

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 № 4

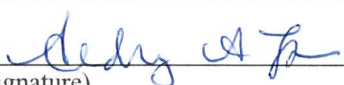
1. Name of medicinal product (if available - number of registration certificate):	Winrevair
2. MA applicant	Merck Sharp & Dohme IDEA GmbH, Switzerland
3. Manufacturer	- Merck Sharp and Dohme B.V., Netherlands; - Patheon Italia S.p.A, Italy; - Eurofins Lancaster Laboratories, LLC, USA; - MSD International 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 Single-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Single-Dose, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Effects on Bone Biomarkers of ACE-011 (ActRIIA-IgG1) Administered to Healthy, Postmenopausal Volunteers. Clinical trial code: P009
6. Clinical trial phase	I
7. Clinical trial period	from 8-May-2006 to 6-April-2007
8. Countries of clinical trial sites	USA
9. Number of subjects	scheduled: 48-60 healthy volunteers actual: 48 subjects enrolled and treated
10. Objective and secondary goals of clinical trial	<u>Primary objective:</u> To evaluate the safety and tolerability of ACE-011 in healthy, postmenopausal women. <u>Secondary objectives:</u> 1) To estimate the pharmacokinetic (PK) parameters of single, escalating dose levels of ACE-011 administered to healthy, postmenopausal women.

	2) To determine the bioavailability of intravenous (IV) and subcutaneous (SC) ACE-011. 3) To determine the effect of single, escalating dose levels of ACE-011 on bone biomarkers when administered to healthy, postmenopausal women.
11. Design of clinical trial	This was a single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose, dose-escalation study to evaluate the safety and tolerability of ACE-011 in healthy, postmenopausal female volunteers. Eight cohorts of six subjects were dosed. Each cohort was randomized to receive either ACE-011 (five subjects) or placebo (one subject).
12. Main inclusion criteria	Healthy, postmenopausal woman, 45-80 years old, 12 months of spontaneous amenorrhea, <u>OR</u> 6 months of spontaneous amenorrhea with serum follicle stimulating hormone (FSH) levels > 40 IU/L, <u>OR</u> 6 weeks postsurgical bilateral oophorectomy with or without hysterectomy. Subjects had to have had a body weight ≥ 50 kg and ≤ 100 kg.
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	ACE-011 was diluted in normal saline (0.9 % Sodium Chloride for Injection) and administered as an IV infusion (over approximately 1 hour) or an SC injection on Day 1. Dose levels included 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1.0, and 3.0 mg/kg IV and 0.03 and 0.1 mg/kg subcutaneous. Subjects received the study treatment once on Day 1 as an IV infusion (over approximately 1 hour) or as a subcutaneous injection. Subjects were followed for up to 4 months.
14. Comparator medicinal product, dosage, method of administration, strength	Sterile normal saline (0.9% Sodium Chloride for Injection) administered as an IV infusion (over approximately 1 hour) or an SC injection on Day 1.
15. Concomitant therapy	Subjects were prohibited from receiving the following treatments/medications prior to enrollment in this study: - Fluoride therapy for more than 3 months during the previous 2 years; - Systemic glucocorticoid therapy for more than 1 month within the past year; - Any of the following drugs within 6 months of study entry: estrogen, androgen, anabolic steroids, calcitonin, teriparatide, bisphosphonates, or other bone-active drugs (e.g., selective estrogen receptor modulators); - Another investigational drug, investigational device, or approved therapy for investigational use within 3 months prior to dosing. At screening and during the study, subjects were not allowed to take any medication except for stable doses of the following: acetaminophen, NSAIDs, anti-hypertensives for uncomplicated hypertension, anti-hyperlipidemics, calcium supplements, multivitamins, and anti-depressants. Concurrent therapy with any medication during the course of the study including both prescription and nonprescription drugs was to be discussed with the Investigator and Medical Monitor prior to administration, unless appropriate medical care necessitated that medication begin before the Medical Monitor could be consulted.
16. Efficacy evaluation criteria	<u>Pharmacodynamics:</u> - FSH;

	- Bone formation biomarkers: serum intact procollagen type I N terminal propeptide (PINP), total osteocalcin, bone specific alkaline phosphatase (BSAP), procollagen type I C terminal propeptide (P1CP); - Bone resorption biomarkers: serum C-terminal type I collagen telopeptide (CTX), serum tartrate-resistant acid phosphatase isoform-5b (TRACP-5b); - Bone mineral density (BMD) was evaluated in the highest IV dose groups (0.3, 1.0, and 3.0 mg/kg IV). <u>Pharmacokinetics:</u> - Area under the serum ACE-011 concentration curve (AUC); - Peak serum concentration (C_{max}); - Time to peak serum concentration (T_{max}); - Elimination half-life (t_{1/2}); - Clearance (CL); - Volume of distribution (V_z); - Bioavailability.
17. Safety evaluation criteria	- Adverse events (AEs); - Laboratory tests; - Physical examinations; - Vital signs; - Electrocardiogram (ECG); - Anti-drug antibody/neutralizing antibody testing; - Endocrine function testing; - Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation test.
18. Statistical methods	Data for ACE-011 were grouped by dose level. Data for all placebo subjects, regardless of dosing cohort, were treated as one group. Exposure to study drug and reasons for discontinuation of study treatment were tabulated, and demographics were presented using descriptive statistics. Safety variables were tabulated and presented for all subjects who received study drug. AEs were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 8.1. Incidence of treatment-emergent AEs was presented by system organ class (SOC) and preferred term (PT). AEs were presented by severity and relationship to study drug. Clinical laboratory parameters and vital signs were summarized descriptively over time by treatment group, as well as changes from baseline. Normal range shift tables were also presented. ECG parameters were summarized descriptively over time, as well as changes from baseline. A shift table indicating shifts from normal to abnormal over time as well as clinical significance was also tabulated for ECGs. Physical exam findings at baseline were summarized by body system and treatment group. Shift tables (normal/abnormal) were tabulated for Day 2 and Day 120. Baseline values for cortisol (pre and post injection) were summarized descriptively, as well as changes from baseline. Subjects with abnormal ACTH stimulation test results were listed. Pharmacodynamic (PD) data were tabulated and presented for subjects receiving ACE-011 and having at least one post dosing measurement.

	FSH, bone biomarkers, and bone mineral density values were summarized descriptively at baseline and over time, as well as changes from baseline. Mean levels, mean change from baseline, and individual subject values were graphed over time to assess treatment effect and dose response. Anti-drug antibody data were presented in data listings. Individual subject plasma concentrations, uncorrected and corrected for predose concentrations, actual blood sampling time, and PK parameters were listed by route of administration, dose, and treatment. Corrected plasma concentrations and PK parameters were summarized by route of administration and dose using descriptive statistics. Graphs of individual subject and mean plasma concentrations versus time were displayed on linear and semi-logarithmic axes.																																																																																																																																																																																																								
19. Demographic characteristics of the study population (sex, age, race, etc.)	All subjects were postmenopausal females between the ages of 49 and 79 years inclusive. There was no notable difference between the treated and placebo groups. <u>Demographics and Baseline Characteristics</u> <table><tr><th></th><th colspan="8">ACE-011</th><th>Placebo</th></tr><tr><th></th><th>0.01 mg/kg IV N=5</th><th>0.03 mg/kg IV N=5</th><th>0.1 mg/kg IV N=5</th><th>0.3 mg/kg IV N=5</th><th>1.0 mg/kg IV N=5</th><th>3.0 mg/kg IV N=5</th><th>0.03 mg/kg SC N=5</th><th>0.1 mg/kg SC N=5</th><th>N=8</th></tr><tr><td>Subjects enrolled</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Age (yrs)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td> Mean</td><td>63.8</td><td>63.8</td><td>68.2</td><td>65.0</td><td>61.2</td><td>55.8</td><td>70.6</td><td>62.0</td><td>58.8</td></tr><tr><td> Standard deviation</td><td>6.83</td><td>11.26</td><td>8.29</td><td>6.08</td><td>5.22</td><td>2.95</td><td>4.28</td><td>9.97</td><td>6.25</td></tr><tr><td> Minimum, Maximum</td><td>55.70</td><td>51.78</td><td>60.78</td><td>58.73</td><td>53.67</td><td>53.59</td><td>66.75</td><td>52.75</td><td>49.67</td></tr><tr><td>Gender (n, %)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td> Female</td><td>5 (100%)</td><td>5 (100%)</td><td>5 (100%)</td><td>5 (100%)</td><td>5 (100%)</td><td>5 (100%)</td><td>5 (100%)</td><td>5 (100%)</td><td>8 (100%)</td></tr><tr><td>Race (n, %)</td><td></td><td></td><td></td><td></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><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (13%)</td></tr><tr><td> Asian</td><td>2 (40%)</td><td>1 (20%)</td><td>3 (60%)</td><td>4 (80%)</td><td>2 (40%)</td><td>0</td><td>0</td><td>2 (40%)</td><td>3 (38%)</td></tr><tr><td> Black or African American</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (20%)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</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><td>2 (40%)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td> Caucasian</td><td>2 (40%)</td><td>3 (60%)</td><td>1 (20%)</td><td>1 (20%)</td><td>3 (60%)</td><td>3 (60%)</td><td>1 (20%)</td><td>3 (60%)</td><td>3 (38%)</td></tr><tr><td> Other</td><td>1 (20%)</td><td>1 (20%)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (20%)</td><td>0</td><td>1 (13%)</td></tr><tr><td>Postmenopausal Status (n, %)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td> 12 months of spontaneous amenorrhea</td><td>5 (100%)</td><td>4 (80%)</td><td>4 (80%)</td><td>4 (80%)</td><td>5 (100%)</td><td>4 (80%)</td><td>4 (80%)</td><td>5 (100%)</td><td>8 (100%)</td></tr><tr><td> 6 months of spontaneous amenorrhea with serum FSH levels >40 IU/L</td><td></td><td>1 (20%)</td><td></td><td></td><td></td><td>1 (20%)</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td> 6 weeks post surgical bilateral oophorectomy with or without hysterectomy</td><td></td><td></td><td>1 (20%)</td><td>1 (20%)</td><td></td><td></td><td>1 (20%)</td><td></td><td></td></tr></table>		ACE-011								Placebo		0.01 mg/kg IV N=5	0.03 mg/kg IV N=5	0.1 mg/kg IV N=5	0.3 mg/kg IV N=5	1.0 mg/kg IV N=5	3.0 mg/kg IV N=5	0.03 mg/kg SC N=5	0.1 mg/kg SC N=5	N=8	Subjects enrolled										Age (yrs)										Mean	63.8	63.8	68.2	65.0	61.2	55.8	70.6	62.0	58.8	Standard deviation	6.83	11.26	8.29	6.08	5.22	2.95	4.28	9.97	6.25	Minimum, Maximum	55.70	51.78	60.78	58.73	53.67	53.59	66.75	52.75	49.67	Gender (n, %)										Female	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	8 (100%)	Race (n, %)										American Indian/Alaska Native	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (13%)	Asian	2 (40%)	1 (20%)	3 (60%)	4 (80%)	2 (40%)	0	0	2 (40%)	3 (38%)	Black or African American	0	0	1 (20%)	0	0	0	0	0	0	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	2 (40%)	0	0	0	Caucasian	2 (40%)	3 (60%)	1 (20%)	1 (20%)	3 (60%)	3 (60%)	1 (20%)	3 (60%)	3 (38%)	Other	1 (20%)	1 (20%)	0	0	0	0	1 (20%)	0	1 (13%)	Postmenopausal Status (n, %)										12 months of spontaneous amenorrhea	5 (100%)	4 (80%)	4 (80%)	4 (80%)	5 (100%)	4 (80%)	4 (80%)	5 (100%)	8 (100%)	6 months of spontaneous amenorrhea with serum FSH levels >40 IU/L		1 (20%)				1 (20%)				6 weeks post surgical bilateral oophorectomy with or without hysterectomy			1 (20%)	1 (20%)			1 (20%)		
	ACE-011								Placebo																																																																																																																																																																																																
	0.01 mg/kg IV N=5	0.03 mg/kg IV N=5	0.1 mg/kg IV N=5	0.3 mg/kg IV N=5	1.0 mg/kg IV N=5	3.0 mg/kg IV N=5	0.03 mg/kg SC N=5	0.1 mg/kg SC N=5	N=8																																																																																																																																																																																																
Subjects enrolled																																																																																																																																																																																																									
Age (yrs)																																																																																																																																																																																																									
Mean	63.8	63.8	68.2	65.0	61.2	55.8	70.6	62.0	58.8																																																																																																																																																																																																
Standard deviation	6.83	11.26	8.29	6.08	5.22	2.95	4.28	9.97	6.25																																																																																																																																																																																																
Minimum, Maximum	55.70	51.78	60.78	58.73	53.67	53.59	66.75	52.75	49.67																																																																																																																																																																																																
Gender (n, %)																																																																																																																																																																																																									
Female	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	8 (100%)																																																																																																																																																																																																
Race (n, %)																																																																																																																																																																																																									
American Indian/Alaska Native	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (13%)																																																																																																																																																																																																
Asian	2 (40%)	1 (20%)	3 (60%)	4 (80%)	2 (40%)	0	0	2 (40%)	3 (38%)																																																																																																																																																																																																
Black or African American	0	0	1 (20%)	0	0	0	0	0	0																																																																																																																																																																																																
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	2 (40%)	0	0	0																																																																																																																																																																																																
Caucasian	2 (40%)	3 (60%)	1 (20%)	1 (20%)	3 (60%)	3 (60%)	1 (20%)	3 (60%)	3 (38%)																																																																																																																																																																																																
Other	1 (20%)	1 (20%)	0	0	0	0	1 (20%)	0	1 (13%)																																																																																																																																																																																																
Postmenopausal Status (n, %)																																																																																																																																																																																																									
12 months of spontaneous amenorrhea	5 (100%)	4 (80%)	4 (80%)	4 (80%)	5 (100%)	4 (80%)	4 (80%)	5 (100%)	8 (100%)																																																																																																																																																																																																
6 months of spontaneous amenorrhea with serum FSH levels >40 IU/L		1 (20%)				1 (20%)																																																																																																																																																																																																			
6 weeks post surgical bilateral oophorectomy with or without hysterectomy			1 (20%)	1 (20%)			1 (20%)																																																																																																																																																																																																		
20. Efficacy results	The following ACE-011 pharmacokinetic conclusions were made: - The pharmacokinetic profile of ACE-011 was linear following single IV doses of 0.01 to 3.0 mg/kg and single SC doses of 0.03 and 0.1 mg/kg; - In the IV dose range of ACE-011 from 0.1 through 3.0 mg/kg, the mean CL ranged from 0.092 to 0.128 mL/h/kg, the mean Vz ranged from 73.7 to 110 L/kg, and the mean t½ ranged from 23.7 to 31.8 days, with no apparent dependence on dose; - Following single-dose SC administration of 0.03 and 0.1 mg/kg of ACE-011, the mean t½ was approximately 30 days, with no apparent dependence on dose; - ACE-011 was completely absorbed following single-dose SC administration of 0.03 and 0.1 mg/kg of ACE-011.																																																																																																																																																																																																								
21. Safety results	Safety was assessed after single ACE-011 doses of 0.01 mg/kg IV, 0.03 mg/kg IV, 0.1 mg/kg IV, 0.3 mg/kg IV, 1.0 mg/kg IV, 3.0 mg/kg IV, 0.03 mg/kg SC, 0.1 mg/kg SC, and placebo were given to subjects. The most commonly occurring treatment-emergent AEs (i.e., those occurring in more than one subject in any treatment group) were headache, infusion site reaction, injection site hemorrhage, and toothache. There were six reported AEs of infusion site reaction and injection site hemorrhage. Five of the six AEs occurred in three subjects in the 0.01 mg/kg IV group and were related to infiltration of the IV site. The other AE of injection site hemorrhage occurred in one subject in the 0.1 mg/kg IV group. No																																																																																																																																																																																																								

	injection site reactions were observed in subjects treated in the SC groups. The most common treatment-emergent AEs occurred predominately in subjects who were treated with IV ACE-011. The majority of treatment-emergent AEs were mild in severity and were judged to be unrelated to the study drug (i.e., no relationship or unlikely relationship). No deaths, serious adverse events, or AEs leading to discontinuation were reported. There were no clinically significant posttreatment changes in hematology or urinalysis. Ten posttreatment chemistry results for five subjects were reported as adverse events during this study in LFTs, glucose, amylase and lipase. Reversible changes in RBCs, hemoglobin, reticulocytes, LFTs, glucose, uric acid, amylase and lipase occurred in some subjects; however, there were no significant safety concerns noted. ACTH stimulation tests were normal in all but five subjects, two of which showed a “flat” post-Cortrosyn profile on Day 8, however a normal response following repeat testing. None of the ACTH test results were judged to be clinically significant, and there were no significant safety concerns noted. There were no clinically significant changes from baseline in vital signs, physical examination, endocrine function, or ECG data, and a single injection of ACE-011 failed to induce a specific immune response. In conclusion, single doses of ACE-011 of up to 0.1 mg/kg SC and 3.0 mg/kg IV were well tolerated in healthy, postmenopausal, female volunteers.
22. Conclusion	The pharmacokinetics of ACE-011 was linear following single IV doses of 0.01 to 3.0 mg/kg and single SC doses of 0.03 and 0.1 mg/kg. After single IV doses of ACE-011 ranging from 0.1 through 3.0 mg/kg, the mean CL ranged from 0.092 to 0.128 mL/h/kg, the mean Vz ranged from 73.7 to 110 L/kg, and the mean $t_{1/2}$ ranged from 23.7 to 31.8 days, with no apparent dependence on dose. Following SC administration of single doses of 0.03 and 0.1 mg/kg, ACE-011 was completely absorbed, and the mean $t_{1/2}$ was approximately 30 days, with no apparent dependence on dose. Posttreatment mean decreases in FSH were observed in ACE-011 groups compared to the placebo group, primarily at the higher dose levels. These changes were most notable on Day 8, when FSH showed a dose-dependent response. ACE-011 caused a rapid, sustained dose-dependent increase in serum levels of BSAP. In the 3.0 mg/kg IV cohort, mean baseline BSAP increased 35.9% by Day 15 and remained elevated through Day 120. There was also a dose-dependent decrease in both CTX and TRACP-5b levels. The mean percent change from baseline CTX in the 3.0 mg/kg IV cohort was a 30.6% decrease by Day 8. Mean TRACP-5b values decreased 6.2 % from baseline by Day 29 in the 3.0 mg/kg IV cohort. These bone biomarker changes lasted through at least 29 days at the highest IV dose levels tested after a single dose of ACE-011. These changes are consistent with activin inhibition, and demonstrate a pharmacodynamic effect of ACE-011. There was no notable effect on BMD in this study.

	The most commonly occurring treatment-emergent AEs (i.e., those occurring in more than one subject in any treatment group) were headache, infusion site reaction, injection site hemorrhage, and toothache. There were six reported AEs of infusion site reaction and injection site hemorrhage. Five of the six AEs occurred in three subjects in the 0.01 mg/kg IV group and were related to infiltration of the IV site. The other AE of injection site hemorrhage occurred in one subject in the 0.1 mg/kg IV group. No injection site reactions were observed in subjects treated in the SC groups. The most common treatment-emergent AEs occurred predominately in subjects who were treated with IV ACE-011. The majority of treatment-emergent AEs were mild in severity and were judged to be unrelated to the study drug (i.e., no relationship or unlikely relationship). No deaths, serious adverse events, or AEs leading to discontinuation were reported. Reversible changes in red blood cells (RBCs), hemoglobin, reticulocytes, liver function tests (LFTs), glucose, uric acid, amylase and lipase occurred in some subjects; however, there were no significant safety concerns noted for any laboratory parameters. There were no clinically significant changes from baseline in vital signs, physical examination, endocrine function, or ECG data, and a single injection of ACE-011 failed to induce a specific immune response. ACTH stimulation tests were normal in all but five subjects, two of which showed a "flat" post-Cortrosyn profile on Day 8, however a normal response following repeat testing. None of the ACTH tests results were judged to be clinically significant. ACE-011 was well tolerated in healthy, female volunteers in single doses up to 0.1 mg/kg SC and 3.0 mg/kg IV. In conclusion, ACE-011 was well tolerated in healthy, female, postmenopausal volunteers in single doses of up to 0.1 mg/kg SC and 3.0 mg/kg IV. The pharmacokinetics of ACE-011 was linear after single IV doses of 0.01 to 3.0 mg/kg and single SC doses of 0.03 and 0.1 mg/kg. The FSH and bone biomarker results seen in this study are suggestive for a pharmacodynamic effect of ACE-011.
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 № 4**

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	Одноцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, однодозове дослідження з підвищенням дози для оцінки безпеки, переносимості, фармакокінетики та впливу на біомаркери кісткової тканини препарату ACE-011 (ActRIIA-IgG1), що застосовувався здоровим добровольцям у постменопаузі. Кодовий номер клінічного випробування: P009
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	з 8 травня 2006 року по 6 квітня 2007 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США

9. Кількість досліджуваних	заплановано: 48-60 здорових добровольців фактично: 48 осіб зараховано та проліковано
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Первинна ціль:</u> Оцінити безпеку та переносимість препарату ACE-011 у здорових жінок у постменопаузі. <u>Вторинні цілі:</u> 1) Оцінити фармакокінетичні (ФК) параметри разових, зростаючих рівнів доз ACE-011, що застосовуються здоровим жінкам у постменопаузі. 2) Визначити біодоступність внутрішньовенного (в/в) та підшкірного (п/ш) введення ACE-011. 3) Визначити вплив одноразових підвищувальних доз ACE-011 на біомаркери кісткової тканини при застосуванні здоровим жінкам у постменопаузі.
11. Дизайн клінічного випробування	Це було одноцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, однодозове дослідження з підвищенням дози для оцінки безпеки та переносимості препарату ACE-011 у здорових жінок-добровольців у постменопаузі. Було сформовано вісім когорт по шість суб'єктів. Кожна когорта була рандомізована для отримання або ACE-011 (п'ять суб'єктів), або плацебо (один суб'єкт).
12. Основні критерії включення	Здорова жінка в постменопаузі, 45-80 років, 12 місяців спонтанної аменореї, <u>АБО</u> 6 місяців спонтанної аменореї з рівнем фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) в сироватці крові > 40 МО/л, <u>АБО</u> 6 тижнів після хірургічної двосторонньої оофоректомії з гістеректомією або без неї. Суб'єкти повинні мати масу тіла ≥ 50 кг і ≤ 100 кг.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ACE-011 розводили у звичайному фізіологічному розчині (0,9 % хлорид натрію для ін'єкцій) і вводили у вигляді внутрішньовенної інфузії (протягом приблизно 1 години) або підшкірної ін'єкції в 1-й день. Дози включали 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 1,0 і 3,0 мг/кг внутрішньовенно та 0,03 і 0,1 мг/кг підшкірно. Суб'єкти отримували досліджуване лікування один раз в 1-й день у вигляді внутрішньовенної інфузії (протягом приблизно 1 години) або підшкірної ін'єкції. Спостереження за суб'єктами тривало до 4 місяців.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Стерильний фізіологічний розчин (0,9% розчин натрію хлориду для ін'єкцій) вводиться у вигляді в/в інфузії (протягом приблизно 1 години) або п/ш ін'єкції в 1-й день.
15. Супутня терапія	До участі в дослідженні учасникам було заборонено приймати такі види лікування/лікарські засоби: - Терапія фтором більше 3 місяців протягом попередніх 2 років; - Системна терапія глюкокортикоїдами більше 1 місяця протягом останнього року; - Будь-який з наступних препаратів протягом 6 місяців до початку дослідження: естрогени, андрогени, анаболічні стероїди, кальцитонін, терипаратид, бісфосфонати або інші препарати, що впливають на кісткову тканину (наприклад, селективні модулятори естрогенових рецепторів);

	- Інший досліджуваний лікарський засіб, досліджуваний виріб або схвалена терапія для дослідницького застосування протягом 3 місяців до початку прийому. Під час скринінгу та під час дослідження учасникам не дозволялося приймати будь-які ліки, стабільних доз наступних препаратів: ацетамінофен, НПЗП, антигіпертензивні препарати для неускладненої гіпертензії, антигіперліпідемічні препарати, препарати кальцію, полівітаміни та антидепресанти. Супутня терапія будь-якими лікарськими засобами під час дослідження, включаючи як рецептурні, так і безрецептурні препарати, повинна бути обговорена з дослідником та медичним наглядом до початку прийому, за винятком випадків, коли відповідна медична допомога вимагала початку прийому ліків до того, як можна було проконсультуватися з медичним наглядом.
16. Критерії оцінки ефективності	<u>Фармакодинаміка:</u> - ФСТГ; - Біомаркери формування кісткової тканини: сироватковий інтактний N-термінальний пропептид проколагену I типу (PINP), загальний остеокальцин, кісткова специфічна лужна фосфатаза (BSAP), пропептид проколагену типу I C-термінальний (PICP); - Біомаркери резорбції кісткової тканини: сироватковий C-кінцевий телепептид колагену I типу (CTX), тартрат-резистентна кисла фосфатаза ізоформа-5b (TRACP-5b); - Мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) оцінювали в групах з найвищими внутрішньовенними дозами (0,3, 1,0 та 3,0 мг/кг в/в). <u>Фармакокінетика:</u> - Площа під кривою концентрації ACE-011 у сироватці крові (AUC); - Пікова концентрація в сироватці крові (C_{max}); - Час досягнення максимальної концентрації в сироватці крові (T_{max}); - Період напіввиведення (t_{1/2}); - Кліренс (CL); - Обсяг розповсюдження (V_z); - Біодоступність.
17. Критерії оцінки безпеки	- Побічні реакції (ПР); - Лабораторні аналізи; - Фізичні обстеження; - Життєві показники; - Електрокардіограма (ЕКГ); - Тестування на антитіла до лікарських засобів/нейтралізуючі антитіла; - Тестування функції ендокринної системи; - Тест на стимуляцію адренкортикотропного гормону (АКТГ).
18. Статистичні методи	Дані для ACE-011 були згруповані за рівнем дози. Дані для всіх суб'єктів, які приймали плацебо, незалежно від когорти дозування, розглядалися як одна група. Експозиція

	досліджуваного препарату та причини припинення лікування були представлені у вигляді таблиць, а демографічні дані були представлені за допомогою описової статистики. Змінні безпеки були табульовані та представлені для всіх суб'єктів, які отримували досліджуваний препарат. Побічні реакції кодувалися за допомогою Медичного словника для регуляторної діяльності (MedDRA) версії 8.1. Частота виникнення ПР, пов'язаних з лікуванням, була представлена за класом системних органів (КСО) і переважним терміном (ПТ). ПР були представлені за ступенем тяжкості та зв'язком з досліджуваним препаратом. Клінічні лабораторні показники та показники життєдіяльності були узагальнені описово в часі за групами лікування, а також зміни порівняно з початковим рівнем. Також були представлені таблиці зсуву нормального діапазону. Параметри ЕКГ були описово підсумовані з часом, так само як міні від вихідного рівня. Для ЕКГ також була представлена таблиця зсувів, що вказує на зсуви від норми до відхилень з часом, а також клінічну значущість. Результати фізикального обстеження на початковому етапі були узагальнені за системами організму та групами лікування. Таблиці зсувів (нормальний/ненормальний) були представлені на 2-й та 120-й день. Початкові значення кортизолу (до і після ін'єкції) були описані описово, так само як і зміни від початкового рівня. Суб'єкти з аномальними результатами тесту на стимуляцію АКТГ були перераховані. Фармакодинамічні (ФД) дані були зведені в таблиці та представлені для суб'єктів, які отримували АСЕ-011 та мали принаймні одне вимірювання після дозування. Значення ФСГ, кісткових біомаркерів та мінеральної щільності кісткової тканини були узагальнені описово на початковому рівні та з плином часу, а також зміни від початкового рівня. Середні рівні, середні зміни від вихідного рівня та індивідуальні значення суб'єктів були побудовані на графіках з плином часу для оцінки ефекту лікування та реакції на дозу. Дані щодо антитіл до лікарських засобів були представлені у списках даних. Концентрації в плазмі крові окремих суб'єктів, нескориговані та скориговані на концентрації перед дозою, фактичний час забору крові та параметри ФК були перераховані за шляхом введення, дозою та лікуванням. Скориговані концентрації в плазмі та параметри ФК були узагальнені за шляхами введення та дозами з використанням описової статистики. Графіки індивідуальних концентрацій суб'єкта та середніх концентрацій у плазмі крові в залежності від часу були відображені на лінійній та напівлогарифмічній осях.																																						
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Всі досліджувані були жінками в постменопаузі у віці від 49 до 79 років включно. Не було помітної різниці між групами лікування та плацебо. <u>Демографічні та базові характеристики</u> <table><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="8">АСЕ-011</th><th rowspan="2">Плацебо</th></tr><tr><th>0,01 мг/кг в/в</th><th>0,03 мг/кг в/в</th><th>0,1 мг/кг в/в</th><th>0,3 мг/кг в/в</th><th>1,0 мг/кг в/в</th><th>3,0 мг/кг в/в</th><th>0,03 мг/кг п/ш</th><th>0,1 мг/кг п/ш</th></tr><tr><td>Учасники дослідження</td><td>N=5</td><td>N=5</td><td>N=5</td><td>N=5</td><td>N=5</td><td>N=5</td><td>N=5</td><td>N=5</td><td>N=8</td></tr><tr><td>Вік (роки)</td><td>63,8</td><td>63,8</td><td>68,2</td><td>65,0</td><td>61,2</td><td>55,8</td><td>70,6</td><td>62,0</td><td>58,8</td></tr></table>		АСЕ-011								Плацебо	0,01 мг/кг в/в	0,03 мг/кг в/в	0,1 мг/кг в/в	0,3 мг/кг в/в	1,0 мг/кг в/в	3,0 мг/кг в/в	0,03 мг/кг п/ш	0,1 мг/кг п/ш	Учасники дослідження	N=5	N=5	N=5	N=5	N=5	N=5	N=5	N=5	N=8	Вік (роки)	63,8	63,8	68,2	65,0	61,2	55,8	70,6	62,0	58,8
	АСЕ-011								Плацебо																														
	0,01 мг/кг в/в	0,03 мг/кг в/в	0,1 мг/кг в/в	0,3 мг/кг в/в	1,0 мг/кг в/в	3,0 мг/кг в/в	0,03 мг/кг п/ш	0,1 мг/кг п/ш																															
Учасники дослідження	N=5	N=5	N=5	N=5	N=5	N=5	N=5	N=5	N=8																														
Вік (роки)	63,8	63,8	68,2	65,0	61,2	55,8	70,6	62,0	58,8																														

[illegible]

	Клінічно значущих змін у гематології або аналізах сечі після лікування не спостерігалось. Десять результатів хімічних аналізів п'яти суб'єктів після лікування були зареєстровані як побічні реакції під час цього дослідження щодо LFT, глюкози, амілази та ліпази. У деяких суб'єктів спостерігалися оборотні зміни в еритроцитах, гемоглобіні, ретикулоцитах, LFT, глюкозі, сечовій кислоті, амілазі та ліпазі; однак, не було відзначено жодних значних проблем з точки зору безпеки. Тести на стимуляцію АКТГ були нормальними у всіх, окрім п'яти осіб, двоє з яких показали «плаский» профіль після прийому Кортрозину на 8-й день, однак після повторного тестування реакція була нормальною. Жоден з результатів тесту на АКТГ не був оцінений як клінічно значущий, і не було відзначено жодних суттєвих проблем з точки зору безпеки. Не було клінічно значущих змін у життєво важливих показниках, фізикальному обстеженні, ендокринній функції або даних ЕКГ порівняно з вихідним рівнем, а одноразова ін'єкція ACE-011 не викликала специфічної імунної відповіді. Таким чином, разові дози ACE-011 до 0,1 мг/кг внутрішньовенно та 3,0 мг/кг внутрішньовенно добре переносилися здоровими жінками-добровольцями у періоді постменопаузи.
22. Висновок (заклучення)	Фармакокінетика ACE-011 була лінійною після одноразових в/в доз від 0,01 до 3,0 мг/кг та одноразових п/ш доз 0,03 та 0,1 мг/кг. Після одноразових в/в доз ACE-011 від 0,1 до 3,0 мг/кг середній CL становив від 0,092 до 0,128 мл/год/кг, середній V_z – від 73,7 до 110 л/кг, а середній $t_{1/2}$ – від 23,7 до 31,8 дня, без видимої залежності від дози. Після перорального введення разових доз 0,03 і 0,1 мг/кг ACE-011 повністю всмоктувався, а середній $t_{1/2}$ становив приблизно 30 днів, без видимої залежності від дози. У групах ACE-011 спостерігалось середнє зниження ФСГ після лікування порівняно з групою плацебо, насамперед при застосуванні вищих доз препарату. Ці зміни були найбільш помітними на 8-й день, коли ФСГ демонстрував дозозалежну відповідь. ACE-011 спричиняв швидке, стійке дозозалежне підвищення сироваткових рівнів BSAP. У когорті суб'єктів, які отримували 3,0 мг/кг внутрішньовенно, середній вихідний рівень BSAP збільшився на 35,9 % на 15-й день і залишався підвищеним до 120-го дня. Також спостерігалось дозозалежне зниження рівнів CTX та TRACP-5b. Середній відсоток зміни від вихідного рівня CTX у когорті суб'єктів, які отримували 3,0 мг/кг внутрішньовенно, становив 30,6 % на 8-й день. Середні значення TRACP-5b знизилися на 6,2 % від вихідного рівня на 29-й день у групі 3,0 мг/кг внутрішньовенно. Ці зміни біомаркерів кісткової тканини тривали щонайменше 29 днів при найвищих рівнях внутрішньовенного введення після одноразової дози ACE-011. Ці зміни узгоджуються з інгібуванням активіну і демонструють фармакодинамічний ефект ACE-011. У цьому дослідженні не було виявлено помітного впливу на МЩКТ.

	Найчастішими ПР, пов'язаними з лікуванням (тобто такими, що виникали у більш ніж одного суб'єкта в будь-якій групі лікування), були головний біль, реакція у місці ін'єкції, крововилив у місці ін'єкції та зубний біль. Повідомлялося про шість ПР, пов'язаних з реакцією у місці інфузії та крововиливом у місці ін'єкції. П'ять з шести ПР виникли у трьох суб'єктів у групі 0,01 мг/кг внутрішньовенно і були пов'язані з інфільтрацією місця ін'єкції. Інша ПР, пов'язана з крововиливом у місці ін'єкції, виникла в одного суб'єкта в групі 0,1 мг/кг внутрішньовенно. У суб'єктів, які отримували п/ш лікування в групах, не спостерігалось жодних реакцій у місці ін'єкції. Найпоширеніші ПР, пов'язані з лікуванням, виникали переважно у суб'єктів, які отримували АСЕ-011 внутрішньовенно. Більшість ПР, пов'язаних з лікуванням, були легкого ступеня тяжкості і не були пов'язані з досліджуванним препаратом (тобто не мали зв'язку або були малоймовірними). Не повідомлялося про летальні випадки, серйозні побічні реакції або ПР, що призвели до припинення лікування. У деяких суб'єктів спостерігалися оборотні зміни кількості еритроцитів, гемоглобіну, ретикулоцитів, показників печінкових проб, глюкози, сечової кислоти, амілази та ліпази; однак не було виявлено жодних суттєвих з точки зору безпеки для жодного з лабораторних параметрів. Не було клінічно значущих змін у життєво важливих показниках, фізикальному обстеженні, ендокринній функції або даних ЕКГ порівняно з вихідним рівнем, а одноразова ін'єкція АСЕ-011 не викликала специфічної імунної відповіді. Тести на стимуляцію АКТГ були нормальними у всіх суб'єктів, окрім п'яти, двоє з яких показали «плаский» профіль після введення Кортрозину на 8-й день, однак після повторного тестування реакція була нормальною. Жоден з результатів тестів на АКТГ не був оцінений як клінічно значущий. АСЕ-011 добре переносився здоровими жінками-добровольцями у разових дозах до 0,1 мг/кг п/ш та 3,0 мг/кг в/в. Таким чином, АСЕ-011 добре переносився здоровими жінками-добровольцями жіночої статі в постменопаузі в разових дозах до 0,1 мг/кг п/ш та 3,0 мг/кг в/в. Фармакокінетика АСЕ-011 була лінійною після в/в доз від 0,01 до 3,0 мг/кг та одноразових п/ш доз 0,03 та 0,1 мг/кг. Результати дослідження ФСГ та кісткових біомаркерів свідчать про фармакодинамічний ефект АСЕ-011.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	_____ (підпис) <u>Одрі А. Еган (Audrey A. Egan)</u> <u>(П. І. Б.)</u>