일반적으로 모든 하위군 (연령군, 혈우병 유형, 인종군, 민족군, 지리학적 지역)에서 일관되었다. 마스타시맙은 또한 모든 출혈 표현형 중증도에서 치료된 ABR 수 감소와 베이스라인 표적 관절 수를 줄이는 데 일관되게 효과적이었다.

Figure 2 Comparison of ABRs for Treated Bleeds for Hemophilia Types and Age Groups for Non-Inhibitor Cohort with On-Demand at OP – MITT Set



- A형 혈우병 환자의 치료 출혈의 기술 평균 ABR은 ATP 중 마스타시맙 예방요법의 경우 3.61 이었고, OP 중 대증 치료의 경우 평균 ABR은 40.57 이었다. 용량 증량 후의 자료를 포함하여 마스타시맙 용량 요법을 고려할 때, ATP 중 A 형 혈우병 참여자의 평균 ABR 은 3.64 였다.
- B형 혈우병 환자의 치료 출혈의 기술 평균 ABR은 ATP 중 마스타시맙 예방요법의 경우 1.65 였고, OP 중 대증 치료의 경우 평균 ABR은 28.67 이었다. 용량 증량 후의 자료를 포함하여 마스타시맙 용량 요법을 고려할 때, ATP 중 B형 혈우병 참여자의 평균 ABR은 1.16 이었다.

- ATP의 두 번째 6개월 동안 참여자의 ABR은 일관되게 낮았으며, 이는 투여 기간이 길어질수록 마스타시맙의 효과가 개선되는 것과 일치하였다.

Table 11. Descriptive Summary of the ABR for Treated Bleeds for the First and Second Half of ATP for Completed Participants for Non-Inhibitor Cohort with On-Demand at OP - MITT Set

ABR[1] Descriptive Summary	First Half of ATP[2] (N=33)	Second Half of ATP[2] (N=33)
N Completers[3]	30	30
Mean	3.99	2.42
SD	7.168	3.024
Median	2.00	2.01
Q1, Q3	0.00, 5.99	0.00, 4.15
Min, Max	0.00, 35.93	0.00, 10.15

- 300 mg QW로의 용량을 증량한 결과 (억제인자가 없고 사전 대증 치료를 받은 참여자 33 명 중 3 명) ATP 중 참여자의 평균 ABR 이 감소했다. 기술 평균 ABR (Q1, Q3)은 용량 증량 전에 3.57 (1.19, 8.03)인 반면 용량 증량 후에는 2.98 (0.00, 6.89)이었다.

Table 12. Descriptive Summary of the ABR for Treated Bleeds and Treatment Duration Before and After the Dose Increase for Participants with Dose Increase for Non-Inhibitor Cohort with On-Demand at OP - MITT Set

Descriptive Summary	Before Dose Increase (N=33)	On or After the Dose Increase (N=33)
Treatment Duration (days)		
N with Dose Increase	3	3
Mean	244.7	118.7
SD	63.00	62.74
Median	244.0	125.0
Q1, Q3	182.0, 308.0	53.0, 178.0
Min, Max	182.0, 308.0	53.0, 178.0
ABR[1]		
N with Dose Increase	3	3
Mean	3.57	2.98
SD	3.863	3.538
Median	1.50	2.05
Q1, Q3	1.19, 8.03	0.00, 6.89
Min, Max	1.19, 8.03	0.00, 6.89

- 마스타시맙 예방 요법은 대증 치료와 비교하여 우월성이 입증되었고, 다음의 발생률을 감소시켰다: 관절 출혈, 자연 출혈, 표적 관절 출혈 및 총 출혈 (치료 및 비치료)

Table 13. Analysis of Incidence of Joint Bleeds for Non-Inhibitor Cohort with On-Demand at OP - MITT Set

ABR[1]	On-Demand During OP (N=33)	Marstacimab Prophylaxis During ATP (N=33)
Descriptive Summary		
Mean	32.89	2.83
SD	22.293	3.708
Median	26.91	1.50
Q1, Q3	17.39, 46.16	0.00, 3.19
Min, Max	0.00, 79.97	0.00, 15.56
Categorical Summary		
Completed the Phase	33 (100.0)	33 (100.0)
0 bleed	1 (3.0)	10 (30.3)
1 bleed	0 (0.0)	7 (21.2)
2 bleeds	0 (0.0)	5 (15.2)
≥ 3 bleeds	32 (97.0)	11 (33.3)
Discontinued the Phase	0 (0.0)	0 (0.0)
Model-based Summary[2]		
Mean Estimate	32.86	2.83
95% CI	(26.15,41.29)	(1.81, 4.44)
Treatment Comparison based on the Marstacimab/On-Demand Ratio[3]		
Ratio Estimate		0.086
95% CI[3]		(0.059, 0.125)
p-value[4]		<.0001

Table 14. Analysis of Incidence of Spontaneous Bleeds for Non-Inhibitor Cohort with On-Demand at OP - MITT Set

ABR[1]	On-Demand During OP (N=33)	Marstacimab Prophylaxis During ATP (N=33)
Descriptive Summary		
Mean	31.05	2.48
SD	22.997	3.037
Median	23.82	2.00
Q1, Q3	11.24, 44.59	0.00, 3.02
Min, Max	0.00, 79.97	0.00, 11.07
Categorical Summary		
Completed the Phase	33 (100.0)	33 (100.0)
0 bleed	2 (6.1)	10 (30.3)
1 bleed	0 (0.0)	6 (18.2)
2 bleeds	0 (0.0)	8 (24.2)
≥ 3 bleeds	31 (93.9)	9 (27.3)
Discontinued the Phase	0 (0.0)	0 (0.0)
Model-based Summary[2]		
Mean Estimate	30.93	2.44
95% CI	(24.12,39.67)	(1.61, 3.69)
Treatment Comparison based on the Marstacimab/On-Demand Ratio[3]		
Ratio Estimate		0.079
95% CI[3]		(0.054, 0.114)
p-value[4]		<.0001

Table 15. Analysis of Incidence of Target Joint Bleeds for Non-Inhibitor Cohort with On-Demand at OP - MITT Set

ABR[1]	On-Demand During OP (N=33)	Marstacimab Prophylaxis During ATP (N=33)
Descriptive Summary		
Mean	23.20	1.84
SD	20.523	2.915
Median	15.63	1.02
Q1, Q3	5.83, 35.28	0.00, 2.01
Min, Max	0.00, 63.52	0.00, 12.82
Categorical Summary		
Completed the Phase	33 (100.0)	33 (100.0)
0 bleed	2 (6.1)	13 (39.4)
1 bleed	2 (6.1)	9 (27.3)
2 bleeds	3 (9.1)	6 (18.2)
≥ 3 bleeds	26 (78.8)	5 (15.2)
Discontinued the Phase	0 (0.0)	0 (0.0)
Model-based Summary[2]		
Mean Estimate	23.18	1.84
95% CI	(17.20,31.24)	(1.06, 3.17)
Treatment Comparison based on the Marstacimab/On-Demand Ratio[3]		
Ratio Estimate		0.079
95% CI[3]		(0.051, 0.124)
p-value[4]		<.0001

Table 16. Analysis of Incidence of Total Bleeds (Treated and Untreated) for Non-Inhibitor Cohort with On-Demand at OP - MITT Set

ABR[1]	On-Demand During OP (N=33)	Marstacimab Prophylaxis During ATP (N=33)
Descriptive Summary		
Mean	48.01	7.52
SD	27.305	8.624
Median	41.69	5.03
Q1, Q3	27.06, 63.18	2.01, 9.01
Min, Max	5.56, 135.9	0.00, 36.12
Categorical Summary		
Completed the Phase	33 (100.0)	33 (100.0)
0 bleed	0 (0.0)	4 (12.1)
1 bleed	0 (0.0)	4 (12.1)
2 bleeds	0 (0.0)	5 (15.2)
≥ 3 bleeds	33 (100.0)	20 (60.6)
Discontinued the Phase	0 (0.0)	0 (0.0)
Model-based Summary[2]		
Mean Estimate	47.76	7.39
95% CI	(39.60,57.60)	(5.08,10.74)
Treatment Comparison based on the Marstacimab/On-Demand Ratio[3]		
Ratio Estimate		0.155
95% CI[3]		(0.116, 0.207)
p-value[4]		<.0001

- 마스타시맙 예방 요법은 사전 대증 치료와 비교하여 Hemophilia Joint Health Score(HJHS)* 총 점수를 수치적으로 개선했다. 관찰된 효과 크기는 대증 치료 대비 마스타시맙의 효과가 미미한 것으로 나타났다.

  * Hemophilia Joint Health Score(HJHS): 점수 범위는 0~124점이며, 점수가 높을수록 관절 건강이 좋지 않음을 나타냈다.

Table 17. Non-parametric Analysis of Change From Baseline in Hemophilia Joint Health Score (HJHS)* for Non-Inhibitor Cohort With On-Demand at OP - MITT Set

HJHS Total Score		On-Demand During OP (N=33)[2]	Marstacimab Prophylaxis During ATP (N=33)
Change from Baseline at 6 Months of Treatment	Non-parametric Summary[1]		
	Median Estimate	-2.6	-5.2
	95% CI	(-5.7, 0.5)	(-8.7, -1.8)
	Treatment Comparison[1]: Marstacimab - On-Demand		
	Estimated Median Difference		-2.8
	95% CI		(-7.6, 2.1)
	p-value		0.2660
	Effect Size[3]		0.17
Change from Baseline at 12 Months of Treatment	Non-parametric Summary[1]		
	Median Estimate	-2.6	-6.4
	95% CI	(-5.7, 0.5)	(-10.1, -2.8)
	Treatment Comparison[1]: Marstacimab - On-Demand		
	Estimated Median Difference		-3.2
	95% CI		(-8.2, 1.8)
	p-value		0.2101

- 삶의 질 : 통계적 유의성은 없었지만, Haem-A-QoL 신체 건강 영역의 점 추정치는 사전 대증 치료와 비교했을 때 마스타시맙 예방 요법이 수치적으로 유리했다.
  - 마스타시맙 예방 요법과 사전 대증 치료 간 Haem-A-QoL 총점은 비슷했습니다. 관찰된 효과 크기는 대증 치료 대비 마스타시맙의 효과가 미미한 것으로 나타났다.
  - 마스타시맙 투여 중 EQ-5D-5L 지수 점수는 사전 대증 치료와 유사하였고, 대증 치료 대비 마스타시맙의 효과는 미미했으며, 마스타시맙 투여 중 EuroQol 시각 상사 척도(EQ-VAS) 점수는 사전 대증 치료보다 약간 더 높았고, 대증 치료 대비 마스타시맙의 효과는 작았다.
  - 마스타시맙 예방 요법은 대증 치료와 비교하여 PGIC-H로 평가했을 때, 환자의 건강 상태 변화에 대한 전반적인 인상을 개선했다.
  - 마스타시맙 예방 요법은 HAL2로 평가했을 때, 자가 인지 기능 능력에서 대증 치료와 유사했으며, 대증 치료는 마스타시맙 대비 효과가 미미했다.
- 총 응고 인자 또는 바이패스 제품 소모량

  평균 총 IU(연간화)는 OP 동안 93027 IU였고 ATP 동안 8171 IU였다. ATP 동안 전체 인자 대체 소비가 감소한 것 외에도, 인자 대체 치료가 필요한 총 일수도 OP(중간 노출: 참가자당 23일)와 비교했을 때 ATP 동안 감소했다(중간 노출: 참가자당 3일).

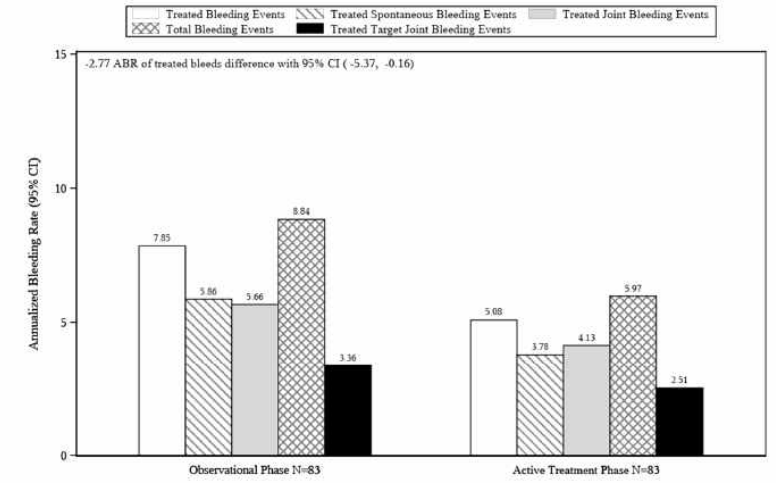
관찰기간 중 사전 일상적인 예방요법과 비교:

<예방요법와 비교 결과 요약>

Table 38. Efficacy Results for Primary and Key Secondary Endpoints for Non-Inhibitor Cohort with Routine Prophylaxis at OP - MITT Set

Endpoints in the Order of Testing Hierarchy	Routine Prophylaxis During OP (N=83)	Marstacimab Prophylaxis During ATP (N=83)	Non-Inferiority Criterion
Treated Bleeds (Primary)			
ABR, model-based (95% CI)	7.85 (5.09, 10.61)	5.08 (3.40, 6.77)	
Rate Difference vs. Routine Prophylaxis (95% CI)		-2.77 (-5.37, -0.16)	Upper Bound of 95% CI <2.5
% reduction (95% CI)*		35.2 (5.6, 55.6)	
Median ABR (Q1, Q3)	2.16 (0.00, 9.87)	2.02 (0.00, 6.09)	
Spontaneous Bleeds, Treated			
ABR, model-based (95% CI)	5.86 (3.54, 8.19)	3.78 (2.25, 5.31)	
Rate Difference vs. Routine Prophylaxis (95% CI)		-2.09 (-4.23, 0.06)	Upper Bound of 95% CI <2.5
Median ABR (Q1, Q3)	1.94 (0.00, 6.05)	1.01 (0.00, 4.73)	
Joint Bleeds, Treated			
ABR, model-based (95% CI)	5.66 (3.33, 7.98)	4.13 (2.59, 5.67)	
Rate Difference vs. Routine Prophylaxis (95% CI)		-1.53 (-3.70, 0.64)	Upper Bound of 95% CI <2.5
Median ABR (Q1, Q3)	1.89 (0.00, 5.92)	1.02 (0.00, 5.04)	
Total Bleeds, Treated & Untreated			
ABR, model-based (95% CI)	8.84 (5.97, 11.72)	5.97 (4.13, 7.81)	
Rate Difference vs. Routine Prophylaxis (95% CI)		-2.87 (-5.61, -0.12)	Upper Bound of 95% CI <2.9
Median ABR (Q1, Q3)	3.91 (0.00, 11.66)	2.89 (0.00, 7.04)	
Target Joint Bleeds, Treated			
ABR, model-based (95% CI)	3.36 (1.59, 5.14)	2.51 (1.25, 3.76)	
Rate Difference vs. Routine Prophylaxis (95% CI)		-0.86 (-2.41, 0.70)	Upper Bound of 95% CI <1.2
Median ABR (Q1, Q3)	0.00 (0.00, 1.97)	0.00 (0.00, 1.38)	
Change from Baseline in Physical Health Domain in Haem-A-QoL at 6 months			
Median Estimate (95% CI)	-3.0 (-8.2, 2.2)	-6.1 (-12.6, 0.4)	
Estimated Difference (95% CI)		-2.2 (-9.1, 4.6)	Upper Bound of 95% CI <10
Change from Baseline in Total score in Haem A-QoL at 6 months			
Median Estimate (95% CI)	-1.2 (-3.5, 1.1)	-3.7 (-6.8, -0.6)	
Estimated Difference (95% CI)		-2.8 (-6.6, 1.0)	Upper Bound of 95% CI <7
Change from Baseline in EQ-5D-5L Index at 6 months			
Median Estimate (95% CI)	0.0300 (-0.0140, 0.0740)	0.0752 (0.0178, 0.1325)	
Estimated Difference (95% CI)		0.0223 (-0.0432, 0.0877)	Lower Bound of 95% CI >-0.1
Change from Baseline in EQ-VAS at 6 months			
Median Estimate (95% CI)	3.0 (-0.6, 6.6)	4.5 (1.4, 7.7)	
Estimated Difference (95% CI)		0.6 (-4.0, 5.1)	Lower Bound of 95% CI >-9.5

Figure 11 Efficacy Results for Bleeding-Related Endpoints for Non-Inhibitor Cohort with Routine Prophylaxis at OP - MITT Set



- 일차 평가변수 :

마스타시맙은 치료 출혈의 ABR 로 측정한 사전 일상적인 예방 요법에 비해 비열등성 및 우월성 (양측 p 값 =0.0376)을 입증했다. ATP 중 마스타시맙 예방요법의 평균 추정 ABR 은 5.08 (95% CI: 3.40, 6.77)이었으며, OP 중 사전 예방요법의 평균 추정 ABR 은 7.85 (95% CI: 5.09, 10.61)였으며, 그로 인한 추정 ABR 차이는 -2.77 (95% CI: -5.37, -0.16)이었습니다. OP에서 ABR 감소율은 35.2 (95% CI: 5.6, 55.6)였다.

유효성을 평가한 83 명의 참여자 중 33 명 (39.8%)은 6 개월 OP 중 어떠한 치료 출혈도 경험하지 않았다. 12 개월의 ATP 중 29 명(34.9%)은 어떠한 치료 출혈도 경험하지 않았다.

Table 24. Primary Analysis of the ABR for Treated Bleeds for Non-Inhibitor Cohort with Routine Prophylaxis at OP - MITT Set

ABR[1]	Routine Prophylaxis During OP (N=83)	Marstacimab Prophylaxis During ATP (N=83)
Descriptive Summary		
Mean	7.88	5.17
SD	12.914	8.041
Median	2.16	2.02
Q1, Q3	0.00, 9.87	0.00, 6.09
Min, Max	0.00, 59.51	0.00, 35.51
Categorical Summary		
Completed the Phase	83 (100.0)	78 (94.0)
0 bleed	33 (39.8)	29 (34.9)
1 bleed	9 (10.8)	7 (8.4)
2 bleeds	11 (13.3)	9 (10.8)
≥ 3 bleeds	30 (36.1)	33 (39.8)
Discontinued the Phase	0 (0.0)	5 (6.0)
Model-based Summary[2]		
Mean Estimate	7.85	5.08
95% CI	(5.09, 10.61)	(3.40, 6.77)

Treatment Comparison: Marstacimab vs. Routine Prophylaxis[3]	
Difference Estimate	-2.77
95% CI[3]	(-5.37, -0.16)
p-value[4]	0.0376
% reduction from OP (95% CI)[5]	35.2 (5.6, 55.6)

- 사후 민감도 분석:

  치료된 출혈의 ABR 결과에 대한 추가 맥락을 제공하는 사후 민감도 분석을 제시한다. 그림 8은 OP 동안 치료된 출혈의 ABR을 OP 기준선에서 표적 관절 수에 따른 ATP와 비교합니다. 83명의 참가자 중 47명이 OP 기준선에서 적어도 하나의 표적 관절을 가졌다. OP 기준선에서 표적 관절이 있는 참가자는 OP 기준선에서 표적 관절이 없는 참가자에 비해 OP와 ATP 모두에서 ABR이 더 높은 경향이 있다. 평균 ABR 값은 OP 기준선에서 표적 관절 수에 따라 OP보다 ATP에서 수치적으로 낮았다.

  OP 동안 다양한 ABR을 가진 참가자에서 마스타시맙의 일관된 치료 효과를 나타내는 플롯은 다음을 보여줍니다. 그림 10은 OP ABR이 높은 참가자에서도 ATP ABR이 일관되게 개선되었음을 보여준다.

Figure 8 ABRs at OP and ATP by Number of Target Joints at OP Baseline for Non-Inhibitor Cohort with Prophylaxis at OP – MITT Set

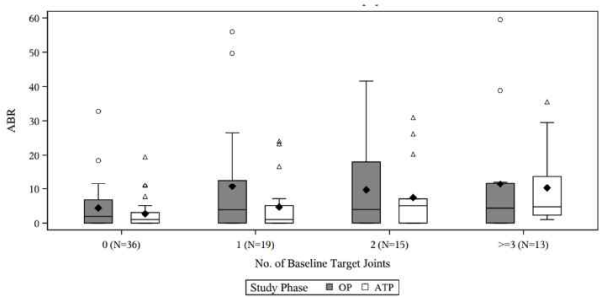
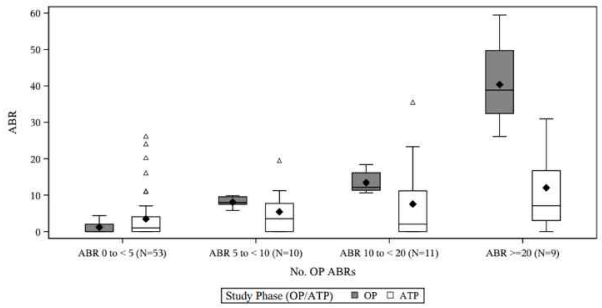


Figure 10 ABRs at OP and ATP by Number of OP ABR Grouping for Non-Inhibitor Cohort with Routine Prophylaxis at OP – MITT Set



- 치료 출혈의 ABR 로 측정한 마스타시맙 유효성은 사전 일상적인 예방요법과 비교했을 때 일반적으로 모든 하위군 (연령군, 혈우병 유형, 인종군, 민족군, 지리학적 지역)에서 일관되었다. 마스타시맙은 또한 모든 출혈 표현형 중증도와 베이스라인 표적 관절 수에 따라 일관된 또는 감소한 출혈을 보였다. 하위 그룹 간 차이에 대한 모든 점 추정치는 일관되게 2.5 미만이었으며, 이는 1차 분석의 비열등성 한계였다. 청소년 참가자(N=17)와 B혈우병 참가자(N=18) 간의 ABR 차이에 대한 CI의 상한은 2.5를 초과했다(그림 7). ABR 차이에 대한 CI 상한은 2.5를 초과했으나 하위 그룹 내 표본 크기가 작고 이 연구는 하위 그룹 내 차이를 감지할 수 있는 검정력이 없다는 점에 유의해야 한다.

Figure 7 Comparison of ABRs for Treated Bleeds for Hemophilia Types and Age Groups for Non-Inhibitor Cohort with Routine Prophylaxis at OP – MITT Set

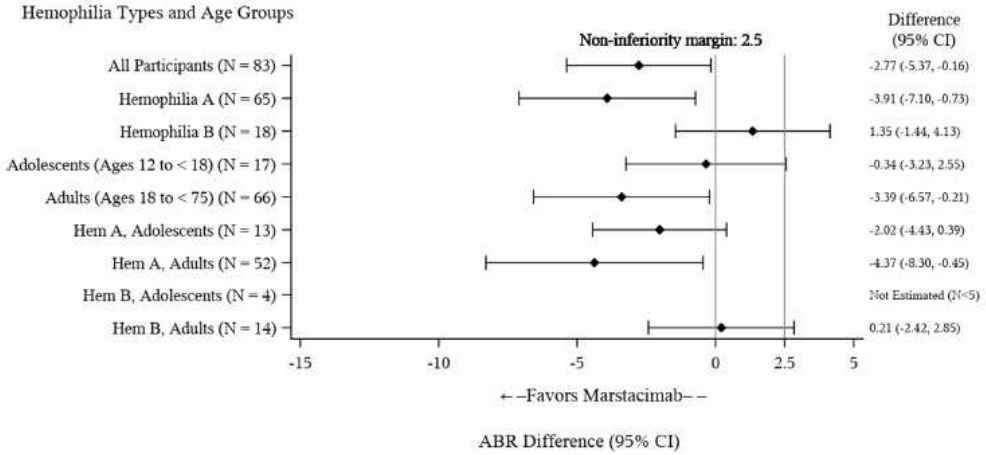


Table 25. Supplementary/Sensitivity Analyses of the ABR for Treated Bleeds for Non-Inhibitor Cohort with Routine Prophylaxis at OP - MITT Set

Supplementary Analysis Type	Estimated ABR[1] Difference: Marstacimab – Routine Prophylaxis	95% CI
Analysis to assess the impact of preventative infusion		
Including bleeding during preventitave infusion	-2.82	(-5.43, -0.20)
Analyses to assess the impact of marstacimab dose increase		
Number of participants with dose increase: 11		
Including data after a dose increase	-3.20	(-5.82, -0.58)
Imputing the portion after a dose increase using the data before the dose increase	-2.74	(-5.35, -0.13)
Tipping point analysis[2]	Tipping Multiplier: 4.4	
	-0.68	(-3.92, 2.55)
Analyses to assess the impact of treatment discontinuation		
Number of participants with ATP discontinuation or dosing gap (≥ 35 days) during which time no bleed was reported: 6		
Imputing the portion after treatment discontinuation using the data during treatment and during dosing gap using the data before and after the dosing gap	-3.12	(-5.73, -0.51)
Tipping point analysis[2]	Tipping Multiplier: 4.6	
	-1.23	(-5.00, 2.53)
Analysis to assess the impact of carryover effect from the observational phase		
Excluding the first month data after initiation of marstacimab	-2.56	(-5.26, 0.13)
Analysis to assess the seasonal effect on bleeding		
Include only the portion of ATP that match the calendar time of OP	-4.40	(-7.10, -1.70)

ⓕ ATP 동안 혈우병 A가 있는 참가자의 치료된 출혈에 대한 설명적 평균 ABR은 5.30이었고, OP 동안 이전 정기 예방의 평균 ABR은 9.16이었다. 혈우병 A가 있는 65명의 참가자 중 5명의 참가자가 300mg SC QW로 용량을 늘렸고, 이 중 4명은 ABR이 감소했고 1명은 용량 증가 후에도 ABR을 유지했다. 용량 증가 후 데이터를 포함한 전체 ATP 동안 A혈우병 A가 있는 65명의 참가자 모두의 평균 ABR은 4.95였습니다. 65

명의 참가자 중 60명이 ATP를 완료했다.

- 청소년 참가자의 치료된 출혈에 대한 기술 평균 ABR은 ATP 동안 마스타시맙 예방의 경우 2.98이었고, OP 동안 일상 예방의 경우 평균 ABR은 3.30이었다. mITT 집단의 모든 청소년 참가자(N=17)는 ATP를 완료했다. 혈우병 B 청소년 하위 그룹(N=4)은 ATP 동안 상당한 변동성을 보였으며, 2명의 참가자는 치료된 출혈이 전혀 없었고 2명의 참가자는 ATP 동안 ABR이 19.48(대부분 외상성 출혈)과 11.01(대부분 외상성 출혈)이었습니다. 이 4명의 참가자는 모두 ATP를 완료했다.
- 혈우병 B가 있는 참가자의 치료된 출혈에 대한 설명적 평균 ABR은 ATP 동안 마스타시맙 예방의 경우 4.71이었고, OP 동안 일상적인 예방의 경우 평균 ABR은 3.26이었다. 혈우병 B가 있는 18명의 참가자 중 6명이 복용량을 늘렸고 모두 복용량 증가 후 ABR이 감소했다. 혈우병 B가 있는 18명의 모든 참가자의 전체 ATP 동안 평균 ABR은 복용량 증가 후 데이터를 포함하여 3.88이었으며, 일상적인 예방과 비교하여 출혈이 유사한 것으로 나타났습니다. 18명의 모든 참가자가 ATP를 완료했다.
- 출혈 표현형 심각도의 기준 특성은 혈우병 및 연령 하위 그룹에서 유사했지만, 이전 예방 코호트 청소년 및 성인 하위 그룹 간의 기준선에서 표적 관절의 수는 예외였다. 이전 예방 코호트에서 청소년의 기준선에서 ≥1 표적 관절의 발생률은 27.8%였고, 성인의 경우 65.8%였다.
- 마스타시맙의 PK는 혈우병 유형에 의해 임상적으로 유의미하게 영향을 받지 않았다. 마스타시맙 농도는 청소년에 비해 성인에서 더 높았는데, 이는 체중 차이와 낮은 클리어런스 때문이었다. 성인과 청소년 간 PK에 차이가 있었으나 TGA 수준은 대부분 겹치는 것으로 나타났습니다. TGA 피크, PF 1+2, D-Dimer 및 총 TFPI의 절대값은 혈우병 A와 혈우병 B 참가자, 청소년과 성인 간에 일관되었다.
- 18명의 이전 예방 혈우병 B 참가자 중 2명이 ADA 양성이었으며, 그 중 1명이 NAb를 가지고 있었고, 65명의 이전 예방 혈우병 A 참가자 중 12명이 NAb를 가지고 있었다.
- 혈우병 B 하위 그룹은 ATP의 두 번째 6개월 동안 또는 장기 마스타시맙 치료에 대한 반응으로 용량을 증가시킨 후 전체 연구 인구와 유사한 ABR 감소를 보였다.

- ATP의 두 번째 6개월 동안 참여자의 ABR은 일관되게 낮았으며, 이는 투여 기간이 길어질수록 마스타시맙의 효과가 개선되는 것과 일치하였다.

Table 26. Descriptive Summary of the ABR for Treated Bleeds for the First and Second Half of ATP for Completed Participants for Non-Inhibitor with Routine Prophylaxis at OP - MITT Set

ABR[1] Descriptive Summary	First Half of ATP[2] (N=83)	Second Half of ATP[2] (N=83)
N Completers[3]	67	67
Mean	3.54	2.82
SD	6.956	5.986
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.00, 3.99	0.00, 2.08
Min, Max	0.00, 39.92	0.00, 30.95

- 300 mg QW 로 용량을 증량한 결과 (억제인자가 없고 사전 일상적인 예방요법을 받은 참여자 83 명 중 11 명) ATP 중 참여자의 평균 ABR이 개선되었다. 기술 평균 ABR (Q1, Q3)은 용량 증량 전에 14.03 (7.69, 19.48)인 반면 용량 증량 후에는 3.42 (0.00, 4.68)이었다.

Table 27. Descriptive Summary of the ABR for Treated Bleeds and Treatment Duration Before and After the Dose Increase for Participants with Dose Increase for Non-Inhibitor Cohort with Routine Prophylaxis at OP - MITT Set

Descriptive Summary	Before Dose Increase (N=83)	On or After the Dose Increase (N=83)
Treatment Duration (days)		
N with Dose Increase	11	11
Mean	247.0	117.6
SD	56.71	57.36
Median	251.0	108.0
Q1, Q3	190.0, 300.0	65.0, 178.0
Min, Max	175.0, 315.0	52.0, 185.0
ABR[1]		
N with Dose Increase	11	11
Mean	14.03	3.42
SD	8.916	3.992
Median	11.24	2.02
Q1, Q3	7.69, 19.48	0.00, 4.68
Min, Max	2.32, 30.95	0.00, 11.24

- 마스타시맙 예방 요법은 사전 예방 요법과 비교하여 비열등성이 입증되었고, 다음의 발생률을 감소시켰습니다: 관절 출혈, 자연 출혈, 표적 관절 출혈 및 총 출혈 (치료 및 비치료).

  사전 예방 그룹의 경우 관절 출혈의 추정 평균 발생률은 ATP 동안 마스타시맙의 경우 4.13(95% CI: 2.59, 5.67)이었고, OP 동안 사전 예방의 경우 5.66(95% CI: 3.33, 7.98)이었으며, 그 결과 추정된 차이는 -1.53(95% CI: -3.70, 0.64)이었다. ABR 차이에 대한 95% CI의 상한이 2.5 미만이고 계층 구조에서 이전 검사를 기각한 이러한 결과는 마스타시맙이 사전 일상 예방과 비교했을 때 비열등함을 입증했다.

  효능을 평가한 83명의 참가자 중 40명(48.2%)은 6개월 OP 동안 치료된 관절 출혈이 없었다. 12개월 ATP 동안 33명(39.8%)의 참가자는 치료된 관절 출혈이 없었다.

  1차 종료점에서 관찰된 바와 같이, 150mg 마스타시맙 QW 복용량을 유지하는 참가자의 관절 출혈 발생률은 ATP의 두 번째 6개월 동안 첫 번째 6개월 동안보다 낮았다.

Table 28. Analysis of Incidence of Joint Bleeds for Non-Inhibitor Cohort with Routine Prophylaxis at OP - MITT Set

ABR[1]	Routine Prophylaxis During OP (N=83)	Marstacimab Prophylaxis During ATP (N=83)
Descriptive Summary		
Mean	5.68	4.20
SD	10.901	7.304
Median	1.89	1.02
Q1, Q3	0.00, 5.92	0.00, 5.04
Min, Max	0.00, 55.89	0.00, 33.48
Categorical Summary		
Completed the Phase	83 (100.0)	78 (94.0)
0 bleed	40 (48.2)	33 (39.8)
1 bleed	12 (14.5)	9 (10.8)
2 bleeds	8 (9.6)	9 (10.8)
≥ 3 bleeds	23 (27.7)	27 (32.5)
Discontinued the Phase	0 (0.0)	5 (6.0)
Model-based Summary[2]		
Mean Estimate	5.66	4.13
95% CI	(3.33, 7.98)	(2.59, 5.67)
Treatment Comparison: Marstacimab vs. Routine Prophylaxis[3]		
Difference Estimate		-1.53
95% CI[3]		(-3.70, 0.64)
p-value[4]		0.1680

Table 29. Analysis of Incidence of Spontaneous Bleeds for Non-Inhibitor Cohort with Routine Prophylaxis at OP - MITT Set

ABR[1]	Routine Prophylaxis During OP (N=83)	Marstacimab Prophylaxis During ATP (N=83)
Descriptive Summary		
Mean	5.89	3.85
SD	10.868	7.262
Median	1.94	1.01
Q1, Q3	0.00, 6.05	0.00, 4.73
Min, Max	0.00, 53.89	0.00, 35.51
Categorical Summary		
Completed the Phase	83 (100.0)	78 (94.0)
0 bleed	40 (48.2)	35 (42.2)
1 bleed	12 (14.5)	12 (14.5)
2 bleeds	7 (8.4)	6 (7.2)
≥ 3 bleeds	24 (28.9)	25 (30.1)
Discontinued the Phase	0 (0.0)	5 (6.0)
Model-based Summary[2]		
Mean Estimate	5.86	3.78
95% CI	(3.54, 8.19)	(2.25, 5.31)
Treatment Comparison: Marstacimab vs. Routine Prophylaxis[3]		
Difference Estimate		-2.09
95% CI[3]		(-4.23, 0.06)
p-value[4]		0.0566

Table 30. Analysis of Incidence of Target Joint Bleeds for Non-Inhibitor Cohort with Routine Prophylaxis at OP - MITT Set

ABR[1]	Routine Prophylaxis During OP (N=83)	Marstacimab Prophylaxis During ATP (N=83)
Descriptive Summary		
Mean	3.38	2.55
SD	8.317	5.954
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.00, 1.97	0.00, 1.38
Min, Max	0.00, 38.86	0.00, 27.24
Categorical Summary		
Completed the Phase	83 (100.0)	78 (94.0)
0 bleed	62 (74.7)	54 (65.1)
1 bleed	4 (4.8)	6 (7.2)
2 bleeds	3 (3.6)	4 (4.8)
≥ 3 bleeds	14 (16.9)	14 (16.9)
Discontinued the Phase	0 (0.0)	5 (6.0)
Model-based Summary[2]		
Mean Estimate	3.36	2.51
95% CI	(1.59, 5.14)	(1.25, 3.76)
Treatment Comparison: Marstacimab vs. Routine Prophylaxis[3]		
Difference Estimate		-0.86
95% CI[3]		(-2.41, 0.70)
p-value[4]		0.2811

Table 31. Analysis of Incidence of Total Bleeds (Treated and Untreated) for Non-Inhibitor Cohort with Routine Prophylaxis at OP - MITT Set

ABR[1]	Routine Prophylaxis During OP (N=83)	Marstacimab Prophylaxis During ATP (N=83)
Descriptive Summary		
Mean	8.87	6.06
SD	13.462	8.733
Median	3.91	2.89
Q1, Q3	0.00, 11.66	0.00, 7.04
Min, Max	0.00, 59.51	0.00, 37.54
Categorical Summary		
Completed the Phase	83 (100.0)	78 (94.0)
0 bleed	28 (33.7)	22 (26.5)
1 bleed	9 (10.8)	10 (12.0)
2 bleeds	13 (15.7)	7 (8.4)
≥ 3 bleeds	33 (39.8)	39 (47.0)
Discontinued the Phase	0 (0.0)	5 (6.0)
Model-based Summary[2]		
Mean Estimate	8.84	5.97
95% CI	(5.97, 11.72)	(4.13, 7.81)
Treatment Comparison: Marstacimab vs. Routine Prophylaxis[3]		
Difference Estimate		-2.87
95% CI[3]		(-5.61, -0.12)
p-value[4]		0.0406

- 마스타시맙의 Hemophilia Joint Health Score(HJHS) 총점은 사전 일상적 예방 요법에서의 결과와 유사했다. 관찰된 효과 크기는 일상적 예방 요법 대비 마스타시맙의 효과가 미미한 것으로 나타났다.

Table 32. Non-parametric Analysis of Change From Baseline in Hemophilia Joint Health Score (HJHS)* for Non-Inhibitor Cohort With Routine Prophylaxis at OP - MITT Set

HJHS Total Score		Prophylaxis During OP (N=83)[2]	Marstacimab Prophylaxis During ATP (N=83)
Change from Baseline at 6 Months of Treatment	Non-parametric Summary[1]		
	Median Estimate	1.3	-0.6
	95% CI	(-0.7, 3.3)	(-2.2, 1.0)
	Treatment Comparison[1]: Marstacimab - Routine Prophylaxis		
	Estimated Median Difference		-2.0
	95% CI		(-4.3, 0.3)
	p-value		0.0835
	Effect Size[3]		0.11
Change from Baseline at 12 Months of Treatment	Non-parametric Summary[1]		
	Median Estimate	1.3	-0.9
	95% CI	(-0.7, 3.3)	(-2.5, 0.7)
	Treatment Comparison[1]: Marstacimab - Routine Prophylaxis		
	Estimated Median Difference		-2.2
	95% CI		(-4.8, 0.3)
	p-value		0.0836

- 삶의 질

Haem-A-QoL 신체 건강 영역 및 총 점수, EQ-5D-5L 지수 점수 및 EQ-VAS 점수를 비롯한 모든 주요 이차 평가변수에 대해 사전 예방요법 대비 마스타시맙의 비열등성이 입증되어 입증되어 환자의 건강 상태가 유지되는 것으로 나타났다. EQ-5D-5L 지수 및 EQ-VAS 점수 모두에서 관찰된 효과 크기는 마스타시맙이 일상적 예방 요법 대비 미미한 효과를 나타냈다.

- 마스타시맙 예방 요법은 Haemo-QoL 신체 건강 영역 및 총점으로 측정했을 때 사전 일상적 예방 요법에 비해 마스타시맙에 수치상으로 유리한 개선을 가져왔다. 관찰된 효과 크기는 마스타시맙이 일상적 예방 요법에 비해 큰 효과(신체 건강 영역)와 중간 효과(총점)를 나타냈다.
- 마스타시맙 예방 요법은 사전 일상적 예방 요법과 비교하여 PGIC-H로 평가한 환자의 상태 변화에서 전반적인 인상을 개선했다.
- 마스타시맙 예방 요법은 HAL2/pedHAL로 평가했을 때, 자가 인지 기능 능력에서 사전 일상적 예방 요법과 유사했으며, 마스타시맙은 사전 예방 요법에 비해 효과가 미미하거나(HAL2) 작은(pedHAL) 것으로 나타났다.

7) 안전성 결과

시험 B7841005 에서는 억제인자가 없는 참여자가 대증 치료 또는 예방 요법의 형태로 현재의 인자 대체 요법을 지속한 6 개월 OP 중과 마스타시맙 예방요법을 받은 후속 12 개월 ATP 중에 보고된 AE 를 비교했다.

(1) 노출

A형 또는 B형 혈우병이 있는 116명의 참여자가 마스타시맙을 투여받았고, 투여 기간 중앙값은 365.0일로 28.0~392.0일 범위였다. 모든 참여자에서 누락된 투여일의 평균 백분율 (1.9%)은 낮았으며 이는 임상시험용 의약품 투여 순응도가 양호함을 나타냈다. ATP 동안 참여자 98.3% (114/116명)의 마스타시맙 SC 투여 요법 순응도는 ≥80%였다.

(2) 이상사례

Table 41. Summary of Adverse Events, All Causalities, by Age Group - All Safety Set Non-Inhibitor with On-Demand at OP

	Adults (Ages 18 to < 75) (N=35)		Adolescents (Ages 12 to < 18) (N=2)		All (N=37)	
	Observational Phase (N=35)	Active Treatment Phase (N=31)	Observational Phase (N=2)	Active Treatment Phase (N=2)	Observational Phase (N=37)	Active Treatment Phase (N=33)
Number (%) of Participants	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Participants evaluable for AEs	35	31	2	2	37	33
Number of AEs	22	32	0	3	22	35
Participants with AEs	18 (51.4)	19 (61.3)	0	1 (50.0)	18 (48.6)	20 (60.6)
Number(%) of participants with AEs by age						
Participants age (12 to < 18), N	0	0	2	2	2	2
AEs	0	0	0	1 (50.0)	0	1 (50.0)
Participants age (18 to < 75), N	35	31	0	0	35	31
AEs	18 (51.4)	19 (61.3)	0	0	18 (51.4)	19 (61.3)
Number(%) of participants with AEs by race						
Black or African American, N	0	0	0	0	0	0
AEs	0	0	0	0	0	0
Asian, N	23	21	1	1	24	22
AEs	11 (47.8)	12 (57.1)	0	0	11 (45.8)	12 (54.5)
White, N	12	10	1	1	13	11
AEs	7 (58.3)	7 (70.0)	0	1 (100.0)	7 (53.8)	8 (72.7)
Not reported, N	0	0	0	0	0	0
AEs	0	0	0	0	0	0
Participants with medication error events	0	1 (3.2)	0	1 (50.0)	0	2 (6.1)
Participants with Serious AEs	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.7)	0
Participants with Maximum Grade 3 AEs	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.7)	0
Participants with Maximum Grade 4 AEs	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.7)	0
Participants with Maximum Grade 5 AEs	0	0	0	0	0	0
Participants discontinued from study phase due to AEs[a]	0	0	0	0	0	0
Participants discontinued study drug due to AE and continue study[b]	0	0	0	0	0	0
Participants with dose reduced or temporary discontinuation due to AEs	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (3.0)

Table 42. Summary of Adverse Events, All Causalities, by Age Group - All Safety Set Non-Inhibitor with Prophylaxis at OP

	Adults (Ages 18 to < 75) (N=73)		Adolescents (Ages 12 to < 18) (N=18)		All (N=91)	
	Observational Phase (N=73)	Active Treatment Phase (N=66)	Observational Phase (N=18)	Active Treatment Phase (N=17)	Observational Phase (N=91)	Active Treatment Phase (N=83)
Number (%) of Participants	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Participants evaluable for AEs	73	66	18	17	91	83
Number of AEs	33	226	11	36	44	262
Participants with AEs	18 (24.7)	52 (78.8)	7 (38.9)	14 (82.4)	25 (27.5)	66 (79.5)
Number(%) of participants with AEs by age						
Participants age (12 to < 18), N	0	0	18	17	18	17
AEs	0	0	7 (38.9)	14 (82.4)	7 (38.9)	14 (82.4)
Participants age (18 to < 75), N	73	66	0	0	73	66
AEs	18 (24.7)	52 (78.8)	0	0	18 (24.7)	52 (78.8)
Number(%) of participants with AEs by race						
Black or African American, N	1	1	0	0	1	1
AEs	0	1 (100.0)	0	0	0	1 (100.0)
Asian, N	30	30	7	6	37	36
AEs	5 (16.7)	23 (76.7)	1 (14.3)	5 (83.3)	6 (16.2)	28 (77.8)
White, N	41	34	11	11	52	45
AEs	13 (31.7)	27 (79.4)	6 (54.5)	9 (81.8)	19 (36.5)	36 (80.0)
Not reported, N	1	1	0	0	1	1
AEs	0	1 (100.0)	0	0	0	1 (100.0)
Participants with medication error events	0	3 (4.5)	0	2 (11.8)	0	5 (6.0)
Participants with Serious AEs	1 (1.4)	6 (9.1)	1 (5.6)	1 (5.9)	2 (2.2)	7 (8.4)
Participants with Maximum Grade 3 AEs	1 (1.4)	5 (7.6)	0	1 (5.9)	1 (1.1)	6 (7.2)
Participants with Maximum Grade 4 AEs	0	0	0	0	0	0
Participants with Maximum Grade 5 AEs	0	0	0	0	0	0
Participants discontinued from study phase due to AEs[a]	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (1.2)
Participants discontinued study drug due to AE and continue study[b]	0	0	0	0	0	0
Participants with dose reduced or temporary discontinuation due to AEs	0	12 (18.2)	0	2 (11.8)	0	14 (16.9)

마스타시맙은 12개월간 투여로 억제인자가 없는 만 12세 이상의 A형 또는 B형 혈우병 참여자에게 출혈 에피소드를 예방하기 위한 일상적 예방 요법으로 초기 부하 용량으로 300 mg SC를 투여한 후 150 mg SC QW를 투여했을 때 안전하고 내약성이 양호했으며 주목할 만한 안전성 소견은 없었다. 마스타시맙은 표준 치료와 비교하여 수용 가능한 안전성 프로파일을 나타냈다. ATP 동안 마스타시맙을 투여받은 참여자에서 혈전성 또는 색전성 AE는 보고되지 않았다.

- 사전 대증 치료를 받은 참여자의 경우, 인자 기반 치료가 투여된 6 개월 OP 중 TEAE 의 총 발생률은 24.3% (TEAE 13건 포함 9명)였으며 12 개월 마스타시맙 ATP 중 36.4% (TEAE 22 건 포함 12 명)였다. TEAE 는 일반적으로 중증도가 경증 또는 중등증이었습니다. 4 명 (12.1%)의 참여자가 치료 관련 TEAE를 경험했다. 시험 중 사망은 없었으며 혈전 색전증 관련 SAE 는 없었다. OP 중 1 건 (2.7%)의 위 출혈 SAE (치료와 관련이 없음)가 보고되었으며 ATP 동안에는 SAE 가 보고되지 않았다. ATP 중 2건 (6.1%)의 투약 오류가 보고되었습니다. OP 또는 ATP 중 AE 로 인해 시험을 영구 중단한 참여자는 없다.
- 사전 일상적인 예방요법을 받은 참여자의 경우, 인자 기반 치료가 투여된 6개월 OP 중 TEAE 의 총 발생률은 22.0% (TEAE 31 건 포함 참여자 20명)였으며 12개월 마스타시맙 ATP 중 74.7% (TEAE 249건 포함 참여자 62명)였다. TEAE 는 일반적으로 중증도가 경증 또는 중등증이었습니다. 19명 (22.9%)의 참여자가 치료

관련 TEAE 를 경험했다. 시험 중 사망은 없었으며 혈전 색전증 관련 SAE 는 없었다. OP 중 2건 (2.2%)의 SAE 가 보고되었으며 ATP 중에 7건 (8.4%)의 SAE가 보고되었다. 1등급 말초 종창 (장딴지 종창) SAE 1건은 시험자에 의해 치료와 관련이 있는 것으로 간주되었다. ATP 중 5건 (6.0%)의 투약 오류가 보고되었다. OP 중 AE 로 인해 시험을 영구 중단한 참여자는 없었습니다. 참여자 1명 (1.2%)은 임상시험용 의약품과 관련이 없는 수막종 SAE 로 인해 ATP 중에 시험을 영구 중단했다.

※ 투약오류(medication errors)

Table 14.3.1.1.5 Marstacimab
Listing of Medication Errors - All Safety Set
(Protocol B7841005_IA)

Non-Inhibitor with On-Demand at OP

Participant ID	Preferred Term/ INVESTIGATOR ENTRY	Start Date	Study Start Day/Study End Day	AE Action Withdrawn from Study	AE Action Treatment Given	Stop Date	ME Associated with Any AE
11231011	Extra dose administered/ 1extradoseadministeredbysubjecton4Jul2022withoutoverdosing	04JUL2022	333/333	N		04JUL2022	N
11271007	Extra dose administered/ ADDITIONAL DOSE TAKEN	17MAR2022	198/198	N		17MAR2022	N
11271007	Extra dose administered/ ADDITIONAL DOSE TAKEN	31MAR2022	212/212	N		31MAR2022	N
11271007	Extra dose administered/ ADDITIONAL DOSE TAKEN	26MAY2022	268/268	N		26MAY2022	N

Non-Inhibitor with Prophylaxis at OP

Participant ID	Preferred Term/ INVESTIGATOR ENTRY	Start Date	Study Start Day/Study End Day	AE Action Withdrawn from Study	AE Action Treatment Given	Stop Date	ME Associated with Any AE
10131009	Wrong dose/ wrong dose	02FEB2022	9/9	N		02FEB2022	N
10131009	Wrong dose/ wrong dose	09FEB2022	16/16	N		09FEB2022	N
10551007	Extra dose administered/ 2extra doses administered by subject on 25 and 28Dec2021 without overdosing	25DEC2021	290/293	N		28DEC2021	N
10701001	Product administration error/ drug misadministration	10JUN2021	8/57	N		29JUL2021	N
11271003	Extra dose administered/ Extra-dose	20JUN2022	302/304	N		22JUN2022	N
11391002	Inappropriate schedule of product administration/ Administered one day before the schedule	27APR2022	91/91	N		27APR2022	N
11391002	Incorrect dose administered/ 300mg loading dose was not performed after one dose was not administered	08DEC2022	316/316	N		08DEC2022	N

- 사전 대증 치료군과 일상적인 예방요법군 모두에서 6개월 OP에 비해 12개월 마스타시맙 ATP 중에 더 많은 참여자가 AESI를 보고했다. 사전 대증 치료 경험이 있는 참여자의 경우 9명 (24.3%) 대 14명 (42.4%), 사전 예방 요법 경험이 있는 참여자의 경우 15명 (16.5%) 대 46명 (55.4%)이었습니다. 주목할 만한 AESI 인 COVID-19 (SMQ)는 OP 중 3 명 (3.3%)의 참여자와 비교해 ATP 중에는 사전 일상적인 예방요법 참여자 19 명 (22.9%)에서 발생했다.

- 용량 증량자의 AE

14 명의 참여자는 ATP 중 150 mg QW 마스타시맙에서 300 mg QW 마스타시맙으로 용량 증량을 받았으며, 300 mg QW 마스타시맙을 복용하는 동안 평균 노출은 118.6 일 (SD: 56.26)이고 중앙값은 116.5 일이었다.
용량 증량한 14 명의 참여자 중 임상시험용 의약품 중단을 초래한 SAE 또는 TEAE 를 경험한 참여자는 없었

다.

한 참가자는 300mg QW 마스타시맙을 복용하는 동안 치료와 관련된 TEAE를 경험했다. 1등급 관절통(연구일 190-370)의 치료와 관련된 TEAE를 경험했으며, 이는 연구일 190일에 300mg QW 마스타시맙으로 용량을 증량한 것과 일치했다.

마스타시맙 용량을 150mg에서 300mg으로 늘린 참가자의 300mg QW 마스타시맙 투여 중 TEAE는 표 46에서 SOC와 PT로 요약되어 있다.

Table 46. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Age Group (All Causalities) During Marstacimab 300 mg QW Dose - Marstacimab Safety Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Non-Inhibitor with On-Demand at OP (N=3)	Non-Inhibitor with Prophylaxis at OP (N=11)	Overall (N=14)
Number (%) of Participants by System Organ Class and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
With any adverse event	1 (33.3)	4 (36.4)	5 (35.7)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	0	2 (18.2)	2 (14.3)
Laryngitis	0	1 (9.1)	1 (7.1)
Rhinitis	0	1 (9.1)	1 (7.1)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	1 (33.3)	2 (18.2)	3 (21.4)
Arthralgia	0	2 (18.2)	2 (14.3)
Joint range of motion decreased	1 (33.3)	0	1 (7.1)

(3) 흔하게 발생하는 이상사례

Table 43. Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term (All Causalities), Frequency (≥ 5%) - All Safety Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Non-Inhibitor with On-Demand at OP (N=37)		Non-Inhibitor with Prophylaxis at OP (N=91)		All (N=128)	
	Observational Phase (N=37)	Active Treatment Phase (N=33)	Observational Phase (N=91)	Active Treatment Phase (N=83)	Observational Phase (N=128)	Active Treatment Phase (N=116)
Number (%) of Participants by Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With any adverse event	9 (24.3)	12 (36.4)	20 (22.0)	62 (74.7)	29 (22.7)	74 (63.8)
COVID-19	0	2 (6.1)	3 (3.3)	18 (21.7)	3 (2.3)	20 (17.2)
Headache	0	1 (3.0)	0	6 (7.2)	0	7 (6.0)
Contusion	0	0	0	5 (6.0)	0	5 (4.3)
Dental caries	2 (5.4)	0	0	4 (4.8)	2 (1.6)	4 (3.4)
Pruritus	0	2 (6.1)	0	2 (2.4)	0	4 (3.4)
Upper respiratory tract infection	0	2 (6.1)	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (0.8)	3 (2.6)
Joint range of motion decreased	1 (2.7)	2 (6.1)	0	0	1 (0.8)	2 (1.7)

- 사전 대증 치료를 받은 참여자의 경우, 인자 기반 치료가 투여된 6 개월 OP 중 TEAE 의 총 발생률은 24.3% (9 명)였으며 12 개월 마스타시맙 ATP 중 36.4% (12 명)였다.
  • OP 중 가장 빈번하게 보고된 모든 인과관계의 TEAE(≥5%)는 충치 (2 명 [5.4%])였다. OP 중 보고된

COVID-19 관련 TEAE는 없었다. OP 중 TEAE 는 대부분 중증도가 경증이었고 (1 등급: 8 명 [21.6%]), 1 명 (2.7%)이 4 등급 중증도의 TEAE 를 보고했다.

• 마스타시맙 ATP 중 가장 빈번하게 보고된 모든 인과관계의 TEAE (≥5%)는 COVID-19, 소양증, 상기도 감염, 관절 운동 범위 감소 (각각 2 명 [6.1%])였습니다. ATP 중 TEAE 는 모두 중증도가 경증 또는 중등도였다 (1 등급: 9 명 [27.3%], 2 등급: 3 명 [9.1%]). 마스타시맙 SC 투여의 ISR 은 ATP 에서만 평가 및 보고되었다.

참여자 2 명 (6.1%)이 ATP 중 1 등급 중증도의 ISR 을 보고했다.

- 사전 일상적인 예방요법을 받은 참여자의 경우, 인자 기반 치료가 투여된 6개월 OP중 TEAE 의 총 발생률은 22.0% (20명)였으며 12개월 마스타시맙 ATP 중 74.7% (62명)였다.

• OP 중 가장 빈번하게 보고된 모든 인과관계의 TEAE 는 COVID-19 (3 명 [3.3%])였다. OP 중 TEAE 의 중증도는 대부분 경증 또는 중등도였고 (1 등급: 14 명 [15.4%], 2 등급: 5 명 [5.5%]), 1 명 (1.1%)은 3 등급 중증도의 TEAE를 보고했다.

• 마스타시맙 ATP 중에 가장 빈번하게 보고된 모든 인과관계의 TEAE (≥5%)는 COVID-19 관련 (19 명 [22.9%]; 18 명: COVID-19 TEAE, 1 명: SARS-CoV-2 검사 양성 TEAE), 두통 (6 명 [7.2%]) 및 타박상 (5 명 [6.0%])이었습니다. ATP 중 TEAE 의 중증도는 대부분 경증 또는 중등도였고 (1 등급: 42 명 [50.6%], 2 등급: 14 명 [16.9%]), 6 명 (7.2%)은 3 등급 중증도의 TEAE 를 보고했다. 마스타시맙 SC 투여의 ISR 은 ATP 에서만 평가 및 보고되었습니다. 참여자 9 명 (10.8%)이 1 등급 (8 명 [9.6%]) 또는 2 등급 (1 명 [1.2%]) 중증도의 ISR 을 보고했다.

(4) 이상사례의 중증도

OP 및 ATP 모두에서, 사전 예방 요법 또는 대증 치료를 받은 억제인자가 없는 참여자의 투여 후 발생한 AE (treatment-emergent AE, TEAE)의 대부분은 중증도가 경증~중등도였다.

(5) 임상시험약과의 연관성

Table 44. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Age Group (Treatment-Related) - All Safety Set Non-Inhibitor with On-Demand at OP

Number of Participants Evaluable for AEs	Adults (Ages 18 to < 75) (N=35)	Adolescents (Ages 12 to < 18) (N=2)	All (N=37)
	Active Treatment Phase (N=31)	Active Treatment Phase (N=2)	Active Treatment Phase (N=33)
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
With any adverse event	4 (12.9)	0	4 (12.1)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	1 (3.2)	0	1 (3.0)
Haemorrhoids	1 (3.2)	0	1 (3.0)
Haemorrhoids thrombosed	1 (3.2)	0	1 (3.0)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	2 (6.5)	0	2 (6.1)
Injection site haematoma	1 (3.2)	0	1 (3.0)
Injection site pain	1 (3.2)	0	1 (3.0)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	2 (6.5)	0	2 (6.1)
Pruritus	2 (6.5)	0	2 (6.1)

Table 45. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Age Group (Treatment-Related) - All Safety Set Non-Inhibitor with Prophylaxis at OP

Number of Participants Evaluable for AEs	Adults (Ages 18 to < 75) (N=73)	Adolescents (Ages 12 to < 18) (N=18)	All (N=91)
	Active Treatment Phase (N=66)	Active Treatment Phase (N=17)	Active Treatment Phase (N=83)
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
With any adverse event	15 (22.7)	4 (23.5)	19 (22.9)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	7 (10.6)	4 (23.5)	11 (13.3)
Fatigue	1 (1.5)	0	1 (1.2)
Injection site bruising	1 (1.5)	0	1 (1.2)
Injection site erythema	2 (3.0)	1 (5.9)	3 (3.6)
Injection site induration	1 (1.5)	0	1 (1.2)
Injection site oedema	0	1 (5.9)	1 (1.2)
Injection site pain	1 (1.5)	0	1 (1.2)
Injection site pruritus	2 (3.0)	2 (11.8)	4 (4.8)
Injection site swelling	1 (1.5)	1 (5.9)	2 (2.4)
Peripheral swelling	1 (1.5)	0	1 (1.2)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	1 (1.5)	0	1 (1.2)
Contusion	1 (1.5)	0	1 (1.2)
INVESTIGATIONS	3 (4.5)	0	3 (3.6)
Fibrin D dimer increased	2 (3.0)	0	2 (2.4)
Prothrombin fragment 1.2 increased	3 (4.5)	0	3 (3.6)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	1 (1.5)	0	1 (1.2)
Arthralgia	1 (1.5)	0	1 (1.2)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	1 (1.5)	0	1 (1.2)
Headache	1 (1.5)	0	1 (1.2)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	2 (3.0)	0	2 (2.4)
Pruritus	2 (3.0)	0	2 (2.4)

시험 B7841005 에서 초기 노출 12 개월에 해당하는 ATP 중 가장 빈번하게 보고된 치료 관련 AE 는 각각 4 명의 참여자 (3.4%)에서 보고된 주사 부위 소양증 및 소양증과 각각 3 명 (2.6%)의 참여자에서 보고된 프로트롬빈 분절 1.2 증가 및 주사 부위 홍반이었다. 기타 모든 치료 관련 TEAE 는 <2%의 참여자에서 보고되었다. 모든 치료 관련 TEAE 는 중증도가 1 또는 2 등급이었다.

(6) 사망 및 중대한 이상사례

- 사망

사망은 발생하지 않았다.

- 중대한 이상사례

혈전 색전증과 관련된 SAE는 없었다.

11명의 참여자가 시험 참여 중 SAE를 경험했다.

- 사전 대증치료를 받은 참여자의 경우, 1명 (2.7%)이 OP 중 위 출혈 SAE를 보고했으며, 마스타시맙 ATP 중 SAE를 보고한 참여자는 없었습니다.
- 사전 예방요법을 받은 참여자의 경우, 1명(1.1%)이 스크리닝 중 혈뇨의 SAE를, 2명(2.2%)이 OP 중 식도염 및 기기 폐색의 SAE를, 7명(8.4%)이 마스타시맙 ATP 중 2명(2.2%)의 참여자가 OP 중 식도염과 기기 폐색 SAE를 보고했고, 7명(8.4%)의 참여자가 SAE(고막 천공, 흉통, 말초 종창, 편도염, 외상성 출혈, 혈관절증, 수막종, 출혈: 각각 1건의 사례 발생)를 보고했다. 시험자는 1등급 말초 종창(장딴지 종창) SAE 1건을 투여와 관련이 있다고 간주했다.
- OP 및 ATP 동안 COVID-19 관련 SAE가 보고되지 않았다.

Table 47. Summary of Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - All Safety Set Reporting period: Cumulative Through - Cut off date 17APR2023

Number of Participants Evaluable for Adverse Events	Non-Inhibitor with On-Demand at OP (N=37)			Non-Inhibitor with Prophylaxis at OP (N=91)		
	Screening (N=37)	Observational Phase (N=37)	Active Treatment Phase (N=33)	Screening (N=91)	Observational Phase (N=91)	Active Treatment Phase (N=83)
Number (%) of Participants with Serious Adverse Events [a]: by System Organ Class and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of participants with Serious AE	0	1 (2.7)	0	1 (1.1)	2 (2.2)	7 (8.4)
Ear and labyrinth disorders	0	0	0	0	0	1 (1.2)
Tympanic membrane perforation	0	0	0	0	0	1 (1.2)
Gastrointestinal disorders	0	1 (2.7)	0	0	1 (1.1)	0
Gastric haemorrhage	0	1 (2.7)	0	0	0	0
Oesophagitis	0	0	0	0	1 (1.1)	0
General disorders and administration site conditions	0	0	0	0	0	2 (2.4)
Chest pain	0	0	0	0	0	1 (1.2)
Peripheral swelling	0	0	0	0	0	1 (1.2)
Infections and infestations	0	0	0	0	0	1 (1.2)
Tonsillitis	0	0	0	0	0	1 (1.2)
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	0	0	0	1 (1.2)
Traumatic haemorrhage	0	0	0	0	0	1 (1.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	0	0	0	0	1 (1.2)
Haemarthrosis	0	0	0	0	0	1 (1.2)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0	0	0	0	1 (1.2)
Meningioma	0	0	0	0	0	1 (1.2)
Product issues	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Device occlusion	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Renal and urinary disorders	0	0	0	1 (1.1)	0	0
Haematuria	0	0	0	1 (1.1)	0	0
Vascular disorders	0	0	0	0	0	1 (1.2)
Haemorrhage	0	0	0	0	0	1 (1.2)
Total preferred term events[b]	0	1	0	1	2	8
Total Number of Cases[c]	0	1	0	1	2	8
Total Number of Participants with Serious Adverse Events[d]	0	1	0	1	2	7
Total Number of Participants with Serious Adverse Events[e] 11						

(7) 시험요법 중단으로 이어진 이상사례

AE로 인한 시험 단계 중단은 단계 및 군 전반에 걸쳐 참여자 1명에서 발생했다. 사전 일상적 예방 요법을 받은 참여자 1명은 투여와 관련이 없는 SAE인 수막종으로 인한 외과적 절제의 필요성 이후에 ATP로부터 영구 중단되었다.

(8) 특별 관심대상 이상사례

사전 대증 치료 군과 일상적 예방 요법군 모두에서 AESI는 6개월 OP 대비 12개월 마스타시맙 ATP 중에 더 많은 참여자가 보고했다. 사전 대증 치료 참여자의 경우 14명(42.4%) vs. 9명(24.3%), 사전 예방 요법 참여자의 경우 46명(55.4%) vs. 15명(16.5%). 주목할 만한 AESI에는 COVID-19 (표준화 MedDRA 질의 [SMQ])가 포함되었으며, 이는 ATP 동안 19명(22.9%)의 사전 예방 요법 참여자에서 발생한 반면, OP 동안에는 3명(3.3%)의 참여자에게서 발생했다. COVID-19는 혈전성 사례를 증가시킬 수 있는 가능성으로 인해 AESI로 지정되었다. 2022년 초 COVID-19 비율이 증가하면서 많은 참여자가 ATP에 참여했다. 사전 대증 치료군과 사전 예방 요법 군에 대해, ATP 동안 각각 2명 (6.1%) 및 9명 (10.8%)의 참여자에서 주사 부위 반응 (Injection site reaction, ISR)이 발생했다. ISR은 일반적으로 경증이고 지속 시간이 짧았으며, ISR AE로 인해 중단한 참여자는 없었다. 치핵 병력이 있는 사전 대증 치료군 참여자 중 1명이 ATP 동안 2등급 (중등도) AE인 혈전성 치핵을 경험했으며, 이는 시험약 투여 중단 또는 시험 중단을 초래하지 않았다.

- 혈전색전증 사건 : 마스타시맙 ATP 동안 혈전색전성 사건을 보고한 참가자는 없었다. 예방치료를 받은 참가자에서 1명(1.1%)이 OP 동안 장치 폐쇄(port-a-cath 막힘)의 혈전색전성 사건을 보고했으며, 장치를 성공적으로 복구하고 참가자가 연구를 계속할 수 있도록 입원이 필요했다.
- 혈전성 미세혈관병증 : 보고되지 않음
- 파종성 혈관내 응고/소모성 응고병증 : 보고되지 않음
- 주사 부위 반응 : ISR은 마스타시맙이 투여된 ATP 동안에만 평가 및 보고되었다. 이전에 대응치료를 받은 참가자의 경우 2명(6.1%)이 마스타시맙 ATP 동안 ISR 사건을 보고했다. 두 ISR 모두 1등급 심각도였다.

  이전에 예방치료를 받은 참가자의 경우 9명(10.8%)이 마스타시맙 ATP 동안 ISR 사건을 보고했다. 모든 ISR은 1등급(8명[9.6%] 참가자) 또는 2등급(1명[1.2%] 참가자)의 심각도였다. 1명의 참가자는 약 70개의 ISR을 경험했으며, 대부분 주사 부위 가려움증, 홍반 또는 경화로 보고되었으며, 1등급 또는 2등급이었다. 이 참가자는 ADA(연구일 60, 120 및 180)에 대해 양성 반응을 보였고 NAb(연구일 120)에 대해 양성 반응을 보였다.

  두 코호트 모두에서 ISR의 AE에 대한 중단은 없었다.
- 심각한 과민증 또는 아나필락시스 반응 : 보고되지 않음
- 과민성 피부이상 반응 : 이전에 대응치료를 받은 참가자는 OP 동안 과민성 피부 부작용을 보고하지 않았다. 그러나 이전에 예방치료를 받은 참가자 2명(6.1%)은 마스타시맙 ATP 동안 경미하거나 중간 정도의 가려움증 피부 반응을 보고했으며, 이는 연구자가 관련이 있다고 간주했다. 이전에 예방치료를 받은 참가자의 경우 OP 동안 2명(2.2%)이 경미한 습진 및 알레르기성 비염 피부 반응(각각 1명[1.1%], 관련 없음)을 보고했고, 마스타시맙 ATP 동안 6명(7.2%)이 경미하거나 중간 정도의 가려움증(2명[2.4%], 관련 있음) 및 알레르기성 비염(2명[2.4%], 관련 없음) 피부 반응과 결막염, 습진 및 발진(각각 1명[1.2%], 관련 없음)을 보고했다. 과민성 피부 이상 반응은 표 50에 요약되어 있다.

Table 50. Adverse Events of Special Interest - All Safety Set

Event Type Preferred Term	Non-Inhibitor with On-Demand at OP (N=37) Observational Phase (N=37) n (%)	 Active Treatment Phase (N=33) n (%)	Non-Inhibitor with Prophylaxis at OP (N=91) Observational Phase (N=91) n (%)	 Active Treatment Phase (N=83) n (%)
Number of Participants with an Adverse Event of Special Interest	9 (24.3)	14 (42.4)	15 (16.5)	46 (55.4)
COVID-19 (SMQ)	0	2 (6.1)	3 (3.3)	19 (22.9)
COVID-19	0	2 (6.1)	3 (3.3)	18 (21.7)
SARS-CoV-2 test positive	0	0	0	1 (1.2)
Cardiac arrhythmias (SMQ)	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)
Arrhythmia	0	0	0	1 (1.2)
Sinus arrhythmia	0	0	1 (1.1)	0
Embolic and thrombotic events (SMQ)	0	0	1 (1.1)	0
Device occlusion	0	0	1 (1.1)	0
Gastrointestinal varices/Haemorrhoids	0	1 (3.0)	0	0
Haemorrhoids thrombosed	0	1 (3.0)	0	0
Haemodynamic oedema, effusions and fluid overload (SMQ)	0	0	0	2 (2.4)
Peripheral swelling	0	0	0	2 (2.4)
Haemorrhages (SMQ)	1 (2.7)	0	5 (5.5)	13 (15.7)
Conjunctival haemorrhage	0	0	1 (1.1)	0
Contusion	0	0	0	5 (6.0)
Epistaxis	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)
Gastric haemorrhage	1 (2.7)	0	0	0
Haemarthrosis	0	0	0	1 (1.2)
Haematoma	0	0	0	2 (2.4)
Haematuria	0	0	1 (1.1)	0
Haemophilic arthropathy	0	0	0	1 (1.2)
Haemorrhage	0	0	0	1 (1.2)
Tooth socket haemorrhage	0	0	1 (1.1)	0
Traumatic haemorrhage	0	0	0	1 (1.2)
Upper gastrointestinal haemorrhage	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)
Hepatic disorders (SMQ)	7 (18.9)	7 (21.2)	3 (3.3)	4 (4.8)
Alanine aminotransferase increased	0	0	0	1 (1.2)
Aspartate aminotransferase increased	0	0	0	1 (1.2)
Chronic hepatitis B	4 (10.8)	4 (12.1)	0	0
Chronic hepatitis C	1 (2.7)	1 (3.0)	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	0	0	0	1 (1.2)
Hepatic function abnormal	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)
Hepatitis B core antibody positive	0	0	2 (2.2)	2 (2.4)
Hepatitis C	2 (5.4)	2 (6.1)	0	0
Hepatitis C antibody positive	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)
Hypersensitivity (SMQ)	0	2 (6.1)	2 (2.2)	6 (7.2)
Conjunctivitis	0	0	0	1 (1.2)
Eczema	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)
Pruritus	0	2 (6.1)	0	2 (2.4)
Rash	0	0	0	1 (1.2)
Rhinitis allergic	0	0	1 (1.1)	2 (2.4)
Hypertension (SMQ)	1 (2.7)	2 (6.1)	2 (2.2)	5 (6.0)
Hypertension	1 (2.7)	2 (6.1)	2 (2.2)	5 (6.0)
Injection site reactions	0	2 (6.1)	0	9 (10.8)
Injection site bruising	0	0	0	1 (1.2)
Injection site erythema	0	0	0	3 (3.6)
Injection site haematoma	0	1 (3.0)	0	0
Injection site induration	0	0	0	1 (1.2)
Injection site oedema	0	0	0	1 (1.2)
Injection site pain	0	1 (3.0)	0	1 (1.2)
Injection site pruritus	0	0	0	4 (4.8)
Injection site swelling	0	0	0	2 (2.4)

(9) 임상실험실적 평가, 활력징후 등

일반적으로 출혈을 나타내는 임상 실험실 검사 매개변수 및 기타 실험실 검사 매개변수는 사전 대증 치료 또는 사전 일상적 예방 요법을 받은 억제인자가 없는 참여자의 경우 이 시험의 실험실 검사 수치에서 임상적으로 중요한 소견은 없는 것으로 나타났다.

- 헤모글로빈

・이전에 대응 치료를 받은 참가자의 경우, 헤모글로빈 수치는 일반적으로 OP에서 마스타시맙 ATP 그룹보다 낮았으며, 이는 ABR 감소로 인한 혈액 손실 감소 가능성을 반영한다. 치료 시 기준선에서 마지막 방문까지의 평균 변화는 OP에서 2.4g/L(SD: 11.04)인 반면 ATP에서는 4.4g/L(SD: 10.05)였다. 헤모글로빈은 ATP 동안 정상 범위 내에 있었다.

・이전에 예방적 치료를 받은 참가자의 경우, OP의 헤모글로빈 수치는 일반적으로 마스타시맙 ATP 그룹과 비슷했다. 기준선에서 마지막 치료 방문까지의 평균 변화는 OP에서 -0.3g/L(SD: 10.83)인 반면 ATP에서는 0.1g/L(SD: 9.73)이었습니다. 헤모글로빈은 ATP 동안 정상 범위 내에 있었다.

- 헤마토크릿 : OP의 헤마토크릿 수치는 일반적으로 마스타시맙 ATP 그룹과 비슷했다.
- 활성화된 부분 트롬보플라스틴 : 이전에 대응치료를 받은 참가자의 경우, 기준선에서 치료 마지막 방문까지의 평균(SD) 변화는 6.5초(SD: 14.60)였다. 이전에 예방치료를 받은 참가자의 경우, 기준선에서 치료 마지막 방문까지의 평균(SD) 변화는 7.8초(SD: 13.28)였다.
- 프로트롬빈 시간 : 이전에 대응치료를 받은 참가자의 경우 프로트롬빈 시간은 마스타시맙 치료 후에도 변화가 없었으며, 기준선에서 마지막 방문까지의 평균 변화는 OP에서 0.3초(SD: 0.50), ATP에서 0.1초(SD: 0.61)였다. 이전에 예방 치료를 받은 참가자의 경우 프로트롬빈 시간은 마스타시맙 치료 후에도 변화가 없었으며, 기준선에서 마지막 방문까지의 평균 변화는 OP에서 0.3초(SD: 0.59), ATP에서 0.2초(SD: 0.58)였다.
- 피브리노겐 : ATP 동안 그룹 평균 피브리노겐이 약간 감소한 것이 관찰되었으며, 이는 마스타시맙의 알려진 약리학과 일치하였다. 피브리노겐 수치 변화는 일반적으로 최소였고 임상적으로 중요하지 않았다. B7841005 연구 참여자 중 피브리노겐 감소와 관련된 AE는 없었다.

8) 면역원성 결과

ADA 발생률은 19.8% (참여자 23/116명)였습니다. ADA 역가는 낮았으며 시험 종료까지 한 명의 ADA 양성 참여자를 제외한 모두 (즉, 22/23=95.7%) 해소되었다.

ADA 반응은 참여자의 61%에서 일시적이었으며, 이는 참여자 대부분에서 일시적인 ADA 프로파일을 나타냅니다. NAb 발생률은 낮았으며 (ADA 평가 가능 참여자 대비 발생률 5.2%), 모든 NAb는 본질적으로 일시적이었으며 시험 종료 시 NAb 양성 참여자는 없었다.

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

[B7841002] 1b/2상 시험

• 시험설계

억제인자 유무를 불문한 중증 A형 또는 B형 혈우병 남성 참여자를 대상으로 수행된 이 1b/2 상, 공개라벨, 다회 투여 임상시험에 27명의 참여자를 등록했다.

- 코호트1 (n=8, 비억제인자): 300 mg 마스타시맙 SC 1 회 QW.
- 코호트2 (n=6, 비억제인자): 300 mg SC 부하 용량, 150 mg 마스타시맙 SC QW.
- 코호트3 (n=6, 비억제인자): 450 mg 마스타시맙 SC QW.

- 코호트4 (n=7, 억제인자): 300 mg 마스타시맙 SC QW.

• 목적

일차 목적 : 마스타시맙의 안전성 및 내약성 평가(1일차부터 113일차까지)

・TEAE의 빈도, 심각도 및 인과 관계 및 TEAE로 인한 중단

・비정상적 실험실 소견(혈액학, PT/INR, aPTT, 화학, 요분석 피브리노겐, ATIII 활동 및 심장, 트로포닌 I 포함)의 빈도 및 크기

・생체 신호(혈압, 맥박수, 체온 및 호흡수) 측정, 12리드 ECG 매개변수 및 신체 검사의 기준선 변화

・주입 및 주사 부위 반응의 빈도, 심각도 및 인과 관계

이차 목적

- 마스타시맙의 유효성 평가 : 출혈 에피소드의 빈도 및 연간 비율(1일차부터 85일차까지)

* 시험 중 ABR 은 마지막 투여 후 9 일까지 발생한 치료 출혈 에피소드 수로 정의되었다 ([마지막 투여 날짜 + 9 - 첫 번째 투여 날짜 + 1]/365.25).

- 약동학 평가
- 약력학 평가(1일차부터 113일차까지) : 총 TFPI, 트롬빈 생성(지연 시간, PKT 생성, 내인성 트롬빈 생성 잠재력 포함), 프로트롬빈 단편 1+2, D-다이머, 희석 프로트롬빈 시간
- 면역원성 평가
- 바이오마커 평가 : 마스타시맙의 약리학적 활성(예: FVIIa 활성, FXa 활성, 제5인자)을 측정하거나 혈우병의 질병 과정을 이해하기 위한 탐색적 바이오마커 검사를 평가할 수 있다. 분석한 경우 이러한 탐색적 바이오마커의 결과는 별도의 보고서에 보고되었다. 이러한 샘플은 스크리닝부터 113일까지 수집되었다.

• 분석방법

마스타시맙 반복 투여의 임상적 유효성은 마스타시맙과 인자 대체 요법을 기반으로 한 과거 대증 치료 출혈 치료 간 치료 출혈 사례의 ABR 을 비교하여 확립되었다. 또한 시험 중 ABR 을 치료 전 ABR 과 비교했다.

분석에서는 로그 연결 함수에 기반한 음성 이항 회귀 모델을 사용했다. 이 모델에서 치료 출혈 횟수는 반응 변수였으며 치료 (마스타시맙 예방요법 또는 과거 대증 치료)는 인자였다. 로그년 단위의 치료 기간은 치료 기간의 차이를 고려하기 위한 오프셋 변수였다.

마스타시맙을 이용한 예방 요법은 (1) 마스타시맙/과거 대증 치료의 ABR 비에 대한 양측 80% CI 의 상한이 <1 인 경우, (2) 마스타시맙/과거 대증 치료의 ABR 비에 대한 추정치가 ≤0.3 인 경우에 ABR 감소와 관련하여 과거 대증 치료 대비 우월한 것으로 간주되었다.

• 결과

베이스라인 특성

마스타시맙으로 치료받은 26 명의 참여자 중 24 명(92.3%)이 시험을 완료했고 2 명(7.7%)의 참여자가 AE 로 인해 시험을 중단했다.

26 명의 참여자는 모두 남성이었다. 연령 중앙값은 25.5 세 (마스타시맙 300 mg SC 부하 용량 + 150 mg SC QW 비억제인자 투여 코호트)~44.5 세 (마스타시맙 450 mg SC QW 비억제인자 투여 코호트)였으며 개별 값 범위는 19~63 세였습니다. 대다수의 참여자 (19/26 명, 73.1%)는 18~44 세 범위였다. 전체 26 명의 참여자는 백인 (14/26 명, 53.8%) 또는 흑인/아프리카계 미국인 (12/26 명, 46.2%)이었다.

치료받은 참여자 26 명 중 23 명(88.5%)은 A 형 혈우병이었고 3 명(11.5%)은 B 형 혈우병이었습니다. 마스타시

맙 300 mg SC QW 억제인자 코호트 참여자 7 명(100%) 모두 A 형 혈우병이었고 FVIII 억제인자를 가지고 있었다. 치료받은 참여자 26 명 중 24 명(92.3%)의 참여자가 베이스라인 시 1 개 이상의 표적 관절을 가지고 있었다.

유효성 결과

치료 출혈의 평균 치료 전 ABR 은 참여자당 연간 18.83 회의 출혈 에피소드였으며, 개별 값은 연간 12.0~42.0 회의 출혈 에피소드 범위였다. 시험 중 평균 ABR 은 2.67 이었고 개별 값 범위는 0.0~12.6 이었다. 과거 대증 치료군(내부 Pfizer 시험을 사용하여 구성)의 65 명 중 대증 치료로 치료된 출혈의 평균 ABR 은 27.56 이었고 개별 값 범위는 0.5에서 67.6 이었다.

이에 비해 통합 마스타시맙 투여 코호트와 과거 대증 치료군 간의 ABR 의 경우 과거 대증 치료군 대비 통합 마스타시맙 투여 코호트의 ABR 이 통계적으로 유의하게 감소했다 ([시험/대조] 비=0.10, 80% CI=0.07~0.14, p<0.0001). ABR 감소는 과거 대증 치료군 대비 각 마스타시맙 투여 코호트에서 통계적으로 유의미한 수준으로 유지되었다.

Table 10. Statistical Summary of Annualized Bleeding Rate Versus Historical On Demand Group Based on Negative Binomial Model - PPAS

Comparison (Test vs. Reference)	Mean (80% CI) Test	Reference	Ratio (Test/Reference)	80% CI	P Value
PF-06741086 300 mg SC QW Non-Inhibitor vs. Historical On Demand Group	4.20 (2.23, 7.89)	27.63 (24.67, 30.93)	0.15	(0.08, 0.29)	0.0002
PF-06741086 300 mg SC Loading + 150 mg SC QW Non-Inhibitor vs. Historical On Demand Group	1.47 (0.56, 3.90)	27.62 (24.66, 30.95)	0.05	(0.02, 0.14)	0.0001
PF-06741086 450 mg SC QW Non-Inhibitor vs. Historical On Demand Group	4.17 (2.21, 7.87)	27.62 (24.63, 30.99)	0.15	(0.08, 0.29)	0.0002
PF-06741086 300 mg SC QW Inhibitor vs. Historical On Demand Group	0.72 (0.19, 2.73)	27.62 (24.65, 30.95)	0.03	(0.01, 0.10)	0.0005
Overall - PF-06741086 300 mg SC vs. Historical On Demand Group	2.49 (1.44, 4.29)	27.62 (24.66, 30.94)	0.09	(0.05, 0.16)	<0.0001
Total vs. Historical On Demand Group	2.67 (1.83, 3.89)	27.62 (24.63, 30.98)	0.10	(0.07, 0.14)	<0.0001

The historical On Demand group was constructed using the following internal Pfizer studies: ReFacto AF 3082B2-4432 (B1831004), BeneFIX B1821010, and BeneFIX 3090A1-400 (B1821002).

마스타시맙 투여 코호트의 시험 중 ABR 과 치료 전 ABR 를 비교할 때 통합 마스타시맙 투여 코호트에서 치료 전 단계의 ABR 에 비해 시험 중 ABR 이 통계적으로 유의하게 감소했다 ([시험 중/치료 전] 비=0.14, 80% CI=0.09 대 0.22, p<0.0001). 시험 단계 대 치료 전 단계의 ABR 감소는 각 마스타시맙 투여 코호트에서 통계적으로 유의한 수준으로 유지되었다.

Table 11. Statistical Summary of On-Study Versus Pre-Treatment Annualized Bleeding Rate Based on Negative Binomial Model - PPAS

Treatment Group	Comparison (Test vs. Reference)	Mean (80% CI) Test	Reference	Ratio (Test/Reference)	80% CI	P Value
PF-06741086 300 mg SC QW Non-Inhibitor	On-Study vs. Pre-Treatment	4.19 (2.72, 6.45)	23.00 (19.70, 26.85)	0.18	(0.11, 0.31)	<0.0001
PF-06741086 300 mg SC Loading + 150 mg SC QW Non-Inhibitor	On-Study vs. Pre-Treatment	1.45 (0.67, 3.15)	14.67 (13.91, 15.47)	0.10	(0.04, 0.22)	0.0002
PF-06741086 450 mg SC QW Non-Inhibitor	On-Study vs. Pre-Treatment	4.17 (1.99, 8.74)	20.33 (15.76, 26.23)	0.20	(0.09, 0.47)	0.0154
PF-06741086 300 mg SC QW Inhibitor	On-Study vs. Pre-Treatment	0.73 (0.23, 2.29)	17.33 (15.95, 18.83)	0.04	(0.01, 0.14)	0.0005
Overall - PF-06741086 300 mg SC	On-Study vs. Pre-Treatment	2.49 (1.55, 4.01)	20.17 (18.09, 22.48)	0.12	(0.08, 0.20)	<0.0001
Total	On-Study vs. Pre-Treatment	2.67 (1.79, 3.97)	18.83 (17.10, 20.74)	0.14	(0.09, 0.22)	<0.0001

안전성 결과

300 mg SC QW에서 시작하여 주 1회 최저 및 최고 용량 수준인 150 mg 및 450 mg SC QW로 각각 시험한 PF-06741086의 다회 투여는 이 시험에서 억제인자 유무에 관계없이 중증 A형 및 B형 혈우병 참여자에서 일반적으로 안전하고 내약성이 양호했다.

Table 14. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities)

	PF-06741086 300 mg SC QW Non-Inhibitor n (%)	PF-06741086 300 mg SC Loading + 150 mg SC QW Non-Inhibitor n (%)	PF-06741086 450 mg SC QW Non-Inhibitor n (%)	PF-06741086 300 mg SC QW Inhibitor n (%)	Overall - PF-06741086 300 mg SC n (%)	Total n (%)
Subjects evaluable for adverse events	7	6	6	7	14	26
Number of adverse events[a]	16	12	15	13	29	56
Subjects with adverse events	7 (100.0)	4 (66.7)	6 (100.0)	4 (57.1)	11 (78.6)	21 (80.8)
Subjects with serious adverse events	1 (14.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (14.3)	4 (15.4)
Subjects with maximum Grade 3 or 4 adverse events	0	0	2 (33.3)	2 (28.6)	2 (14.3)	4 (15.4)
Subjects discontinued from study due to adverse events[b]	0	1 (16.7)	0	1 (14.3)	1 (7.1)	2 (7.7)
Subjects discontinued study drug due to adverse events and continued study[c]	0	0	0	0	0	0
Subjects with dose reduced due to adverse events	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (3.8)

이 시험에서 혈전성 사례는 보고되지 않았습니다. 시험에서 사망은 발생하지 않았다.

시험 중 투여 후 발생한 중대한 AE (serious AE, SAE)를 경험한 참여자는 4명 (15.4%)이었으며, 이들 중 시험자 또는 의뢰자가 투여와 관련이 있는 것으로 판단한 경우는 없었다.

21명 (80.8%)의 참여자가 56건의 모든 인과관계의 투여 후 발생한 이상사례(treatmentemergent AE, TEAE)를 보고했다. 이들 중 시험자가 투여와 관련이 있다고 판단한 26건의 TEAE가 참여자 14명 (53.8%)에서 보고되었다.

모든 인과관계의 TEAE 대부분은 중증도가 1등급 (참여자 7/21명) 또는 2등급 (참여자 10/21명)이었습니다. 4등급 TEAE를 경험한 참여자는 없었다. 투여 관련 TEAE (참여자 8/14명)의 대다수는 중증도가 1등급이었다. 4명 (15.4%)의 참여자가 3등급 투여 관련 AE를 경험했습니다. PF-06741086 450 mg SC QW 비억제인자 투여 코호트의 참여자 2명에게 3등급 투여 관련 TEAE인 주사 부위 반응(통증 및 종창)이 있었다. PF-06741086 300 mg SC QW 억제인자 투여 코호트 참여자 1명에게 3등급 투여 관련 TEAE인 혈액 섬유소원 감소가 있었으며 이로 인해 시험 중단이 초래되었다. PF-06741086 300 mg SC QW 억제인자 투여 코호트의 또 다른 참여자에서는 3등급 투여 관련 TEAE인 전신 소양증 및 홍반성 발진이 발생했다.

인과관계와 관계없이 가장 흔하게 보고된 TEAE는 전신장애 및 투여 부위 병태 (8명, 30.8%), 감염 및 기생충 감염 (7명, 26.9%) 및 임상 검사 (7명, 26.9%)의 기관계 대분류 (System Organ Class, SOC)였다. 모든 인과관계의 TEAE인 주사 부위 통증 (3/26명, 11.5%), 주사 부위 종창 (3/26명, 11.5%), 고혈압 (3/26명, 11.5%), 심장 트로포닌 I 증가 (3/26명, 11.5%), 피로 (2/26명, 7.7%), 주사 부위 타박상 (2/26명, 7.7%), 주사 부위 경화 (2/26명, 7.7%), 인플루엔자 (2/26명, 7.7%), 치주염 (2/26명, 7.7%), 타박상 (2/26명, 7.7%), 프로트롬빈 시간 연장 (2/26명, 7.7%), 관절통 (2/26명, 7.7%) 및 두통 (2/26명, 7.7%)이 시험의 2명 이상 참여자에서 발생했다.

각 투여 코호트의 참여자 수가 제한적이었기 때문에 주사 부위 반응을 제외하고는 용량 코호트 간에 TEAE 발생률에 뚜렷한 차이가 없었다. 모든 주사 부위 반응관련 AE는 시험자에 의해 투여와 관련이 있는 것으로 판단되었다. 대부분의 주사 부위 반응은 중증도가 경증 (1등급)이었습니다. 450 mg 용량 수준에서 주사 부위 반응의 빈도 및 중증도 증가는 용량 당 3회 투여된 1.5 mL의 주사 용적 증가와 관련이 있는 것으로 간주되었다 (다른 코호트는 PF-06741086 주사 용적 ≤1 mL를 투여받음).

투여에 의해 유도된 ADA의 경우 3명의 참여자에서 총 4건의 양성 결과가 관찰되었지만 NAb 검사에서 양성인 참여자는 없었다.

[B7841003] / 2상 OLE시험

- 시험설계

시험 B7841003 는 FVIII 또는 FIX 에 대한 억제인자 유무를 불문한 중증 A 형 또는 B 형 혈우병 참여자를 대상으로 한 예방 요법으로서의 마스타시맙에 대한 공개라벨 장기간 (최대 365 일 치료) 평가였다.

- 목적

일차 목적 : 장기 안전성 및 내약성 평가(393일까지)

- 결과

안전성 결과

적합성 기준을 충족한 20명의 모든 참여자가 유효성 분석에 포함되었고 시험 치료에 배정되었으며 마스타시맙 치료를 받았다. 마스타시맙으로 치료받은 20 명의 참여자 중 18 명이 시험을 완료했으며, 2 명의 참여자는 안전성과 관련 없이 참여자에 의한 동의 철회로 인해 시험을 중단했다.

전체 300 mg 투여 코호트(n=10) 중 마스타시맙 치료 기간 중앙값은 357 일 (범위: 288~365 일)이었고, 300 mg 부하+150 mg 투여 코호트(n=10) 중 마스타시맙 치료 기간 중앙값은 362 일 (범위: 22~386 일)이었다.

Table 12. PF-06741086 Protocol B7841003 Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - Safety Analysis Set

	300mg - 300mg Non-Inhibitor n (%)	300mg Loading + 150mg - 300mg Loading + 150mg Non-Inhibitor n (%)	450mg - 300mg Loading + 150mg Non-Inhibitor n (%)	300mg - 300mg Inhibitor n (%)	De Novo 300mg Loading + 150mg Inhibitors n (%)	Overall - 300mg n (%)	Overall - 300mg Loading + 150mg n (%)
Participants evaluable for adverse events	5	4	4	5	2	10	10
Number of adverse events[a]	12	3	7	3	14	15	24
Participants with adverse events	5 (100.0)	2 (50.0)	4 (100.0)	2 (40.0)	1 (50.0)	7 (70.0)	7 (70.0)
Participants with serious adverse events	1 (20.0)	0	0	0	0	1 (10.0)	0
Participants with maximum grade 3 or 4 adverse events	1 (20.0)	0	0	0	1 (50.0)	1 (10.0)	1 (10.0)
Participants discontinued from study due to adverse events[b]	0	0	0	0	0	0	0
Participants discontinued study drug due to adverse events and continued study[c]	0	0	0	0	0	0	0
Participants with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	0	0	0	0	0	0	0

시험 기간 동안 AE로 인한 사망, 영구 중단, 용량 감소 또는 일시 중단은 보고되지 않았다.

이 시험에서 인과관계와 상관없이 투여 후 발생한 AE (treatment-emergent AE, TEAE)의 발생률은 낮았습니다. 이 시험에서 혈전성 사례는 보고되지 않았다.

전체 300 mg 투여 코호트 중, 7명 (70.0%)의 참여자가 15건의 모든 인과관계의 TEAE를 보고했습니다. 이들 중 2건의 TEAE가 시험자에 의해 투여와 관련이 있는 것으로 판단되었고, 2명 (20.0%)의 참여자에 의해 보고되었다. 참여자 1명 (10.0%)이 시험자가 투여와 관련이 없는 것으로 판단한 SAE를 경험했다. 참여자 1명 (10.0%)이 시험자가 투여와 관련이 없다고 판단한 3등급 또는 4등급 AE를 경험했다.

전체 300 mg 부하+150 mg 투여 코호트 중, 7명 (70.0%)의 참여자가 24건의 모든 인과관계의 TEAE를 보고했다. 이들 중 1건의 TEAE가 시험자에 의해 투여와 관련이 있는 것으로 판단되었고, 1명 (10.0%)의 참여자에 의해 보고되었다. 이들 코호트 중에서 SAE를 경험한 참여자는 없었다. 참여자 1명 (10.0%)이 시험자가 투여와 관련이 없다고 판단한 3등급 또는 4등급 AE를 경험했다.

유효성 결과

모든 투여 코호트에서 시험 B7841002 를 시작하기 전에 치료 전(시험 전) 단계에서 보고된 것과 비교하여 B7841003 시험 중 치료 단계에서 ABR 이 수치적으로 감소했다. 가설 검정은 실시되지 않았다.

표 9에 따르면 이 시험 중 모든 투여 코호트 전반에 걸쳐 시험 중 평균 및 중앙값 ABR 범위는 각각 0~3.586 및 0~2.488 이었으며, 이는 모시험인 B7841002에서 관찰된 것과 유사한 유효성을 입증하였다.

Table 9. PF-06741086 Protocol B7841003 Descriptive Summary of Annualized Bleeding Rate by Dose Cohort in B7841003 - PPAS

Study Phase	Summary Statistics	300mg - 300mg Non-Inhibitor (N = 5)	300mg Loading + 150mg - 300mg Loading + 150mg Non-Inhibitor (N = 4)	450mg - 300mg Loading + 150mg Non-Inhibitor (N = 4)	300mg - 300mg Inhibitor (N = 5)	De Novo 300mg Loading + 150mg Inhibitors (N = 2)	Overall - 300mg (N = 10)	Overall - 300mg Loading + 150mg (N = 10)
Pre-Treatment[a]	n	5	4	4	5	2	10	10
	Mean	22.000	14.000	22.000	18.400	15.000	20.200	17.400
	SD	7.8740	1.6330	13.5647	1.6733	4.2426	5.6921	8.9468
	Median	20.000	14.000	17.000	18.000	15.000	19.000	15.000
	(Q1, Q3)	(18.00, 30.00)	(13.00, 15.00)	(14.00, 30.00)	(18.00, 20.00)	(12.00, 18.00)	(18.00, 20.00)	(12.00, 18.00)
	Min	12.00	12.00	12.00	16.00	12.00	12.00	12.00
	Max	30.00	16.00	42.00	20.00	18.00	30.00	42.00
On-Study	n	5	4	4	5	2	10	10
	Mean	2.971	3.586	1.916	0.000	2.488	1.486	2.699
	SD	2.7895	7.1726	1.4492	0.0000	3.5187	2.4312	4.4561
	Median	2.029	0.000	2.077	0.000	2.488	0.000	0.977
	(Q1, Q3)	(0.98, 5.86)	(0.00, 7.17)	(0.98, 2.86)	(0.00, 0.00)	(0.00, 4.98)	(0.00, 2.03)	(0.00, 3.51)
	Min	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	Max	5.99	14.35	3.51	0.00	4.98	5.99	14.35

[B7841007] 3상 OLE 시험

- 시험설계

시험 B7841007 는 3 상 시험 B7841005 완료한 참여자를 대상으로 마스타시맙을 사용한 예방 요법의 장기간 안전성, 내약성 및 유효성을 평가하기 위해 진행 중인 OLE 시험이다.

이 시험은 각 해당 국가에서 마스타시맙이 상용화될 때까지 또는 참여자가 시험 B7841007 의 7년 참여 기간을 완료한 시점 중 더 먼저 도래하는 시점까지 지속되었다. 따라서 각 시험 참여자의 시험 기간은 가변적이다.

시험 B7841005 에 참여하는 동안 설정된 투여량으로 마스타시맙 QW 예방요법 (마스타시맙 SC 주사로 예정된 치료로 정의됨)을 이용한 치료를 받게 될 것이다. 마스타시맙 투여 요법은 150 mg SC QW 이다. 이 임상시험 계획서에서 또는 이전 임상시험계획서인 시험 B7841005 에 참여하는 동안 돌발 출혈을 기준으로 임상시험계획서에 지정된 용량 증량 기준을 충족하는 개별 참여자는 용량을 300 mg SC QW 로 증량할 수 있다.

PFP(프리필드펜) 를 사용하는 선택적인 공개라벨, 단일군, 하위 시험은 하위 시험에 참여하기로 동의한 시험 B7841005 에서 인계된 약 20 명의 첫 참여자를 대상으로 실시되었다.

이 하위 시험은 하위 시험 참여자 또는 간병인이 의뢰자가 제공하는 PFP 로 마스타시맙을 안전하고 효과적으로 투여할 수 있는지 여부를 평가하기 위해 마스타시맙 치료 시작 시 시행되었다.

- 목적

일차 목적 : 장기 안전성 평가

이차 목적 : 장기 유효성 평가, 유효성 평가변수는 참여 연도(1년차, 2년차 등)별로 보고되었다.

- 결과

안전성 결과

혈전색전성, 혈전성 미세혈관병증 또는 파종성 혈관내 응고병증 AESI는 없었다. AE로 인한 사망이나 치료 또는 연구 중단은 없었다. SAE는 2건이 있었으나, 둘 다 치료와 관련이 없었습니다. 대부분의 TEAE는 경미했고, 2등급 치료 관련 ISR이 1건 보고되었다.

AE에 대한 요약은 아래 표 16에 나와 있다.

Table 16. Summary of Adverse Events (All Causalities) - Safety Analysis Set

Number (%) of Participants	Non-Inhibitor On-Demand (N=29) n (%)	Non-Inhibitor Prophylaxis (N=58) n (%)	Overall (N=87) n (%)
Participants evaluable for AEs	29	58	87
Number of AEs	5	40	45
Participants with AEs	5 (17.2)	22 (37.9)	27 (31.0)
Number(%) of participants with AEs by age			
Participants age (≥ 12 - < 18), N	1	13	14
AEs	0	4 (30.8)	4 (28.6)
Participants age (≥ 18), N	28	45	73
AEs	5 (17.9)	18 (40.0)	23 (31.5)
Number(%) of participants with AEs by race			
Black or African American, N	0	1	1
AEs	0	0	0
American Indian or Alaska Native, N	0	0	0
AEs	0	0	0
Asian, N	20	22	42
AEs	4 (20.0)	8 (36.4)	12 (28.6)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander, N	0	0	0
AEs	0	0	0
White, N	9	34	43
AEs	1 (11.1)	14 (41.2)	15 (34.9)
Not reported, N	0	1	1
AEs	0	0	0
Participants with medication error events	0	6 (10.3)	6 (6.9)
Participants with Serious AEs	0	2 (3.4)	2 (2.3)
Participants with Maximum Grade 3 AEs	0	1 (1.7)	1 (1.1)
Participants with Maximum Grade 4 AEs	0	0	0
Participants with Maximum Grade 5 AEs	0	0	0
Participants discontinued from study due to AEs[a]	0	0	0
Participants discontinued study drug due to AE and continued study[b]	0	0	0
Participants with dose reduced or temporary discontinuation due to AEs	0	3 (5.2)	3 (3.4)

25명의 참가자(28.7%)가 TEAE를 보고했다. 전체 인과성 TEAE의 대부분(부작용이 있는 25명의 참가자 중 21명, 24.1%)은 1등급 심각도였다.

가장 자주 보고된 전체 인과성 TEAE는 비인두염이었다(4명의 참가자, 4.6%). 다른 자주 보고된 TEAE에는 COVID-19 감염과 ISR이 포함되었으며, 각각 3명의 참가자(3.4%)에게 보고되었다.

Table 17. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term, and CTCAE Grade (All Causalities) for Overall - Safety Analysis Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Overall (N=87)						
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Missing or Unknown	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With any adverse event	21 (24.1)	3 (3.4)	1 (1.1)	0	0	0	25 (28.7)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Dental caries	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (1.1)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	2 (2.3)	1 (1.1)	0	0	0	0	3 (3.4)
Injection site bruising	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Injection site induration	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Injection site swelling	0	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (1.1)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	10 (11.5)	1 (1.1)	0	0	0	0	11 (12.6)
COVID-19	3 (3.4)	0	0	0	0	0	3 (3.4)
Influenza	2 (2.3)	0	0	0	0	0	2 (2.3)
Nasopharyngitis	3 (3.4)	1 (1.1)	0	0	0	0	4 (4.6)
Pharyngitis	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Respiratory tract infection	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Tonsillitis	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (1.1)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	5 (5.7)	0	0	0	0	0	5 (5.7)
Contusion	2 (2.3)	0	0	0	0	0	2 (2.3)
Fall	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Joint injury	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Skin laceration	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Tooth fracture	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (1.1)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	0	0	2 (2.3)
Arthralgia	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Haemarthrosis	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.1)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	2 (2.3)	0	0	0	0	0	2 (2.3)
Headache	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Migraine	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (1.1)
PSYCHIATRIC DISORDERS	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Depression	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (1.1)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	2 (2.3)	0	0	0	0	0	2 (2.3)
Cough	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Oropharyngeal pain	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Rhinitis allergic	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (1.1)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	2 (2.3)	0	0	0	0	0	2 (2.3)
Acne	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Hand dermatitis	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (1.1)
VASCULAR DISORDERS	0	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (1.1)
Hypertension	0	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (1.1)

<u>유효성 결과</u>

- ABR

전반적으로 치료된 출혈의 모델 기반 평균 추정 ABR은 2.79였고 95% CI는 (1.90, 4.09)였다(표 10).

Table 10. Summary of ABR for Treated Bleeds - Safety Analysis Set

ABR[1]	Non-Inhibitor On-Demand (N=29)	Non-Inhibitor Prophylaxis (N=58)	Overall (N=87)
Descriptive Summary			
Mean (SD)	4.85 (11.459)	2.12 (3.929)	3.03 (7.394)
Median	1.04	0.00	0.00
(Q1, Q3)	(0.00, 4.98)	(0.00, 2.85)	(0.00, 4.10)
(Min, Max)	(0.00, 60.88)	(0.00, 20.39)	(0.00, 60.88)
Model-based Summary[2]			
Mean Estimate	3.86	2.27	2.79
95% CI	(2.02, 7.37)	(1.40, 3.67)	(1.90, 4.09)

- 출혈

Table 11. Summary of Incidence of Joint Bleeds - Safety Analysis Set

ABR[1]	Non-Inhibitor On-Demand (N=29)	Non-Inhibitor Prophylaxis (N=58)	Overall (N=87)
Descriptive Summary			
Mean (SD)	1.91 (3.115)	1.67 (3.440)	1.75 (3.319)
Median	0.00	0.00	0.00
(Q1, Q3)	(0.00, 3.91)	(0.00, 2.25)	(0.00, 2.60)
(Min, Max)	(0.00, 12.89)	(0.00, 20.39)	(0.00, 20.39)
Model-based Summary[2]			
Mean Estimate	1.87	1.87	1.88
95% CI	(1.07, 3.26)	(1.14, 3.08)	(1.29, 2.74)

Table 12. Summary of Incidence of Spontaneous Bleeds - Safety Analysis Set

ABR[1]	Non-Inhibitor On-Demand (N=29)	Non-Inhibitor Prophylaxis (N=58)	Overall (N=87)
Descriptive Summary			
Mean (SD)	3.70 (11.357)	1.44 (3.049)	2.19 (7.022)
Median	0.00	0.00	0.00
(Q1, Q3)	(0.00, 2.63)	(0.00, 1.37)	(0.00, 1.85)
(Min, Max)	(0.00, 60.88)	(0.00, 16.69)	(0.00, 60.88)
Model-based Summary[2]			
Mean Estimate	2.54	1.62	1.91
95% CI	(1.22, 5.29)	(0.96, 2.73)	(1.26, 2.89)

Table 13. Summary of Incidence of Target Joint Bleeds - Safety Analysis Set

ABR[1]	Non-Inhibitor On-Demand (N=29)	Non-Inhibitor Prophylaxis (N=58)	Overall (N=87)
Descriptive Summary			
Mean (SD)	0.88 (1.649)	0.80 (2.786)	0.83 (2.456)
Median	0.00	0.00	0.00
(Q1, Q3)	(0.00, 1.04)	(0.00, 0.00)	(0.00, 0.00)
(Min, Max)	(0.00, 6.76)	(0.00, 18.54)	(0.00, 18.54)
Model-based Summary[2]			
Mean Estimate	0.90	0.91	0.94
95% CI	(0.51, 1.58)	(0.36, 2.27)	(0.54, 1.63)

Table 14. Summary of Incidence of Total Bleeds (Treated and Untreated) - Safety Analysis Set

ABR[1]	Non-Inhibitor On-Demand (N=29)	Non-Inhibitor Prophylaxis (N=58)	Overall (N=87)
Descriptive Summary			
Mean (SD)	6.19 (11.328)	2.55 (5.108)	3.76 (7.878)
Median	3.91	0.00	0.93
(Q1, Q3)	(0.00, 6.45)	(0.00, 2.85)	(0.00, 5.97)
(Min, Max)	(0.00, 60.88)	(0.00, 28.57)	(0.00, 60.88)
Model-based Summary[2]			
Mean Estimate	5.10	2.73	3.59
95% CI	(3.25, 8.00)	(1.70, 4.38)	(2.56, 5.04)

※ 안전성 통합분석

- 통합분석 대상

표 2. 마스타시맙 데이터세트 그룹화 (OP 자료 제외)

Column	Study	N (Unique)	Exposure	Rationale
1	B7841002	26	3 months	Short term safety up to 3 months including participants who received doses at or above the Phase 3 dose
2	B7841002/ B7841003	28 (=26+2)[a]	3 to ~15 months	Phase 1b/2 safety up to 15 months for 28 unique participants
3	B7841005	116	12 months	Phase 3 safety up to 12 months for the intended dose
4	B7841007	87	Up to additional 16 months at time of submission beyond 1 year from Study B7841005	Long-term safety beyond a year for the intended dose
5	B7841005/ B7841007	116	12 to ~28 months	Safety for the intended dose over the entire treatment[b]

a. Includes 2 newly enrolled participants into Study B7841003
b. Participants in Studies B7841002/B7841003 who received the intended dose (n=6/4) were not integrated with Studies B7841005/B7841007 due to dose gaps between Studies B7841002 and B7841003 as well as within Study B7841003

- 통합분석 결과

• 이상사례 개요

표 9. 치료 후 발생 이상 사례 (모든 인과관계)의 전체 요약 - 마스타시맙 데이터세트

Number (%) of Participants	B7841002 (N=26) n (%)	B7841002/B7841003 (N=28) n (%)	B7841005 (N=116) n (%)	B7841007 (N=87) n (%)	B7841005/B7841007 (N=116) n (%)
Participants evaluable for AEs	26	28	116	87	116
Number of AEs	65	112	271	35	306
Participants with AEs	21 (80.8)	24 (85.7)	74 (63.8)	25 (28.7)	80 (69.0)
Number(%) of participants with AEs by age					
Participants of ages (12 to < 18), N	0	0	19	14	19
AEs	0	0	13 (68.4)	4 (28.6)	14 (73.7)
Participants of ages (18 to < 75), N	26	28	97	73	97
AEs	21 (80.8)	24 (85.7)	61 (62.9)	21 (28.8)	66 (68.0)
Number (%) of participants with AEs by race					
Black or African American, N	12	12	1	1	1
AEs	9 (75.0)	10 (83.3)	0	0	0
Asian, N	0	0	58	42	58
AEs	0	0	35 (60.3)	11 (26.2)	38 (65.5)
White, N	14	16	56	43	56
AEs	12 (85.7)	14 (87.5)	38 (67.9)	14 (32.6)	41 (73.2)
Not Reported, N	0	0	1	1	1
AEs	0	0	1 (100.0)	0	1 (100.0)
Missing, N	0	0	0	0	0
AEs	0	0	0	0	0
Participants with Serious AEs	4 (15.4)	5 (17.9)	7 (6.0)	2 (2.3)	9 (7.8)
Participants with Maximum Grade 3 AEs	4 (15.4)	6 (21.4)	6 (5.2)	1 (1.1)	7 (6.0)
Participants with Maximum Grade 4 AEs	0	0	0	0	0
Participants with Maximum Grade 5 AEs	0	0	0	0	0
Participants discontinued from study due to AEs[a]	2 (7.7)	2 (7.1)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Participants discontinued study drug due to AE and continue study[b]	0	0	0	0	0
Participants with dose reduced or temporary discontinuation due to AEs	1 (3.8)	1 (3.6)	15 (12.9)	3 (3.4)	16 (13.8)

TEAE are defined as AEs started at respective treatment period for Studies B7841003, B7841005 and B7841007 and as those occurring following start of treatment or increasing in severity

• 이상사례 발생률 및 빈도

표 10. 모든 군의 선호용어별 (모든 인과관계) 치료 후 발생 이상 사례 발생률 및 빈도 (≥5%) - 마스타시맙 데이터세트

Number (%) of Participants	B7841002 (N=26) n (%)	B7841002/B7841003 (N=28) n (%)	B7841005 (N=116) n (%)	B7841007 (N=87) n (%)	B7841005/B7841007 (N=116) n (%)
With any AE	21 (80.8)	24 (85.7)	74 (63.8)	25 (28.7)	80 (69.0)
COVID-19	0	0	20 (17.2)	3 (3.4)	22 (19.0)
Headache	2 (7.7)	3 (10.7)	7 (6.0)	1 (1.1)	8 (6.9)
Contusion	2 (7.7)	3 (10.7)	5 (4.3)	2 (2.3)	7 (6.0)
Hypertension	3 (11.5)	4 (14.3)	5 (4.3)	1 (1.1)	6 (5.2)
Arthralgia	2 (7.7)	3 (10.7)	3 (2.6)	1 (1.1)	4 (3.4)
Fatigue	2 (7.7)	2 (7.1)	2 (1.7)	0	2 (1.7)
Haematoma	0	2 (7.1)	2 (1.7)	0	2 (1.7)
Injection site pain	3 (11.5)	3 (10.7)	2 (1.7)	0	2 (1.7)
Injection site swelling	3 (11.5)	3 (10.7)	2 (1.7)	1 (1.1)	3 (2.6)
Haemarthrosis	1 (3.8)	4 (14.3)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.7)
Injection site bruising	2 (7.7)	2 (7.1)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.7)
Injection site induration	2 (7.7)	2 (7.1)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.7)
Periodontitis	2 (7.7)	2 (7.1)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Influenza	2 (7.7)	3 (10.7)	0	2 (2.3)	2 (1.7)
Injection site reaction	0	2 (7.1)	0	0	0
Prothrombin time prolonged	2 (7.7)	2 (7.1)	0	0	0
Troponin I increased	2 (7.7)	2 (7.1)	0	0	0

Participants are only counted once per treatment per event.
Includes data from the first dose of marstacimab to the last study contact days.
MedDRA v25.1 coding dictionary applied.
Table created by:/Volumes/app/cdars/prod/prjB784/nda1_cdisc/B784_SCS_BLA/saseng/cdisc3_0/macros/aesocpt_1_t.sas
PFIZER CONFIDENTIAL Table Generation: 12JUN2023 (01:40)
Study B7841005(Data cutoff : 17APR2023;Database snapshot date : 05MAY2023); B7841007(Data cutoff : 10MAR2023;Database snapshot date : 14APR2023) Output File: ./nda1_cdisc/B784_SCS_BLA/t143121
Table 14.3.1.2.1 Marstacimab is for Pfizer internal use.

• 중대한 이상사례

표 12. 기관계 분류별 및 선호용어별 중대한 이상 사례 (모든 인과관계) 요약 - 마스타시맙 데이터세트

Number of Participants Evaluable for AEs Number(%) of Participants with Adverse Events: by System Organ Class and Preferred Term	B7841002 (N=26) n (%)	B7841002/ B7841003 (N=28) n (%)	B7841005 (N=116) n (%)	B7841007 (N=87) n (%)	B7841005/ B7841007 (N=116) n (%)
Number of participants with Serious AE	4 (15.4)	7 (25.0)	7 (6.0)	2 (2.3)	9 (7.8)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Tympanic membrane perforation	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	0	2 (7.1)	2 (1.7)	0	2 (1.7)
Chest pain	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Inflammation	0	2 (7.1)	0	0	0
Peripheral swelling	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
HEPATOBILIARY DISORDERS	1 (3.8)	1 (3.6)	0	0	0
Cholelithiasis	1 (3.8)	1 (3.6)	0	0	0
INFECTIONS AND INFESTATIONS	1 (3.8)	1 (3.6)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Appendicitis	1 (3.8)	1 (3.6)	0	0	0
Tonsillitis	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	0	0	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.7)
Contusion	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.9)

Traumatic haemorrhage	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	0	0	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.7)
Haemarthrosis	0	0	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.7)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Meningioma	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	0	1 (3.6)	0	0	0
Generalised tonic-clonic seizure	0	1 (3.6)	0	0	0
Haemorrhage intracranial	0	1 (3.6)	0	0	0
SOCIAL CIRCUMSTANCES	1 (3.8)	1 (3.6)	0	0	0
Physical assault	1 (3.8)	1 (3.6)	0	0	0
VASCULAR DISORDERS	1 (3.8)	1 (3.6)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Haemorrhage	1 (3.8)	1 (3.6)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Total preferred term events[a]	4 (15.4)	8 (28.6)	8 (6.9)	2 (2.3)	10 (8.6)
Total Number of Cases[b]	4 (15.4)	8 (28.6)	8 (6.9)	2 (2.3)	10 (8.6)
Total Number of Participants with Serious Adverse Events[c]	4 (15.4)	7 (25.0)	7 (6.0)	2 (2.3)	9 (7.8)
Total Number of Participants with Serious Adverse Events[d] 16					

• 임상시험 중단으로 이어진 이상사례

표 13. 기관계 분류 및 선호용어별 시험 참여 중단으로 이어진 이상 사례의 발생률 - 마스타시맙 데이터세트

Number (%) of Participants: by System Organ Class and Preferred Term	B7841002 (N=26) n (%)	B7841002/ B7841003 (N=28) n (%)	B7841005 (N=116) n (%)	B7841007 (N=87) n (%)	B7841005/ B7841007 (N=116) n (%)
With any AE	2 (7.7)	2 (7.1)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
INVESTIGATIONS	1 (3.8)	1 (3.6)	0	0	0
Blood fibrinogen decreased	1 (3.8)	1 (3.6)	0	0	0
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Meningioma	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
VASCULAR DISORDERS	1 (3.8)	1 (3.6)	0	0	0
Hypertension	1 (3.8)	1 (3.6)	0	0	0

• 특별 관심대상 이상사례

표 14. 특별 관심 대상 이상 사례 - 마스타시맙 데이터세트

Number (%) of Participants by Event Type and Preferred Term	B7841002 (N=26) n (%)	B7841002/B7841003 (N=28) n (%)	B7841005 (N=116) n (%)	B7841007 (N=87) n (%)	B7841005/B7841007 (N=116) n (%)
With any AE	16 (61.5)	22 (78.6)	60 (51.7)	11 (12.6)	64 (55.2)
HAEMORRHAGES (SMQ)	5 (19.2)	12 (42.9)	13 (11.2)	3 (3.4)	16 (13.8)
Cerebral haemorrhage	0	1 (3.6)	0	0	0
Contusion	2 (7.7)	3 (10.7)	5 (4.3)	2 (2.3)	7 (6.0)
Epistaxis	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Fibrin D dimer increased	1 (3.8)	1 (3.6)	0	0	0

Haemarthrosis	1 (3.8)	4 (14.3)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.7)
Haematoma	0	2 (7.1)	2 (1.7)	0	2 (1.7)
Haemophilic arthropathy	1 (3.8)	1 (3.6)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Haemorrhage	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Oral mucosa haematoma	0	1 (3.6)	0	0	0
Prothrombin time prolonged	1 (3.8)	1 (3.6)	0	0	0
Skin haemorrhage	0	1 (3.6)	0	0	0
Tooth socket haemorrhage	1 (3.8)	1 (3.6)	0	0	0
Traumatic haemorrhage	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Upper gastrointestinal haemorrhage	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
ANAPHYLACTICREACTION (SMQ)	1 (3.8)	1 (3.6)	0	0	0
Pruritus	1 (3.8)	1 (3.6)	0	0	0
Rash erythematous	1 (3.8)	1 (3.6)	0	0	0
HYPERSENSITIVITY (SMQ)	1 (3.8)	1 (3.6)	8 (6.9)	2 (2.3)	8 (6.9)
Conjunctivitis	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Eczema	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Hand dermatitis	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.9)
Pruritus	0	0	4 (3.4)	0	4 (3.4)
Rash	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Rhinitis allergic	1 (3.8)	1 (3.6)	2 (1.7)	1 (1.1)	3 (2.6)
ANGIOEDEMA (SMQ)	0	1 (3.6)	0	0	0
Oedema peripheral	0	1 (3.6)	0	0	0
HAEMODYNAMIC OEDEMA, EFFUSIONS AND FLUID OVERLOAD (SMQ)	0	0	2 (1.7)	0	2 (1.7)
Peripheral swelling	0	0	2 (1.7)	0	2 (1.7)
HYPERTENSION (SMQ)	3 (11.5)	4 (14.3)	7 (6.0)	1 (1.1)	8 (6.9)
Hypertension	3 (11.5)	4 (14.3)	7 (6.0)	1 (1.1)	8 (6.9)
HEPATIC DISORDERS (SMQ)	2 (7.7)	2 (7.1)	11 (9.5)	0	11 (9.5)
COVID-19	0	0	20 (17.2)	3 (3.4)	22 (19.0)
SARS-CoV-2 test positive	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

마스타시맙의 유효성은 개발 프로그램의 1/2 상 시험 및 3 상 장기간 공개라벨 연장(open-label extension, OLE) 시험 결과에 의해 제공된 근거자료와 함께, 진행 중인 주요(pivotal) 3 상 임상시험의 비억제인자(non-inhibitor) 코호트에서 출혈 조절의 일차 및 주요 이차 평가변수 모두에 대해 입증되었다.

- 마스타시맙 예방요법은 일차 유효성 평가변수인 치료된 출혈 사례의 연간 출혈 발생률(annualized bleeding rate, ABR)로 측정 시 응고인자 기반 대체 요법 대증치료 (on-demand)에 비해 우월성(양측 p 값 <0.0001)을 입증했다. 마스타시맙 예방요법은 치료된 출혈 사례의 ABR 로 측정 시 일상적인 예방 요법(routine prophylactic treatment) 대비 비열등성을 입증했다.
- 마스타시맙 예방요법은 우월성(대증치료 대비) 및 비열등성(사전(prior) 예방 치료 대비)을 입증했고 대증치료 및 사전 예방 치료 모두에 비해 주요 이차 유효성 평가변수에 대한 사전 지정된 계층 평가 내 관절 출혈, 자연 출혈(spontaneous bleeds), 표적 관절 출혈 및 총 출혈(치료 및 미치료) 등과 같은 출혈 발생률을 감소시켰다.
- 마스타시맙 치료는 Haem-A-QoL 신체 건강 영역의 대증 치료에 비해 중간 정도의 효과를 보였으며, 여기서 관찰된 개선은 MCID를 초과하지만 통계적으로 유의미하지는 않았다.
- 출혈 조절은 하위군 (혈우병 유형, 연령, 인종, 민족, 지리학적 지역)에 걸쳐 일관되게 관찰되었다. 장기간 마스타시맙 치료 시 ABR이 지속적으로 감소하는 것은 물론, PFP 제형을 사용한 유용성과 유효성의 지속성이 관찰되었다. 또한 필요시 투여량을 증량한 후 참여자는 치료 출혈 ABR 감소를 경험했다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 마스타시맙은 억제인자가 없는 A형 혈우병 또는 B형 혈우병을 가진 12세 이상 참여자에 대한 출혈 에피소드의 일상적인 예방요법으로서 300 mg SC 1회를 초기 부하 용량으로 투여한 후 150 mg SC QW로 투여하여 최소 12개월 및 추가로 최대 약 16개월의 치료 및 추적관찰 시 안전하고 내약성이 우수하였다. 안전성은 300 mg SC QW로 증량한 참여자에서 유지되었다.
  - 마스타시맙 임상시험 전반에서 사망은 발생하지 않았다.
  - 억제인자가 없는 참여자에서 인자 대체 치료의 병용 사용을 포함하여 마스타시맙 임상시험 전체에서 마스타시맙으로 치료한 혈우병 참여자에서 혈전색전증 사례는 없었다.
  - 3 상 시험에서 진행 중인 억제인자 코호트에서 관찰된 혈전색전증 사례는 없었다. 2 상 시험의 억제인자가 있는 참여자에서 돌발 출혈 치료를 위해 우회제제(예: FVIIa)의 병용으로 관찰된 혈전 색전증 사례는 없었다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 마스타시맙은 억제인자가 없는 A 형 또는 B 형 혈우병 환자에 대한 긍정적인 유익성/위험성 프로파일을 보였으며 새로운 비인자 예방 치료제로서, 외인성 응고 경로를 활용하여 출혈 조절을 달성하며 인자 기반 대증 치료에 대한 우월성 및 인자 기반 예방요법에 대한 비열등성을 입증한 최초의 항 TFPI 제제이다.
  SC 제형으로서 주 1회 고정 용량으로 투여되는 마스타시맙은 ≥12 세 A 형 및 B 형 혈우병 환자에서의 새로운 옵션으로써 충족되지 않은 치료적 요구의 해소에 기여할 것으로 판단된다.

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 별도의 가교시험은 미수행하였다. 핵심 임상시험[B7841005]에 한국인을 포함하였다.

[B7841005] 한국인 13명 포함.

[B7841007] B7841005의 공개연장 시험임.

[B7841008] 국내 임상시험계획 승인되었음. 현재 진행중임.

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 민족적 감수성 평가

특성	민족적 요인에 민감할 가능성		설명
	작은 편	큰 편	
PK	선형적	√비선형적	낮은 위험. 건강한 시험대상자를 대상으로 한 B7841001에서 30~300mg의 단회 SC 투여와 150 및 440mg의 단회 IV 투여에 따른 노출(AUC_{inf} 및 C_{max})은 용량 비례적으로 증가했으며 평균 $t_{½}$은 33.3시간에서 79.5시간으로 증가하며 TMDD를 시사했습니다. B7841001, B7841002 및 B7841010 시험 결과와 집단 PK 결과에 근거할 때 PK는 임상 용량 범위에 걸쳐 매우 예측 가능합니다.
PD	√평평한 곡선 치료 용량에서 예측 가능하고 안정적임	가파른 곡선 불안정하고 가변적임	낮은 위험. 웅고 경로는 달리 발표된 정보가 없으므로 다양한 인종 및 민족 집단 간에 일치합니다.
치료 용량 범위	√넓음	좁음	30~300mg의 단회 SC 투여와 150~440mg의 단회 IV 투여로 조사된 용량은 건강한 시험대상자에서 안전하고 내약성이 양호했습니다. 150mg(300mg 부하용량)에서 주 1회 450mg SC 투여로 이루어진 다회 투여는 억제인자가 있거나 없는 중증 A형 또는 B형 혈우병 시험대상자에게 안전하고 내약성이 있었습니다. 집단 PK 예측치와 B7841002에서 관찰된 자료를 기반으로 한 3상 용량에서 >600 × NOAEL 범위의 광범위한 치료 지수.
대사	√미미한/다중 경로	광범위, 단일 경로 - 유전적 다형성	낮은 위험. 마스타시맙은 주로 단백질 분해 이화작용 및 수용체 매개 청소에 의해 대사될 것으로 예상됩니다.[32,33] 또한, TMDD 에 근거할 때 마스타시맙은 마스타시맙/TFPI 복합체 형성을 통해 표적 매개 청소로도 제거될 것으로 예상됩니다.
전구약물 투여	√전구약물로 투여되지 않음	전구약물로 투여됨	낮은 위험. 마스타시맙은 전구약물로 투여되지 않음.
생체이용률	높음-중간	√낮은/높은 시험대상자 간 변동성	낮은 위험. IV 투여 대비 SC의 합리적인 생체이용률(AUC_{inf} 기반)은 시험 B7841001의 투여 범위 전반에 걸쳐 27%였습니다. 유효성은 B7841002, B7841003 및 B7841005 비억제인자 시험대상자에서 3상 용량에서 입증되었으며, 이는 충분한 약물 노출이 달성되었음을 시사했습니다.
단백결합	√낮음-중간	높음	일반적으로 치료 단백질과 관련 없음.
DDI	√낮음-중간	높음	낮은 위험. 환자를 대상으로 한 임상 DDI 시험은 수행되지 않았습니다. 마스타시맙은 단클론 항체입니다. 사이토카인 조절제가 아니므로 사이토크롬 P450 효소 또는 운반체에 대한 사이토카인 매개 효과로 인한 DDI는 예상되지 않습니다. 비임상 시험은 NovoSeven RT 또는 FVIII 억제인자 우회 활성(FEIBA) 또는 Byclot 병용투여 후 PK에 대한 DDI 효과를 나타내지 않았습니다.
약물-음식물 상호작용	√식이 효과에 영향을 받지 않음	식이 효과에 감수성이 있음	Pivotal 3 상시험에서의 투여 경로가 SC 에 해당하므로 관련 없음.
약물-질환 상호작용	√낮음-중간	높음	낮은 위험. 분자량에 근거할 때, 마스타시맙은 이화작용 분해 과정을 거칠 것으로 예상되며 신장에서 제거될 것으로는 예상되지 않습니다. 또한 간에 의해 제거되지 않을 것으로 예상됩니다. 신장애/간장애는 PK 에 임상적으로 유의성 있는 영향을 미치지 않았습니다.
작용 기전	비전신적	√전신	낮은 위험. 마스타시맙은 외인성 웅고 경로의 음성 조절인자인 TFPI 에 대한 사람 항체이므로, 작용 기전은 전신적입니다. 혈우병 환자에 대한 현재 인자 대체 요법은 인종이나 민족이 아닌 연령 및 체중에 기반합니다.
오용 가능성	√낮음	높음	낮은 위험. 마스타시맙이 시험대상자에게 사용이 부적절함을 시사하는 증거는 존재하지 않습니다.
다수의 병용약물	√낮음-중간	높음	마스타시맙은 돌발 출혈 치료를 위해 인자 또는 우회제와 병용하여 사용될 가능성이 높습니다.

* √는 마스타시맙에 대한 해당 요인의 특성을 나타냅니다.

6.6.3. 가교자료평가

1. 핵심 임상시험[B7841005] 중 한국인 환자, 아시아인 환자, 전체 환자 모집단의 임상적 유효성, 안전성, PK 자료

- 대상자 수 : 전체 128명(한국인 13명)

한국인 시험대상자 14명이 스크리닝되었고 이 중 1명은 OP 단계 시작 전 이상사례로 인해 시험을 중단했다.

- 대증 치료를 받은 한국인 시험대상자 2명은 모두 12개월 활성치료기간(ATP) 완료
- 예방 요법을 받은 한국인 시험대상자 11명 중 9명(81.8%)이 12개월 활성치료기간(ATP) 완료, 2명(18.2%)가 중단(동의철회 1명, 이상사례 1명)

* 스크리닝을 마친 13명의 한국인 시험대상자 전원이 관찰기간(OP)에 참여했다. 이전 대증 치료군의 한국인 시험대상자 수가 매우 제한적이었기 때문에(2명), 유효성에 대한 본 가교 분석에는 사전 예방요법군만 사용되었다.

표 9. 시험대상자 평가군(임상시험계획서 B7841005_KOR)

	한국 (N=13)		동아시아 (N=35)		전체 (N=128)	
	OP 중 대증 치료를 받은 비억제인자 (N=2) n(%)	OP 중 예방요법을 받은 비억제인자 (N=11) n(%)	OP 중 대증 치료를 받은 비억제인자 (N=4) n(%)	OP 중 예방요법을 받은 비억제인자 (N=31) n(%)	OP 중 대증 치료를 받은 비억제인자 (N=37) n(%)	OP 중 예방요법을 받은 비억제인자 (N=91) n(%)
등록(OP 참여)[a]	2(100.0)	11(100.0)	4(100.0)	31(100.0)	37(100.0)	91(100.0)
모든 안전성[b]	2(100.0)	11(100.0)	4(100.0)	31(100.0)	37(100.0)	91(100.0)
마스타시맙 안전성[c]	2(100.0)	11(100.0)	3(75.0)	30(96.8)	33(89.2)	83(91.2)
mITT[d]	2(100.0)	11(100.0)	3(75.0)	30(96.8)	33(89.2)	83(91.2)

동아시아 하위 모집단은 중국, 홍콩, 일본 및 한국 시험대상자를 포함합니다.
a. 코호트에 배정된 시험대상자.
b. 모든 안전성 분석군은 OP 중 예방 또는 대증 치료를 1 회 이상 받고 OP 중에 예방요법을 받은 비억제인자 코호트 시험대상자와 제 2 차 방문 절차(OP 베이스라인) 중 하나를 완료하고 OP 중 대증 치료를 받은 비억제인자 코호트 시험대상자로 정의됩니다.
c. ATP 에서 마스타시맙을 1 회 이상 투여받은 시험대상자.
d. OP 를 완료하고 ATP 에서 마스타시맙을 1 회 이상 투여받은 시험대상자. ATP 제-7 일 검사 또는 그 이전에 비억제인자 코호트에서 억제인자 코호트로 전환된 시험대상자는 mITT 에서 제외되었습니다.

- 대상자 특성

한국인 시험대상자 전체 13명(관찰기간(OP) 중 필요시 요법군 및 예방요법군 각각 2명 및 11명) 중,

- 이전 대증 치료군 시험대상자 2명(100.0%)과 사전 예방요법군 시험대상자 10명(90.9%)이 A형 혈우병이었고, 사전 예방요법군 시험대상자 1명(9.1%)이 B형 혈우병이었다.
- 13명의 한국인 시험대상자 모두 성인(≥8~<75세)이었다.
- 이전 대증 치료를 받은 시험대상자 둘 다 베이스라인 시점에 1개 또는 2개의 표적 관절을 가지고 있었다.
- 13명의 한국인 시험대상자 모두(이전 대증 치료군 및 사전 예방요법군 2명 및 11명) 베이스라인에서 1개 이상의 표적 관절을 가지고 있었다.

- 유효성 결과

- 일차 유효성 평가변수: 치료 출혈의 ABR(OP 중 예방요법군)

한국인 시험대상자의 경우, ATP 중 마스타시맙 예방요법의 평균 추정 ABR 은 10.63(95% CI: 4.22, 17.03)이었으며, OP 중 이전 일상적인 예방요법의 평균 추정 ABR 은 18.06(95% CI: 6.19, 29.93)이었다(표 13). 유효성 평가가 실시된 한국인 시험대상자 11명 중 3명(27.3%)은 6개월 OP 동안 치료 받은 출혈이 없었으며, 1명(9.1%)은 12개월 ATP 동안 치료받은 출혈이 없었다.

표 13. OP 중 일상적인 예방요법을 받은 비억제인자 코호트의 치료 출혈 ABR 일차 분석 - MITT 분석군(임상시험계획서 B7841005_KOR)

ABR[1]	한국 (N=11)		동아시아 (N=30)		전체 (N=83)	
	OP 중 일상적인 예방요법 (N=11)	ATP 중 마스타시맙 예방요법 (N=11)	OP 중 일상적인 예방요법 (N=30)	ATP 중 마스타시맙 예방요법 (N=30)	OP 중 일상적인 예방요법 (N=83)	ATP 중 마스타시맙 예방요법 (N=83)
기술 요약						
평균	18.05	10.81	11.84	7.55	7.88	5.17
SD	21.093	11.405	16.075	10.011	12.914	8.041
중앙값	10.81	7.04	4.31	3.56	2.16	2.02
Q1, Q3	0.00, 32.42	1.01, 20.29	0.00, 12.11	0.00, 11.10	0.00, 9.87	0.00, 6.09
최소, 최대	0.00, 59.51	0.00, 35.51	0.00, 59.51	0.00, 35.51	0.00, 59.51	0.00, 35.51
범주 요약						
단계 완료	11(100.0)	9(81.8)	30(100.0)	27(90.0)	83(100.0)	78(94.0)
출혈 0 건	3(27.3)	1(9.1)	9(30.0)	7(23.3)	33(39.8)	29(34.9)
출혈 1 건	0(0.0)	2(18.2)	2(6.7)	4(13.3)	9(10.8)	7(8.4)
출혈 2 건	2(18.2)	0(0.0)	5(16.7)	1(3.3)	11(13.3)	9(10.8)
출혈 ≥3 건	6(54.5)	6(54.5)	14(46.7)	15(50.0)	30(36.1)	33(39.8)
단계 중단	0(0.0)	2(18.2)	0(0.0)	3(10.0)	0(0.0)	5(6.0)
모델 기반 요약[2]						
평균 추정치	18.06	10.63	11.82	7.53	7.85	5.08
95% CI	(6.19, 29.93)	(4.22, 17.03)	(6.17, 17.47)	(4.02, 11.03)	(5.09, 10.61)	(3.40, 6.77)

동아시아 하위 모집단은 중국, 홍콩, 일본 및 한국 시험대상자를 포함합니다.
1. ABR = 치료가 필요한 출혈 건수로 계산된 연간 출혈 발생률/(치료 기간 중 일수/365.25). 시험대상자가 치료 기간을 완료하지 않은 경우, 치료 일수는 마지막 투여일 + 6 일에 종료되었습니다.
2. 동일성 연결 함수를 사용하는 일반화 추정 방정식 접근법을 통한 반복 측정 음이항 회귀 모델에 근거할 때 작업 상관 관계는 비구조화로 확립되었습니다. 모델은 출혈 횟수를 반응 변수로 사용했으며, 치료별(마스타시맙 예방요법 또는 일상적인 예방요법) 기간(년)과 상호작용 및 지속 기간을 절편이 없는 요인으로 사용했습니다.

- 이차 유효성 평가변수(OP 중 일상적인 예방요법)

• 관절 출혈 발생률

사전 예방요법군의 경우, ATP 중 마스타시맙 예방요법의 관절 출혈 추정 평균 발생률은 8.51(95% CI: 2.30, 14.72)이었으며, OP 중 이전 일상적인 예방요법의 경우 13.19(95% CI: 4.80, 21.59)였다. 일상적인 예방요법을 받고 유효성이 평가된 11 명의 한국인 시험대상자 중 3 명(27.3%)은 6 개월 OP 중 어떠한 치료 관절 출혈도 경험하지 않았다. 12 개월의 ATP 중 마스타시맙 예방요법을 받은 시험대상자 3 명(27.3%)은 어떠한 치료 관절 출혈도 경험하지 않았다.

• 자연 출혈 발생률

사전 예방요법군의 경우, ATP 중 마스타시맙 예방요법의 자연 출혈의 평균 추정 발생률은 8.73(95% CI: 2.25, 15.21)이었으며, OP 중 이전 일상적인 예방요법의 경우 12.77(95% CI: 4.97, 20.56)이었다. 일상적인 예방요법을 받고 유효성이 평가된 11명의 한국인 시험대상자 중 3 명(27.3%)은 6 개월 OP 중 어떠한 치료 자연 출혈도 경험하지 않았다. 12 개월의 ATP 중 마스타시맙 예방요법을 받은 시험대상자 1 명(9.1%)은 어떠한 치료 자연

출혈도 경험하지 않았다.

• 표적 관절 출혈 발생률

사전 예방요법군의 경우, ATP 중 마스타시맙 예방요법의 표적 관절 출혈의 평균 추정 발생률은 6.28(95% CI: 1.26, 11.29)이었으며, OP 중 이전 일상적인 예방요법의 경우 8.15(95% CI: 1.96, 14.34)였다. 일상적인 예방요법을 받고 유효성이 평가된 11명의 한국인 시험대상자 중 6 명(54.5%)은 6개월 OP 중 어떠한 치료 표적 관절 출혈도 경험하지 않았다. 12 개월의 ATP 중 마스타시맙 예방요법을 받은 시험대상자 4 명(36.4%)은 어떠한 치료 표적 관절 출혈도 경험하지 않았다.

• 총 출혈 발생률

사전 예방요법군의 경우, ATP 중 마스타시맙 예방요법의 총 출혈의 평균 추정 발생률은 10.91(95% CI: 4.26, 17.57)이었으며, OP 중 이전 일상적인 예방요법의 경우 18.06(95% CI: 6.18, 29.93)이었다(표 18). 일상적인 예방요법을 받고 유효성이 평가된 11명의 한국인 시험대상자 중 3 명(27.3%)은 6 개월 OP 중 어떠한 출혈(치료 및 비치료)도 경험하지 않았다. 12 개월의 ATP 중 마스타시맙 예방요법을 받은 시험대상자 1 명(9.1%)은 어떠한 출혈(치료 및 비치료)도 경험하지 않았다.

<유효성 결과 요약>

- 시험 B7841005의 한국인 하위군(10.63 vs. 18.06), 동아시아인 하위군(7.53 vs. 11.82) 및 전체 시험대상자(5.08 vs. 7.85)의 평균 추정 ABR은 OP 중 일상적인 예방요법에 비해 ATP 중 마스타시맙 예방요법 시 수치적으로 더 낮았다. 마스타시맙 노출이 길수록 출혈 조절이 개선되는 것이 관찰되었다.
- 평균 추정 ABR은 전체 시험대상자에 비해 한국인 및 동아시아인 하위군에서 수치적으로 더 높았다. 임상시험 시험대상자의 특성을 고려할 때, 중증 A/B 형 혈우병 비율, 지난 6 개월간 출혈 횟수, 베이스라인 표적 관절 수 등 질병 중증도 분포를 보면 한국 시험대상자의 하위군은 전체 시험대상자에 비해 상대적으로 중증 출혈군이 더 많은 것으로 나타났다.
- 관절 출혈, 자연 출혈, 표적 관절 출혈(치료) 및 총 출혈(치료 및 비치료)의 발생률은 시험 B7841005의 한국인 하위군, 동아시아인 하위군 및 전체 시험대상자 전반적으로 OP 기간 중 일상적인 예방요법에 비해 ATP 기간 중 마스타시맙 예방요법의 경우에 수치적으로 더 낮았다.
- 치료 출혈의 ABR, 관절 출혈 발생률, 자연 출혈, 표적 관절 출혈(치료) 및 총 출혈(치료 및 비치료)로 측정한 마스타시맙의 유효성은 시험 B7841005의 한국인 하위군, 동아시아인 하위군 및 전체 시험대상자에서 이전 일상적인 예방요법에 비해 일반적으로 일관되었다.

• <u>안전성 결과</u>

마스타시맙은 12개월 기간 투여로 억제인자가 없는 만 12세 이상의 A형 또는 B형 혈우병 시험대상자에게 출혈 에피소드를 예방하기 위한 일상적 예방 요법으로 초기 부하 용량으로 300mg SC를 투여한 후 150mg SC QW를 투여했을 때 안전하고 내약성이 양호했으며 안전성 소견은 없었다. 마스타시맙은 표준치료 대비 허용 가능한 안전성 프로파일을 보였다. ATP 동안 마스타시맙을 투여받은 시험대상자에서 혈전성 또는 색전성 AE는 보고되지 않았다.

마스타시맙의 안전성은 시험 B7841005의 한국인 하위군, 동아시아인 하위군, 전체 시험대상자 전반에서 대체로 일관되었다.

- OP 중 필요시 요법군

OP 중 필요시 요법을 받은 한국인 시험대상자(2명)의 경우, 6개월 OP 기간과 12개월 마스타시맙 ATP 기간 동안 TEAE의 총 발생률은 각각 50.0%(시험대상자 1명)였다. 1명(50.0%)의 시험대상자가 치료 관련 TEAE를 경

험했다. TEAE의 중증도는 모두 경증이었다(모두 1등급: OP 및 마스타시맙 ATP 중 각각 시험대상자 1명[50.0%]). 한국인 시험대상자에서 OP 및 ATP 중에 보고된 사망 또는 SAE는 없었다. OP 또는 ATP 중 AE로 인해 시험을 중단한 시험대상자도 없었다.

마스타시맙 SC 투여 관련 주사부위반응은 ATP에서만 평가 및 보고되었다. 시험대상자 1명(50.0%)이 ATP 중 1등급 중증도의 주사부위반응을 보고했다.

- OP 중 예방용법군

OP 중 예방요법을 받은 한국인 시험대상자(11명)의 경우, 6개월 OP 중 TEAE의 총 발생률은 9.1%(TEAE 2건을 경험한 시험대상자 1명)였으며 12개월 마스타시맙 ATP 중 81.8%(TEAE 101건을 경험한 시험대상자 9명)였다. TEAE는 일반적으로 중증도가 경증 또는 중등도였다.

5명(45.5%)의 시험대상자가 치료 관련 TEAE를 경험했다. 모든 치료관련 TEAE 는 일반적으로 중증도가 경증 또는 중등도였다. 이전 일상적인 예방요법을 받은 시험대상자의 경우, 마스타시맙 ATP 에서 가장 자주 보고된 치료 관련 TEAE는 주사 부위 홍반(시험대상자 2 명[18.2%])이었다.

시험 중 사망은 없었으며 혈전 색전증 관련 SAE는 없었다. OP 중 보고된 SAE는 없었으며 ATP중에 1명(9.1%)의 시험대상자가 SAE를 보고했다. OP 또는 ATP 중 보고된 투약 오류는 없었다. OP 중 AE 로 인해 시험을 영구 중단한 시험대상자는 없었다. 시험대상자 1명(9.1%)은 임상시험용 의약품과 관련이 없는 SAE(수막종)로 인해 ATP 중에 시험을 영구 중단했다.

- 면역원성

한국인 시험대상자 13명 중 2명(발생률 15.4%)은 ADA 양성이었다. 1명은 NAb 양성(7.75)이었다.

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 핵심 임상시험[B7841005] 총 128명 중 13명의 한국인 대상자가 포함되었음. 관찰기간(OP) 중 대증요법군, 치료요법군에 각각 37명(한국인 2명), 91명(한국인 11명). 핵심 임상시험[B7841005]의 한국인 하위군, 동아시아인 하위군, 전체 시험대상자 간의 유효성 자료 비교결과, 이전 예방요법 치료군에서 관찰기간(OP)와 치료기간(ATP)의 평균 추정 ABR은 한국인 하위군(10.63 vs. 18.06), 동아시아인 하위군(7.53 vs. 11.82) 및 전체 시험대상자(5.08 vs. 7.85)로 OP 중 예방요법에 비해 ATP 중 마스타시맙 예방요법 시 개선되었음.
- 전체 시험대상자에 비해 평균 추정 ABR 및 출혈 등 결과가 한국인 하위군에서 수치적으로 더 높았으며 이에 대하여 분석 결과, 기저특성에서 한국인 환자의 연령이 더 높고, 표적 관절의 유병률이 높으며, 중증 출혈 병력의 특성을 가지고 있었음. 기저 특성의 차이에 따라 전체집단의 ABR보다 높은 수치를 나타냈으나, 마스타시맙 투여 후 ABR이 관찰기간의 ABR보다 감소하여 유효성이 있음을 확인할 수 있었음
- 안전성의 경우 한국인과 전체군과 비교 결과 전반적으로 유사하였음. 연관성을 배제할 수 없는 이상사례의 경우 전체군보다 한국인에서 발생률이 높았으나(대증요법군: 12.1%, 50.0%, 예방요법군: 22.9%, 45.5%), 한국인 대상자 수가 적어(대증요법군 2명, 예방요법군 11명) 비율의 해석에 주의가 요구됨. 예방요법군에서 연관성을 배제할 수 없는 이상사례 중 주사부위 반응이 2명에서 5건 보고되었으나 모두 1등급이었음.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 용량 설정의 타당성
  - 크로발리맙의 체중을 기반으로 두 가지 단계의 용법용량을 설정하였음. 해당 용법은 자료는 전체 평가 기간 동안 관찰된 최저 농도(C_{trough})가 Study BO42161 및 BO42162, YO42311에서 93.6%(353/377)의 환자에

서 100 μg/mL보다 높게 유지되었으며 최종 보체 활성 표지자는 97.1%의 환자에서 완전한 최종 보체 활성 억제가 전체 평가 기간 동안 지속되었음.

- 환자의 연령 및 인종, ADA 상태, 간/신장 손상 또는 이전 C5 억제제 치료를 반영하기 위한 용량 조절은 필요하지 않음.

- 유효성의 타당성

  마스타시맙은 일차 유효성 평가변수인 치료된 출혈 사례의 연간 출혈 발생률(annualized bleeding rate, ABR)로 측정 시, 응고인자 필요시 요법(on-demand)에 비해 우월성(양측 p 값 <0.0001)을 입증하였음. 또한 마스타시맙은 표준요법인 응고인자 예방용법(routine prophylactic treatment) 대비 ABR에서 비열등성을 입증하였음.

  마스타시맙의 예방요법은 응고인자의 필요시 요법 및 예방요법 모두에 비해 주요 이차 유효성 평가변수에 대한 사전 지정된 계층 평가 내 관절 출혈, 자연 출혈, 표적 관절 출혈 및 총 출혈(치료 및 미치료) 등과 같은 출혈 발생률을 감소시켰음.

- 안전성의 타당성

  마스타시맙은 12세 이상의, 억제인자가 없는 A형 혈우병 또는 B형 혈우병을 환자에 대한 출혈 에피소드의 일상적인 예방요법으로서 300 mg SC 1 회를 초기 부하 용량으로 투여한 후 150 mg SC QW로 투여하여 최소 12개월 및 추가로 최대 약 16개월의 치료 및 추적관찰 시 안전하고 내약성이 있었음. 안전성은 300 mg SC QW로 증량한 참여자에서 유지되었으며, 마스타시맙 임상시험에서 마스타시맙으로 치료한 혈우병 참여자에서 혈전색전증 사례는 보고되지 않았음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 2024.10.11
- 유럽 2024.11.18

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 헴리브라피하주사(에미시주맙)와의 비교자료 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국화이자제약(주)	**허가일**	2026.02.04.
제품명	하임파지프리필드펜주 150mg/mL(마스타시맙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v1.3
주성분 및 함량	1 프리필드펜(1.0 밀리리터) 중 마스타시맙 150 밀리그램		
효능·효과	35 kg 이상인, 다음의 성인 및 소아(12세 이상) 환자에서의 출혈 빈도 감소 또는 예방을 위한 일상적인 예방요법 * 혈액응고 제8인자(FVIII)에 대한 억제인자를 보유하지 않은 중증 A형 혈우병(선천성 제8인자 결핍), 또는 * 혈액응고 제9인자(FIX)에 대한 억제인자를 보유하지 않은 중증 B형 혈우병(선천성 제9인자 결핍)		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
-	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
혈전 색전증	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동	• 첨부문서(안) • 환자용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
• 임부에서의 사용 • 수유부에서의 사용	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동	• 첨부문서(안) • 환자용 사용설명서

* 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)