

Annex 30

to the Procedure for Conducting Expert Evaluation of Registration
Materials Pertinent to Medicinal Products Submitted for the State
Registration (Re-registration) and for Expert Evaluation of
Materials about Introduction of Changes to Registration Materials
during the Validity Period of Registration Certificate
(item 4 of section IV)

Clinical Trials Report № 11

1. Name of medicinal product (if available - number of registration certificate):	Winrevair
2. MA applicant	Merck Sharp & Dohme IDEA GmbH, Switzerland
3. Manufacturer	- Merck Sharp and Dohme B.V., Netherlands; - Patheon Italia S.p.A, Italy; - Eurofins Lancaster Laboratories, LLC, USA; - MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Carlow), Ireland; - Nuvisan GmbH, Germany; -Vetter Pharma-Fatiguing GmbH & Co. KG, Germany (Langenargen); -Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Germany (Ravensburg, Schuetzenstrasse 87); -Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Germany (Ravensburg, Mooswiesen 2); - Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Germany (Ravensburg, Helmut-Vetter-Strasse 10)
4. Trials	☒ Yes ☐ No If no, please justify
1) type of medical product, for which registration was done or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier). New active substance.
5. Full name of clinical trial, clinical trial code	A phase 2, open-label, pharmacodynamics study to evaluate the effect of sotatercept (ACE-011) on red blood cell mass and plasma volume in subjects with solid tumors. Clinical trial code: ST-001
6. Clinical trial phase	2
7. Clinical trial period	from 23-Nov-2010 to 29-Oct-2012
8. Countries of clinical trial sites	United States
9. Number of subjects	scheduled: The protocol planned for no fewer than 10 subjects with at least 4 males or females. actual: 4 subjects
10. Objective and secondary goals of clinical trial	<u>Primary:</u> - To measure red blood cell (RBC) mass change and plasma volume (PV) following one 35-mg dose of ACE-011 in cancer subjects with solid tumors. <u>Secondary:</u> - To measure PV change following one dose of ACE-011 in cancer subjects with solid tumors; - To evaluate the potential change in hematopoietic parameters;

	- To evaluate the safety and tolerability of ACE-011. <u>Exploratory:</u> - To evaluate treatment-related biomarkers; - To evaluate the change in precursors in the bone marrow and blood; - To measure gene expression levels in hematopoiesis; - To evaluate pharmacokinetics of ACE-011.
11. Design of clinical trial	This is a phase 2, open-label, pharmacodynamic study to measure the change in red blood cell mass and plasma volume following one 35 mg SC dose of ACE-011 in subjects with solid tumors.
12. Main inclusion criteria	Eligible subjects were men and women > 18 years of age with a histologically confirmed diagnosis of a solid tumor malignancy documented by cytology or biopsy, presence of metastatic disease, and a Hgb value $\geq 8,0$ and $< 11,0$ g/dL (≥ 80 to < 110 g/L). Twenty-eight days or more must have elapsed since previous treatment with erythropoiesis-stimulating agent (including concurrent treatment with IV iron) and since the last RBC blood transfusion and receipt of ≤ 2 units of blood in the 56 days prior to Day 1. Subjects must have also had an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance status of 0-1 and adequate renal and hepatic function. Upon enrollment, eligible subjects were to have a life expectancy of ≥ 6 months. Females of childbearing potential were to use highly effective methods of birth control for at least 28 days before starting the study, during study participation and for 112 days following the last dose of ACE-011. Additionally, these subjects must have had a medically supervised pregnancy test that returned a negative result within 3 days prior to the start of ACE-011 administration. Finally, subjects must have agreed to adhere to the study visit schedule, comply with protocol requirements, and understand and sign a written informed consent form.
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Each dose of ACE-011 was administered as a subcutaneous injection in the upper arm or thigh. Each subject was planned to be on the study for approximately 8 months (including the Screening Period, the Treatment Period, and the Follow-Up Period). The Treatment Period was planned to be up to approximately 4 months (up to 3 doses of ACE-011 to be administered every 42 days through Study Day 126) with a post-treatment Follow-Up Period of 3 months from the subjects' last dose of ACE-011 (through Study Day 210). Subjects who discontinued from the Treatment Period early still continued to the Follow-Up Period for 3 months (84 days) from their last dose of ACE-011.
14. Comparator medicinal product, dosage, method of administration, strength	Not Applicable.

15. Concomitant therapy	<u>General concomitant medication usage</u> During screening, and during the study, subjects may take only stable doses of medications for chronic conditions that are not specifically excluded by the protocol. The Medical Monitor should be consulted by the Investigator if there are any concerns about what constitutes a stable dose or what is a chronic condition. Concomitant medications will be recorded on the subject's CRF throughout the course of the study. <u>Concomitant medication for anemia</u> Concurrent therapy with a new prescription medication related to treatment of anemia during the course of the study must first be discussed with the Medical Monitor prior to administration, unless appropriate medical care necessitates that medication should begin before the Medical Monitor can be consulted. <u>Iron supplementation</u> Iron supplementation within 7 days of Day 1 (besides an oral general multivitamin with iron) will not be allowed. If a patient becomes iron deficient during study treatment (ferritin < 100 ng/mL [$< 224,7$ pmol/L] or transferrin < 20 %), treatment with iron supplementation is at the discretion of the investigator. <u>RBC transfusions</u> Concurrent treatment for chemotherapy-induced anemia with blood transfusions is recommended when hemoglobin value is < 8 g/dL or at the discretion of the Investigator if the hemoglobin value is above 8 g/dL and associated with anemia symptoms such as hemodynamic or pulmonary compromise requiring treatment. If a transfusion is given to a subject during the Screening Period, ACE-011 should be administered no sooner than 28 days from the date of the transfusion. On the day of ACE-011 administration (study Day 1, Day 43, and Day 85), the blood pressure and other vital signs will also be assessed to ensure that the subject is still eligible for participation in the study. <u>Prohibited Concomitant Medications and Procedures</u> Erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) cannot be administered during the time between the pre-dose RBC / PV test and the post-dose RBC / PV test. Twenty-one days after the second dose of ACE-011 during the Treatment Period, if there is no hemoglobin response (< 1 g/dL rise in Hgb) and the use of ESAs is indicated, the subject should be considered a treatment failure and discontinued from the study. If treatment with ESAs is required in the opinion of the Investigator, the ESA label instructions are to be followed. Intravenous (IV) iron replacement therapy for iron deficiency anemia is not allowed during the study. No concurrent treatments with any other investigational agent are allowed. <u>Required Concomitant Medications and Procedures</u> Not applicable.
-------------------------	--

16. Efficacy evaluation criteria	The primary efficacy endpoint was the change in RBC mass after one 35-mg dose treatment with ACE-011. The secondary efficacy endpoints included: - Plasma volume; - Absolute reticulocyte increase; - Change in erythropoietin levels with any increase in hemoglobin subtypes determined by electrophoresis; - Changes in hemoglobin subtypes determined by hemoglobin electrophoresis. The exploratory endpoints included: - Change in bone mineral density (BMD); - Changes in serum bone specific alkaline phosphatase (BSAP) and urinary N-telopeptide (uNTX) and other soluble or cellular biomarkers that may be altered in response to ACE-011; - Measurement of erythroid pre-cursors in bone marrow and blood using flow cytometry; - Measurement of gene expression profiles in mononuclear cells isolated from bone marrow; - Concentrations of ACE-011 in serum.
17. Safety evaluation criteria	The primary safety endpoint was the incidence of treatment-emergent adverse events (TEAEs) and serious adverse events (SAEs), vital sign and laboratory abnormalities, and abnormal electrocardiogram (ECG) measurements. All toxicities were summarized by relative and absolute frequency, severity grade (according to National Cancer Institute (NCI) Common Terminology for Adverse Events (CTCAE) version 4.0), and relationship to treatment. Formation of anti-drug antibodies was also monitored.
18. Statistical methods	All efficacy and safety analyses were based on the Treated Population, which is defined as all subjects who took at least 1 dose of study medication. Assuming standard deviation of 5,5 mL/kg for the inpatient difference in erythrocyte mass, a sample size of 10 has at least 90 % power to detect a difference of 5,9 mL/kg pre- and post-ACE-011 therapy at one sided 5 % significance level based on a paired t-test. <u>Efficacy:</u> According to the protocol, descriptive statistics were to be performed for RBC mass and plasma volume pre- and post-ACE-011 therapy. However, there were not enough subjects enrolled and treated in the study to perform any statistical analyses. <u>Safety:</u> ACE-011 exposure was summarized. Adverse events, vital sign measurements, clinical laboratory information, ECG interpretations, and concomitant medications was tabulated and summarized by tumor type. All toxicities were summarized by relative and absolute frequency, severity grade (according to the

	currently active minor version of NCI CTCAE version 4.0), and relationship to treatment. Serious adverse events (SAEs) were listed separately. Safety information obtained during the Follow-up period during each segment was incorporated into these analyses. An internal Data Monitoring Committee (DMC) reviewed summaries of the hematopoietic endpoints, including RBC and PV, 29 days post-dose of the last subject being enrolled.																																																																																														
19. Demographic characteristics of the study population (sex, age, race, etc.)	Five subjects were enrolled in the study. One subject died during the screening period and is not included in the Treated Population. The remaining 4 subjects, of which 2 were female and 2 were male, were treated in the study. Three of the 4 subjects were Black/African American and 1 subject was White. The mean age of subjects was 61.8 years. All treated subjects were evaluated for safety, but efficacy was not evaluated due to the small number of subjects. Demographic and Baseline characteristics <table> <tr> <th>Baseline Characteristics</th><th>All Subjects (N=4)</th></tr> <tr> <td>Age (years)</td><td></td></tr> <tr> <td>n</td><td>4</td></tr> <tr> <td>Mean</td><td>61.8</td></tr> <tr> <td>SD</td><td>8.73</td></tr> <tr> <td>Median</td><td>59.0</td></tr> <tr> <td>Min, Max</td><td>55.0, 74.0</td></tr> <tr> <td>Age distribution</td><td>n (%)</td></tr> <tr> <td>>65</td><td>1 (25.0)</td></tr> <tr> <td><=65</td><td>3 (75.0)</td></tr> <tr> <td>Sex</td><td>n (%)</td></tr> <tr> <td>F</td><td>2 (50.0)</td></tr> <tr> <td>M</td><td>2 (50.0)</td></tr> <tr> <td>Race</td><td>n (%)</td></tr> <tr> <td>BLACK OR AFRICAN AMERICAN</td><td>3 (75.0)</td></tr> <tr> <td>WHITE</td><td>1 (25.0)</td></tr> <tr> <td>Weight (kg)</td><td></td></tr> <tr> <td>n</td><td>4</td></tr> <tr> <td>Mean</td><td>71.3</td></tr> <tr> <td>SD</td><td>22.37</td></tr> <tr> <td>Median</td><td>75.1</td></tr> <tr> <td>Min, Max</td><td>44.0, 91.0</td></tr> <tr> <td>Height (cm)</td><td></td></tr> <tr> <td>n</td><td>4</td></tr> <tr> <td>Mean</td><td>165.8</td></tr> <tr> <td>SD</td><td>15.47</td></tr> <tr> <td>Median</td><td>163.2</td></tr> <tr> <td>Min, Max</td><td>149.9, 187.0</td></tr> <tr> <td>Diastolic BP (mmHg)</td><td></td></tr> <tr> <td>n</td><td>4</td></tr> <tr> <td>Mean</td><td>77.5</td></tr> <tr> <td>SD</td><td>15.33</td></tr> <tr> <td>Median</td><td>82.5</td></tr> <tr> <td>Min, Max</td><td>56.0, 89.0</td></tr> </table> <table> <tr> <th>Baseline Characteristics</th><th>All Subjects (N=4)</th></tr> <tr> <td>Systolic BP (mmHg)</td><td></td></tr> <tr> <td>n</td><td>4</td></tr> <tr> <td>Mean</td><td>132.3</td></tr> <tr> <td>SD</td><td>16.28</td></tr> <tr> <td>Median</td><td>138.0</td></tr> <tr> <td>Min, Max</td><td>109.0, 144.0</td></tr> <tr> <td>Temperature (°C)</td><td></td></tr> <tr> <td>n</td><td>4</td></tr> <tr> <td>Mean</td><td>36.3</td></tr> <tr> <td>SD</td><td>0.31</td></tr> <tr> <td>Median</td><td>36.1</td></tr> <tr> <td>Min, Max</td><td>36.1, 36.7</td></tr> </table>	Baseline Characteristics	All Subjects (N=4)	Age (years)		n	4	Mean	61.8	SD	8.73	Median	59.0	Min, Max	55.0, 74.0	Age distribution	n (%)	>65	1 (25.0)	<=65	3 (75.0)	Sex	n (%)	F	2 (50.0)	M	2 (50.0)	Race	n (%)	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	3 (75.0)	WHITE	1 (25.0)	Weight (kg)		n	4	Mean	71.3	SD	22.37	Median	75.1	Min, Max	44.0, 91.0	Height (cm)		n	4	Mean	165.8	SD	15.47	Median	163.2	Min, Max	149.9, 187.0	Diastolic BP (mmHg)		n	4	Mean	77.5	SD	15.33	Median	82.5	Min, Max	56.0, 89.0	Baseline Characteristics	All Subjects (N=4)	Systolic BP (mmHg)		n	4	Mean	132.3	SD	16.28	Median	138.0	Min, Max	109.0, 144.0	Temperature (°C)		n	4	Mean	36.3	SD	0.31	Median	36.1	Min, Max	36.1, 36.7
Baseline Characteristics	All Subjects (N=4)																																																																																														
Age (years)																																																																																															
n	4																																																																																														
Mean	61.8																																																																																														
SD	8.73																																																																																														
Median	59.0																																																																																														
Min, Max	55.0, 74.0																																																																																														
Age distribution	n (%)																																																																																														
>65	1 (25.0)																																																																																														
<=65	3 (75.0)																																																																																														
Sex	n (%)																																																																																														
F	2 (50.0)																																																																																														
M	2 (50.0)																																																																																														
Race	n (%)																																																																																														
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	3 (75.0)																																																																																														
WHITE	1 (25.0)																																																																																														
Weight (kg)																																																																																															
n	4																																																																																														
Mean	71.3																																																																																														
SD	22.37																																																																																														
Median	75.1																																																																																														
Min, Max	44.0, 91.0																																																																																														
Height (cm)																																																																																															
n	4																																																																																														
Mean	165.8																																																																																														
SD	15.47																																																																																														
Median	163.2																																																																																														
Min, Max	149.9, 187.0																																																																																														
Diastolic BP (mmHg)																																																																																															
n	4																																																																																														
Mean	77.5																																																																																														
SD	15.33																																																																																														
Median	82.5																																																																																														
Min, Max	56.0, 89.0																																																																																														
Baseline Characteristics	All Subjects (N=4)																																																																																														
Systolic BP (mmHg)																																																																																															
n	4																																																																																														
Mean	132.3																																																																																														
SD	16.28																																																																																														
Median	138.0																																																																																														
Min, Max	109.0, 144.0																																																																																														
Temperature (°C)																																																																																															
n	4																																																																																														
Mean	36.3																																																																																														
SD	0.31																																																																																														
Median	36.1																																																																																														
Min, Max	36.1, 36.7																																																																																														
20. Efficacy results	Only 2 of the 4 subjects treated with ACE-011 were assessed for RBC mass. Due to the small number of subjects and low number of doses that were administered, efficacy analyses were not																																																																																														

	performed. The effect of ACE-011 on RBC mass remains inconclusive. By-subject listings are available for hemoglobin measurements, RBC plasma volume, bone marrow density, and bone biomarkers.																																																																														
21. Safety results	All treated subjects (100 %) had at least 1 TEAE. The only TEAEs reported by more than 1 subject were vomiting (n = 3; 75%) and peripheral edema (n = 2; 50%). The system organ classes (SOCs) demonstrating the highest proportion of TEAEs were gastrointestinal disorders and infections and infestations (n = 3; 75%). TEAEs are listed by preferred term in Table 1. Most TEAEs were Grade 1 or 2 in severity, and no events were suspected of being related to ACE-011. No subjects discontinued due to AEs. Table 1: Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term and Frequency <table> <tr> <th>Preferred Term</th><th>All Subjects N=4</th></tr> <tr> <td>Subjects with More Than 1 TEAE</td><td>4 (100.0)</td></tr> <tr> <td>Vomiting</td><td>3 (75.0)</td></tr> <tr> <td>Oedema peripheral</td><td>2 (50.0)</td></tr> <tr> <td>Abdominal distension</td><td>1 (25.0)</td></tr> <tr> <td>Abdominal pain</td><td>1 (25.0)</td></tr> <tr> <td>Anaemia</td><td>1 (25.0)</td></tr> <tr> <td>Anxiety</td><td>1 (25.0)</td></tr> <tr> <td>Ascites</td><td>1 (25.0)</td></tr> <tr> <td>Cardiogenic shock</td><td>1 (25.0)</td></tr> <tr> <td>Cardio-respiratory arrest</td><td>1 (25.0)</td></tr> <tr> <td>Constipation</td><td>1 (25.0)</td></tr> <tr> <td>Dehydration</td><td>1 (25.0)</td></tr> <tr> <td>Device dislocation</td><td>1 (25.0)</td></tr> <tr> <td>Device-related infection</td><td>1 (25.0)</td></tr> <tr> <td>Dyspnoea exertional</td><td>1 (25.0)</td></tr> <tr> <td>Erythema</td><td>1 (25.0)</td></tr> <tr> <td>Escherichia infection</td><td>1 (25.0)</td></tr> <tr> <td>Gastrooesophageal reflux disease</td><td>1 (25.0)</td></tr> <tr> <td>Headache</td><td>1 (25.0)</td></tr> <tr> <td>Hyperglycaemia</td><td>1 (25.0)</td></tr> <tr> <td>Hypertension</td><td>1 (25.0)</td></tr> <tr> <td>Hypocalcaemia</td><td>1 (25.0)</td></tr> <tr> <td>Hypokalaemia</td><td>1 (25.0)</td></tr> <tr> <td>Hypomagnesaemia</td><td>1 (25.0)</td></tr> <tr> <td>Hyponatraemia</td><td>1 (25.0)</td></tr> <tr> <td>Hypotension</td><td>1 (25.0)</td></tr> <tr> <td>Infected skin ulcer</td><td>1 (25.0)</td></tr> <tr> <td>Insomnia</td><td>1 (25.0)</td></tr> <tr> <td>Musculoskeletal pain</td><td>1 (25.0)</td></tr> <tr> <td>Myocardial infarction</td><td>1 (25.0)</td></tr> <tr> <td>Nasopharyngitis</td><td>1 (25.0)</td></tr> <tr> <td>Nausea</td><td>1 (25.0)</td></tr> <tr> <td>Oral candidiasis</td><td>1 (25.0)</td></tr> <tr> <td>Pneumoperitoneum</td><td>1 (25.0)</td></tr> <tr> <td>Procedural pain</td><td>1 (25.0)</td></tr> <tr> <td>Skin ulcer</td><td>1 (25.0)</td></tr> <tr> <td>Thrombocytopenia</td><td>1 (25.0)</td></tr> <tr> <td>Wound infection staphylococcal</td><td>1 (25.0)</td></tr> </table>	Preferred Term	All Subjects N=4	Subjects with More Than 1 TEAE	4 (100.0)	Vomiting	3 (75.0)	Oedema peripheral	2 (50.0)	Abdominal distension	1 (25.0)	Abdominal pain	1 (25.0)	Anaemia	1 (25.0)	Anxiety	1 (25.0)	Ascites	1 (25.0)	Cardiogenic shock	1 (25.0)	Cardio-respiratory arrest	1 (25.0)	Constipation	1 (25.0)	Dehydration	1 (25.0)	Device dislocation	1 (25.0)	Device-related infection	1 (25.0)	Dyspnoea exertional	1 (25.0)	Erythema	1 (25.0)	Escherichia infection	1 (25.0)	Gastrooesophageal reflux disease	1 (25.0)	Headache	1 (25.0)	Hyperglycaemia	1 (25.0)	Hypertension	1 (25.0)	Hypocalcaemia	1 (25.0)	Hypokalaemia	1 (25.0)	Hypomagnesaemia	1 (25.0)	Hyponatraemia	1 (25.0)	Hypotension	1 (25.0)	Infected skin ulcer	1 (25.0)	Insomnia	1 (25.0)	Musculoskeletal pain	1 (25.0)	Myocardial infarction	1 (25.0)	Nasopharyngitis	1 (25.0)	Nausea	1 (25.0)	Oral candidiasis	1 (25.0)	Pneumoperitoneum	1 (25.0)	Procedural pain	1 (25.0)	Skin ulcer	1 (25.0)	Thrombocytopenia	1 (25.0)	Wound infection staphylococcal	1 (25.0)
Preferred Term	All Subjects N=4																																																																														
Subjects with More Than 1 TEAE	4 (100.0)																																																																														
Vomiting	3 (75.0)																																																																														
Oedema peripheral	2 (50.0)																																																																														
Abdominal distension	1 (25.0)																																																																														
Abdominal pain	1 (25.0)																																																																														
Anaemia	1 (25.0)																																																																														
Anxiety	1 (25.0)																																																																														
Ascites	1 (25.0)																																																																														
Cardiogenic shock	1 (25.0)																																																																														
Cardio-respiratory arrest	1 (25.0)																																																																														
Constipation	1 (25.0)																																																																														
Dehydration	1 (25.0)																																																																														
Device dislocation	1 (25.0)																																																																														
Device-related infection	1 (25.0)																																																																														
Dyspnoea exertional	1 (25.0)																																																																														
Erythema	1 (25.0)																																																																														
Escherichia infection	1 (25.0)																																																																														
Gastrooesophageal reflux disease	1 (25.0)																																																																														
Headache	1 (25.0)																																																																														
Hyperglycaemia	1 (25.0)																																																																														
Hypertension	1 (25.0)																																																																														
Hypocalcaemia	1 (25.0)																																																																														
Hypokalaemia	1 (25.0)																																																																														
Hypomagnesaemia	1 (25.0)																																																																														
Hyponatraemia	1 (25.0)																																																																														
Hypotension	1 (25.0)																																																																														
Infected skin ulcer	1 (25.0)																																																																														
Insomnia	1 (25.0)																																																																														
Musculoskeletal pain	1 (25.0)																																																																														
Myocardial infarction	1 (25.0)																																																																														
Nasopharyngitis	1 (25.0)																																																																														
Nausea	1 (25.0)																																																																														
Oral candidiasis	1 (25.0)																																																																														
Pneumoperitoneum	1 (25.0)																																																																														
Procedural pain	1 (25.0)																																																																														
Skin ulcer	1 (25.0)																																																																														
Thrombocytopenia	1 (25.0)																																																																														
Wound infection staphylococcal	1 (25.0)																																																																														

TEAE = treatment-emergent adverse event

Three (75 %) subjects experienced AEs that were Grade 3 or higher during the study. None of the Grade 3 or higher AEs was attributed to administration of ACE-011. Three (75 %) subjects had at least 1 SAE during the study (Table 2). The SOC with the highest proportion of subjects demonstrating SAEs was gastrointestinal disorders (n = 2; 50%).

Table 2: Summary of All Serious Adverse Events in Treated Subjects

Preferred Term	All Subjects N=4
Subjects with at least 1 SAE	3 (75.0)
Abdominal pain	1 (25.0)
Cardiogenic shock	1 (25.0)
Cardio-respiratory arrest	1 (25.0)
Dehydration	1 (25.0)
Device dislocation	1 (25.0)
Hyponatraemia	1 (25.0)
Infected skin ulcer	1 (25.0)
Pneumoperitoneum	1 (25.0)
Procedural pain	1 (25.0)

SAE = serious adverse event

Immunogenicity data were available for one subject who received 3 doses of ACE-011. While on active treatment, the subject tested negative for anti-ACE-011 antibodies on Study Days 1, 43 and 85. On Study Day 232, the antibody tests returned a positive result. Two subjects died during the study (Table 3). One subject died while on the study and another subject discontinued the study due to disease progression and died 6 days later. In addition, a third subject was diagnosed with lung cancer died from respiratory failure before completing the screening period.

Table 3: By-subject Listing of Grade 5 Adverse Events While on Active Treatment

Grade 5 Event ^a	Relationship to ACE-011	AE start Study Day	Study Day of Death
Metastatic Gastric Cancer ^b	Not suspected	Study Day 31	Study Day 31
Cardiogenic Shock	Not suspected	Study Day 120	Study Day 123
Cardio-respiratory Arrest	Not suspected	Study Day 123	Study Day 123

AE = adverse event

^a Preferred term

^b Worsening abdominal pain started on Study Day 17 (Grade 3) and was listed as a Grade 5 event on Study Day 31. However, this SAE was not fatal. Two attempts were made to query the site requesting the addition of metastatic gastric cancer to the AE case report form (CRF), but the site refused. Metastatic gastric cancer is documented in the CRF on the death report page. Upon internal reconciliation, the event of worsening abdominal pain was

	considered ongoing at death but not fatal. The mismatch was resolved; supporting documentation is provided. The first subject was previously diagnosed with metastatic gastric cancer. The subject had a medical history of anemia, nocturia, anorexia, emphysema, hiatal hernia, nausea, shortness of breath, fatigue, hypertension, anxiety, diarrhea and stomach pain. The subject was not taking any concomitant medications for cancer treatment at this time. Starting on Study Day 7 and Study Day 14, the subject experienced vomiting and gastroesophageal reflux disease (GERD), respectively. On Study Day 17, the subject experienced the SAE of Grade 3 worsening abdominal pain. A CT scan was performed and ruled out an obstruction; however, evidence of an infiltrating tumor mass was revealed, along with progression of pulmonary metastasis and esophagitis. An esophagogastroduodenoscopy confirmed tumor recurrence. The subject discontinued study drug on Study Day 25. This subject died on Study Day 31; the cause of death was listed as gastric cancer. The events of vomiting, GERD, and abdominal pain were considered ongoing until time of death, and were not suspected of being related to ACE-011. The second subject was previously diagnosed with Stage IV esophageal cancer with metastases to the liver and bone. The subject also had a medical history of diabetes, hypertension, hyperlipidemia, weight loss, dysphagia, bone metastases, GERD, pain associated with cancer, hypomagnesemia, diarrhea, gastrostomy tube, and allergies to adhesive tape and Tegaderm. The subject received irinotecan and cisplatin for cancer treatment from Study Day -71 through Study Day 98. During the study, the subject experienced several Grade 3 SAEs, including abdominal pain due to dislodged esophageal stent, anemia, dehydration, abdominal pain following endoscopic procedure (occurred on two occasions), ascites, pneumoperitoneum, hyponatraemia, and soreness of gastrostomy tube site. Treatments were administered for each SAE (except pneumoperitoneum) and none of the SAEs were suspected of being related to ACE-011. The subject completed treatment per protocol and received his last dose of ACE-011 on Study Day 98. Of note, the subject had a very poor prognosis of esophageal cancer with metastases and, 4 days prior to death, the subject started cancer therapy regimen number 4 with carboplatin 490 mg and paclitaxel 420 mg. The subject was admitted to the hospital with complaints of near syncope, generalized weakness, acute onset of slurred speech, drooping of the angle of the mouth and confusion on Study Day 120. The subject denied chest pain, shortness of breath and dizziness, among other symptoms. Physical examination revealed weakness, a soft and mildly distended abdomen with some pitting edema,
--	--

	bilateral lower extremity edema with serous fluid oozing and mild blood around the gastrostomy tube. During admission, he was monitored for an acute ST segment elevated myocardial infarction, hypotension, hyponatremia, and hypomagnesaemia. Other diagnoses included acute kidney injury on chronic disease with metabolic acidosis, and transient ischemic attack-like syndrome. Clinical laboratory tests on Study Day 120 revealed abnormally high troponin I (1,510 ng/mL [normal: 0,000-0,045]), B-type natriuretic peptide (BNP) (423 pg/mL [normal: 0-99]), and creatine kinase (CK) (414 IU/L [normal: 39-308]). On Study Day 121, the condition of the subject worsened and CK measurements rose to 977 IU/L; troponin I remained elevated. BNP measurements increased to 508 pg/mL on Study Day 122. The subject experienced Grade 4 hypotension from Study Day 121 to Study Day 122. The subject died on Study Day 123 due to Grade 5 cardiogenic shock and cardiorespiratory arrest. The SAEs were not suspected of being related to study treatment ACE-011. Vital signs for most subjects were within normal limits on Screening, Treatment, unscheduled and Follow-Up Visits. One subject reported Grade 3 hypertension on Study Day 85. Throughout the study, most ECG measurements were assessed as abnormal, not clinically significant. The same subject with Grade 3 hypertension also had an abnormal, clinically significant ECG finding on Study Day 43. The subsequent reading on Study Day 85 was abnormal, not clinically significant, and no AE was associated with the ECG measurement.
22. Conclusion	The number of subjects in this study was too few to evaluate the efficacy of ACE-011 on RBC mass and plasma volume. Most TEAEs were Grade 1 or 2 in severity, and the SOC's demonstrating the highest proportion of TEAEs were gastrointestinal disorders and infections and infestations. Half of the treated subjects died; however, deaths and all TEAEs were considered to be due to underlying disease and unrelated to ACE-011 treatment. This study closed early due to slow subject enrollment and unavailability of the chromium-51 injection from the original vendor.
Applicant (owner of registration certificate)	 (Signature) <u>Audrey A Egan</u> (Full name)

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ про клінічне випробування № 11

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Вінревейр
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія
3. Виробник	- Патеон Італія С.п.А., Італія; - Еурофінс Ланкастер Лабораторіз, ЛЛС, США; - МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Карлоу), Ірландія; - Нувісан ГмбХ, Німеччина; - Мерк Шарп і Доум Б.В., Нідерланди; - Веттер Фарма-Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина (Лангенарген); - Веттер Фарма-Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина (Равенсбург, Шутценштрассе 87); - Веттер Фарма-Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина (Равенсбург, Моосвайсен 2); - Веттер Фарма-Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина (Равенсбург, Хельмут-Веттер-Штрассе 10)
4. Проведені дослідження:	■ Так □ Ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє). Нова діюча речовина.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите фармакодинамічне дослідження 2 фази для оцінки впливу сотатерцепту (АСЕ-011) на масу еритроцитів та об'єм плазми у суб'єктів із солідними пухлинами. Кодований номер клінічного випробування: ST-001
6. Фаза клінічного випробування	2
7. Період проведення клінічного випробування	з 23 листопада 2010 року по 29 жовтня 2012 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	запланована: У протоколі заплановано не менше 10 суб'єктів, принаймні 4 чоловіки або жінки. фактична: 4 досліджуваних

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Первинні:</u> - Виміряти зміну маси еритроцитів та об'єму плазми (ОП) після прийому однієї 35-міліграмової дози ACE-011 у суб'єктів із солідними пухлинами. <u>Вторинні:</u> - Виміряти зміну ОП після прийому однієї дози ACE-011 у суб'єктів із солідними пухлинами; - Оцінити потенційну зміну параметрів кровотворення; - Оцінити безпеку та переносимість препарату ACE-011. <u>Дослідницькі:</u> - Оцінити біомаркери, пов'язані з лікуванням; - Оцінити зміну рівня клітин-попередників у кістковому мозку та крові; - Вимірювання рівнів експресії генів у кровотворенні; - Оцінити фармакокінетику ACE-011.
11. Дизайн клінічного випробування	Це відкрите фармакодинамічне дослідження 2 фази для вимірювання зміни маси еритроцитів та об'єму плазми після прийому 35 мг препарату ACE-011, введеного підшкірно, у суб'єктів із солідними пухлинами.
12. Основні критерії включення	До участі в дослідженні допускалися чоловіки та жінки віком від 18 років з гістологічно підтвердженим діагнозом злоякісної солідної пухлини, задокументованим цитологічним або біопсійним дослідженням, наявністю метастатичного захворювання та значенням Hgb $\geq 8,0$ та $< 11,0$ г/дл (від ≥ 80 до < 110 г/л). З моменту попереднього лікування препаратами, що стимулюють еритропоез (включаючи одночасне лікування залізом шляхом внутрішньовенно введення), а також з моменту останнього переливання еритроцитарної маси та отримання ≤ 2 одиниць крові протягом 56 днів, що передували Дню 1, повинно минути 28 днів або більше. Суб'єкти також повинні мати статус ефективності за шкалою Східної кооперативної онкологічної групи (ECOG) 0-1 та адекватну функцію нирок і печінки. На момент включення в дослідження очікувана тривалість життя суб'єктів повинна була становити ≥ 6 місяців. Жінки з репродуктивним потенціалом повинні були використовувати високоефективні методи контрацепції щонайменше 28 днів до початку дослідження, під час участі в дослідженні та протягом 112 днів після прийому останньої дози препарату ACE-011. Крім того, ці учасники повинні були пройти тест на вагітність під медичним наглядом, який показав негативний результат протягом 3 днів до початку прийому ACE-011. Нарешті, учасники повинні були погодитися дотримуватися графіка відвідувань дослідження, виконувати вимоги протоколу, а також зрозуміти і підписати письмову інформовану згоду.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Кожну дозу ACE-011 вводили у вигляді підшкірної ін'єкції в надпліччя або стегно. Планувалося, що кожен суб'єкт перебуватиме в дослідженні приблизно 8 місяців (включаючи період скринінгу, період лікування та період спостереження). Планувалося, що період лікування триватиме приблизно 4 місяці (до 3 доз ACE-011 кожні 42 дні до 126-го дня дослідження) з періодом спостереження після лікування протягом 3 місяців з моменту прийому останньої дози ACE-011 (до 210-го дня дослідження). Учасники, які достроково припинили лікування,

	продовжували період спостереження протягом 3 місяців (84 дні) з моменту прийому останньої дози препарату ACE-011.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно
15. Супутня терапія	<u>Загальне застосування супутніх препаратів</u> Під час скринінгу та під час дослідження суб'єкти можуть приймати лише стабільні дози лікарських засобів для лікування хронічних захворювань, які не виключені протоколом. Дослідник повинен проконсультуватися з медичним працівником, якщо у нього виникають будь-які сумніви щодо того, що є стабільною дозою або що є хронічним захворюванням. Супутні лікарські засоби будуть записуватися в індивідуальну реєстраційну форму (CRF) суб'єкта протягом усього дослідження. <u>Супутнє лікування анемії</u> Супутню терапію новим рецептурним лікарським засобом, пов'язаним з лікуванням анемії під час дослідження, необхідно попередньо обговорити з медичним консультантом до початку прийому, за винятком випадків, коли відповідна медична допомога вимагає, щоб прийом лікарського засобу розпочався до того, як можна буде проконсультуватися з медичним консультантом. <u>Добавки заліза</u> Прийом препаратів заліза протягом 7 днів з 1-го дня (окрім перорального полівітамінного препарату загального призначення з залізом) не дозволяється. Якщо під час лікування у пацієнта виникає дефіцит заліза (феритин <100 нг/мл [< 224,7 пмоль/л] або трансферин < 20 %), лікування препаратами заліза призначається на розсуд дослідника. <u>Переливання еритроцитарної маси</u> Одночасне лікування анемії, спричиненої хіміотерапією, з переливанням крові рекомендується, якщо рівень гемоглобіну < 8 г/дл, або на розсуд дослідника, якщо рівень гемоглобіну перевищує 8 г/дл і супроводжується такими симптомами анемії, як гемодинамічні або легеневі ускладнення, що потребують лікування. Якщо протягом періоду скринінгу учаснику робили переливання крові, ACE-011 слід призначати не раніше, ніж через 28 днів з моменту переливання крові. У день прийому ACE-011 (1-й, 43-й та 85-й день дослідження) також вимірюється артеріальний тиск та інші життєво важливі показники, щоб переконатися, що учасник все ще може допускатися до участі у дослідженні. <u>Заборонені супутні препарати та процедури</u> Еритропоез-стимулюючі препарати (ЕСП) не можна застосовувати в період між проведенням вимірювання еритроцитів/об'єму плазми до дози та вимірювання еритроцитів/об'єму плазми після дози. Через двадцять один день після другої дози ACE-011 протягом періоду лікування, якщо відсутня відповідь з боку гемоглобіну (підвищення Hgb < 1 г/дл) і показано застосування ЕСП, суб'єкт повинен вважатися таким, що не має відповіді на лікування, і повинен бути виключений з дослідження. Якщо, на думку дослідника, лікування препаратами заліза необхідне, слід дотримуватися інструкцій на етикетці препарату.

	Внутрішньовенна (в/в) залізозамісна терапія при залізодефіцитній анемії не дозволяється під час дослідження. Не допускається одночасне лікування будь-яким іншим досліджуваним препаратом. <u>Необхідні супутні лікарські засоби та процедури</u> Не застосовно.
16. Критерії оцінки ефективності	Первинною кінцевою точкою ефективності була зміна маси еритроцитів після прийому однієї дози 35 мг препарату ACE-011. До вторинних кінцевих точок ефективності відносилися: - Об'єм плазми; - Абсолютне збільшення ретикулоцитів; - Зміна рівня еритропоєтину при будь-якому збільшенні підтипів гемоглобіну, що визначається за допомогою електрофорезу; - Зміни підтипів гемоглобіну, визначені за допомогою електрофорезу гемоглобіну. До дослідницьких кінцевих точок відносилися: - Зміна мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ); - Зміни сироваткової кісткової специфічної лужної фосфатази (BSAP) та сечового N-телопептиду (uNTX) та інших розчинних або клітинних біомаркерів, які можуть бути змінені у відповідь на прийом ACE-011; - Вимірювання еритроїдних прекурсорів у кістковому мозку та крові за допомогою проточної цитофлуориметрії; - Вимірювання профілів експресії генів у мононуклеарних клітинах, виділених з кісткового мозку; - Концентрації ACE-011 у сироватці крові.
17. Критерії оцінки безпеки	Первинною кінцевою точкою безпеки була частота виникнення побічних реакцій, пов'язаних з лікуванням (ПРЛ), та серйозних побічних реакцій (СПР), відхилень у життєво важливих показниках та лабораторних показниках, а також відхилень на електрокардіограмі (ЕКГ). Усі токсичні ефекти були узагальнені за відносною та абсолютною частотою, ступенем тяжкості (відповідно до Загальноприйнятої термінології побічних явищ Національного інституту раку (NCI CTCAE), версія 4.0) та зв'язком з лікуванням. Також відстежували утворення антитіл до препарату.
18. Статистичні методи	Усі аналізи ефективності та безпеки базувалися на популяції, що отримала лікування, яка визначається як усі суб'єкти, що прийняли щонайменше 1 дозу досліджуваного препарату. Припускаючи стандартне відхилення 5,5 мл/кг для внутрішньолікарняної різниці в масі еритроцитів, вибірка розміром 10 осіб має щонайменше 90 % потужності для виявлення різниці в 5,9 мл/кг до і після терапії препаратом ACE-011 при односторонньому 5 % рівні значущості на основі парного t-тесту. <u>Ефективність:</u> Згідно з протоколом, мала бути проведена описова статистика маси еритроцитів та об'єму плазми до та після терапії препаратом ACE-011. Однак у дослідження було включено недостатньо суб'єктів, які проходили лікування, щоб провести будь-який статистичний аналіз. <u>Безпека:</u> Експозиція ACE-011 була підсумована. Побічні реакції, показники життєво важливих функцій, клініко-лабораторна інформація, інтерпретація ЕКГ та супутні лікарські засоби були

	зведені в таблиці та узагальнені за типом пухлини. Усі токсичні ефекти були узагальнені за відносною та абсолютною частотою, ступенем тяжкості (відповідно до чинної на даний час скороченої версії NCI CTCAE версії 4.0) та зв'язком з лікуванням. Серйозні побічні реакції (СПР) були наведені окремо. Інформація з безпеки, отримана під час періоду спостереження протягом кожного сегмента, була включена в ці аналізи. Внутрішній Комітет з моніторингу даних (КМД) переглянув зведені дані щодо кінцевих точок кровотворення, включаючи показники еритроцитів та ОП, через 29 днів після введення дози останньому суб'єкту, який був включений у дослідження.																																																																																						
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	До дослідження було залучено п'ять осіб. Одна особа померла під час скринінгового періоду і не включена до популяції, що отримала лікування. Решта 4 учасники, з яких 2 жінки і 2 чоловіки, пройшли лікування в рамках дослідження. Троє з 4 учасників були чорношкірими / афроамериканцями і 1 учасник був білим. Середній вік учасників становив 61,8 року. У всіх суб'єктів, які отримали лікування була проведена оцінка безпеки, але ефективність не оцінювалася через малу кількість досліджуваних. Демографічні та базові характеристики <table> <tr> <th>Вихідні характеристики</th><th>Всі суб'єкти (N=4)</th></tr> <tr> <td>Вік (років)</td><td></td></tr> <tr> <td>n</td><td>4</td></tr> <tr> <td>Середнє значення</td><td>61,8</td></tr> <tr> <td>SD</td><td>8,73</td></tr> <tr> <td>Медіана</td><td>59,0</td></tr> <tr> <td>Min, Max</td><td>55,0, 74,0</td></tr> <tr> <td>Віковий розподіл n (%)</td><td></td></tr> <tr> <td>>65</td><td>1 (25,0)</td></tr> <tr> <td><=65</td><td>3 (75,0)</td></tr> <tr> <td>Стать</td><td>n (%)</td></tr> <tr> <td>Ж</td><td>2 (50,0)</td></tr> <tr> <td>Ч</td><td>2 (50,0)</td></tr> <tr> <td>Раса</td><td>n (%)</td></tr> <tr> <td>Чорношкірі або афроамериканці</td><td>3(75,0)</td></tr> <tr> <td>Білі</td><td>1(25,0)</td></tr> <tr> <td>Вага (кг)</td><td></td></tr> <tr> <td>n</td><td>4</td></tr> <tr> <td>Середнє значення</td><td>71,3</td></tr> <tr> <td>SD</td><td>22,37</td></tr> <tr> <td>Медіана</td><td>75,1</td></tr> <tr> <td>Min, Max</td><td>44,0, 91,0</td></tr> <tr> <td>Зріст (см)</td><td></td></tr> <tr> <td>n</td><td>4</td></tr> <tr> <td>Середнє значення</td><td>165,8</td></tr> <tr> <td>SD</td><td>15,47</td></tr> <tr> <td>Медіана</td><td>163,2</td></tr> <tr> <td>Мінімум, максимум</td><td>149,9, 187,0</td></tr> <tr> <td>Діастолічний тиск (мм рт.ст.)</td><td></td></tr> <tr> <td>n</td><td>4</td></tr> <tr> <td>Середнє значення</td><td>77,5</td></tr> <tr> <td>SD</td><td>15,33</td></tr> <tr> <td>Медіана</td><td>82,5</td></tr> <tr> <td>Min, Max</td><td>56,0, 89,0</td></tr> <tr> <td>Систолічний АТ (мм рт.ст.)</td><td></td></tr> <tr> <td>n</td><td>4</td></tr> <tr> <td>Середнє значення</td><td>132,3</td></tr> <tr> <td>SD</td><td>16,28</td></tr> <tr> <td>Медіана</td><td>138,0</td></tr> <tr> <td>Min, Max</td><td>109,0, 144,0</td></tr> <tr> <td>Температура (°C)</td><td></td></tr> <tr> <td>n</td><td>4</td></tr> <tr> <td>Середнє значення</td><td>36,3</td></tr> </table>	Вихідні характеристики	Всі суб'єкти (N=4)	Вік (років)		n	4	Середнє значення	61,8	SD	8,73	Медіана	59,0	Min, Max	55,0, 74,0	Віковий розподіл n (%)		>65	1 (25,0)	<=65	3 (75,0)	Стать	n (%)	Ж	2 (50,0)	Ч	2 (50,0)	Раса	n (%)	Чорношкірі або афроамериканці	3(75,0)	Білі	1(25,0)	Вага (кг)		n	4	Середнє значення	71,3	SD	22,37	Медіана	75,1	Min, Max	44,0, 91,0	Зріст (см)		n	4	Середнє значення	165,8	SD	15,47	Медіана	163,2	Мінімум, максимум	149,9, 187,0	Діастолічний тиск (мм рт.ст.)		n	4	Середнє значення	77,5	SD	15,33	Медіана	82,5	Min, Max	56,0, 89,0	Систолічний АТ (мм рт.ст.)		n	4	Середнє значення	132,3	SD	16,28	Медіана	138,0	Min, Max	109,0, 144,0	Температура (°C)		n	4	Середнє значення	36,3
Вихідні характеристики	Всі суб'єкти (N=4)																																																																																						
Вік (років)																																																																																							
n	4																																																																																						
Середнє значення	61,8																																																																																						
SD	8,73																																																																																						
Медіана	59,0																																																																																						
Min, Max	55,0, 74,0																																																																																						
Віковий розподіл n (%)																																																																																							
>65	1 (25,0)																																																																																						
<=65	3 (75,0)																																																																																						
Стать	n (%)																																																																																						
Ж	2 (50,0)																																																																																						
Ч	2 (50,0)																																																																																						
Раса	n (%)																																																																																						
Чорношкірі або афроамериканці	3(75,0)																																																																																						
Білі	1(25,0)																																																																																						
Вага (кг)																																																																																							
n	4																																																																																						
Середнє значення	71,3																																																																																						
SD	22,37																																																																																						
Медіана	75,1																																																																																						
Min, Max	44,0, 91,0																																																																																						
Зріст (см)																																																																																							
n	4																																																																																						
Середнє значення	165,8																																																																																						
SD	15,47																																																																																						
Медіана	163,2																																																																																						
Мінімум, максимум	149,9, 187,0																																																																																						
Діастолічний тиск (мм рт.ст.)																																																																																							
n	4																																																																																						
Середнє значення	77,5																																																																																						
SD	15,33																																																																																						
Медіана	82,5																																																																																						
Min, Max	56,0, 89,0																																																																																						
Систолічний АТ (мм рт.ст.)																																																																																							
n	4																																																																																						
Середнє значення	132,3																																																																																						
SD	16,28																																																																																						
Медіана	138,0																																																																																						
Min, Max	109,0, 144,0																																																																																						
Температура (°C)																																																																																							
n	4																																																																																						
Середнє значення	36,3																																																																																						

	SD Медіана Min, Max	0,31 36,1 36,1, 36,7																																																																								
20. Результати ефективності	Тільки у 2 з 4 суб'єктів, які отримували ACE-011, оцінювали масу еритроцитів. Через невелику кількість учасників та низьку кількість застосованих доз аналіз ефективності не проводився. Вплив ACE-011 на масу еритроцитів залишається непереконливим. Доступні списки щодо вимірювання гемоглобіну, об'єму плазми еритроцитів, щільності кісткового мозку та біомаркерів кісткової тканини для кожного суб'єкта.																																																																									
21. Результати безпеки	У всіх суб'єктів, які отримали лікування (100 %) спостерігалася щонайменше 1 ПРЛ. Єдиними ПРЛ, про які повідомили більше ніж 1 особа, були блювання (n = 3; 75 %) та периферичні набряки (n = 2; 50 %). Класи системи органів (КСО) з найбільшою часткою ПРЛ були шлунково-кишкові розлади, інфекції та інвазії (n = 3; 75 %). У Таблиці 1 перераховані ПРЛ за терміном, якому надається перевага. Більшість ПРЛ були 1 або 2 ступеня тяжкості, і не було запідозрено жодного випадку, пов'язаного з ACE-011. Жоден учасник не припинив участь у дослідженні через ПР. Таблиця 1: Зведена інформація про побічні реакції, пов'язані з лікуванням, за переважним терміном та частотою <table><tr><th>Переважний термін</th><th>Всі суб'єкти N=4</th></tr><tr><td>Суб'єкти з більш ніж 1 ПРЛ</td><td>4 (100,0)</td></tr><tr><td>Блювота</td><td>3 (75,0)</td></tr><tr><td>Периферичні набряки</td><td>2 (50,0)</td></tr><tr><td>Здуття живота</td><td>1 (25,0)</td></tr><tr><td>Біль у животі</td><td>1 (25,0)</td></tr><tr><td>Анемія</td><td>1 (25,0)</td></tr><tr><td>Тривога</td><td>1 (25,0)</td></tr><tr><td>Асцит</td><td>1 (25,0)</td></tr><tr><td>Кардіогенний шок</td><td>1 (25,0)</td></tr><tr><td>Зупинка дихання та серцевої діяльності</td><td>1 (25,0)</td></tr><tr><td>Запор</td><td>1 (25,0)</td></tr><tr><td>Зневоднення</td><td>1 (25,0)</td></tr><tr><td>Зміщення пристрою</td><td>1 (25,0)</td></tr><tr><td>Інфекція, пов'язана з пристроєм</td><td>1 (25,0)</td></tr><tr><td>Задишка при фізичному навантаженні</td><td>1 (25,0)</td></tr><tr><td>Еритема</td><td>1 (25,0)</td></tr><tr><td>Інфекція, викликана Escherichia coli</td><td>1 (25,0)</td></tr><tr><td>Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба</td><td>1 (25,0)</td></tr><tr><td>Головний біль</td><td>1 (25,0)</td></tr><tr><td>Гіперглікемія</td><td>1 (25,0)</td></tr><tr><td>Гіпертонія</td><td>1 (25,0)</td></tr><tr><td>Гіпокальціємія</td><td>1 (25,0)</td></tr><tr><td>Гіпокаліємія</td><td>1 (25,0)</td></tr><tr><td>Гіпомагніємія</td><td>1 (25,0)</td></tr><tr><td>Гіпонатріємія</td><td>1 (25,0)</td></tr><tr><td>Гіпотонія</td><td>1 (25,0)</td></tr><tr><td>Інфікована виразка шкіри</td><td>1 (25,0)</td></tr><tr><td>Безсоння</td><td>1 (25,0)</td></tr><tr><td>Біль у скелетно-м'язовій системі</td><td>1 (25,0)</td></tr><tr><td>Інфаркт міокарда</td><td>1 (25,0)</td></tr><tr><td>Назофарингіт</td><td>1 (25,0)</td></tr><tr><td>Нудота</td><td>1 (25,0)</td></tr><tr><td>Кандидоз порожнини рота</td><td>1 (25,0)</td></tr><tr><td>Пневмоперитонеум</td><td>1 (25,0)</td></tr><tr><td>Процедурний біль</td><td>1 (25,0)</td></tr></table>		Переважний термін	Всі суб'єкти N=4	Суб'єкти з більш ніж 1 ПРЛ	4 (100,0)	Блювота	3 (75,0)	Периферичні набряки	2 (50,0)	Здуття живота	1 (25,0)	Біль у животі	1 (25,0)	Анемія	1 (25,0)	Тривога	1 (25,0)	Асцит	1 (25,0)	Кардіогенний шок	1 (25,0)	Зупинка дихання та серцевої діяльності	1 (25,0)	Запор	1 (25,0)	Зневоднення	1 (25,0)	Зміщення пристрою	1 (25,0)	Інфекція, пов'язана з пристроєм	1 (25,0)	Задишка при фізичному навантаженні	1 (25,0)	Еритема	1 (25,0)	Інфекція, викликана Escherichia coli	1 (25,0)	Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба	1 (25,0)	Головний біль	1 (25,0)	Гіперглікемія	1 (25,0)	Гіпертонія	1 (25,0)	Гіпокальціємія	1 (25,0)	Гіпокаліємія	1 (25,0)	Гіпомагніємія	1 (25,0)	Гіпонатріємія	1 (25,0)	Гіпотонія	1 (25,0)	Інфікована виразка шкіри	1 (25,0)	Безсоння	1 (25,0)	Біль у скелетно-м'язовій системі	1 (25,0)	Інфаркт міокарда	1 (25,0)	Назофарингіт	1 (25,0)	Нудота	1 (25,0)	Кандидоз порожнини рота	1 (25,0)	Пневмоперитонеум	1 (25,0)	Процедурний біль	1 (25,0)
Переважний термін	Всі суб'єкти N=4																																																																									
Суб'єкти з більш ніж 1 ПРЛ	4 (100,0)																																																																									
Блювота	3 (75,0)																																																																									
Периферичні набряки	2 (50,0)																																																																									
Здуття живота	1 (25,0)																																																																									
Біль у животі	1 (25,0)																																																																									
Анемія	1 (25,0)																																																																									
Тривога	1 (25,0)																																																																									
Асцит	1 (25,0)																																																																									
Кардіогенний шок	1 (25,0)																																																																									
Зупинка дихання та серцевої діяльності	1 (25,0)																																																																									
Запор	1 (25,0)																																																																									
Зневоднення	1 (25,0)																																																																									
Зміщення пристрою	1 (25,0)																																																																									
Інфекція, пов'язана з пристроєм	1 (25,0)																																																																									
Задишка при фізичному навантаженні	1 (25,0)																																																																									
Еритема	1 (25,0)																																																																									
Інфекція, викликана Escherichia coli	1 (25,0)																																																																									
Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба	1 (25,0)																																																																									
Головний біль	1 (25,0)																																																																									
Гіперглікемія	1 (25,0)																																																																									
Гіпертонія	1 (25,0)																																																																									
Гіпокальціємія	1 (25,0)																																																																									
Гіпокаліємія	1 (25,0)																																																																									
Гіпомагніємія	1 (25,0)																																																																									
Гіпонатріємія	1 (25,0)																																																																									
Гіпотонія	1 (25,0)																																																																									
Інфікована виразка шкіри	1 (25,0)																																																																									
Безсоння	1 (25,0)																																																																									
Біль у скелетно-м'язовій системі	1 (25,0)																																																																									
Інфаркт міокарда	1 (25,0)																																																																									
Назофарингіт	1 (25,0)																																																																									
Нудота	1 (25,0)																																																																									
Кандидоз порожнини рота	1 (25,0)																																																																									
Пневмоперитонеум	1 (25,0)																																																																									
Процедурний біль	1 (25,0)																																																																									

Виразка шкіри	1 (25.0)
Тромбоцитопенія	1 (25.0)
Стафілококова інфекція рани	1 (25.0)

ПРЛ = побічна реакція, пов'язана з лікуванням

У трьох (75 %) суб'єктів під час дослідження виникли ПР 3-го ступеня або вище. Жодна з ПР 3-го ступеня або вище не була пов'язана з прийомом препарату АСЕ-011. У трьох (75 %) суб'єктів під час дослідження виникла щонайменше 1 СПР (табл. 2). КСО з найбільшою часткою учасників, які демонстрували СПР, були шлунково-кишкові розлади (n = 2; 50 %).

Таблиця 2: Зведена інформація про всі серйозні побічні реакції у суб'єктів, які отримували лікування

Переважаючий термін	Всі суб'єкти N=4
Суб'єкти з принаймні 1 СПР	3 (75.0)
Біль у животі	1 (25.0)
Кардіогенний шок	1 (25.0)
Кардіо-респіраторна зупинка	1 (25.0)
Зневоднення	1 (25.0)
Зміщення пристрою	1 (25.0)
Гіпонатріємія	1 (25.0)
Інфікована виразка шкіри	1 (25.0)
Пневмоперитонеум	1 (25.0)
Процедурний біль	1 (25.0)

SAE - СПР = серйозна побічна реакція

Дані щодо імуногенності були доступні для одного суб'єкта, який отримав 3 дози АСЕ-011. Під час активного лікування результати тестів на антитіла до АСЕ-011 були негативними на 1-й, 43-й та 85-й дні дослідження. На 232-й день дослідження тести на антитіла дали позитивний результат. Двоє учасників померли під час дослідження (Таблиця 3). Один суб'єкт помер під час дослідження, а інший припинив участь у дослідженні через прогресування хвороби і помер через 6 днів. Крім того, третій суб'єкт, у якого був діагностований рак легенів, помер від дихальної недостатності до завершення періоду скринінгу.

Таблиця 3: Перелік побічних реакцій 5-го ступеня під час активного лікування за суб'єктами

Побічні явища 5 ступеня ^a	Зв'язок з прийомом АСЕ-011	День початку ПР	День дослідження, в як настав смертельний випадок
Метастатичний рак шлунка ^b	Не підозрюється	День дослідження 31	День дослідження 31
Кардіогенний шок	Не підозрюється	День дослідження 120	День дослідження 12
Зупинка серцево-дихальної діяльності	Не підозрюється	День дослідження 123	День дослідження 12

ПР = побічна реакція

^a Переважаючий термін

^b Посилення болю в животі почалося на 17-й день дослідження (3-й ступінь) і було віднесено до реакцій 5-го ступеня на 31-й день дослідження. Однак ця СПР не була фатальною. Було зроблено дві спроби надіслати запит на дослідницький центр з проханням додати метастатичний рак шлунка до ПР в індивідуальну реєстраційну форму (CRF), але дослідницький центр відмовив відмовою. Метастатичний рак шлунка задокументовано в CRF на сторінці звіту про смерть. Після внутрішнього узгодження подія

посилення болю в животі була визнана триваючою на момент смерті, але не смертельною. Невідповідність було усунуто, надано підтверджуючу документацію.

У першого суб'єкта раніше був діагностований метастатичний рак шлунка. В анамнезі були анемія, ніктурія, анорексія, емфізема, грижа стравохідного отвору діафрагми, нудота, задишка, втома, гіпертонія, тривожність, діарея та біль у шлунку. У цей час учасник не приймав жодних супутніх препаратів для лікування раку. Починаючи з 7-го та 14-го дня дослідження, у суб'єкта спостерігалось блювання та гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) відповідно. На 17-й день дослідження у суб'єкта виникла СПР 3-го ступеня, що призвела до посилення болю в животі. Було проведено комп'ютерну томографію, яка виключила обструкцію, проте були виявлені ознаки інфільтруючої пухлинної маси, а також прогресування легеневих метастазів та езофагіту. Езофагогастродуоденоскопія підтвердила рецидив пухлини. Суб'єкт припинив прийом препарату на 25-й день дослідження. Цей суб'єкт помер на 31-й день дослідження; причиною смерті було вказано рак шлунка. Блювання, ГЕРХ та біль у животі вважалися триваючими до моменту смерті і не були запідозрені як пов'язані з прийомом АСЕ-011.

У другого суб'єкта раніше був діагностований рак стравоходу IV стадії з метастазами в печінку та кістки. В анамнезі також були діабет, гіпертонія, гіперліпідемія, втрата ваги, дисфагія, метастази в кістках, ГЕРХ, біль, пов'язаний з раком, гіпомагніємія, діарея, гастростомічний зонд, алергія на клейку стрічку та Тегадерм. З 71-го по 98-й день дослідження учасник отримував іринотекан і цисплатин для лікування раку. Під час дослідження у суб'єкта виникло кілька СПР 3-го ступеня, включаючи біль у животі через зміщення стравохідного стента, анемію, зневоднення, біль у животі після ендоскопічної процедури (траплялося двічі), асцит, пневмоперитонеум, гіпонатріємію та болючість у ділянці гастростомічної трубки. Лікування було призначено при кожній з цих СПР (окрім пневмоперитонеуму), і жодна з них не була запідозрена у зв'язку з прийомом АСЕ-011. Суб'єкт завершив лікування згідно з протоколом і отримав останню дозу АСЕ-011 на 98-й день дослідження. Слід зазначити, що у суб'єкта був дуже поганий прогноз раку стравоходу з метастазами, і за 4 дні до смерті суб'єкт розпочав схему терапії раку № 4, яка містила карбоплатину 490 мг та паклітакселу 420 мг. Суб'єкт поступив до лікарні зі скаргами на неприємність, загальну слабкість, гострий приступ нерозбірливого мовлення, опущення кута рота і сплутаність свідомості на 120-й день дослідження. Суб'єкт заперечував біль у грудях, задишку та запаморочення, серед інших симптомів. Фізикальне обстеження виявило слабкість, м'який і злегка здутий живіт з деякими точковими набряками, двосторонній набряк нижніх кінцівок з просочуванням серозної рідини і незначною кількістю крові навколо гастростомічної трубки. Під час госпіталізації суб'єкт спостерігався на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, артеріальну гіпотензію, гіпонатріємію та гіпомагніємію. Інші діагнози включали гостре пошкодження нирок на тлі хронічного захворювання з метаболічним ацидозом та транзиторний

	ішемічний синдром. Клінічні лабораторні аналізи на 120-й день дослідження виявили аномально високий рівень тропоніну I (1510 нг/мл [норма: 0,000-0,045]), натрійуретичного пептиду типу B (BNP) (423 пг/мл [норма: 0-99]) та креатинкінази (КК) (414 МО/л [норма: 39-308]). На 121-й день дослідження стан суб'єкта погіршився, показники КК зросли до 977 МО/л; рівень тропоніну I залишався підвищеним. На 122-й день дослідження рівень BNP збільшився до 508 пг/мл. У досліджуваного спостерігалася гіпотензія 4-го ступеня з 121-го дня дослідження по 122-й день дослідження. Суб'єкт помер на 123-й день дослідження через кардіогенний шок 5-го ступеня та кардіореспіраторну зупинку. Підозри на те, що СПР пов'язані з лікуванням препаратом АСЕ-011, не підтвердилися. Життєві показники більшості учасників були в межах норми під час скринінгу, лікування, позапланових та контрольних візитів. Один учасник повідомив про гіпертензію 3 ступеня на 85-й день дослідження. Протягом дослідження більшість показників ЕКГ були оцінені як аномальні, але не клінічно значущі. Той самий учасник з гіпертензією 3 ступеня також мав аномальний, клінічно значущий результат ЕКГ на 43-й день дослідження. Наступний показник на 85-й день дослідження був аномальним, але не клінічно значущим, і з цим показником ЕКГ не було пов'язано жодної ПР.
22. Висновок (заключення)	Кількість суб'єктів у цьому дослідженні була занадто малою, щоб оцінити ефективність впливу АСЕ-011 на масу еритроцитів та об'єм плазми. Більшість ПРЛ були 1 або 2 ступеня тяжкості, а найбільшу частку ПРЛ становили шлунково-кишкові розлади, а також інфекції та інвазії. Половина учасників дослідження, які отримали лікування померла; однак, як вважалося, смерть і всі ПРЛ були спричинені основним захворюванням і не були пов'язані з лікуванням АСЕ-011. Це дослідження було достроково завершено через повільний набір учасників і недоступність ін'єкції хрому-51 від оригінального постачальника.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	_____ (підпис) <u>Одрі А. Еган (Audrey A. Egan)</u> <u>(П. І. Б.)</u>