

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 № 2

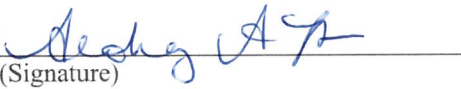
1. Name of medicinal product (if available - number of registration certificate):	Winrevair					
2. MA applicant	Merck Sharp & Dohme IDEA GmbH, Switzerland					
3. Manufacturer	- Merck Sharp and Dohme B.V., Netherlands; - Patheon Italia S.p.A, Italy; - Eurofins Lancaster Laboratories, LLC, USA; - MSD 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 Phase 2a Single-Arm, Open-Label, Multicenter Exploratory Study to Assess the Effects of Sotatercept (ACE-011) for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. Clinical trial code: P002					
6. Clinical trial phase	2a					
7. Clinical trial period	from 01-May-2019 to 22-Mar-2022					
8. Countries of clinical trial sites	United States					
9. Number of subjects	scheduled: 25 participants actual: A total of 21 participants were allocated to receive open-label sotatercept. For analyses, 17 participants were included in the Evaluable population, 21 in the Full Analysis Set (FAS) population, and 21 in the Safety population.					
10. Objective and secondary goals of clinical trial	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;"><i>Primary objective</i></td> <td style="width: 50%;"><i>Primary endpoints</i></td> </tr> <tr> <td>To evaluate the effect of sotatercept on an invasive</td> <td>Change from baseline in VO₂ max at 24 weeks</td> </tr> </table>		<i>Primary objective</i>	<i>Primary endpoints</i>	To evaluate the effect of sotatercept on an invasive	Change from baseline in VO ₂ max at 24 weeks
<i>Primary objective</i>	<i>Primary endpoints</i>					
To evaluate the effect of sotatercept on an invasive	Change from baseline in VO ₂ max at 24 weeks					

	cardiopulmonary exercise test (iCPET) measure in PAH participants treated with sotatercept plus standard of care (SOC)	
	<i>Secondary objectives</i>	<i>Secondary endpoints</i>
	To evaluate the effect of sotatercept on additional iCPET measures in PAH participants treated with sotatercept plus SOC	Exercise measures, including change in VE/VCO ₂ slope (ventilatory efficiency), cardiac index, mean pulmonary arterial pressure, Ca-vO ₂ (arteriovenous O ₂ content difference) at 24 weeks
	To evaluate effects of sotatercept on right ventricular stroke volume (RV SV), RV end-systolic volume (RV ESV), RV end-diastolic volume (RV EDV), RV ejection fraction (RV EF), RV stroke volume index (RV SVI), and RV mass by cardiac magnetic resonance (MR) imaging in PAH participants treated with sotatercept plus SOC	Change from baseline in RV SV, RV ESV, RV EDV, RV EF, RV SVI and RV mass by cardiac magnetic resonance (MR) imaging at 24 weeks
	To evaluate the effect of sotatercept on pulmonary vascular resistance (PVR) in PAH participants treated with sotatercept plus SOC	Change from baseline in PVR at 24 weeks
	To assess the PK of sotatercept in PAH participants treated with sotatercept plus SOC	Population PK parameters of sotatercept
	To evaluate the effect of sotatercept on 6-minute walk distance (6MWD) in PAH participants treated with sotatercept plus SOC	Change from baseline in 6MWD at 24 weeks
	To evaluate the effect of sotatercept on PD biomarker(s) in PAH participants treated with sotatercept plus SOC	Change from baseline in NT-proBNP at 24 weeks Change from baseline in WHO functional class at 24 weeks

	To assess the safety and tolerability of sotatercept in PAH participants treated with sotatercept plus SOC Clinical worsening¹ (eg, hospitalizations, change in WHO functional class)¹ Occurrence of adverse events.														
	¹ The secondary endpoint on clinical worsening was analyzed as an efficacy endpoint using the Evaluable and Full Analysis Set (FAS) populations.														
11. Design of clinical trial	Multicenter, single group, open-label														
12. Main inclusion criteria	Eligible participants were adults ≥18 years of age with PAH (WHO Group 1, functional class [FC] III). WHO Group 1 PAH consists of idiopathic PAH, heritable PAH, drug-induced PAH, PAH associated with connective tissue disease, and postshunt correction PAH. Participants were required to be on a stable combination PAH therapy for at least 90 days before enrollment and continued to receive the treatment during the study.														
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Treatment Period (24 weeks) Sotatercept 0.3 mg/kg subcutaneous starting dose with a target dose of 0.7 mg/kg subcutaneous every 3 weeks; Extension Period (18 months) Sotatercept 0.7 mg/kg subcutaneous every 3 weeks. <table><tr><th>Treatment Name</th><th>Drug</th><th>Dose Strength</th><th>Dose Frequency</th><th>Route of Administration</th><th>Regimen/ Treatment Period</th><th>Use</th></tr><tr><td>Sotatercept</td><td>Sotatercept</td><td>Starting dose 0.3 mg/kg with a target dose of 0.7 mg/kg</td><td>Every 3 weeks</td><td>SC injection</td><td>Treatment Period: 24 weeks Extension Period: 18 months</td><td>Test Product</td></tr></table> SC – subcutaneous	Treatment Name	Drug	Dose Strength	Dose Frequency	Route of Administration	Regimen/ Treatment Period	Use	Sotatercept	Sotatercept	Starting dose 0.3 mg/kg with a target dose of 0.7 mg/kg	Every 3 weeks	SC injection	Treatment Period: 24 weeks Extension Period: 18 months	Test Product
Treatment Name	Drug	Dose Strength	Dose Frequency	Route of Administration	Regimen/ Treatment Period	Use									
Sotatercept	Sotatercept	Starting dose 0.3 mg/kg with a target dose of 0.7 mg/kg	Every 3 weeks	SC injection	Treatment Period: 24 weeks Extension Period: 18 months	Test Product									
14. Comparator medicinal product, dosage, method of administration, strength	Not applicable														
15. Concomitant therapy	Standard of care (SOC) for the treatment of PAH (World Health Organization [WHO] Group 1, functional class [FC] III). In the Treatment Period, SOC therapy referred to combination PAH therapy. Participants receiving monotherapy were not eligible for the study. During the Extension Period, participants under investigator supervision could substitute, remove, or adjust the dose of SOC for PAH worsening and chronic concomitant medications.														
16. Efficacy evaluation criteria	Cardiac magnetic resonance imaging; Exercise Measures; Right ventricular stroke volume (RV SV), RV end-systolic volume (RV ESV), RV end-diastolic volume (RV EDV), RV ejection fraction (RV EF), RV stroke volume index (RV SVI), and RV mass; Pulmonary vascular resistance (PVR); PK parameters (serum samples)														

	6-minute walk distance (6MWD); PD biomarkers (NT-proBNP, WHO Functional Class); Clinical Worsening; PAH-related Biomarkers; Hemodynamic Measures; Multicomponent Improvement.
17. Safety evaluation criteria	Adverse events; Serious Adverse Events and Other Clinically Meaningful Adverse Events; Clinical Laboratory Evaluation; Vital Signs, Physical Examinations, and Other Observations Related to Safety (Electrocardiogram, Antidrug Antibody);
18. Statistical methods	All efficacy evaluations were conducted using the Evaluable and Full Analysis Set (FAS) populations, unless otherwise specified. The Evaluable population consisted of participants who completed the Treatment Period and had the invasive cardiopulmonary exercise test (iCPET) assessment and cardiac magnetic resonance (MR) imaging at the 24-week time point. Analyses on the Evaluable population were primary. The FAS included all participants who were enrolled and treated with sotatercept. Statistical analyses were primarily descriptive in nature given the size of the population and open-label study design. All 24-week efficacy analyses were performed at End of Period (EOP) in order to accommodate participant visits affected by the COVID-19 pandemic. The EOP visit was Week 24 (Cycle 9), early EOT visit, or a visit within 12 weeks of Cycle 9 for participants' visits affected by the pandemic. A gatekeeping method was used to control the overall type 1 error rate, ie, primary endpoint peak oxygen uptake (VO₂ max) was checked at 1-sided alpha=0.10 first. If significant, then the secondary endpoint, right ventricular (RV) stroke volume (SV), was to be checked at 1-sided alpha=0.10. All summaries of safety data were conducted using the Safety population (also referred to as Safety Analysis Set), which consisted of all participants who received at least 1 dose of study intervention. Adverse events (AEs) were coded according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 25.0. The severity/intensity of AEs were graded according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, Version 4.0).
19. Demographic characteristics of the study population (sex, age, race, etc.)	Overall Median Age (range): 44.0 years (21 to 70 years); Sex: 17 (81.0 %) female, 4 (19.0 %) male; Ethnicity: 15 (71.4 %) not Hispanic or Latino, 6 (28.6 %) Hispanic or Latino; Race: 17 (81.0 %) White, 2 (9.5 %) Asian, 1 (4.8 %) American Indian or Alaska Native, 1 (4.8 %) Native Hawaiian or Other Pacific Islander.

20. Efficacy results	<u>Primary Efficacy Endpoint:</u> Treatment with sotatercept plus SOC significantly improved mean VO₂ max from baseline at End of Period (EOP) (Treatment Period). The effect was maintained at Month 12. <u>Secondary Efficacy Endpoint:</u> Treatment with sotatercept plus SOC: - Did not improve mean RV SV by cardiac MR from baseline at EOP or Month 12; - Led to mean improvements from baseline in ventilatory efficiency (VE/VCO₂), mean pulmonary arterial pressure (mPAP), pulmonary vascular resistance (PVR), right atrial pressure (RAP), RV end systolic volume (RV ESV), RV end diastolic volume (RV EDV), RV stroke volume index (RV SVI), arteriovenous O₂ content difference (Ca-vO₂), work, and RV mass at EOP and Month 12. Mean improvements from baseline in cardiac index were observed at EOP, but not at Month 12; a mean improvement from baseline in RV ejection fraction (RV EF) was observed at Month 12, but not at EOP; - Led to a mean improvement from baseline in 6-minute walk distance (6MWD) at EOP and Month 12; - Led to a mean improvement from baseline in N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) at EOP; - Led to a mean improvement from baseline in WHO FC early in the Treatment Period, with continued improvement through the Extension Period.																												
21. Safety results	The following safety table shows data from the Treatment Period and the Extension Period combined: <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Overall Summary of Adverse Events Safety Analysis Set</th> </tr> <tr> <th></th> <th>ACE-011 (N=21) n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Number of subjects with any</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Adverse event</td> <td>21 (100.0)</td> </tr> <tr> <td>Treatment-emergent adverse event (TEAE)</td> <td>21 (100.0)</td> </tr> <tr> <td>TEAE related to treatment</td> <td>9 (42.9)</td> </tr> <tr> <td>TEAE of special interest (AESI) [1]</td> <td>5 (23.8)</td> </tr> <tr> <td>Grade ≥3 TEAE [2]</td> <td>4 (19.0)</td> </tr> <tr> <td>Grade ≥3 related TEAE</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>Serious TEAE (SAE)</td> <td>5 (23.8)</td> </tr> <tr> <td>Serious related TEAE</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>TEAE leading to treatment discontinuation</td> <td>1 (4.8)</td> </tr> <tr> <td>TEAE leading to study discontinuation</td> <td>1 (4.8)</td> </tr> <tr> <td>TEAEs leading to Death</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> </tbody> </table> TEAE = Treatment-emergent adverse events, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events. N = number of subjects in population. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. A treatment-emergent adverse event has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks safety follow-up visit after the last dose of treatment. [1] AESI: Defined as any AE of Fertility disorders with a focus on suppression of FSH, Hepatic toxicity, Cardiac events and Embolic and thrombotic events, thrombocytopenia, leukopenia, and neutropenia. [2] Graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.	Overall Summary of Adverse Events Safety Analysis Set			ACE-011 (N=21) n (%)	Number of subjects with any		Adverse event	21 (100.0)	Treatment-emergent adverse event (TEAE)	21 (100.0)	TEAE related to treatment	9 (42.9)	TEAE of special interest (AESI) [1]	5 (23.8)	Grade ≥3 TEAE [2]	4 (19.0)	Grade ≥3 related TEAE	0 (0.0)	Serious TEAE (SAE)	5 (23.8)	Serious related TEAE	0 (0.0)	TEAE leading to treatment discontinuation	1 (4.8)	TEAE leading to study discontinuation	1 (4.8)	TEAEs leading to Death	0 (0.0)
Overall Summary of Adverse Events Safety Analysis Set																													
	ACE-011 (N=21) n (%)																												
Number of subjects with any																													
Adverse event	21 (100.0)																												
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	21 (100.0)																												
TEAE related to treatment	9 (42.9)																												
TEAE of special interest (AESI) [1]	5 (23.8)																												
Grade ≥3 TEAE [2]	4 (19.0)																												
Grade ≥3 related TEAE	0 (0.0)																												
Serious TEAE (SAE)	5 (23.8)																												
Serious related TEAE	0 (0.0)																												
TEAE leading to treatment discontinuation	1 (4.8)																												
TEAE leading to study discontinuation	1 (4.8)																												
TEAEs leading to Death	0 (0.0)																												
22. Conclusion	In adult participants with PAH (WHO Group 1, FC III), treatment with sotatercept plus SOC during the Treatment Period (24 weeks) and the Extension Period (18 months):																												

	Efficacy: - Improves VO₂ max from baseline; - Does not improve RV SV from baseline by cardiac MR. The following key efficacy results were also observed: - Exercise measures of hemodynamics and iCPET parameters: VE/VCO₂ slope, mPAP, PVR, RAP, RV ESV, RV EDV, RV SVI, Ca-vO₂, work, and RV mass improved from baseline; - 6MWD, NT-proBNP and WHO FC improved from baseline. Safety: - Treatment with sotatercept plus SOC is generally well tolerated.
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 № 2**

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: обґрунтувати	■ Так □ Ні Якщо ні,
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, багатоцентрове пошукове дослідження фази 2а з однією групою для оцінки впливу сотатерцепту (АСЕ-011) для лікування легеневої артеріальної гіпертензії. Кодований номер клінічного випробування: P002
6. Фаза клінічного випробування	2а
7. Період проведення клінічного випробування	з 01 травня 2019 року по 22 березня 2022 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки

9. Кількість досліджуваних	запланована: 25 учасники фактична: загалом 21 учасник був призначений для відкритого дослідження сотатерцепту. Для аналізу 17 учасників було включено до популяції, що підлягала оцінці, 21 – до популяції повної множини для аналізу (FAS) і 21 – до популяції для оцінки безпеки.	
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<i>Первинна ціль</i>	<i>Первинні кінцеві точки</i>
	Оцінити вплив сотатерцепту на результати інвазивного кардіореспіраторного навантажувального тестування (iSPET) в учасників з ЛАГ, які отримували сотатерцепт плюс стандарт лікування (СЛ)	Зміна VO_2 тах від початкового рівня через 24 тижні
	<i>Другорядні цілі</i>	<i>Вторинні кінцеві точки</i>
	Оцінити вплив сотатерцепту на додаткові результати iSPET в учасників ЛАГ, які отримували лікування сотатерцептом плюс СЛ	Результати фізичних навантажень, включаючи зміну нахилу VE/VCO_2 (ефективність вентиляції), серцевий індекс, середній тиск в легеневій артерії, Ca-vO_2 (різниця вмісту артеріовенозного O_2) через 24 тижні
	Оцінити вплив сотатерцепту на об'єм правого шлуночка (ПШ) при одній систолі (RV SV), кінцевий систолічний об'єм ПШ (RV ESV), кінцевий діастолічний об'єм ПШ (RV EDV), фракцію викиду ПШ (RV EF), систолічний індекс ПШ (RV SVI) і масу ПШ за допомогою кардіальної магнітно-резонансної (МР) томографії в учасників з ЛАГ, які отримували сотатерцепт плюс СЛ	Зміни порівняно з початковим рівнем RV, RV ESV, RV EDV, RV EF, RV SVI та маси правого шлуночка (ПШ) за допомогою кардіальної магнітно-резонансної (МР) томографії через 24 тижні
	Оцінити вплив сотатерцепту на легеневий судинний	Зміна ЛСО від початкового рівня через 24 тижні

	опір (ЛСО) в учасників з ЛАГ, які отримували сотатерцепт плюс СЛ	
	Оцінити фармакокінетику сотатерцепту в учасників з ЛАГ, які отримували сотатерцепт плюс СЛ	Популяційні параметри фармакокінетики сотатерцепту
	Оцінити вплив сотатерцепту на 6-хвилинну дистанцію ходьби (6MWD) в учасників з ЛАГ, які отримували сотатерцепт плюс СЛ	Зміна 6MWD від початкового рівня в через 24 тижні
	Оцінити вплив сотатерцепту на ФД біомаркер(и) в учасників з ЛАГ, які отримували сотатерцепт плюс СЛ	Зміна NT-proBNP від початкового рівня через 24 тижні Зміна функціонального класу за ВООЗ від початкового рівня через 24 тижні
	Оцінити безпеку та переносимість сотатерцепту в учасників з ЛАГ, які отримували лікування сотатерцептом плюс СЛ	Клінічне погіршення ¹ (наприклад, госпіталізація, зміна функціонального класу за ВООЗ) ¹ Виникнення побічних явищ.
¹ Вторинну кінцеву точку щодо клінічного погіршення аналізували як кінцеву точку ефективності за допомогою популяції, що підлягала оцінці, та популяції повної множини для аналізу (FAS).		
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, з одною групою, відкрите	
12. Основні критерії включення	Прийнятними учасниками були дорослі віком ≥ 18 років з ЛАГ (1 група за ВООЗ, функціональний клас III). 1 група ЛАГ за ВООЗ складається з ідіопатичної ЛАГ, спадкової ЛАГ, медикаментозної ЛАГ, ЛАГ, пов'язаної із захворюванням сполучної тканини, та ЛАГ після шунтування. Учасники повинні були отримувати стабільну комбіновану терапію ЛАГ протягом принаймні 90 днів до включення і продовжувати отримувати лікування протягом дослідження.	

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Період лікування (24 тижні) Сотатерцепт 0,3 мг/кг підшкірно початкова доза з цільовою дозою 0,7 мг/кг підшкірно кожні 3 тижні; Період продовження (18 місяців) Сотатерцепт 0,7 мг/кг підшкірно кожні 3 тижні. <table><tr><th>Назва лікування</th><th>ЛЗ</th><th>Сила дози</th><th>Частота дозування</th><th>Шлях введення</th><th>Схема/Період лікування</th><th>Використання</th></tr><tr><td>Сотатерцепт</td><td>Сотатерцепт</td><td>0,3 мг/кг початкова доза з цільовою дозою 0,7 мг/кг</td><td>Раз у 3 тижні</td><td>Підшкірна ін'єкція</td><td>Період лікування: 24 тижні Період продовження: 18 місяців</td><td>Досліджуваний препарат</td></tr></table>	Назва лікування	ЛЗ	Сила дози	Частота дозування	Шлях введення	Схема/Період лікування	Використання	Сотатерцепт	Сотатерцепт	0,3 мг/кг початкова доза з цільовою дозою 0,7 мг/кг	Раз у 3 тижні	Підшкірна ін'єкція	Період лікування: 24 тижні Період продовження: 18 місяців	Досліджуваний препарат
Назва лікування	ЛЗ	Сила дози	Частота дозування	Шлях введення	Схема/Період лікування	Використання									
Сотатерцепт	Сотатерцепт	0,3 мг/кг початкова доза з цільовою дозою 0,7 мг/кг	Раз у 3 тижні	Підшкірна ін'єкція	Період лікування: 24 тижні Період продовження: 18 місяців	Досліджуваний препарат									
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується														
15. Супутня терапія	Стандарт лікування (СЛ) для лікування ЛАГ (група 1, функціональний клас III за класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я [ВООЗ]). У період лікування терапія СЛ відносилася до комбінованої терапії ЛАГ. Учасники, які отримували монотерапію, не мали права брати участь у дослідженні. Протягом періоду продовження учасники під наглядом дослідника могли замінити, видалити або скорегувати дозу СЛ при погіршенні ЛАГ та супутніх ліків з довготривалим застосуванням.														
16. Критерії оцінки ефективності	Кардіальна магнітно-резонансна томографія; результати фізичних навантажень; об'єм правого шлуночка при одній систолі (RV SV), кінцевий систолічний об'єм RV (RV ESV), кінцевий діастолічний об'єм ПШ (RV EDV), фракція викиду ПШ (RV EF), систолічний індекс ПШ (RV SVI) та маса ПШ; Легеневий судинний опір (ЛСО); Фармакокінетичні параметри (зразки сироватки) 6-хвилинна дистанція ходьби (6MWD); біомаркери ФД (NT-proBNP, функціональний клас за ВООЗ); клінічне погіршення; біомаркери, пов'язані з ЛАГ; гемодинамічні оцінки; багатокомпонентне покращення.														
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні реакції; серйозні побічні реакції та інші клінічно значущі побічні реакції; клінічне лабораторне обстеження; показники життєво важливих функцій, фізичний огляд та інші спостереження, пов'язані з безпекою (електрокардіограма, антитіла до ліків);														
18. Статистичні методи	Усі оцінки ефективності проводили з використанням популяції, що підлягала оцінці, та популяції повної множини для аналізу (FAS), якщо не вказано інше. Популяція, що підлягала оцінці, складалася з учасників, які завершили період лікування та пройшли														

	оцінку за допомогою інвазивного кардіореспіраторного навантажувального тестування (iCPET) і кардіальної магнітно-резонансної томографії через 24 тижні. Аналізи популяції, що підлягала оцінці, були первинними. FAS включала усіх учасників, які були зареєстровані та отримували сотатерцепт. Статистичні аналізи мали переважно описовий характер, враховуючи розмір популяції та дизайн дослідження з відкритою етикеткою. Усі 24-тижневі аналізи ефективності проводилися наприкінці періоду (НП), щоб врахувати кількість візитів учасників, які постраждали від пандемії COVID-19. Візит НП був на 24-му тижні (цикл 9), ранній візит ЕОТ або візит протягом 12 тижнів циклу 9 для учасників, які постраждали від пандемії. Для контролю загальної частоти помилок 1-го типу використовувався метод вхідного контролю, тобто спочатку перевірялася первинна кінцева точка пікового споживання кисню ($\text{VO}_2 \text{ max}$) при односторонньому альфа = 0,10. Якщо вона була значущою, то вторинна кінцева точка, об'єм правого шлуночка (ПШ) при одній систолі (SV), перевірялася при односторонньому альфа = 0,10. Усі зведення даних з безпеки проводилися з використанням популяції для оцінки безпеки (також відомої як множина аналізу безпеки), що складалася з усіх учасників, які отримали хоча б 1 дозу досліджуваного втручання. Побічні реакції (ПР) кодувалися відповідно до Медичного словника для регуляторної діяльності версії 25.0. Тяжкість/інтенсивність ПР оцінювалася відповідно до Загальних критеріїв термінології оцінки побічних реакцій (CTCAE, версія 4.0).
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Загальний середній вік (діапазон): 44,0 роки (від 21 до 70 років); Стать: 17 (81,0 %) жінок, 4 (19,0 %) чоловіків; Етнічна приналежність: 15 (71,4 %) не іспаномовні чи латиноамериканці, 6 (28,6 %) іспаномовні чи латиноамериканці; Раса: 17 (81,0 %) представників європеїдної раси, 2 (9,5 %) представники монголоїдної раси, 1 (4,8 %) американський індіанець або корінний житель Аляски, 1 (4,8 %) корінний житель Гавайських островів або інших тихоокеанських островів.
20. Результати ефективності	<u>Первинна кінцева точка ефективності:</u> Лікування сотатерцептом плюс СЛ суттєво покращило середнє $\text{VO}_2 \text{ max}$ від початкового рівня наприкінці періоду (НП) (період лікування). Ефект зберігався до 12 місяців. <u>Вторинна кінцева точка ефективності:</u> Лікування сотатерцептом плюс СЛ:

	- не покращило середній RV SV за результатами кардіальної магнітно-резонансної томографії порівняно з початковим рівнем НП або на 12-му місяці; - призвело до середнього покращення порівняно з початковим рівнем ефективності вентиляції (VE/VCO₂), середнього легеневого артеріального тиску (mPAP), легеневого судинного опору (LCO), тиску в правому передсерді (RAP), кінцевого систолічного об'єму ПШ (RV ESV), кінцевого діастолічного об'єму ПШ (RV EDV), систолічного індексу ПШ (RV SVI), різниці вмісту артеріовенозного O₂ (Ca-vO₂), роботи та маси ПШ НП та на 12-му місяці. Середнє покращення серцевого індексу від початкового рівня спостерігалось НП, але не на 12-му місяці; середнє покращення порівняно з початковим рівнем у фракції викиду ПШ (RV EF) спостерігалось на 12-му місяці, але не НП; - призвело до середнього покращення від початкового рівня 6 хвилинної дистанції ходьби (6MWD) НП та 12-му місяці; - призвело до середнього покращення порівняно з початковим рівнем N-термінального фрагмента прогормону мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) НП; - призвело до середнього покращення порівняно з початковим рівнем ФК за ВООЗ на початку періоду лікування з продовженням покращення протягом періоду продовження.																										
21. Результати безпеки	У наведеній нижче таблиці безпеки показано дані за період лікування та період продовження разом: <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Загальне резюме множини аналізу безпеки побічних реакцій</th></tr> <tr> <th>Кількість учасників з будь-якою</th><th>ACE-011 (N=21) n (%)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Побічною реакцією</td><td>21(100,0)</td></tr> <tr> <td>Побічна реакція, що виникла під час лікування(ПРЛ)</td><td>21(100,0)</td></tr> <tr> <td>ПРЛ, пов'язана з препаратом</td><td>9(42,9)</td></tr> <tr> <td>ПРЛ, що становить особливий інтерес (ПРЛОІ) [1]</td><td>5(23,8)</td></tr> <tr> <td>ПРЛ з ступенем ≥ 3 [2]</td><td>4(19,0)</td></tr> <tr> <td>ПРЛ, пов'язана з препаратом, з ступенем ≥ 3</td><td>0(0,0)</td></tr> <tr> <td>Серйозна ПРЛ (СПРЛ)</td><td>5(23,8)</td></tr> <tr> <td>Серйозна ПРЛ, пов'язана з препаратом</td><td>0(0,0)</td></tr> <tr> <td>ПРЛ, що призвело до припинення лікування</td><td>1(4,8)</td></tr> <tr> <td>ПРЛ, що призвело до припинення участі у дослідженні</td><td>1(4,8)</td></tr> <tr> <td>ПРЛ, що призвело до смерті</td><td>0(0,0)</td></tr> </tbody> </table> ПРЛ = побічні реакції, що виникають під час лікування. СТСАЕ = Загальні критерії термінології оцінки побічних реакцій. N = кількість суб'єктів у популяції, n = кількість суб'єктів у категорії. Відсотки розраховуються як (n/N)*100. Побічна реакція, що виникає під час лікування, має дату початку у момент або після першої дози лікування та до 8 тижнів візиту наступного спостереження для контролю безпеки після останньої дози лікування. [1] ПРОІ: Визначається як будь-які ПР розладів фертильності з акцентом на пригнічення ФСГ, печінкову токсичність. Серцеві явища, емболічні та тромботичні явища, тромбоцитопенія, лейкопенія та нейтропенія. [2] Оцінено за загальними критеріями термінології оцінки небажаних явищ (СТСАЕ), версія 4.0.	Загальне резюме множини аналізу безпеки побічних реакцій		Кількість учасників з будь-якою	ACE-011 (N=21) n (%)	Побічною реакцією	21(100,0)	Побічна реакція, що виникла під час лікування(ПРЛ)	21(100,0)	ПРЛ, пов'язана з препаратом	9(42,9)	ПРЛ, що становить особливий інтерес (ПРЛОІ) [1]	5(23,8)	ПРЛ з ступенем ≥ 3 [2]	4(19,0)	ПРЛ, пов'язана з препаратом, з ступенем ≥ 3	0(0,0)	Серйозна ПРЛ (СПРЛ)	5(23,8)	Серйозна ПРЛ, пов'язана з препаратом	0(0,0)	ПРЛ, що призвело до припинення лікування	1(4,8)	ПРЛ, що призвело до припинення участі у дослідженні	1(4,8)	ПРЛ, що призвело до смерті	0(0,0)
Загальне резюме множини аналізу безпеки побічних реакцій																											
Кількість учасників з будь-якою	ACE-011 (N=21) n (%)																										
Побічною реакцією	21(100,0)																										
Побічна реакція, що виникла під час лікування(ПРЛ)	21(100,0)																										
ПРЛ, пов'язана з препаратом	9(42,9)																										
ПРЛ, що становить особливий інтерес (ПРЛОІ) [1]	5(23,8)																										
ПРЛ з ступенем ≥ 3 [2]	4(19,0)																										
ПРЛ, пов'язана з препаратом, з ступенем ≥ 3	0(0,0)																										
Серйозна ПРЛ (СПРЛ)	5(23,8)																										
Серйозна ПРЛ, пов'язана з препаратом	0(0,0)																										
ПРЛ, що призвело до припинення лікування	1(4,8)																										
ПРЛ, що призвело до припинення участі у дослідженні	1(4,8)																										
ПРЛ, що призвело до смерті	0(0,0)																										

22. Висновок (заключення)	У дорослих учасників із ЛАГ (1 група за ВООЗ, ФК III) лікування сотатерцептом плюс СЛ протягом періоду лікування (24 тижні) та періоду продовження (18 місяців): Ефективність: - покращує $\text{VO}_2 \text{ max}$ порівняно з початковим рівнем; - не покращує RV SV порівняно з початковим рівнем за МРТ серця. Також спостерігалися наступні ключові результати ефективності: - результати гемодинаміки та параметрів iCPET під час фізичного навантаження: нахил VE/VCO_2, mPAP, LCO, RAP, ESV RV, EDV RV, SVI RV, Ca-vO_2, робота та маса ПШ покращилися порівняно з початковим рівнем; - 6MWD, NT-proBNP і ФК за ВООЗ покращилися порівняно з початковим рівнем. Безпека: - Лікування сотатерцептом плюс СЛ загалом переноситься добре.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	_____ (підпис) <u>Одрі А. Еган (Audrey A. Egan)</u> (П. І. Б.)