核准日期：2025年12月30日
修订日期：2026年09月08日

注射用索特西普说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】
通用名称：注射用索特西普
商品名称：欣瑞来（英文：WINREVAIR）
英文名称：Sotatercept for Injection
汉语拼音：Zhusheyong Suotexipu

【成份】
活性成份：索特西普。索特西普是一种重组人同源二聚体融合蛋白，由人IIA型激活素受体（ActRIIA）胞外结构域与人IgG1 Fc域连接而成。
辅料：枸橼酸、枸橼酸钠、聚山梨酯80和蔗糖。

【性状】
白色至类白色冻干块或粉末。

【适应症】
注射用索特西普适用于治疗世界卫生组织（WHO）功能分级（FC）II -IV级的肺动脉高压（PAH，WHO第1组）成人患者，以改善患者的运动能力和WHO功能分级，并降低临床恶化事件的风险，包括因PAH住院、肺移植和死亡。

【规格】
45mg/瓶
60mg/瓶

【用法用量】
根据患者体重，注射用索特西普每3周一次通过皮下注射给药。

成人推荐起始剂量
注射用索特西普的起始剂量为0.3 mg/kg（见表1）。
在注射用索特西普首次给药前，检测血红蛋白（Hgb）和血小板计数。曾观察到开始治疗后Hgb快速升高幅度超过2 g/dL的情况。如果血小板计数＜50.0×10^9/L（＜50,000/mm^3），请勿开始治疗（见【用法用量】项下"成人因血红蛋白升高或血小板计数降低而调整剂量"）。

表1. 0. 3 mg/kg剂量的注射量

患者体重范围（kg）	注射量（mL）	装量规格
30.0 - 40.8	0.2	45 mg，1瓶
40.9 - 57.4	0.3	
57.5 - 74.1	0.4	
74.2 - 90.8	0.5	
90.9 - 107.4	0.6	
107.5 - 124.1	0.7	
124.2 - 140.8	0.8	
140.9 - 157.4	0.9	
157.5 - 174.1	1.0	60 mg，1瓶
174.2 - 180.0	1.1	

成人推荐目标剂量
以起始剂量0.3 mg/kg单次给药后3周，在确认Hgb和血小板计数在可接受范围内后，将剂量上调至推荐目标剂量0.7 mg/kg（见表2）。以0.7 mg/kg的剂量继续治疗，每3周给药一次，除非需要调整剂量（见【用法用量】项下"成人因血红蛋白升高或血小板计数降低而调整剂量"）。

表2. 0.7 mg/kg剂量的注射量

患者体重范围（kg）	注射量（mL）	装量规格
30.0 - 31.7	0.4	45 mg，1瓶
31.8 - 38.9	0.5	
39.0 - 46.0	0.6	
46.1 - 53.2	0.7	
53.3 - 60.3	0.8	
60.4 - 67.4	0.9	
67.5 - 74.6	1.0	60 mg，1瓶
74.7 - 81.7	1.1	
81.8 - 88.9	1.2	
89.0 - 96.0	1.3	45 mg，2瓶
96.1 - 103.2	1.4	
103.3 - 110.3	1.5	
110.4 - 117.4	1.6	
117.5 - 124.6	1.7	
124.7 - 131.7	1.8	
131.8 - 138.9	1.9	60 mg，2瓶
139.0 - 146.0	2.0	
146.1 - 153.2	2.1	
153.3 - 160.3	2.2	
160.4 - 167.4	2.3	
167.5及以上	2.4	

漏用药物或药物过量
如果漏用一次注射用索特西普，应尽快用药。如果超过预定日期3天仍未用药，则调整时间表以维持3周的给药间隔。如果发生药物过量，应监测是否有红细胞增多症（见【药物过量】）。

成人因血红蛋白升高或血小板计数降低而调整剂量
在临床试验中曾观察到Hgb升高超过正常值上限（ULN）2 g/dL以上，以及血小板计数降低至＜50.0×10^9/L（＜50,000/mm^3）的情况。前5次给药时，每次给药前，检测Hgb和血小板计数，如果数值不稳定，可监测更长时间。此后，定期监测Hgb和血小板计数，必要时调整剂量。

如果出现以下任何情况，则延迟治疗3周：
- Hgb较上次给药升高＞2.0 g/dL，且高于ULN。
- Hgb较基线升高＞4.0 g/dL。
- Hgb升高超过ULN 2.0 g/dL以上。
- 血小板计数降低至＜50.0×10^9/L（＜50,000/mm^3）。

重新开始治疗前应复查Hgb和血小板计数。如果治疗延迟持续＞9周，以0.3 mg/kg的剂量重新开始治疗，并在确认Hgb和血小板计数在可接受范围内后将剂量上调至0.7 mg/kg。对于因血小板计数持续＜50.0×10^9/L（＜50,000/mm^3）导致的持续＞9周的治疗延迟，医生应在重新开始给药前对患者进行获益/风险重新评价。

特殊人群
儿童患者
尚未确定注射用索特西普在18岁以下患者中的安全性和有效性。
老年患者
无需根据年龄调整注射用索特西普剂量（见【老年用药】和【临床药理】）。
肾功能损害
对于肾功能损害患者，无需调整注射用索特西普剂量。在伴有重度肾功能损害（估算的肾小球滤过率（eGFR）＜30 mL/min/1.73m^2）的PAH患者中使用索特西普的数据有限（见【临床药理】）。
肝功能损害
尚未在伴有肝功能损害（Child-Pugh分级A至C级）的患者中研究过注射用索特西普。由于索特西普通过细胞分解进行代谢，因此预计肝功能损害不会影响索特西普代谢（见【临床药理】）。

制备和给药
注射用索特西普应由医疗保健专业人员制备和给药。下面提供了分步制备和给药说明。

复溶说明
- 从冰箱中取出西林瓶，等待15分钟，让药品达到室温后再制备。
- 检查西林瓶以确保产品未过期。粉末应为白色至类白色，可能看起来像完整或碎裂的冻干块。
- 取下装有注射用索特西普的西林瓶的盖子，用酒精棉片擦拭橡胶塞。
- 用灭菌注射用水复溶西林瓶内容物：
  - 对于注射用索特西普45 mg/瓶，注入1.0 mL灭菌注射用水
  - 对于注射用索特西普60 mg/瓶，注入1.3 mL灭菌注射用水
  - 最终浓度为50 mg/mL。
- 轻轻旋转西林瓶以复溶药品。**请勿**摇晃或剧烈搅动。
- 将西林瓶静置最多3分钟，使气泡消失。
- 目视检查复溶的溶液。充分混合后，注射用索特西普应为无色至淡棕黄色澄明液体，可带乳光，且无结块或粉末。
- 如果处方剂量需2瓶制剂，则重复本节中的步骤以制备第2瓶。
- 请尽快使用复溶溶液，不得晚于复溶后4小时。

给药说明
- 根据注射量，使用注射器从1或2个西林瓶中抽出适当剂量的注射用索特西普。
- 选择腹部（距离脐部至少5 cm）、大腿上部或上臂的注射部位，并用酒精棉片擦拭。每次注射时，选择一个没有疤痕、压痛或青肿的新部位。连续两次注射应在不同部位进行。
- 进行皮下注射。
- 将空注射器丢弃到锐器容器中。请勿重复使用注射器。

【不良反应】
临床试验经验
由于临床试验是在各种不同条件下进行的，因此在一种药物的临床试验中观察到的不良反应发生率不能直接与另一种药物的临床试验不良反应发生率进行比较，也无法反映临床实践中观察到的发生率。

STELLAR试验
以下数据反映了STELLAR关键临床试验中注射用索特西普的暴露情况。WHO FC II或III级的成人PAH患者（n=323）按1:1的比例被随机分配接受注射用索特西普或安慰剂联合背景标准治疗（SOC）。患者通过皮下注射接受起始剂量0.3 mg/kg，将剂量上调至目标剂量0.7 mg/kg，每3周给药一次，持续24周。完成主要24周治疗期后，患者继续进入长期双盲治疗期（LTDB），维持其治疗。注射用索特西普组的中位治疗持续时间（313天）较安慰剂组更长（273天）（见【临床试验】）。
表3总结了STELLAR中发生的不良反应。

表3. 接受注射用索特西普治疗的患者的不良反应(DBPC + LTDB)*

不良反应	注射用索特西普 N=163	安慰剂 N=160
头痛	40 (24.5%)	28 (17.5%)
鼻衄	36 (22.1%)	3 (1.9%)
毛细血管扩张症	27 (16.6%)	7 (4.4%)
腹泻	25 (15.3%)	16 (10.0%)
头晕	24 (14.7%)	10 (6.3%)
皮疹†	20 (12.3%)	7 (4.4 %)
血小板减少症‡	17 (10.4%)	5 (3.1%)
血红蛋白升高§	14 (8.6%)	1 (0.6%)
血压升高§	7 (4.3%)	1 (0.6%)
红斑†	5 (3.1%)	1 (0.6%)

*STELLAR中双盲安慰剂对照治疗期（DBPC）+长期双盲治疗期（LTDB）。
†MedDRA 高位术语（HLT），皮疹：首选术语包括皮疹、红色皮疹、斑状皮疹、蝶形皮疹、斑丘疹、瘙痒性皮疹；红斑：首选术语包括红斑、手掌红斑。
‡首选术语（PT）组合或标准化 MedDRA 查询（SMQ）。血红蛋白升高：血红蛋白升高；红细胞压积升高；红细胞增多症。血小板减少症：SMQ 造血性血小板减少症（狭义）。血压升高：SMQ 高血压（广义）。

血红蛋白升高
大多数Hgb升高（Hgb升高、红细胞增多症）为非严重、轻度和可逆的，且未导致治疗终止。接受注射用索特西普的患者中有15.3%发生Hgb中度升高（超过ULN 2 g/dL以上）。未观察到重度升高（超过ULN 4 g/dL及以上）。Hgb升高可通过剂量调整进行控制。

血小板减少症
大多数血小板减少症（血小板减少症和血小板计数降低）为非严重、轻度和可逆的，且未导致治疗终止。接受注射用索特西普的患者有3.1%发生重度血小板计数降低至＜50.0×10^9/L（＜50,000/mm^3）。与未接受前列环素输注的患者（3.1%）相比，同时接受前列环素输注的患者（21.5%）更常报告血小板减少症。血小板减少症可通过剂量调整进行控制。

毛细血管扩张症
毛细血管扩张症均为非严重事件。不同的临床试验中至事件发生的中位时间从18.6周到108.9周，在所有暴露于注射用索特西普的患者中为36.1周。注射用索特西普组因毛细血管扩张症而终止治疗的比例为1%，安慰剂组为0%。没有发生与皮肤毛细血管扩张症相关的严重出血。

血压升高
血压升高（高血压、舒张压升高、血压升高）为非严重事件，未报告重度事件。在接受注射用索特西普的患者中，第24周平均收缩压和舒张压较基线分别升高2.2 mmHg和4.9 mmHg。在接受安慰剂的患者中，平均收缩压和舒张压较基线的变化分别为-1.6 mmHg和-0.6 mmHg。

治疗终止
注射用索特西普组和安慰剂组因不良反应而终止治疗的总发生率分别为4%和7%。无发生率超过1%且注射用索特西普组中更常发生的导致治疗终止的特定不良反应。

ZENITH试验
注射用索特西普在WHO FC III或IV级、高死亡风险的成人PAH患者中的安全性是基于ZENITH试验的数据，该试验共纳入172例患者，在标准背景治疗（SOC）基础上，以1:1的比例随机接受注射用索特西普或安慰剂。未发生主要终点事件的患者继续留在双盲安慰剂对照（DBPC）治疗期，发生PAH恶化相关住院≥24小时事件的患者有资格入组开放标签、长期随访（LTFU）临床试验SOTERIA。索特西普组的中位暴露持续时间（435天）长于安慰剂组（268天）（见【临床试验】）。
总体而言，ZENITH试验中观察到的不良反应发生率高于STELLAR试验，反映了该研究人群更晚期的疾病状态。索特西普组最常报告的、发生率≥5%且高于安慰剂组的不良反应详见表4，接受索特西普治疗的患者中有6%的患者发生重度血小板计数降低＜50.0×10^9/L（＜50,000/mm^3）。索特西普和安慰剂组之间严重出血事件基本平衡。索特西普组中，1%的患者因不良事件而终止研究干预，而安慰剂组为5%。

表4 ZENITH试验中接受注射用索特西普治疗的患者的不良反应

不良反应	注射用索特西普 N=86	安慰剂 N=86
感染	58 (67.4%)	38 (44.2%)
鼻衄	39 (45.3%)	8 (9.3%)
毛细血管扩张症	22 (25.6%)	3 (3.5%)
血小板减少症*	13 (15.1%)	9 (10.5%)
血红蛋白升高	13 (15.1%)	1 (1.2%)
牙龈出血	9 (10.5%)	2 (2.3%)
红斑	6 (7.0%)	0 (0.0%)
皮疹	5 (5.8%)	1 (1.2%)

*血小板减少症：血小板减少症，血小板计数下降。

HYPERION试验
注射用索特西普在WHO FC II或III级、疾病进展风险为中或高的新诊断成人PAH患者中的安全性是基于HYPERION试验的数据，该试验共纳入320例患者，在标准背景治疗（SOC）基础上，以1:1的比例随机接受注射用索特西普或安慰剂。索特西普组的中位暴露持续时间（443天）长于安慰剂组（350天）（见【临床试验】）。
HYPERION试验中观察到的不良反应与STELLAR试验中观察到的不良反应基本一致。索特西普组最常报告、发生率≥5%且高于安慰剂组的不良反应详见表5。索特西普组未发生重度血小板计数降低＜50.0×10^9/L（＜50,000/mm^3）。索特西普组和安慰剂组分别有3.1%和0%的患者因不良事件而终止研究干预。索特西普组中导致治疗终止且发生率大于1%的唯一不良反应为鼻衄（1.9%）。在"感染及侵染类疾病"的SOC（系统器官分类）中，索特西普组（92例[57.5%]）的不良事件发生率与安慰剂组（88例[55.0%]）相当。

表5 HYPERION试验中接受注射用索特西普治疗的患者的不良反应

不良反应	注射用索特西普 N=160	安慰剂 N=160
鼻衄	51 (31.9%)	11 (6.9%)
毛细血管扩张症	42 (26.3%)	18 (11.3%)
血红蛋白升高	18 (11.3%)	2 (1.3%)

临床试验中的其他不良反应
以下不良反应是在至少一例接受注射用索特西普治疗的成年患者中报告的。这些不良反应按系统器官分类列出，并按发生频率排序。
皮肤及皮下组织类疾病
*≥1%且＜10%：*皮肤色素减退。
胃肠系统疾病
*≥1%且＜10%：*胃肠道出血（包括胃肠出血、上消化道出血、呕血下消化道出血、便血、直肠出血、黑便、出血性胃炎）、结肠血管扩张症。

长期安全性数据
汇总的长期安全性数据来自参与II期和III期临床试验（PULSAR、SPECTRA和STELLAR）的431例患者。其中大多数患者继续参与了SOTERIA试验，这是一项正在进行的开放性随访临床试验，旨在评估索特西普的长期安全性和有效性。
索特西普的平均暴露持续时间为173周，最长暴露时间为355周，累计暴露量为1431.70人-年。索特西普的长期暴露安全性特征与关键性STELLAR试验中观察到的安全性特征基本相似。但在SOTERIA试验中，有3例（＜0.7%）患者报告肺内右向左的分流，尽管这3例患者PAH相关血流动力学指标得到改善，但其低氧血症仍进一步加重。

上市后经验
本品上市后使用期间曾报告过以下不良反应。由于这些不良反应来源于数量不确定的人群的自发报告，因此通常无法可靠地估计其发生频率或确定其与本品暴露之间的因果关系。
*心血管系统疾病：*心包积液
*全身性疾病及给药部位各种反应：*注射部位反应
*免疫系统疾病：*超敏反应（包括速发严重过敏反应）*[见【注意事项】项下"超敏反应"]*。

【禁忌】
禁用于对本品中的活性物质或任何辅料存在超敏反应的患者。
禁用于开始治疗前血小板计数持续＜50.0×10^9/L（＜50,000/mm^3）的患者。

【注意事项】
超敏反应
在接受注射用索特西普治疗的患者中已报告超敏反应，包括速发严重过敏反应。应告知患者超敏反应的症状，并建议其在出现症状时立即就医。在继续使用注射用索特西普之前，应考虑超敏反应的严重程度、是否再次发生以及继续治疗对个体患者的获益与风险（见【不良反应】项下"上市后经验"）。

红细胞增多症
在接受注射用索特西普治疗期间，观察到患者Hgb升高。重度红细胞增多症可能会增加血栓栓塞事件或高黏滞综合征的风险。前5次给药时，每次给药前应监测Hgb，如果数值不稳定，应监测更长时间，此后应定期监测，以确定是否需要调整剂量。（见【用法用量】项下"成人因血红蛋白升高或血小板计数降低而调整剂量"和【不良反应】项下"临床试验经验"）。

重度血小板减少症
已在接受注射用索特西普的部分患者中观察到血小板计数降低和重度血小板减少症（血小板计数＜50.0×10^9/L［＜50,000/mm^3］）。同时接受前列环素输注的患者更常出现血小板减少症。重度血小板减少症可能会增加出血事件的风险。
如果血小板计数＜50.0×10^9/L（＜50,000/mm^3），请勿开始治疗。（见【用法用量】项下"成人因血红蛋白升高或血小板计数降低而调整剂量"）。
前5次给药时，每次给药前应监测血小板计数，如果数值不稳定，应监测更长时间，此后应定期监测，以确定是否需要调整剂量。（见【用法用量】项下"成人因血红蛋白升高或血小板计数降低而调整剂量"和【不良反应】项下"临床试验经验"）。

严重出血
在临床试验中，接受注射用索特西普和安慰剂的患者中分别有4.3%到7.0%和0.6%到7.0%报告了严重出血事件（例如胃肠道出血、颅内出血）。正在接受前列环素背景治疗和/或抗血栓药物，或者血小板计数较低的患者更有可能发生严重出血事件。医生应告知患者失血的症状和体征，并对出血进行相应的评估和治疗。如果患者正在发生严重出血事件，请勿使用注射用索特西普。（见【注意事项】项下"重度血小板减少症"和【不良反应】项下"临床试验经验"）。

胚胎-胎儿毒性
根据动物生殖研究的结果，妊娠女性使用注射用索特西普可能会对胎儿造成伤害。应告知妊娠女性其对胎儿的潜在风险。建议有生育能力的女性在注射用索特西普治疗期间和末次给药后至少4个月内采取有效的避孕方法。（见【孕妇及哺乳期妇女用药】项下"妊娠"和"哺乳"和【药理毒理】）

生育力受损
动物研究结果显示，注射用索特西普可能会损害雌性和雄性生育力。告知患者对生育力的潜在影响。（见【孕妇及哺乳期妇女用药】项下"生育力"和【药理毒理】）。

其他
本品中所含的索特西普可能使兴奋剂检测结果呈现阳性。运动员慎用。

【孕妇及哺乳期妇女用药】
妊娠
目前尚无妊娠女性使用注射用索特西普的数据。患有PAH的妊娠女性有发生心力衰竭、早产以及母婴死亡的风险。动物研究显示妊娠女性使用注射用索特西普后可能发生着床后丢失或对胎儿造成伤害。应告知妊娠女性其对胎儿的潜在风险。
在妊娠大鼠和家兔中，索特西普在暴露量分别为≥最大推荐人体剂量（MRHD）的4倍和0.6倍时，可见胎仔体重下降、骨化延迟，胚胎吸收和着床后丢失增加。在暴露量为MRHD的15倍时，大鼠胎仔的骨骼变异发生率增加（多余肋骨数量增加以及胸椎或腰椎数量发生变化）。在一项围产期发育研究中，在暴露量≥2倍MRHD时，哺乳期给药母鼠的幼鼠出现体重减轻，以及与体重下降相关的性成熟延迟。（见【药理毒理】）。

哺乳
尚无关于人乳中存在索特西普、对母乳喂养婴儿的影响或对乳汁产量影响的数据。由于尚不清楚索特西普是否会通过乳汁排泄，给药期间以及末次给药后4个月内，应停止哺乳。

生育力
建议有生育能力的女性在开始治疗前进行妊娠试验。有生育能力的女性在注射用索特西普治疗期间以及末次给药后至少4个月内（如果治疗终止）应使用有效的避孕措施。（见【孕妇及哺乳期妇女用药】项下"妊娠"和【药理毒理】）。
根据动物研究结果，索特西普可能会损害雌性和雄性生育力（见【药理毒理】）。对雄性大鼠生育力的不良影响在13周后是可逆的。

【儿童用药】
尚未确定注射用索特西普在18岁以下患者中的安全性和有效性。

【老年用药】
无需根据年龄调整注射用索特西普剂量。共有257例≥65岁患者参加了PAH临床试验，其中167例（65%）接受了注射用索特西普治疗。
在＜65岁和≥65岁亚组之间未观察到注射用索特西普有效性的总体差异。
除出血事件（一组临床关注不良事件）外，＜65岁和≥65岁亚组之间的安全性没有差异。出血事件更常发生于年龄较大的注射用索特西普亚组；然而，各年龄亚组中任何特定出血事件的发生率均无明显失衡。

【药物相互作用】
尚未对索特西普进行正式的药代动力学药物相互作用研究。

【药物过量】
在健康志愿者中，以1 mg/kg剂量给予注射用索特西普导致与高血压相关的Hgb升高；两者均通过静脉切开术得到改善。如果用药过量，应密切监测Hgb和血压是否升高，并酌情提供支持性护理。注射用索特西普不能通过血液透析清除。

【临床药理】
作用机制
参见【药理毒理】部分。

药效学
STELLAR试验
与安慰剂组相比，索特西普组的肺血管阻力（PVR）较基线下降幅度显著。索特西普组与安慰剂组PVR较基线变化的组间差异的中位值为-235 dynes*sec/cm^5（95% CI：-288，-181；p<0.001）。基于赫姆-效应分析，0.7mg/kg剂量索特西普的稳态暴露量下，PVR降低幅度接近最大。与安慰剂组相比，索特西普组的N末端B型利钠肽前体（NT-proBNP）较基线下降幅度显著。索特西普组与安慰剂组NT-proBNP较基线变化的组间差异的中位值为-442 pg/mL（95% CI：-574，-310；p<0.001）。

ZENITH试验
给药24周后，索特西普组与安慰剂组PVR较基线变化的组间差异的中位值为-340 dynes*sec/cm^5（95% CI：-511，-168）。给药24周后，索特西普组与安慰剂组NT-proBNP较基线变化的组间差异的中位值为-2339 pg/mL（95%CI：-3379，-1299）。给药24周后，索特西普组与安慰剂组平均肺动脉压（mPAP）较基线变化的组间差异的中位值为-21.2 mmHg（95% CI：-27.8，-14.6）。

HYPERION试验
给药24周后，索特西普组与安慰剂组NT-proBNP较基线变化的组间差异的中位值为-308.6 pg/mL（95% CI：-434.84，-182.37）。

药代动力学
在临床II期（PULSAR和SPECTRA）和III期（STELLAR）试验中的PAH患者中，0.7 mg/kg每3周给药一次（Q3W）剂量下的几何平均（%CV）稳态曲线下面积（AUC）和稳态峰浓度（C$_{max}$）分别为171.3 μg×d/mL（34.2%）和9.7 μg/mL（30%CV）。索特西普的AUC和C$_{max}$随剂量增加成比例增加。Q3W多次给药时，约15周后达到稳态。索特西普的AUC蓄积比约为2.2。III期ZENITH和HYPERION试验中，索特西普在PAH受试者中的暴露量与上述数据一致。

中国健康受试者的药代动力学
一项随机、安慰剂对照、序贯、单中心、双盲临床试验（P021）评价了单剂量0.3 mg/kg和0.7 mg/kg皮下注射（SC）给药后，注射用索特西普在中国健康受试者中的药代动力学（PK）。
中国健康受试者接受注射用索特西普0.3 mg/kg和0.7 mg/kg单次SC给药后，注射用索特西普血清浓度达到C$_{max}$的中位达峰时间（T$_{max}$）为给药后7.00和4.00天，后表现为单相消除，随着剂量从0.3 mg/kg增加至0.7 mg/kg，暴露程度也随之增加。在分别给予0.3 mg/kg和0.7 mg/kg注射用索特西普的皮下单剂量后，t$_{1/2}$的几何平均值相似，为18.8和18.9天。
基于西方健康绝经后女性受试者PK试验（P010）、日本健康受试者PK试验（P019）和中国健康受试者PK试验（P021）的数据，比较其中注射用索特西普的PK参数时，中国、日本和西方健康受试者的注射用索特西普PK参数（包括T$_{max}$、C$_{max}$、AUC和t$_{1/2}$）相当（表6）。这一结果表明人种不影响注射用索特西普的PK。

表6. 西方健康绝经后女性受试者（P010）、日本健康受试者（P019）和中国健康受试者（P021）的注射用索特西普单次给药PK参数总结

PK参数	P010（西方健康受试者）		P019（日本健康受试者）		P021（中国健康受试者）	
	0.3 mg/kg (N=8) 几何平均值 95% CI	1 mg/kg (N=8) 几何平均值 95% CI	0.3 mg/kg (N=10) 几何平均值 95% CI	0.7 mg/kg (N=10) 几何平均值 95% CI	0.3 mg/kg (N=9) 几何平均值 95% CI	0.7 mg/kg (N=8) 几何平均值 95% CI
AUC$_{0\text{-}28day}$ (d*ng/mL)	53200 (43700, 64800)	145000 (121000, 173000)	42600 (35400, 51400)	102000 (88900, 118000)	48300 (40100, 58000)	118000 (103000, 135000)
C$_{max}$ (ng/mL)	2400 (1980, 2910)	7310 (6410, 8340)	2150 (1770, 2630)	5150 (4330, 6140)	2350 (1870, 2960)	5840 (4880, 6970)
t$_{1/2}$ (d)	22.4 (18.9, 26.5)	22.1 (17.6, 27.9)	21.5 (18.3, 25.4)	19.2 (16.7, 22.0)	18.8 (17.0, 20.9)	18.9 (16.7, 21.4)
T$_{max}$ (d)	7.64 (6.22, 9.37)	9.84 (6.40, 15.12)	4.67 (3.49, 6.25)	3.90 (2.89, 5.26)	6.18 (4.12, 9.27)	4.22 (3.04, 5.86)

吸收
SC制剂的绝对生物利用度约为66%。绝经后女性多次（0.1 mg/kg每4周一次）SC给药后，药物浓度T$_{max}$中位数约为7天（范围为2至8.5）。

分布
索特西普的中央室分布容积（%CV）约为3.6 L（24.7%）。外周分布容积（%CV）约为1.7 L（73.3%）。

消除
索特西普清除率约为0.18 L/天。几何平均终末半衰期（%CV）约为21天（33.8%）。

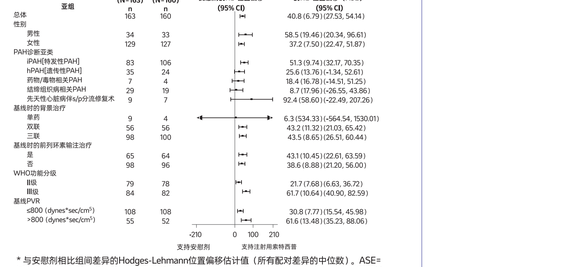
代谢
索特西普通过一般蛋白质降解过程被分解代谢。

特殊人群
年龄、性别和人种
基于年龄（18至81岁）、性别或人种，未观察到索特西普的药代动力学（PK）存在具有临床意义的差异。
体重
索特西普的清除率（CL）和中央室分布容积（Vc）随体重增加而增加。无论体重如何，推荐的按体重的给药方法都会产生一致的索特西普暴露量。
肾功能损害
轻度至中度肾功能损害（eGFR范围为30至89 mL/min/1.73m^2）PAH患者的索特西普PK与肾功能正常（eGFR≥90 mL/min/1.73m^2）PAH患者相当。基于有限的数据，重度肾功能损害（eGFR范围为15至30 mL/min/1.73m^2，n=3）对索特西普的药代动力学无影响。此外，终末期肾病（ESKD）（eGFR＜15 mL/min/1.73m^2）非PAH患者与肾功能正常患者的索特西普PK相当。注射用索特西普无法通过血液透析清除。
肝功能损害
索特西普尚未在伴有肝功能损害（Child-Pugh分级A至C）的PAH患者中进行研究。

免疫原性
观察到的抗药抗体发生率高度依赖于试验的灵敏度和特异度。测定方法的差异限制了对下文所述临床试验中的抗药抗体发生率与其他试验（包括注射用索特西普或其他索特西普产品的临床试验）中的抗药抗体发生率的有意义比较。
在关键临床试验（STELLAR）的24周治疗期间，44/163（27%）例接受索特西普治疗的患者出现抗索特西普抗体。在这44例患者中，12例患者（27%）的抗索特西普中和抗体检测结果为阳性。抗索特西普抗体通常滴度低，中位滴度为40（范围为＜20至2560）。
ZENITH试验期间，索特西普中位治疗持续时间为434.5天，36/84例（43%）患者出现了抗索特西普抗体。这36例患者中，20例（56%）抗索特西普中和抗体检测结果为阳性。抗索特西普抗体通常滴度低，中位滴度为10（范围为10至320）。
HYPERION试验期间，索特西普中位治疗持续时间为442.5天，63/159例（40%）患者出现了抗索特西普抗体。这63例患者中，25例（40%）抗索特西普中和抗体检测结果为阳性。抗索特西普抗体通常滴度低，中位滴度为20（范围为10至1280）。
在这些试验中，未发现抗索特西普抗体对索特西普的药代动力学、药效学、安全性或有效性产生明确的临床影响。

【临床试验】
肺动脉高压
STELLAR试验
在STELLAR试验中评价了注射用索特西普在成人PAH患者中的有效性。STELLAR是一项全球、双盲、安慰剂对照、多中心、平行组临床试验，包括最长4周筛选期、24周双盲安慰剂对照治疗期、最长约72周长期双盲治疗期、至少8周随访期。323例PAH患者（WHO FC II或III级）按1:1的比例被随机分配至接受注射用索特西普（目标剂量0.7 mg/kg）（n=163）或安慰剂（n=160）皮下注射，每3周给药一次。
注射用索特西普组和安慰剂组之间的人口统计学和基线临床特征总体上相当。本试验的受试者为成年患者，中位年龄为48.0岁（范围：18至82岁）；中位体重为68.2 kg（范围：38.0至141.3 kg）；89.2%的受试者为白人，79.3%为非西班牙裔或非拉丁裔；79.3%为女性。PAH病因为特发性PAH（58.5%）、遗传性PAH（18.3%）、结缔组织病（CTD）相关PAH（14.9%）、修复术后体-肺分流型单纯性先天性心脏病相关的PAH（5%）或药物和毒物相关的PAH（3.4%）。从PAH诊断到筛选的平均时长为8.8年。大多数受试者正在接受三联（61.3%）或双联（34.7%）背景PAH治疗，超过三分之一（39.9%）正在接受前列环素输注。两组中WHO FC III级（48.6%）和WHO FC III级（51.4%）的受试者比例相似。STELLAR试验排除了诊断患有人类免疫缺陷病毒（HIV）相关PAH、门脉高压相关PAH、血吸虫病相关PAH和肺静脉闭塞性疾病的患者。
除至死亡或首次发生临床恶化事件的时间包括截至数据截止日期（2022年8月26日）的所有数据，其余各有效性终点的时间点均为第24周。主要有效性终点是第24周时6分钟步行距离（6MWD）相对于基线的变化。在注射用索特西普治疗组中，第24周时安慰剂校正的6MWD相对于基线的变化中位数为40.8米（95%CI：27.5，54.1；p<0.001）。在亚组中也评价了第24周时安慰剂校正的6MWD变化中位数（见图1）。

图1. STELLAR试验中亚组中第24周时6分钟步行距离（米）相对于基线的变化



* 与安慰剂相比组间差异的Hodges-Lehmann位置偏移估计值（所有配对差异的中位数）。ASE=渐近标准误 死亡受试者在第24周时的6MWD相对于基线的变化指定为-2000米，以获得最差秩。对于因非致死性临床恶化事件而缺失数据的受试者，将其第24周时的6MWD相对于基线的变化插补为-1000米，以获得下一个最差秩。

多组分效善是一个预先定义的终点，通过第24周时相对于基线同时达到以下三个标准的患者比例进行衡量：6MWD改善（增加≥30m）、NT-proBNP改善（NT-proBNP降低≥30%或维持/达到NT-proBNP水平＜300 ng/L），以及WHO FC改善或维持WHO FC II级。

疾病进展通过至死亡或首次发生临床恶化事件的时间进行衡量。临床恶化事件包括因疾病恶化进入肺和/或心脏移植名单、需要启用已批准的背景PAH治疗进行补救治疗或需要将前列环素输注剂量增加≥10%、需要进行房间隔造口术、因PAH恶化而住院（≥24小时）、或PAH恶化（WHO FC恶化和6MWD下降≥15%，这两种事件同时或不同时间发生）。临床恶化事件和死亡的记录持续至最后一例患者完成第24周访视（中位暴露持续时间为33.6周）。

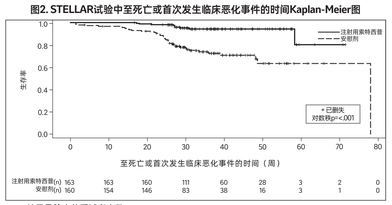
与接受安慰剂治疗的患者相比，接受注射用索特西普治疗的患者出现统计学显著的多组分改善、WHO FC改善和疾病进展延迟，包括死亡和住院风险降低（见表7、表8和图2）。

表7. STELLAR试验中次要有效性结果

终点	注射用索特西普（N=163）	安慰剂（N=160）	95%CI	P值
第24周时相对于基线实现多组分改善*（MCI）的患者比例，n（%）	63 (38.9)†	16 (10.1)	N/A	<.001‡
第24周时PVR相对于基线的变化（ASE）(dynes*sec/cm5)	-234.6 (27.5)§	N/A	(-288.4, -180.8)	<.001¶
第24周时NT-proBNP水平相对于基线的变化（ASE）(pg/mL)	-441.6 (67.3)#	N/A	(-573.5, -309.6)	<.001¶
第24周时FC分级相对于基线改善的患者比例，n（%）	48 (29.4)†	22 (13.8)	N/A	<.001‡
至死亡或首次发生恶化事件的时间Þ，n（%）	9 (5.5)	42 (26.3)	0.163 (0.076, 0.347)ß	<.001ß
第24周时相对于基线保持或达到低风险评分^的患者比例，n（%）	64 (39.5)	29 (18.2)	N/A	<.001‡
第24周时PAH-SYMPACT®^ð身体影响领域评分相对于基线的变化（ASE）	-0.26 (0.115)#	N/A	(-0.490, -0.040)	0.010¶
第24周时PAH-SYMPACT®^ð心肺症状领域评分相对于基线的变化（ASE）	-0.13 (0.062)#	N/A	(-0.256, -0.014)	0.028¶
第24周时PAH-SYMPACT®^ð认知/情绪影响领域评分相对于基线的变化（ASE）	-0.16 (0.123)#	N/A	(-0.399, 0.084)	0.156¶

ASE=渐近标准误。
注：在使用分层随机化因素时，分层随机化因素为基线WHO FC（II或III级）和背景PAH治疗（单药/双联或三联治疗）。
*如果第24周时相对于基线发生以下所有情况，则患者满足MCI：6MWD改善（增加≥30 m）、NT-proBNP改善（降低≥30%或维持/达到NT-proBNP＜300 pg/mL），以及WHO FC改善或维持WHO FC II级。
†第24周时非由于COVID-19缺失的结果被视为无应答者。从分母中剔除因COVID-19而错过评估的受试者。
‡与安慰

图2. STELLAR试验中至死亡或首次发生临床恶化事件的时间Kaplan-Meier图



n = 处于风险中的受试者人数

截止到最后一例受试者末次访视（2022年12月6日）时，注射用索特西普组中数据截止日期（2022年8月26日）前发生且最初被判定为非事件的1例事件被重新判定为恶化事件（PAH特定原因住院），并新增1例临床恶化事件（PAH恶化）。

ZENITH试验

ZENITH试验中，在WHO FC III或IV级且高死亡风险的成人PAH患者中评价了索特西普的有效性。ZENITH是一项全球、双盲、安慰剂对照、多中心、平行组临床试验，172例患者以1:1的比例随机接受索特西普（目标剂量0.7mg/kg）（n=86）或安慰剂（n=86）皮下给药，每3周一次。

索特西普组和安慰剂组在入口统计学和基线临床特征方面总体具有可比性。本试验的受试者为成人，中位年龄为57.5岁（范围：18-75岁）；86.6%的受试者为白人，87.8%为非西班牙裔或拉丁裔；76.7%为女性。最常见的PAH病因是特发性PAH（50.0%）、结缔组织病（CTD）相关PAH（27.9%）和遗传性PAH（10.5%）。从PAH诊断至筛选的平均时间为7.68年。与双联治疗（27.9%）相比，接受背景PAH三联治疗（72.1%）的受试者更多，59.3%的受试者接受前列环素输注治疗。WHO FC III级（74.4%）的受试者多于WHO FC IV级（25.6%）。REVEAL Lite 2风险评分＜9的受试者占2.3%，9至10分的受试者占67.4%，≥11分的受试者占30.2%。ZENITH试验排除了诊断为人类免疫缺陷病毒（HIV）相关PAH、门静脉高压症相关PAH、肺静脉闭塞病或肺毛细血管瘤病或具有明显肺静脉或肺毛细血管受累表现的患者。

主要有效性终点为至首次发生全因死亡、肺移植或PAH恶化相关住院治疗（≥24小时）事件的时间。与安慰剂组相比，索特西普治疗组首次发生全因死亡、肺移植或PAH恶化相关住院≥24小时事件的风险降低76%（HR：0.24；95%CI：0.13，0.43；p＜0.0001）（见表9）。截至数据截止日期（2024年7月26日），索特西普治疗组发生主要终点事件的受试者（15例[17.4%]）少于安慰剂组（47例[54.7%]）。

由于索特西普治疗组的事件发生率较低，故无法估计至首次主要复合终点事件的中位时间；安慰剂组至首次事件的中位时间为9.6个月（95%CI：6.2，14.8）。Kaplan-Meier曲线在约第5周开始分离，且分离程度在试验剩余时间进一步增加（见图3）。预先设定的不同亚组间索特西普的治疗效果一致（见图4）。

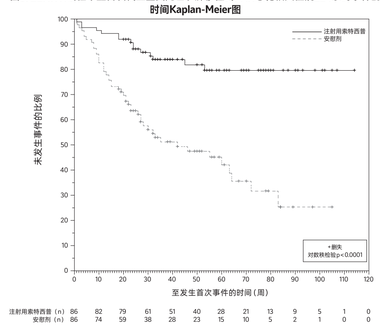
表9. ZENITH试验中主要终点组分

	索特西普 (N=86) n (%)	安慰剂 (N=86) n (%)	风险比 (95%CI) p值*
在ZENITH治疗期间或治疗后发生≥1例主要事件的受试者例数（%）*	15 (17.4)	47 (54.7)	0.24 (0.13, 0.43) <0.0001
主要终点的组分†			
全因死亡	7 (8.1)	13 (15.1)	
肺移植	1 (1.2)	6 (7.0)	
PAH恶化相关住院≥24小时	8 (9.3)	43 (50.0)	

* 主要复合终点分析包括截至数据截止日期首次发生经裁定的疾病-死亡事件。纳入了截至数据截止日期的所有死亡，无论裁定结果，也无论死亡发生在ZENITH治疗期间还是之后，但肺移植后或SOTERIA入组后发生的死亡除外。

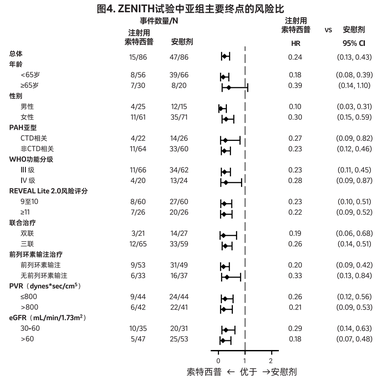
† 显示复合主要终点的每个组分作为独立结局。如果观察到符合主要终点定义的多例事件，则将受试者纳入多行中。

图3. ZENITH试验中至首次发生全因死亡、肺移植或PAH恶化相关住院≥24小时事件的时间Kaplan-Meier图



n=存在风险的受试者例数

图4. ZENITH试验中亚组主要终点的风险比



如果亚组类别中的受试者例数少于FAS的10%，则不展示亚组分析结果。筛选时REVEAL LITE 2.0评分<9的受试者并入评分"9至10分"组进行分析。

基于主要终点结果，在期中分析时因有利的有效性而结束试验。分层检验策略中第一个次要终点总生存期（OS）的主要分析包括直至数据截止日期的所有死亡，但肺移植后或入组长期随访临床试验后发生的死亡除外。观察到20例事件（索特西普治疗组7例事件，安慰剂组13例事件）。OS HR的点估计值支持索特西普治疗组优于安慰剂组（HR：0.42；95%CI：0.17，1.07；p=0.0313），但期中分析时未达到统计学显著性界值（p＜0.0021）。Kaplan-Meier曲线在第20周前开始分离，且在试验剩余时间保持分离（见表10和图5）。

OS敏感性分析结果（包括截至数据截止日期2024年7月26日的所有死亡，即使是肺移植或入组长期随访临床试验后发生的死亡）与主要分析结果一致。

根据分层检验策略，后续次要终点不符合进行统计检验的条件（见表10）。

表10. ZENITH试验次要终点

终点*,†	注射用索特西普 (N=86)	安慰剂 (N=86)
总生存期		
事件数量（%）	7 (8.1)	13 (15.1)
人-月	1020.6	769.1
事件发生率/100人-月	0.7	1.7
风险比（95%CI）‡	0.42 (0.17-1.07)§	
无移植生存期		
风险比(95%CI)‡	0.34 (0.15至0.78)	
REVEAL Lite 2风险评分		
第24周相对于基线变化的中位估计值（最小值，最大值）	-3.0 (-3, -2)	0.0 (0, 0)
与安慰剂相比组间差异的中位估计值（Hodges-Lehmann位移）(95%CI)¶, #, Þ	-3.1 (-4.3至-1.9)	
REVEAL Lite 2风险评分—n/m(%)#		
第24周达到低或中等评分(≤7)的患者— 例数/基线时REVEAL Lite 2风险评分＞7的总数(%)	34/69 (49.3%)	11/72 (15.3%)
比例的组间差异(95%CI)Þ	33.1% (18.4至47.0)	
NT-proBNP — pg/ml		
第24周相对于基线变化的中位估计值（最小值，最大值）	-1233.0 (-1233, -1233)	255.4 (211, 263)
与安慰剂相比组间差异的中位估计值（Hodges-Lehmann位移）(95%CI)¶, Þ	-2339.1 (-3378.7至-1299.4)	
平均PAP—mmHg		
第24周相对于基线变化的中位估计值（最小值，最大值）	-13.6 (-14, -13)	5.5 (5, 6)
与安慰剂相比组间差异的中位估计值（Hodges-Lehmann位移）(95%CI)¶, Þ	-21.2 (-27.8至-14.6)	
肺血管阻力—dyn•sec•cm⁻⁵		
第24周相对于基线变化的中位估计值（最小值，最大值）	-156.6 (-160, -152)	46.6 (36, 104)
与安慰剂相比组间差异的中位估计值（Hodges-Lehmann位移）(95%CI)¶, Þ	-339.6 (-511.1至-168.1)	
WHO-FC—n/m(%)		
改善患者—例数/总数(%)	48/86 (55.8%)	24/86 (27.9%)
比例的组间差异 (95%CI)	27.4% (12.9至41.0)	
6分钟步行距离—m		
第24周相对于基线变化的中位估计值（最小值，最大值）	45.4 (45.0, 46.0)	-5.4 (-9.5, -1.0)
与安慰剂相比组间差异的中位估计值（Hodges-Lehmann位移）(95%CI)¶, Þ	63.0 (23.2至102.7)	
心输出量—升/分钟		
第24周相对于基线变化的中位估计值（最小值，最大值）	-0.1 (-0.1, -0.1)	-0.4 (-0.4, -0.4)
与安慰剂相比组间差异的中位估计值（Hodges-Lehmann位移）(95%CI)¶, Þ	0.5 (-0.2至1.2)	
EQ-5D-5L™指数评分ß		
第24周相对于基线变化的中位估计值（最小值，最大值）	0.060 (-1.020, 0.512)	0.007 (-0.358, 0.740)

*除非另有说明，否则所有分析均在意向治疗人群中进行。

†按照表中的顺序对终点进行统计学检验，仅当前一个终点在单侧α=0.0021水平下达到统计学显著优效性时，才对每个终点进行检验。

‡采用Cox比例风险回归模型推导风险比（索特西普/安慰剂），以治疗组作为协变量，按随机因素REVEAL Lite 2风险评分（9-10 vs ≥11）和PAH亚型（CTD vs 非CTD）分层。分析基于期中分析数据截止日期前首次裁定证实的事件。纳入了截止日期前的死亡（无论其发生在ZENITH期间或之后），肺移植后或转入SOTERIA后发生的死亡除外。

§P值=0.0313，不符合期中分析时索特西普优效于安慰剂的统计学标准。

¶所有患者对之间的中位差异（每对包括每个治疗组的1例患者）。

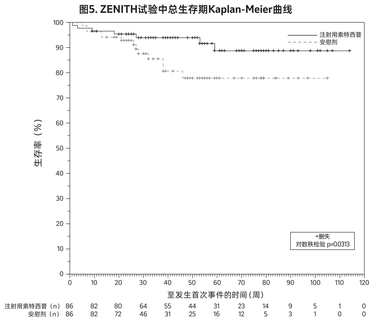
#REVEAL Lite 2风险评分越高表明1年死亡风险越高。分析中排除了基线时REVEAL Lite 2风险评分=7的患者。

Þ 对于第24周相关终点，分析中仅纳入在期中分析数据截止日期前随机超过24周的患者。

ßEQ-5D-5L™指数评分是健康相关生活质量的标准化指标，评分越高表明总体健康状况和幸福度越优。

CTD：结缔组织病；EQ-5D-5L：欧洲生活质量五维五级量表；max：最大值；min：最小值；N：治疗组中的患者例数；no.：类别中的患者例数；NT-proBNP：N末端B型利钠肽前体；PAP：肺动脉压；REVEAL：评价早期和长期肺动脉高压疾病管理的注册研究；WHO：世界卫生组织；WHO-FC：世界卫生组织功能分级。

图5. ZENITH试验中总生存期Kaplan-Meier曲线



n=存在风险的受试者例数

HYPERION试验

在HYPERION试验中，在疾病进展风险为中高风险的新诊断PAH（WHO FC II或III级，研究筛选前12个月内诊断）成人患者中评价了索特西普的有效性。HYPERION是一项全球、双盲、安慰剂对照临床试验，320例患者以1:1的比例随机接受索特西普（目标剂量0.7 mg/kg）（n=160）或安慰剂（n=160）皮下给药，每3周一次。基于ZENITH试验期中分析的阳性结果和对索特西普临床项目总体数据的审查，HYPERION提前终止。

索特西普组和安慰剂组在人口统计学和基线临床特征方面总体具有可比性。本试验的受试者为成人，中位年龄为60.0岁（范围：18-88岁）；86.3%的受试者为白人，76.6%为非西班牙裔或拉丁裔；72.5%为女性。最常见的PAH病因是特发性PAH（59.4%）和结缔组织病相关PAH（CTD）（30.3%）。自PAH诊断后的平均时间为0.7年（范围：0.1-1.2年）。所有受试者均接受背景标准治疗，接受背景PAH双联治疗（72.2%）的受试者多于三联治疗（27.8%），少数（16.6%）受试者接受前列环素输注治疗。WHO FC III级（78.8%）的受试者多于WHO FC II级（21.3%）。REVEAL Lite 2风险评分＜6的受试者占20.6%，6至7分的受试者占50.9%，≥8分的受试者占28.1%。COMPERA 2风险评分为低危的受试者占1.9%，中-低危的受试者占64.1%，中-高危的受试者占32.2%，高危的受试者占1.6%，另有0.3%的受试者评分缺失。HYPERION试验排除了诊断为人类免疫缺陷病毒（HIV）相关PAH、门静脉高压相关PAH、血吸虫病相关PAH、肺静脉闭塞病和肺毛细血管瘤病的受试者。

主要有效性终点为至临床恶化时间（TTCW），定义为至首次发生经证实的疾病事件或死亡事件的时间。该终点的事件包括全因死亡、计划外PAH恶化相关住院≥24小时、房间隔造口术、肺移植和6MWD相对基线恶化合并以下至少一种情况：WHO FC恶化、右心衰竭加重的体征/症状或加用新的背景PAH治疗或给药途径改为注射给药。

与安慰剂组相比，索特西普治疗组首次发生临床恶化事件的风险降低76%（HR：0.24；95%CI：0.14，0.41；p＜0.0001）（见表11）。索特西普组 (17例[10.6%]) 发生主要终点事件的受试者例数少于安慰剂组 (59例[36.9%])。

索特西普治疗组的事件发生率较低，无法估计中位TTCW；安慰剂组的中位TTCW为23.0个月（95% CI：17.3，NR）。Kaplan-Meier曲线在约第5周开始分离，且分离程度在试验剩余时间进一步增加（见图4）。预先规定的不同亚组间索特西普的治疗效果一致（见图5）。

表11. HYPERION试验中主要终点组分

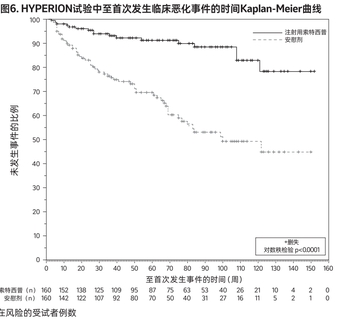
	注射用索特西普 (N=160) n (%)	安慰剂 (N=160) n (%)	风险比 (95%CI) P值
HYPERION治疗期间或治疗后发生≥1例主要事件的受试者例数（%）*	17 (10.6)	59 (36.9)	0.24 (0.14, 0.41) <0.0001
主要终点的组分†			
全因死亡	7 (4.4)	6 (3.8)	
计划外PAH相关住院≥24小时	3 (1.9)	14 (8.8)	
房间隔造口术	0	0	
肺移植	0	0	
PAH导致的运动能力恶化‡	8 (5.0)	46 (28.8)	

*主要复合终点分析包括首次发生裁定的临床恶化事件。纳入所有死亡，无论裁定结果如何，也无论死亡发生在HYPERION期间还是之后，但SOTERIA入组后发生的死亡除外。

†显示复合主要终点的每个组分作为独立结局。如果观察到符合主要终点定义的多例事件，则将受试者纳入多行中。

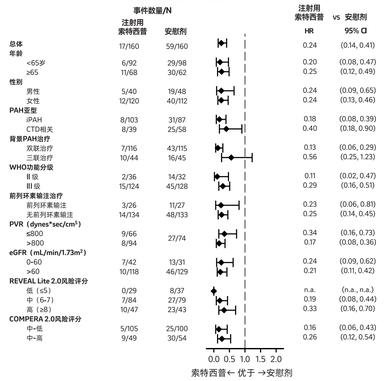
‡定义为连续2次检查（必须至少间隔4小时）的6MWD相对于筛选时的平均值减少，且至少出现以下情况之一：WHO FC恶化，右心衰竭加重的体征/症状；或增加/改变PAH背景治疗。

图6. HYPERION试验中至首次发生临床恶化事件的时间Kaplan-Meier曲线



n=存在风险的受试者例数

图7. HYPERION试验中亚组主要终点的风险比



如果亚组类别中的受试者例数少于FAS的10%，则不显示亚组分析。

多组分改善（MCI）通过在第24周相对于基线达到以下所有指标的受试者所占比例来衡量：6MWD改善（增加≥30 m）、NT-proBNP改善（NT-proBNP降低≥30%或维持/达到NT-proBNP水平＜300 ng/L）和WHO FC改善或WHO FC II维持。索特西普组符合所有3项MCI标准的受试者比例（29.4%）显著高于安慰剂组（14.6%）（p=0.0025）（见表12）。此外，与安慰剂组相比，索特西普组符合MCI各组分的受试者比例更高。第24周时，索特西普组（60.1%）维持或达到REVEAL Lite 2低风险评分（相对于基线）（≤5）的受试者比例显著高于安慰剂组（47.9%）（p=0.036）（见表12）。第24周时维持或达到简化法国风险评分低风险的受试者比例统计学不显著；因此，依据分层检验策略，后续次要终点不符合进行检验的条件（见表12）。

表12. HYPERION试验中次要终点

终点*,†	索特西普 (N=160)	安慰剂 (N=160)
多组分改善（MCI）‡		
第24周符合所有3项标准的患者-例数/总数(%)	42/143 (29.4)	21/144 (14.6)
组间百分比点差异 (95%CI)	14.45 (5.12至23.92)§	
REVEAL Lite 2评分¶		
第24周维持或达到低评分(≤5)的患者-例数/总数(%)	86/143 (60.1)	69/144 (47.9)
组间百分比点差异(95%CI)	12.34 (0.83至23.54)#	
简化法国风险评分Þ		
第24周维持或达到低风险评分的患者-例数/总数 (%)	26/143 (18.2)	19/144 (13.2)
组间百分比点差异 (95%CI)	4.98 (-3.48至13.64)§	
NT-proBNP—pg/ml，总数	143	144
第24周相对于基线变化的中位估计值(范围)	-199.3 (-211至-188)	-10.3 (-18至-7)
与安慰剂相比组间差异的中位估计值（Hodges-Lehmann位移）(95% CI)ß	-308.6 (-434.84至-182.37)	
WHO-FC—n/m(%)		
第24周WHO FC II改善或维持的患者—例数/总数 (%)	79/143 (55.2)	56/144 (38.9)
组间百分比点差异 (95%CI)	15.62 (4.70至26.29)	
6分钟步行距离—m，总数	143	144
第24周相对于基线变化的中位估计值(范围)	29.09 (28.0至32.5)	16.07 (14.3至19.6)
与安慰剂相比组间差异的中位估计值（Hodges-Lehmann位移）(95% CI)ß	21.4 (4.65, 38.24)	
总生存期，通过至事件发生时间分析进行评估		
风险比 (95%CI)ß	0.94 (0.31至2.81)	

*所有分析均在意向治疗人群中进行，并按基线WHO功能分级(II级与III级)和背景肺动脉高压治疗(双联与三联)的随机分组因素进行分层。

†按照表中列出的顺序对终点进行统计学检验，仅当前一个终点在单侧α水平0.025或双侧α水平0.05下达到统计学显著优效性时，才对每个终点进行检验，具体的α水平取决于用于分析的方法。

‡ 如果第24周时相对于基线的变化满足以下所有情况，则判定患者达到MCI：6MWD改善（增加≥30 m）；NT-proBNP改善（降低≥30%或维持/达到NT-proBNP＜300 pg/mL）；WHO FC改善或WHO FC II维持。

§基于Cochran-Mantel-Haenszel方法比较索特西普与安慰剂的P值（双侧）为0.003。

¶使用REVEAL Lite 2工具评估第24周相对于基线维持或达到低风险类别（评分≤5）的受试者。

#基于Cochran-Mantel-Haenszel方法比较索特西普与安慰剂的P值（双侧）为0.04。

Þ 使用法国风险评分计算器。

ßP值不符合索特西普优于安慰剂的统计学标准。

à 所有患者对之间的中位差异（每对包括每个治疗组的1例患者）。

á 风险比（索特西普/安慰剂）来自Cox比例风险模型。纳入了截至数据库锁定时发生的所有死亡，无论裁定结果如何，也无论死亡发生在患者参与HYPERION期间或之后，但入组SOTERIA后发生的死亡除外。

【药理毒理】

药理作用

索特西普是一种重组激活素受体IIA-Fc（ActRIIA-Fc）融合蛋白，是一种激活素信号传导抑制剂，可与激活素A和其他TGF-β超家族配体结合，抑制激活素信号传导，从而改善促增殖（ActRIIA/Smad2/3介导）和抗增殖（BMPRII/Smad1/5/8介导）信号之间的平衡，调节血管增殖。

PAH大鼠模型中，索特西普类似物可减少炎症，抑制病变血管中内皮和平滑肌细胞的增殖。这些细胞改变与血管壁变薄、右心室重构部分逆转和血流动力学改善相关。

毒理研究

遗传毒性

未开展索特西普的致突变性研究。

生殖毒性

生育力和早期胚胎发育毒性试验中，雌性大鼠于交配前2周至妊娠第7天每周一次皮下注射索特西普5、15和50 mg/kg。在≥15 mg/kg[以估算暴露量（AUC）计，≥9倍人最大推荐剂量（MRHD）]，可见妊娠率降低、着床前和着床后丢失增加、窝产活仔数减少。50 mg/kg（以估算AUC计，为MRHD的21倍）剂量下可见发情周期持续时间延长。雄性大鼠于交配前10周开始连续13周每周一次皮下注射索特西普0.3、3和30 mg/kg，13周恢复期后对部分动物进行检查。在≥0.3 mg/kg（以估算AUC计，为MRHD的0.5倍）剂量下可见输出小管、睾丸和附睾出现不可逆的病理学改变。在30 mg/kg（以估算AUC计，为MRHD的20倍）剂量下，可见生育力功能性终点可逆性下降。

胚胎-胎仔发育毒性研究中，妊娠动物于器官发生期皮下注射索特西普。大鼠于妊娠第6天和第13天给予索特西普5、15或50 mg/kg，兔于妊娠第7天和14天给予索特西普0.5、1.5或5 mg/kg。索特西普对这两种动物的影响包括活胎数量减少和胎仔体重下降、骨化延迟以及胚胎吸收和着床后丢失增加。在大鼠和兔中，在AUC分别约为MRHD的4倍和0.6倍时观察到这些反应。在暴露量为MRHD的15倍时，仅在大鼠中可见骨骼变异（多余肋骨数量增加以及胸椎或腰椎数量变化）。

在围产期发育毒性试验中，大鼠于妊娠第6天和第13天皮下注射索特西普1.5和5 mg/kg或在哺乳期第1、8和15天皮下注射索特西普1.5、5或10 mg/kg，在估算AUC达MRHD的2倍时，妊娠期给药母鼠的第一代（F1）幼仔未见不良反应。在估算AUC≥2倍MRHD时，哺乳期给药母鼠的F1幼仔中可见体重下降，以及体重下降相关的性成熟延迟。

致癌性

未开展索特西普的致癌性研究。

【贮藏】

药瓶在原包装中避光冷藏于2℃~8℃条件下。请勿冷冻。

【包装】

I型玻璃瓶、溴化丁基橡胶塞、铝盖。

45 mg/瓶：1瓶/盒；2瓶/盒

60 mg/瓶：1瓶/盒；2瓶/盒

【有效期】

45 mg/瓶：30个月

60 mg/瓶：36个月

【执行标准】

JS20250049

【药品批准文号】

45 mg/瓶：国药准字SJ20250032

60 mg/瓶：国药准字SJ20250033

【上市许可持有人】

名　　称：Merck Sharp & Dohme LLC

注册地址：126 E. Lincoln Avenue, P.O. Box 2000, Rahway, NJ 07065 United States of America

【生产企业】

企业名称：Patheon Italia S.p.A.

生产地址：Viale Gian Battista Stucchi 110, Monza 20900 ITALY

包装厂信息：

名　　称：Merck Sharp & Dohme LLC

包装地址：4633 Merck Road, Wilson, NC 27893, United States of America

【境内责任人】

名　　称：默沙东（中国）投资有限公司

注册地址：上海市徐汇区虹桥路183号A座42层

邮政编码：200030

电话和传真号码：021-22118888（电话）；021-22118899（传真）

网　　址：https://www.msdchina.com.cn

MSD