

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)

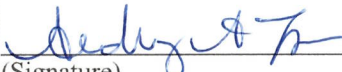
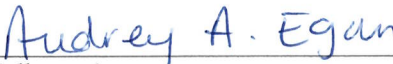
Clinical Trials Report № 5

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-Fertigung 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 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple -Dose, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacodynamics of ACE-011 (ActRIIA-IgG1) in Healthy Postmenopausal Women ActRIIA-IgG1 – human fusion protein consisting of extracellular domain of activin receptor IIA (ActRIIA) linked to human IgG1 Fc domain. Clinical trial code: P010
6. Clinical trial phase	1b
7. Clinical trial period	from 7-Jan-2008 to 15-Aug-2008
8. Countries of clinical trial sites	USA
9. Number of subjects	scheduled: 40 subjects, with the possibility of enrolling two additional cohorts for a maximum of 60 subjects actual: 31 subjects

10. Objective and secondary goals of clinical trial	1) To evaluate the safety and tolerability of multiple, escalating doses of ACE-011 in healthy postmenopausal women. 2) To estimate the pharmacokinetic (PK) parameters of multiple, escalating doses of ACE-011 administered subcutaneously. 3) To determine the effect of ACE-011 on bone mineral density (BMD) and biochemical markers of bone formation and resorption.
11. Design of clinical trial	Randomized, double-blind, multiple dose, placebo-controlled
12. Main inclusion criteria	Healthy, postmenopausal women
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	ACE-011 was administered as a subcutaneous injection. For subjects enrolled in Cohort 1 (0,1 mg/kg), ACE-011 was diluted in 0,9% normal saline. For subsequent cohorts, ACE-011 did not require dilution. Dose levels planned included 0,1, 0,3, 1,0, and 2,0 mg/kg. Subjects were to receive the study treatment on Days 1, 29, 57, and 85. Subjects were followed for 12 weeks (approximately 3 months) following their last dose, although additional follow-up was scheduled as needed according to the judgment of the Principal Investigator and Medical Monitor.
14. Comparator medicinal product, dosage, method of administration, strength	Sterile normal saline (0.9% Sodium Chloride for Injection) administered via subcutaneous injection at the same time points as ACE-011.
15. Concomitant therapy	During screening and during the study, subjects were allowed to take only stable doses of medications for chronic conditions that were not specifically excluded by the protocol. The Investigator consulted the Medical Monitor if there were any concerns about what constituted a stable dose or a chronic condition. Concurrent therapy with any new prescription medication during the course of the study was discussed with the Investigator and Medical Monitor prior to administration, unless appropriate medical care necessitated that medication should begin before this consultation could occur.
16. Efficacy evaluation criteria	- Bone mineral density: dual energy X-ray absorptiometry (DXA) scan of the lumbar spine and hip; - Bone formation biomarkers: serum bone specific alkaline phosphatase (BSAP) and procollagen type I N-terminal propeptide (PINP); - Bone resorption biomarkers: C-terminal type I collagen telopeptide (CTX), serum tartrate resistant acid phosphatase isoform-5b (TRACP-5b); - Follicle stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH).
17. Safety evaluation criteria	Adverse events (AEs), clinical laboratory tests (hematology, chemistry, urinalysis), vital signs, electrocardiogram (ECG), physical examinations, anti-drug antibody testing, endocrine function tests, and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation testing.
18. Statistical methods	Demographics were presented using descriptive statistics (i.e., mean, standard deviation, median, and range) for continuous variables and number and percentage of categorical variables. Safety variables were tabulated and presented for all subjects who received ACE-011 or placebo. AEs were coded using the Medical Dictionary for

	Regulatory Activities (MedDRA) version 11.1. Incidence of treatment-emergent AEs was presented by overall decreasing frequency of AEs, primary system organ class (SOC), severity, and relationship to study drug. Exposure to study drug and reasons for discontinuation of study treatment or placebo were tabulated. The change from baseline in clinical laboratory parameters and vital signs was summarized across time. Shift tables were presented for selected laboratory and vital sign parameters. ECGs were summarized using descriptive statistics and shift tables. Physical examination results were presented in listings. PD data were summarized and compared by dose group using descriptive statistics.																																																																																																										
19. Demographic characteristics of the study population (sex, age, race, etc.)	Demographics and Baseline Characteristics: <table><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="4">Treatment Group</th><th rowspan="2">Total</th></tr><tr><th>Placebo</th><th>ACE-011 0.1 mg/kg</th><th>ACE-011 0.3 mg/kg</th><th>ACE-011 1.0 mg/kg</th></tr><tr><td>Subjects enrolled</td><td>7</td><td>8</td><td>8</td><td>8</td><td>31</td></tr><tr><td>Age (yrs):</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Mean</td><td>61.6</td><td>58.3</td><td>54.4</td><td>58.8</td><td>58.1</td></tr><tr><td>Standard deviation</td><td>11.16</td><td>6.18</td><td>4.07</td><td>9.88</td><td>8.19</td></tr><tr><td>Minimum, Maximum</td><td>49, 77</td><td>49, 67</td><td>49, 61</td><td>49, 81</td><td>49, 81</td></tr><tr><td>Race (n, %):</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>American Indian/Alaska Native</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Asian</td><td>1 (14.3%)</td><td>2 (25%)</td><td>2 (25%)</td><td>1 (12.5%)</td><td>6 (19.4%)</td></tr><tr><td>Black or African American</td><td>1 (14.3%)</td><td>1 (12.5%)</td><td>1 (12.5%)</td><td>2 (25.0%)</td><td>5 (16.1%)</td></tr><tr><td>Native Hawaiian or Other Pacific Islander</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>White/Caucasian</td><td>5 (71.4%)</td><td>5 (62.5%)</td><td>5 (62.5%)</td><td>5 (62.5%)</td><td>20 (64.5%)</td></tr><tr><td>Other</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Postmenopausal Status* (n, %):</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>12 months of spontaneous amenorrhea</td><td>7 (100%)</td><td>7 (87.5%)</td><td>6 (75.0%)</td><td>7 (87.5%)</td><td>27 (87.1%)</td></tr><tr><td>6 months of spontaneous amenorrhea with serum FSH levels >40 IU/L</td><td>0</td><td>1 (12.5%)</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (3.2%)</td></tr><tr><td>6 weeks postsurgical bilateral oophorectomy with or without hysterectomy</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (12.5%)</td><td>1 (3.2%)</td></tr></table> *In the 0.3 mg/kg group. Subjects 0201 and 0208 did not meet the protocol-specified definition of postmenopausal.		Treatment Group				Total	Placebo	ACE-011 0.1 mg/kg	ACE-011 0.3 mg/kg	ACE-011 1.0 mg/kg	Subjects enrolled	7	8	8	8	31	Age (yrs):						Mean	61.6	58.3	54.4	58.8	58.1	Standard deviation	11.16	6.18	4.07	9.88	8.19	Minimum, Maximum	49, 77	49, 67	49, 61	49, 81	49, 81	Race (n, %):						American Indian/Alaska Native	0	0	0	0	0	Asian	1 (14.3%)	2 (25%)	2 (25%)	1 (12.5%)	6 (19.4%)	Black or African American	1 (14.3%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)	5 (16.1%)	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	White/Caucasian	5 (71.4%)	5 (62.5%)	5 (62.5%)	5 (62.5%)	20 (64.5%)	Other	0	0	0	0	0	Postmenopausal Status* (n, %):						12 months of spontaneous amenorrhea	7 (100%)	7 (87.5%)	6 (75.0%)	7 (87.5%)	27 (87.1%)	6 months of spontaneous amenorrhea with serum FSH levels >40 IU/L	0	1 (12.5%)	0	0	1 (3.2%)	6 weeks postsurgical bilateral oophorectomy with or without hysterectomy	0	0	0	1 (12.5%)	1 (3.2%)
	Treatment Group				Total																																																																																																						
	Placebo	ACE-011 0.1 mg/kg	ACE-011 0.3 mg/kg	ACE-011 1.0 mg/kg																																																																																																							
Subjects enrolled	7	8	8	8	31																																																																																																						
Age (yrs):																																																																																																											
Mean	61.6	58.3	54.4	58.8	58.1																																																																																																						
Standard deviation	11.16	6.18	4.07	9.88	8.19																																																																																																						
Minimum, Maximum	49, 77	49, 67	49, 61	49, 81	49, 81																																																																																																						
Race (n, %):																																																																																																											
American Indian/Alaska Native	0	0	0	0	0																																																																																																						
Asian	1 (14.3%)	2 (25%)	2 (25%)	1 (12.5%)	6 (19.4%)																																																																																																						
Black or African American	1 (14.3%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)	5 (16.1%)																																																																																																						
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0																																																																																																						
White/Caucasian	5 (71.4%)	5 (62.5%)	5 (62.5%)	5 (62.5%)	20 (64.5%)																																																																																																						
Other	0	0	0	0	0																																																																																																						
Postmenopausal Status* (n, %):																																																																																																											
12 months of spontaneous amenorrhea	7 (100%)	7 (87.5%)	6 (75.0%)	7 (87.5%)	27 (87.1%)																																																																																																						
6 months of spontaneous amenorrhea with serum FSH levels >40 IU/L	0	1 (12.5%)	0	0	1 (3.2%)																																																																																																						
6 weeks postsurgical bilateral oophorectomy with or without hysterectomy	0	0	0	1 (12.5%)	1 (3.2%)																																																																																																						
20. Efficacy results	Dose-dependent mean decreases in FSH levels were observed following administration of ACE-011; mean FSH levels increased during the 8-week follow-up period but remained below baseline in all dose groups. Of the bone biochemical markers measured, dose-dependent increases occurred in the bone formation biomarker, BSAP, and dose-dependent decreases occurred in the bone resorption biomarker, CTX, during the dosing period following administration of ACE-011. In addition, DXA scan results indicated a dose-dependent increase in the BMD of the total hip from baseline to end of study, with a significant and rapid increase of 2.4 % in the 1.0 mg/kg dose group, compared to a 0.7 % decrease in the placebo group. BMD results for lumbar spine showed slight increases of 0.4 % to 1.0 % from baseline to study end in all active treatment groups, compared with a 0.5 % decrease in the placebo group.																																																																																																										
21. Safety results	The maximum dose level achieved in this study was 1.0 mg/kg, with increases in hemoglobin and hematocrit representing the dose limiting effect of ACE-011 in healthy postmenopausal women. Study drug administration was discontinued in all cohorts following																																																																																																										

	hospitalization of one subject who experienced persistent and progressive hypertension that was attributed to a rapid and significant rise in hemoglobin levels approximately 1 week following her second dose of 1,0 mg/kg ACE-011. Further dose escalation to the 2,0 mg/kg dose level was suspended. All subjects were followed for at least 12 weeks following their last dose for a minimum of five visits (Weeks 1, 2, 4, 8 and 12), and additional visits were scheduled, as required, at the discretion of the Principal Investigator and the Medical Monitor. ACE-011 demonstrated a rapid and clinically significant effect on erythropoiesis with dose-dependent increases in mean hemoglobin, hematocrit, and red blood cell (RBC) levels seen by Day 8 after the first subcutaneous dose of ACE-011 and lasting for several weeks. There was no indication of a concomitant stimulation of white cell or platelet lineages as values for these parameters remained at approximately baseline levels and within the expected range of normal variations. The prolonged increases in hemoglobin over several weeks with a further increase seen after repeated monthly ACE-011 injections in some subjects suggests a specific and clinically significant stimulation of the erythroid cell lineage. The level of increase in hemoglobin varied among the ACE-011 dose groups, with most of subjects in the 1,0 mg/kg ACE-011 dose group experiencing AEs of elevated hemoglobin and elevated hematocrit. In addition, three subjects in the 1,0 mg/kg group had therapeutic phlebotomies: one subject who experienced a serious adverse event (SAE), and two for prophylactic reduction of hemoglobin/hematocrit levels. The most notable AEs were those related to increases in hematologic laboratory measures in the 1,0 mg/kg dose group: hematocrit, hemoglobin, and RBC count. AEs of increased hemoglobin and/or hematocrit were reported for seven of the eight subjects in this dose group. These events were reported as mild or moderate elevations; all were considered probably related to study drug treatment. No erythroid lineage AEs were reported in the 0,1 or 0,3 mg/kg treatment groups. A dose-dependent effect on blood pressure was also observed with ACE-011 SC administration that appears to be a consequence of the increases in hemoglobin. Increases were seen in all the active groups in a dose-dependent fashion with onset in the early post injection period after the first dose and lasting through Day 29. Additional increases were observed after subsequent doses of ACE-011. AEs of hypertension were reported in three ACE-011 subjects, two of whom had histories of hypertension. Dose-dependent, not-clinically significant increases were observed in mean alkaline phosphatase, alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST); none of the liver function test increases were reported as an AE. There were no study drug-related clinically significant changes from baseline in physical examinations, endocrine function, ACTH stimulation testing, urinalysis, or ECG data.
--	---

22. Conclusion	FSH, bone biomarker, and BMD results are consistent with activin inhibition, demonstrating a pharmacodynamic effect of ACE-011 and suggesting ACE-011 may be effective in treating bone loss associated with various disease states. Safety data indicate ACE-011 is also associated with pharmacologically relevant increases in hemoglobin, hematocrit, and red blood cell (RBC) levels in healthy volunteers as well as in a subject with a history of chronic anemia, most likely secondary to iron deficiency, and may be a potential novel agent for the treatment of patients with impaired erythropoiesis. Additional studies will be required to further evaluate the effect ACE-011 has on hematological parameters in patients with anemia.
Applicant (owner of registration certificate)	 (Signature)  (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 № 5**

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	Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, багатодозове дослідження з підвищенням дози для оцінки безпеки, переносимості та фармакодинаміки ACE-011 (ActRIIA-IgG1) у здорових жінок в постменопаузі ActRIIA-IgG1 – злитий білок людини, що складається з позаклітинного домену рецептора активіну ІІА (ActRIIA), з'єднаного з Fc-доменом IgG1 людини. Кодований номер клінічного випробування: P010
6. Фаза клінічного випробування	Ib
7. Період проведення клінічного випробування	з 7 січня 2008 року по 15 серпня 2008 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США

9. Кількість досліджуваних	запланована: 40 суб'єктів, з можливістю набору двох додаткових когорт для максимальної кількості 60 суб'єктів фактична: 31 суб'єкт
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	1) Оцінити безпеку та переносимість багаторазових підвищувальних доз ACE-011 у здорових жінок в постменопаузі. 2) Оцінити фармакокінетичні (ФК) параметри багаторазових, зростаючих доз ACE-011, що вводяться підшкірно. 3) Визначити вплив ACE-011 на мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) та біохімічні маркери формування і резорбції кісткової тканини.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе, багатодозове, плацебо-контрольоване
12. Основні критерії включення	Здорові жінки в постменопаузі
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ACE-011 вводили у вигляді підшкірної ін'єкції. Для суб'єктів, включених до когорти 1 (0,1 мг/кг) ACE-011 розводили у 0,9 % фізіологічному розчині. Для наступних когорт ACE-011 не потребував розведення. Заплановані рівні доз включали 0,1, 0,3, 1,0 та 2,0 мг/кг. Суб'єкти отримували досліджуване лікування на 1-й, 29-й, 57-й та 85-й дні. За учасниками спостерігали протягом 12 тижнів (приблизно 3 місяці) після прийому останньої дози, хоча за необхідності за рішенням головного дослідника та медичного спостерігача було заплановано додаткове спостереження.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Стерильний фізіологічний розчин (0,9 % розчин натрію хлориду для ін'єкцій) вводиться шляхом підшкірної ін'єкції в ті ж точки, що й ACE-011.
15. Супутня терапія	Під час скринінгу та під час дослідження суб'єктам було дозволено приймати лише стабільні дози ліків для лікування хронічних захворювань, які не були спеціально виключені протоколом. Дослідник консультувався з медичним працівником, якщо виникали сумніви щодо того, що вважати стабільною дозою або хронічним станом. Одночасна терапія будь-яким новим рецептурним препаратом під час дослідження обговорювалася з дослідником та медичним консультантом до початку прийому, якщо тільки відповідна медична допомога не вимагала, щоб прийом препарату розпочався до проведення такої консультації.
16. Критерії оцінки ефективності	- Мінеральна щільність кісткової тканини: двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія (DXA) поперекового відділу хребта та стегна; - Біомаркери формування кісткової тканини: сироваткова кісткова специфічна лужна фосфатаза (BSAP) та N-термінальний пропептид проколагену I типу (PINP); - Біомаркери кісткової резорбції: С-кінцевий колагеновий телопептид I типу (CTX), сироваткова тартрат-резистентна кисла фосфатаза ізоформа-5b (TRACP-5b); - Фолікулостимулюючий гормон (ФСГ) і лютеїнізуючий гормон (ЛГ).
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні реакції (ПР), клінічні лабораторні аналізи (гематологічні, хімічні, аналіз сечі), показники

	життєдіяльності, електрокардіограма (ЕКГ), фізикальні обстеження, тестування на антитіла до лікарського засобу, тести ендокринної функції та тестування на стимуляцію адренкортикотропного гормону (АКТГ).																																																																																																										
18. Статистичні методи	Демографічні дані були представлені з використанням описової статистики (тобто середнє значення, стандартне відхилення, медіана та діапазон) для безперервних змінних, а також кількість та відсоток категоріальних змінних. Змінні безпеки були зведені в таблиці і представлені для всіх суб'єктів, які отримували ACE-011 або плацебо. ПР кодували за допомогою Медичного словника для регуляторної діяльності (MedDRA) версії 11.1. Частота виникнення ПР, пов'язаних з лікуванням, була представлена загальним зменшенням частоти ПР, класом основного системного органу (КСО), тяжкістю та зв'язком з досліджуваним лікарським засобом. Експозиція досліджуваного препарату та причини припинення лікування досліджуваним препаратом або плацебо були занесені в таблицю. Зміна клініко-лабораторних параметрів та показників життєдіяльності від вихідного рівня була підсумована в часі. Для окремих лабораторних показників та показників життєдіяльності були представлені таблиці зсувів. ЕКГ були узагальнені з використанням описової статистики та таблиць зсуву. Результати фізикального обстеження були представлені у вигляді списків. Дані про ФД були узагальнені та порівняні за групами доз з використанням описової статистики.																																																																																																										
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Демографічні та базові характеристики: <table><thead><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="4">Група лікування</th><th rowspan="2">Всього</th></tr><tr><th>Плацебо</th><th>ACE-011 0,1 мг/кг</th><th>ACE-011 0,3 мг/кг</th><th>ACE-011 1,0 мг/кг</th></tr></thead><tbody><tr><td>Зараховані суб'єкти</td><td>7</td><td>8</td><td>8</td><td>8</td><td>31</td></tr><tr><td>Вік (роки)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Середнє значення</td><td>61,6</td><td>58,3</td><td>54,4</td><td>58,8</td><td>58,1</td></tr><tr><td>Стандартне відхилення</td><td>11,16</td><td>6,18</td><td>4,07</td><td>9,88</td><td>8,19</td></tr><tr><td>Мінімум-максимум</td><td>49-77</td><td>49-67</td><td>49-61</td><td>49-81</td><td>49-81</td></tr><tr><td>Раса (n, %)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Американські індіанці корінні жителі</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Азійці</td><td>1 (14,3%)</td><td>2 (25%)</td><td>2 (25%)</td><td>1 (12,5%)</td><td>6 (19,4%)</td></tr><tr><td>Чорношкірі або афроамериканці</td><td>1 (14,3%)</td><td>1 (12,5%)</td><td>1 (12,5%)</td><td>2 (25,0%)</td><td>5 (16,1%)</td></tr><tr><td>Уродженці Гавайських островів або інших країн Тихоокеанського регіону</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Білі європейці</td><td>5 (71,4%)</td><td>5 (62,5%)</td><td>5 (62,5%)</td><td>5 (62,5%)</td><td>20 (64,5%)</td></tr><tr><td>Інші</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Постменопаузальний статус* (n, %)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>12 місяців спонтанної аменореї з рівнем сироваткового ФСГ >40 МО/л</td><td>7 (100%)</td><td>7 (87,5%)</td><td>6 (75,0%)</td><td>7 (87,5%)</td><td>27 (87,1%)</td></tr><tr><td>6 місяців спонтанної аменореї з рівнем сироваткового ФСГ >40 МО/л</td><td>0</td><td>1 (12,5%)</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (3,2%)</td></tr><tr><td>6 тижнів після хірургічної двосторонньої овариїктомії з гістеректомією або без неї</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (12,5%)</td><td>1 (3,2%)</td></tr></tbody></table> *У групі 0,3 мг/кг пацієнти 0201 та 0208 не відповідали визначеному протоколом визначенню постменопаузи.		Група лікування				Всього	Плацебо	ACE-011 0,1 мг/кг	ACE-011 0,3 мг/кг	ACE-011 1,0 мг/кг	Зараховані суб'єкти	7	8	8	8	31	Вік (роки)						Середнє значення	61,6	58,3	54,4	58,8	58,1	Стандартне відхилення	11,16	6,18	4,07	9,88	8,19	Мінімум-максимум	49-77	49-67	49-61	49-81	49-81	Раса (n, %)						Американські індіанці корінні жителі	0	0	0	0	0	Азійці	1 (14,3%)	2 (25%)	2 (25%)	1 (12,5%)	6 (19,4%)	Чорношкірі або афроамериканці	1 (14,3%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)	2 (25,0%)	5 (16,1%)	Уродженці Гавайських островів або інших країн Тихоокеанського регіону	0	0	0	0	0	Білі європейці	5 (71,4%)	5 (62,5%)	5 (62,5%)	5 (62,5%)	20 (64,5%)	Інші	0	0	0	0	0	Постменопаузальний статус* (n, %)						12 місяців спонтанної аменореї з рівнем сироваткового ФСГ >40 МО/л	7 (100%)	7 (87,5%)	6 (75,0%)	7 (87,5%)	27 (87,1%)	6 місяців спонтанної аменореї з рівнем сироваткового ФСГ >40 МО/л	0	1 (12,5%)	0	0	1 (3,2%)	6 тижнів після хірургічної двосторонньої овариїктомії з гістеректомією або без неї	0	0	0	1 (12,5%)	1 (3,2%)
	Група лікування				Всього																																																																																																						
	Плацебо	ACE-011 0,1 мг/кг	ACE-011 0,3 мг/кг	ACE-011 1,0 мг/кг																																																																																																							
Зараховані суб'єкти	7	8	8	8	31																																																																																																						
Вік (роки)																																																																																																											
Середнє значення	61,6	58,3	54,4	58,8	58,1																																																																																																						
Стандартне відхилення	11,16	6,18	4,07	9,88	8,19																																																																																																						
Мінімум-максимум	49-77	49-67	49-61	49-81	49-81																																																																																																						
Раса (n, %)																																																																																																											
Американські індіанці корінні жителі	0	0	0	0	0																																																																																																						
Азійці	1 (14,3%)	2 (25%)	2 (25%)	1 (12,5%)	6 (19,4%)																																																																																																						
Чорношкірі або афроамериканці	1 (14,3%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)	2 (25,0%)	5 (16,1%)																																																																																																						
Уродженці Гавайських островів або інших країн Тихоокеанського регіону	0	0	0	0	0																																																																																																						
Білі європейці	5 (71,4%)	5 (62,5%)	5 (62,5%)	5 (62,5%)	20 (64,5%)																																																																																																						
Інші	0	0	0	0	0																																																																																																						
Постменопаузальний статус* (n, %)																																																																																																											
12 місяців спонтанної аменореї з рівнем сироваткового ФСГ >40 МО/л	7 (100%)	7 (87,5%)	6 (75,0%)	7 (87,5%)	27 (87,1%)																																																																																																						
6 місяців спонтанної аменореї з рівнем сироваткового ФСГ >40 МО/л	0	1 (12,5%)	0	0	1 (3,2%)																																																																																																						
6 тижнів після хірургічної двосторонньої овариїктомії з гістеректомією або без неї	0	0	0	1 (12,5%)	1 (3,2%)																																																																																																						
20. Результати ефективності	Після введення ACE-011 спостерігалось дозозалежне середнє зниження рівня ФСГ; середній рівень ФСГ підвищувався протягом 8-тижневого періоду спостереження, але залишався нижчим за вихідний рівень у всіх групах доз. З біохімічних маркерів кісткової тканини, що вимірювалися, дозозалежне підвищення відбувалося для біомаркера формування кісткової тканини, BSAP, і дозозалежне зниження – для біомаркера резорбції кісткової тканини, СТХ, протягом періоду дозування після застосування ACE-011. Крім того, результати DXA-сканування показали дозозалежне збільшення МЩКТ стегна від початкового рівня до кінця дослідження зі																																																																																																										

	значним і швидким збільшенням на 2,4 % у групі 1,0 мг/кг, порівняно зі зниженням на 0,7 % у групі плацебо. Результати МЦКТ поперекового відділу хребта показали незначне збільшення від 0,4 % до 1,0 % від вихідного рівня до кінця дослідження в усіх групах активного лікування порівняно зі зниженням на 0,5 % у групі плацебо.
21. Результати безпеки	Максимальний рівень дози, досягнутий у цьому дослідженні, становив 1,0 мг/кг, при цьому підвищення рівня гемоглобіну та гематокриту відображало ефект обмеження дози АСЕ-011 у здорових жінок у постменопаузальному періоді. Застосування досліджуваного препарату було припинено в усіх когортах після госпіталізації одного учасника, у якого спостерігалася стійка та прогресуюча артеріальна гіпертензія, що була пов'язана зі швидким та значним підвищенням рівня гемоглобіну приблизно через 1 тиждень після прийому другої дози 1,0 мг/кг АСЕ-011. Подальше підвищення дози до рівня 2,0 мг/кг було призупинено. За всіма суб'єктами спостерігали протягом 12 тижнів після прийому останньої дози протягом щонайменше п'яти візитів (1-й, 2-й, 4-й, 8-й та 12-й тижні), а додаткові візити призначалися за необхідності на розсуд головного дослідника та медичного спостерігача. АСЕ-011 продемонстрував швидкий та клінічно значущий вплив на еритропоез з дозозалежним підвищенням середнього рівня гемоглобіну, гематокриту та еритроцитів, що спостерігалось на 8-й день після введення першої підшкірної дози АСЕ-011 та тривало протягом декількох тижнів. Не було жодних ознак супутньої стимуляції лейкоцитарної або тромбоцитарної ланки, оскільки значення цих параметрів залишалися приблизно на вихідному рівні та в межах очікуваного діапазону нормальних коливань. Тривале підвищення гемоглобіну протягом декількох тижнів з подальшим підвищенням після повторних щомісячних ін'єкцій АСЕ-011 у деяких суб'єктів свідчить про специфічну і клінічно значущу стимуляцію еритроїдного ряду клітин. Рівень підвищення гемоглобіну варіював між групами доз АСЕ-011, причому у більшості суб'єктів у групі 1,0 мг/кг АСЕ-011 спостерігалися ПР з підвищенням гемоглобіном і підвищенням гематокритом. Крім того, трьом суб'єктам у групі 1,0 мг/кг було проведено терапевтичну флеботомію: одному суб'єкту – у зв'язку з серйозною побічною реакцією (СПР), а двом – з метою профілактичного зниження рівня гемоглобіну/гематокриту. Найпомітніші ПР були пов'язані з підвищенням гематологічних лабораторних показників у групі доз 1,0 мг/кг: гематокриту, гемоглобіну та кількості еритроцитів. Повідомлялося про ПР, пов'язані з підвищенням гемоглобіну та/або гематокриту, у семи з восьми суб'єктів у цій групі доз. Ці явища були зареєстровані як легкі або помірні підвищення; всі вони вважалися ймовірно пов'язаними з лікуванням

	досліджуваним препаратом. У групах лікування 0,1 або 0,3 мг/кг не повідомлялося про жодні ПР еритроїдної лінії. Дозозалежний вплив на артеріальний тиск також спостерігався при п/ш застосуванні АСЕ-011, що, ймовірно, є наслідком підвищення рівня гемоглобіну. Підвищення спостерігалось в усіх активних групах у дозозалежній формі з початком у ранньому післяін'єкційному періоді після першої дози і тривало до 29-го дня. Додаткові підвищення спостерігалися після введення наступних доз АСЕ-011. Повідомлялося про випадки артеріальної гіпертензії у трьох суб'єктів, які отримували АСЕ-011, двоє з яких мали артеріальну гіпертензію в анамнезі. Спостерігалось дозозалежне, неклінічно значуще підвищення середніх показників лужної фосфатази, аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ); про жодне з підвищень показників печінкових проб не повідомлялося як про ПР. Не спостерігалось клінічно значущих змін, пов'язаних з прийомом досліджуваного препарату, порівняно з вихідним рівнем, у даних фізикального обстеження, ендокринної функції, стимуляції АКТГ, аналізах сечі або ЕКГ.
22. Висновок (заклучення)	Результати ФСГ, біомаркерів кісткової тканини та МЩКТ узгоджуються з інгібуванням активіну, демонструючи фармакодинамічний ефект АСЕ-011 та припускаючи, що АСЕ-011 може бути ефективним у лікуванні втрати кісткової маси, пов'язаної з різними станами захворювання. Дані з безпеки вказують на те, що АСЕ-011 також асоціюється з фармакологічно значущим підвищенням рівня гемоглобіну, гематокриту та еритроцитів у здорових добровольців, а також у суб'єктів з хронічною анемією в анамнезі, найімовірніше, вторинною внаслідок дефіциту заліза, і може бути потенційним новим засобом для лікування суб'єктів з порушенням еритропоезу. Для подальшої оцінки впливу АСЕ-011 на гематологічні показники у суб'єктів з анемією будуть потрібні додаткові дослідження.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	_____ (підпис) <u>Одрі А. Еган (Audrey A. Egan)</u> <u>(П. І. Б.)</u>