

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 № 7

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 2, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study of ACE-011 for the Treatment of Chemotherapy-induced Anemia in Patients with Metastatic Breast Cancer. Clinical trial code: A011-08
6. Clinical trial phase	2
7. Clinical trial period	from 22-Jul-2009 to 18-Nov-2010
8. Countries of clinical trial sites	USA, Russia
9. Number of subjects	scheduled: Approximately 105 subjects actual: 30 subjects (modified intent-to-treat [MITT] and safety): placebo, 5 subjects; 0,1 mg/kg sotatercept, 8 subjects; 0,3 mg/kg sotatercept, 10 subjects; 0,5 mg/kg sotatercept, 7 subjects
10. Objective and secondary goals of clinical trial	<u>Primary:</u> - To evaluate the proportion of subjects in each sotatercept dose regimen who achieved a hematopoietic response during the treatment period including up to 2 months after the last dose of sotatercept treatment of chemotherapy-induced anemia (CIA) in subjects with metastatic breast cancer.

	Hematopoietic response was defined as an increase in hemoglobin concentration of ≥ 1 g/dL relative to baseline for 28 consecutive days during the treatment period including up to 2 months after the last dose of sotatercept in the absence of red blood cell (RBC) transfusion or treatment with an erythropoiesis-stimulating agent (ESA). <u>Secondary:</u> - To evaluate the safety and tolerability of sotatercept for the treatment of CIA in subjects with metastatic breast cancer; - To evaluate the percentage of subjects who achieved an increase of ≥ 2 g/dL from baseline hemoglobin and/or hemoglobin concentration ≥ 11 g/dL for 28 consecutive days during the treatment period including up to 2 months after the last dose of sotatercept in the absence of RBC transfusion or treatment with an erythropoiesis-stimulating agents (ESA); - To estimate the duration of the hematopoietic response associated with each sotatercept dose regimen; - To estimate the time to the hematopoietic response associated with each sotatercept dose regimen; - To estimate the proportion of subjects receiving RBC transfusions and/or erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) within each cycle of sotatercept with each dose regimen; - To estimate the effect of each sotatercept dose regimen on progression-free survival (PFS) and objective response rate (ORR). <u>Exploratory:</u> - To estimate the effect of each sotatercept dose regimen on serum bone biomarkers (osteocalcin [OC], serum bone specific alkaline phosphatase [BSAP], serum intact procollagen type I N terminal propeptide [P1NP], serum C-terminal type I collagen telopeptide [CTX], and serum tartrate-resistant acid phosphatase isoform-5b [TRACP-5b]), bone mineral density (BMD; dual-energy x-ray absorptiometry [DXA] of the lumbar spine and hip), and incidence of skeletal-related events (SREs); - To evaluate the quality of life (QOL) in relation to the treatment of CIA in subjects with metastatic breast cancer during the study.
11. Design of clinical trial	Double-blind, randomized, placebo-controlled study
12. Main inclusion criteria	Adult (≥ 18 years) women with a histologically or cytologically confirmed diagnosis of breast cancer and evidence of metastasis with a minimum of one measurable lesion or nonmeasurable lesion as per Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1.
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Test Product: Sotatercept solution Dose and Mode of Administration: 0,1, 0,3, and 0,5 mg/kg by subcutaneous (SC) injection every 28 days for a total of up to 4 doses Duration of treatment: 12 weeks

14. Comparator medicinal product, dosage, method of administration, strength	Reference Therapy: Placebo (0.9% Sodium Chloride for Injection) Dose (not applicable) and Mode of Administration: subcutaneous (SC) injection every 28 days for a total of up to 4 doses
15. Concomitant therapy	During screening and during the study, stable doses of medications were to be maintained for chronic conditions that were not specifically excluded by the protocol. The medical monitor was consulted if there was any doubt about what constituted a stable dose or a chronic condition. Subjects with a recent change in antihypertensive medication or a change in the previous month were to have weekly blood pressure (BP) measurements. Concomitant medications were recorded in the Code of Federal Regulations (US) (CRF) through 90 days from the last dose of study treatment. <u>Concomitant Treatment for Anemia</u> Concurrent therapy with a new prescription medication for treatment of anemia during the course of the study was to be discussed with the investigator and medical monitor prior to administration, unless appropriate medical care necessitated that medication should begin before the medical monitor could be consulted. <u>Iron Supplementation</u> Iron supplementation within 7 days of Day 1 (except an oral general multivitamin with iron) was not allowed. If a subject became iron deplete during study treatment (transferrin saturation < 20 %), treatment with iron supplementation was at the discretion of the investigator. <u>Erythropoiesis-stimulating Agents (ESAs)</u> If concurrent treatment with an ESA was required in the opinion of the investigator, the ESA label instructions were followed. The subject was discontinued from further study treatment and entered the treatment follow-up period of the study. <u>Blood Transfusions</u> Concurrent treatment for chemotherapy induced anemia (CIA) with blood transfusions was recommended when a subject's hemoglobin concentration was < 8 g/dL or at the investigator's discretion if the hemoglobin concentration was > 8 g/dL but was associated with symptoms of anemia, such as hemodynamic or pulmonary compromise, that required treatment. If a transfusion was given to a subject during the treatment period, study treatment was administered no sooner than 7 days from the date of the transfusion. After the transfusion, hemoglobin was assessed no later than 7 days from the date of the transfusion. On the day study treatment was administered, hemoglobin concentration and BP were assessed. <u>Treatment Compliance</u>

	Study treatment was administered as a subcutaneous (SC) injection at the clinical site by the study staff and was documented in the study record. Administration of study drug, including the time and date, was recorded on the CRF.
16. Efficacy evaluation criteria	<u>Primary:</u> - Proportion of subjects achieving an increase in hemoglobin concentration of ≥ 1 g/dL relative to baseline for 28 consecutive days during the treatment period and up to 2 months after the last dose of study treatment in the absence of red blood cell (RBC) transfusion or treatment with an erythropoiesis-stimulating agents (ESA). <u>Secondary:</u> - Proportion of subjects achieving an increase in hemoglobin concentration of ≥ 2 g/dL relative to baseline for 28 consecutive days during the treatment period and up to 2 months after the last dose of study treatment in the absence of RBC transfusion or treatment with an ESA; - Proportion of subjects achieving hemoglobin concentration ≥ 11 g/dL for 28 consecutive days during the treatment period and up to 2 months after the last dose of study treatment in the absence of RBC transfusion or treatment with an ESA; - Proportion of subjects achieving an increase in hemoglobin concentration of ≥ 2 g/dL relative to baseline and/or hemoglobin concentration ≥ 11 g/dL for 28 consecutive days during the treatment period and up to 2 months after the last dose of study treatment in the absence of RBC transfusion or treatment with an ESA; - Duration of hematopoietic response (days) defined as the time period the first time hemoglobin increases at least ≥ 1 g/dL from baseline to the last time there is hemoglobin increase ≥ 1 g/dL from baseline; - Duration of hematopoietic response (days) defined as the time period the first time hemoglobin increases at least ≥ 2 g/dL from baseline to the last time there is hemoglobin increase ≥ 2 g/dL from baseline; - Duration of hematopoietic response (days) defined as the time period the first time hemoglobin concentration ≥ 11 g/dL to the last time there is hemoglobin concentration ≥ 11 g/dL; - Duration of hematopoietic response (days) defined as the time period the first time hemoglobin increases ≥ 1 g/dL, ≥ 2 g/dL, and/or hemoglobin concentration ≥ 11 g/dL from baseline to the last time when the same response is maintained; - Time to achieve hematopoietic response (days) based on ≥ 1 g/dL increase from baseline, defined as the time from first dose of study treatment to the first hemoglobin increase ≥ 1 g/dL that was maintained for at least 28 consecutive days;

	- Time to achieve hematopoietic response (days) based on ≥ 2 g/dL increase from baseline, defined as the time from first dose of study treatment to the first hemoglobin increase ≥ 2 g/dL that was maintained for at least 28 consecutive days; - Time to achieve hematopoietic response (days) based on hemoglobin ≥ 11 g/dL, defined as the time from first dose of study treatment to the first hemoglobin ≥ 11 g/dL that was maintained for at least 28 consecutive days; - Time to achieve hematopoietic response (days) based on multiple criteria categories, defined as the time from first dose of study treatment to first hemoglobin increase ≥ 1 g/dL, ≥ 2 g/dL, and/or hemoglobin concentration ≥ 11 g/dL that was maintained for at least 28 consecutive days; - Proportion of subjects who received RBC transfusion or treatment with an ESA in each study treatment group as well as within each cycle of each study treatment; - Objective tumor response rate using RECIST v 1.1; - Progression-free survival, defined as the time from the start date of current chemotherapy regimen to the first observation of documented disease progression or death due to any cause. <u>Exploratory:</u> - Change from baseline in serum bone biomarkers (osteocalcin (OC), bone-specific alkaline phosphatase (BSAP), serum intact procollagen type I N terminal propeptide (PINP), serum C-terminal type I collagen telopeptide (CTX), and serum tartrate-resistant acid phosphatase isoform-5b (TRACP-5b)); - Change from baseline in bone mineral density (BMD); - Incidence of skeletal-related events (SREs), defined as pathologic fracture, radiation therapy to bone, surgery to bone, or spinal cord compression; - Change from baseline in the Functional Assessment of Chronic Illness (FACIT) Fatigue Scale (Version 4).
17. Safety evaluation criteria	- Treatment-emergent adverse events; - Clinical laboratory tests (hematology, chemistry, urinalysis); - Special laboratory tests (iron, nutrition, coagulation, endocrine function); - Vital signs; - Physical examination; - Anti-drug (sotatercept) antibodies; - Concomitant medications.
18. Statistical methods	Efficacy and safety variables were summarized descriptively and tabulated by treatment group and sotatercept overall (3 treatment groups combined) unless otherwise specified. Descriptive statistics (number of subjects with nonmissing values, mean, standard deviation, median, minimum, and maximum) were used to summarize continuous variables, unless otherwise noted.

	Frequency distributions (number and percentage of subjects) were used to summarize categorical variables. The primary efficacy analysis was based on the Per Protocol (PP) Set, defined as all randomized subjects who had confirmed chemotherapy induced anemia (CIA), who received at least 1 dose of study treatment, and who were on study treatment for at least 2 months (57 days). The primary efficacy analysis was also performed using the MITT Set (all randomized subjects who received at least 1 dose of study treatment). An exact 95 % confidence interval (CI) for the response rate was provided. Response rate and 95 % CI were provided for subjects receiving weekly chemotherapy and those receiving chemotherapy less frequently. Safety analyses were performed on the Safety Set, defined as all subjects who received at least 1 dose of study treatment.																																																																																																			
19. Demographic characteristics of the study population (sex, age, race, etc.)	The majority of subjects were white (29/30 [96,7 %]). All subjects in the study were women. Median (range) age was 51,0 (32 to 74) years. Demographic characteristics were similar across treatment groups. Summary of Demographic Characteristics <table><tr><th rowspan="2">Parameter</th><th rowspan="2">Placebo (N=5)</th><th colspan="3">Sotatercept Treatment Group</th><th rowspan="2">All Subjects (N=30)</th></tr><tr><th>0.1 mg/kg (N=8)</th><th>0.3 mg/kg (N=10)</th><th>0.5 mg/kg (N=7)</th></tr><tr><td>Sex, n (%)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Female</td><td>5 (100%)</td><td>8 (100%)</td><td>10 (100%)</td><td>7 (100%)</td><td>30 (100%)</td></tr><tr><td>Age (years)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>n</td><td>5</td><td>8</td><td>10</td><td>7</td><td>30</td></tr><tr><td>Mean ± SD</td><td>49.2 ± 10.62</td><td>51.6 ± 9.38</td><td>50.8 ± 8.51</td><td>55.6 ± 12.53</td><td>51.9 ± 9.83</td></tr><tr><td>Median</td><td>52.0</td><td>51.0</td><td>50.5</td><td>55.0</td><td>51.0</td></tr><tr><td>Range</td><td>32 – 61</td><td>38 – 70</td><td>35 – 69</td><td>35 – 74</td><td>32 – 74</td></tr><tr><td>Race, n (%)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>White</td><td>4 (80%)</td><td>8 (100%)</td><td>10 (100%)</td><td>7 (100%)</td><td>29 (96.7%)</td></tr><tr><td>American Indian or Alaska Native</td><td>1 (20%)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (3.3%)</td></tr><tr><td>Weight (kg)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>n</td><td>5</td><td>8</td><td>10</td><td>7</td><td>30</td></tr><tr><td>Mean ± SD</td><td>79.62 ± 9.926</td><td>67.38 ± 18.338</td><td>71.80 ± 9.500</td><td>69.94 ± 9.953</td><td>71.49 ± 12.647</td></tr><tr><td>Median</td><td>80.00</td><td>63.50</td><td>74.00</td><td>75.00</td><td>74.55</td></tr><tr><td>Range</td><td>66.0 – 90.0</td><td>49.0 – 103.0</td><td>53.0 – 87.0</td><td>52.0 – 79.3</td><td>49.0 – 103.0</td></tr></table> Abbreviations: SD = standard deviation.	Parameter	Placebo (N=5)	Sotatercept Treatment Group			All Subjects (N=30)	0.1 mg/kg (N=8)	0.3 mg/kg (N=10)	0.5 mg/kg (N=7)	Sex, n (%)						Female	5 (100%)	8 (100%)	10 (100%)	7 (100%)	30 (100%)	Age (years)						n	5	8	10	7	30	Mean ± SD	49.2 ± 10.62	51.6 ± 9.38	50.8 ± 8.51	55.6 ± 12.53	51.9 ± 9.83	Median	52.0	51.0	50.5	55.0	51.0	Range	32 – 61	38 – 70	35 – 69	35 – 74	32 – 74	Race, n (%)						White	4 (80%)	8 (100%)	10 (100%)	7 (100%)	29 (96.7%)	American Indian or Alaska Native	1 (20%)	0	0	0	1 (3.3%)	Weight (kg)						n	5	8	10	7	30	Mean ± SD	79.62 ± 9.926	67.38 ± 18.338	71.80 ± 9.500	69.94 ± 9.953	71.49 ± 12.647	Median	80.00	63.50	74.00	75.00	74.55	Range	66.0 – 90.0	49.0 – 103.0	53.0 – 87.0	52.0 – 79.3	49.0 – 103.0
Parameter	Placebo (N=5)			Sotatercept Treatment Group				All Subjects (N=30)																																																																																												
		0.1 mg/kg (N=8)	0.3 mg/kg (N=10)	0.5 mg/kg (N=7)																																																																																																
Sex, n (%)																																																																																																				
Female	5 (100%)	8 (100%)	10 (100%)	7 (100%)	30 (100%)																																																																																															
Age (years)																																																																																																				
n	5	8	10	7	30																																																																																															
Mean ± SD	49.2 ± 10.62	51.6 ± 9.38	50.8 ± 8.51	55.6 ± 12.53	51.9 ± 9.83																																																																																															
Median	52.0	51.0	50.5	55.0	51.0																																																																																															
Range	32 – 61	38 – 70	35 – 69	35 – 74	32 – 74																																																																																															
Race, n (%)																																																																																																				
White	4 (80%)	8 (100%)	10 (100%)	7 (100%)	29 (96.7%)																																																																																															
American Indian or Alaska Native	1 (20%)	0	0	0	1 (3.3%)																																																																																															
Weight (kg)																																																																																																				
n	5	8	10	7	30																																																																																															
Mean ± SD	79.62 ± 9.926	67.38 ± 18.338	71.80 ± 9.500	69.94 ± 9.953	71.49 ± 12.647																																																																																															
Median	80.00	63.50	74.00	75.00	74.55																																																																																															
Range	66.0 – 90.0	49.0 – 103.0	53.0 – 87.0	52.0 – 79.3	49.0 – 103.0																																																																																															
20. Efficacy results	The primary efficacy endpoint was hematopoietic response rate, defined as the proportion of subjects who had an increase of ≥ 1 g/dL from baseline hemoglobin concentration for 28 consecutive days during the treatment period, including up to 2 months after the last dose of study drug, in the absence of RBC transfusion or treatment with an ESA. Five of 18 (27.8%) subjects administered sotatercept (3 treatment groups combined) were considered responders based on the primary endpoint in the PP Set using central laboratory hemoglobin values. There was 1 responder among 5 (20,0 %) subjects in the placebo group. Response rates in the sotatercept 0,5 mg/kg (50 %) and 0,3 mg/kg (33 %) treatment groups were greater than those in the sotatercept 0,1 mg/kg (0 %) and placebo (20 %) treatment groups.																																																																																																			

	Among the 13 nonresponders who were administered sotatercept (3 treatment groups combined), 5 (38,5 %) subjects had at least 1 dose skipped or reduced during the treatment period in accordance with the dose modification rules, including 3 subjects in the 0,1 mg/kg group and 2 subjects in the 0,3 mg/kg group. Four of these 5 subjects (2 each in the 0,1 and 0,3 mg/kg groups) achieved an initial increase of ≥ 1 g/dL from baseline hemoglobin concentration on or before Day 29, but the second sotatercept dose was skipped or reduced and the initial hemoglobin increase was not sustained. The one subject in the 0,1 mg/kg group who did not have an initial increase from baseline hemoglobin of ≥ 1 g/dL on or before Day 29 had a high hemoglobin concentration at baseline (≥ 11 g/dL). Thus, the dose modification rules of dose skipping or reduction, rather than dose delay, may have resulted in subjects who had a response to sotatercept being categorized as nonresponders. Analysis of the primary endpoint in the MITT Set and analyses using local laboratory hemoglobin concentrations in either analysis set showed similar results. Small samples sizes and variability of the data do not permit a clinically meaningful assessment of hematopoietic response between active and placebo treatment or across the 3 sotatercept treatment groups. Evaluation of hemoglobin concentrations during the 28-day period after the first dose showed that subjects in the 0,3 and 0,5 mg/kg sotatercept groups had a mean increase from baseline hemoglobin that peaked approximately 15 days after administration and then decreased to near baseline concentrations at Day 29. Mean changes from baseline hemoglobin in subjects in the sotatercept 0,1 mg/kg group were similar to those in the placebo group. However, mean changes from baseline hemoglobin concentration for the extended period from the first dose to 28 days after the last dose of study drug showed that hemoglobin increases in all sotatercept treatment groups were generally sustained throughout the observation period. This suggests that a treatment regimen of sotatercept administered at regular intervals may be able to sustain elevated levels of hemoglobin. Only 1 subject (administered 0,3 mg/kg sotatercept) met the criteria for hematopoietic response based on a hemoglobin concentration increase of ≥ 2 g/dL from baseline. Six of 25 (24,0 %) subjects in the MITT Set administered sotatercept (3 treatment groups combined) were considered responders based on hemoglobin concentration ≥ 11 g/dL. There was 1 responder among 5 (20,0 %) subjects in the placebo group. Among subjects administered sotatercept, 1/8 (12,5 %), 2/10 (20,0 %), and 3/7 (42,9 %) subjects in the 0,1, 0,3, and 0,5 mg/kg sotatercept groups, respectively, were considered responders. The one subject who met the criteria for hematopoietic response based on ≥ 2 g/dL
--	---

	increase from baseline hemoglobin also met the criteria based on hemoglobin concentration ≥ 11 g/dL; therefore, the analysis of hematopoietic response based on both criteria was the same as that presented above. Analyses of hematopoietic response rates in subsets of subjects stratified by use of weekly versus less frequent chemotherapy consistently showed that subjects who received less frequent chemotherapy had higher response rates to sotatercept treatment than those who received weekly chemotherapy. In the primary analysis, 1 of 18 (5,6 %) subjects administered sotatercept (3 treatment groups combined) and weekly chemotherapy was considered a responder, compared with 4 of 18 (22,2 %) subjects administered sotatercept (3 treatment groups combined) and less frequent chemotherapy. A similar trend was observed in the analyses of the primary endpoint in the MITT Set, response rates based on hemoglobin concentration ≥ 11 g/dL, and response rates using local laboratory values in either analysis set. The concurrent chemotherapy treatment that subjects received was not controlled in this study; 16 distinct chemotherapy drugs were used in varying combinations. Thus, the analysis of hematopoietic response rate may have been complicated by the type of chemotherapy regimen received. Median duration of response based on the primary endpoint was 43 days in subjects administered sotatercept (3 treatment groups combined) and 29 days in subjects administered placebo. A similar trend was observed for duration of response based on secondary hematopoietic response endpoints: 43 to 69 days in subjects administered sotatercept (3 treatment groups combined) and 29 days in subjects administered placebo. Time to hematopoietic response could be estimated only for the sotatercept 0.5 mg/kg group using the response criteria based on hemoglobin concentration ≥ 11 g/dL and based on the multiple criteria categories of hemoglobin increase of ≥ 1 or ≥ 2 g/dL from baseline and/or hemoglobin concentration ≥ 11 g/dL. For the 3 responders in the sotatercept 0,5 mg/kg group, median time to response for all response categories was 98 days in the MITT Set and 56 days in the PP Set. Among 12 subjects with qualifying target lesions in the sotatercept groups (3 treatment groups combined), 2 (16,7 %) subjects achieved complete response and 1 subject achieved partial response at Day 64. All 3 subjects received sotatercept 0,3 mg/kg. There were no objective responses in the placebo group. Stable disease was observed in 7 of 12 (58,3 %) subjects with target lesions in the sotatercept groups (3 treatment groups combined) and in 2 of 4 (50,0 %) subjects with target lesions in the placebo group. No objective responses were reported in subjects with non-target lesions or at Day 113. Median time to progression was 169 days for subjects administered
--	---

	sotatercept (3 treatment groups combined) and 157 days for subjects in the placebo group. Mean and mean percent changes from baseline concentration in bone biomarkers were variable over time and across treatment groups. No consistent trends were observed. Numbers of subjects with BMD data postbaseline (Days 113 and 281) were too small for meaningful interpretation of the data. The incidence of SREs was also small. Two subjects administered sotatercept (3 treatment groups combined) had a total of 4 SREs. One subject in the sotatercept 0,3 mg/kg group had 3 SREs, and 1 subject in the sotatercept 0,5 mg/kg group had 1 SRE. There were no SREs in the placebo group. Mean FACIT Fatigue Scale total scores were increased (improved) from baseline in subjects administered sotatercept (3 treatment groups combined); whereas in the placebo group, there was no consistent trend for mean total scores to increase or decrease from baseline over time.
21. Safety results	Overall, 20/25 (80,0 %) subjects administered sotatercept (3 treatment groups combined) and 5/5 (100 %) subjects administered placebo reported at least 1 AE during the study. Adverse events were reported in 6/8 (75,0 %), 7/10 (70,0 %), and 7/7 (100 %) subjects in the sotatercept 0,1, 0,3, and 0,5 mg/kg treatment groups, respectively. Among subjects administered sotatercept (3 treatment groups combined), the most frequent AEs were anemia (7/25 [28,0 %]), asthenia (7/25 [28,0 %]), neutropenia (6/25 [24,0 %]), and vomiting (5/25 [20,0 %]). Among subjects administered placebo, the most frequent AEs were neutropenia (3/5 [60,0 %]) and nausea (3/5 [60,0 %]). It should be noted that the type and frequency of AEs observed in individual subjects and treatment groups were likely to have been influenced by the concomitant chemotherapy regimens received. Overall, 15/25 (60,0 %) subjects administered sotatercept (3 treatment groups combined) and 4/5 (80,0 %) subjects administered placebo had at least one $\geq$ Grade 3 AE. Adverse events $\geq$ Grade 3 were reported for 5/8 (62,5 %), 4/10 (40,0 %), and 6/7 (85,7 %) subjects in the 0,1, 0,3, and 0,5 mg/kg sotatercept treatment groups, respectively. The most common $\geq$ Grade 3 AEs in the sotatercept groups were anemia (6/25 [24,0 %]) and neutropenia (6/25 [24,0 %]). The most common $\geq$ Grade 3 AE in the placebo group was neutropenia (3/5 [60,0 %]). Most AEs were assessed by the investigator as unrelated to study drug. Six of 25 (24,0 %) subjects administered sotatercept (2 subjects in each treatment group) and 1 of 5 (20,0 %) subjects administered placebo had treatment-related AEs (defined as possibly, probably, or definitely related). There were no hypertension or thromboembolic events reported as AEs in subjects administered sotatercept. Anemia was reported as an AE in 7 of 25 (28,0 %) subjects administered sotatercept (3

	treatment groups combined) and in 1 of 5 (20,0 %) subject administered placebo. Among subjects administered sotatercept, anemia occurred in 1 subject in the 0,1 mg/kg group, 3 subjects in the 0,3 mg/kg group, and 3 subjects in the 0,5 mg/kg group. Seven subjects died in the study: 1 subject in the sotatercept 0,1 mg/kg group, 3 subjects in the sotatercept 0,3 mg/kg group, and 3 subjects in the sotatercept 0,5 mg/kg group. One of the subject deaths was captured by CIOMS but was not included in the clinical database. The majority of deaths (6/7) were due to disease progression, with one due to unknown causes. Adverse events leading to death were reported for 3 subjects: progression of metastatic disease, metastatic breast cancer worsening, and metastatic breast cancer. No AEs leading to death were considered by the investigator to be related to study drug. Five of 25 (20,0 %) subjects administered sotatercept (3 treatment groups combined) and 1 of 5 (20,0 %) subjects administered placebo had at least 1 SAE. Among subjects administered sotatercept, SAEs were reported in 2/10 (20,0 %) subjects in the 0,3 mg/kg group and 3/7 (42,9 %) subjects in the 0,5 mg/kg group. The majority of SAEs occurred in the system organ class (SOC) of gastrointestinal disorders (3/25 [12,0 %]) and neoplasms benign, malignant, and unspecified (3/25 [12,0 %]). Two SAEs were assessed by the investigator as possibly related to study treatment: perforated gastric ulcer and peptic ulcer disease in 1 subject in the sotatercept 0,5 mg/kg group. All other SAEs were assessed as not related to study treatment. Five of 25 (20,0 %) subjects administered sotatercept (3 treatment groups combined) and 1 of 5 (20,0 %) subjects administered placebo developed at least 1 AE that led to discontinuation of study drug. Adverse events leading to discontinuation of study drug were reported in 1 of 8 (12,5 %) subjects in the sotatercept 0,1 mg/kg group and 4 of 7 (57,1 %) subjects in the sotatercept 0,5 mg/kg group. Mean increases from baseline hemoglobin were observed in subjects administered sotatercept (3 treatment groups combined), while mean decreases or no mean changes were observed in subjects administered placebo. Mean increases from baseline hemoglobin in subjects administered sotatercept were generally sustained through Day 281. Mean increases from baseline hematocrit were observed in subjects administered sotatercept (3 treatment groups combined), while mean decreases were observed most frequently in the placebo group. Mean changes from baseline hematocrit across the 3 sotatercept treatment groups showed considerable variability, but the 2 higher sotatercept doses (0,3 and 0,5 mg/kg) showed a trend suggesting a dose-related increase. Mean increases from baseline neutrophil count were observed in subjects administered sotatercept (3 treatment groups
--	---

	combined), while no consistent trend was observed in subjects administered placebo. Mean changes from baseline neutrophils across the 3 sotatercept treatment groups showed considerable variability, but mean increases were generally higher in the sotatercept 0,5 mg/kg group compared with the 3 sotatercept treatment groups combined. There were no notable differences between subjects administered sotatercept (3 treatment groups combined) and placebo in hemoglobin, neutrophil, or platelet shifts from a lower NCI CTCAE grade at baseline to Grade 3 or 4 toxicity postbaseline. Shifts across the 3 sotatercept treatment groups were variable. Mean increases from baseline erythrocyte count and reticulocyte count were observed in subjects administered sotatercept (3 treatment groups combined), while mean decreases or no mean changes were observed in subjects administered placebo. Mean changes from baseline in the erythrocyte/reticulocyte ratio were variable and did not show a consistent difference between sotatercept and placebo treatment. Mean increases from baseline alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST) were generally observed in subjects administered sotatercept (3 treatment groups combined), while mean decreases were observed in subjects administered placebo. Mean changes from baseline ALT and AST across the 3 sotatercept treatment groups showed considerable variability. Four of 5 (80,0 %) subjects administered placebo and 11 of 25 (44,0 %) subjects administered sotatercept had liver metastases, which may have affected ALT and AST concentrations. In the sotatercept 0,5 mg/kg group, 5 of 7 subjects had a shift in creatinine from normal at baseline to Grade 1 (worst grade postbaseline). Creatinine values in the other treatment groups were within the normal range at all timepoints. The increases in creatinine were reversible. In addition, potentially complicating factors of cisplatin treatment and dehydration were noted in some subjects in this study. Mean changes from baseline in other clinical chemistry parameters of interest (alkaline phosphatase, bilirubin) did not show a consistent trend over time in any treatment group. There were no notable differences between subjects administered sotatercept (3 treatment groups combined) and placebo in shifts from a lower grade at baseline to Grade 3 toxicity postbaseline. No shifts to Grade 4 toxicity postbaseline occurred. Shifts across the 3 sotatercept treatment groups were variable. Mean decreases from baseline in follicle-stimulating hormone (FSH) levels were observed in subjects administered sotatercept (3 treatment groups combined) while mean increases were observed most frequently in the placebo group. Mean changes from baseline across the 3 sotatercept treatment groups showed
--	--

	considerable variability, but generally showed decreases from baseline FSH level. There were no shifts in FSH from normal at baseline to outside the normal reference range (low or high) in any treatment group. Mean changes from baseline vital signs were generally small with no consistent trend over time and no apparent differences across treatment groups. There were no clinically significant abnormal ECG findings during the study as judged by the investigator. Mean changes from baseline in ECG parameters were generally small, with no notable differences between subjects administered sotatercept (3 treatment groups combined) and placebo. Mean changes from baseline across the 3 sotatercept treatment groups were variable. No differences in baseline-adjusted QTc interval between the placebo group and the sotatercept groups (0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,5 mg/kg, or 3 treatment groups combined) were observed at any timepoint. There were no notable trends over time in mean baseline-adjusted QTc interval in any treatment group. For the majority of subjects, QTc intervals were < 450 msec at all timepoints in all treatment groups. The QTc category analysis (≤ 450 msec, > 450 msec but < 480 msec, and ≥ 480 msec) showed no notable trends over time in any treatment group.
22. Conclusion	Five of 18 (27,8 %) subjects administered sotatercept and 1 of 5 (20 %) subjects administered placebo were considered to have a hematopoietic response based on the primary endpoint. Response rates among subjects in the sotatercept 0,5 mg/kg (50 %) and 0,3 mg/kg (33 %) treatment groups were greater than those in the sotatercept 0,1 mg/kg (0 %) and placebo (20 %) treatment groups, suggesting a possible dose-response relationship. In contrast to the placebo treatment group, for which no increase in mean hemoglobin concentration was observed, mean increases from baseline hemoglobin concentration were observed and were generally sustained throughout the observation period in all sotatercept treatment groups. Mean hemoglobin concentrations in subjects administered 0,3 and 0,5 mg/kg sotatercept were also greater than those in subjects administered 0,1 mg/kg sotatercept or placebo. Among the 13 nonresponders administered sotatercept, 5 (38,5 %) subjects had at least 1 dose skipped or reduced during the treatment period due to the dose modification rules. Four of these subjects (2 subjects each in the 0,1 and 0,3 mg/kg groups) had achieved an initial increase in hemoglobin concentration of ≥ 1 g/dL from baseline on or before Day 29 that was not sustained after the second sotatercept dose was skipped or reduced. Analyses of hematopoietic response rates in subsets of subjects stratified by use of weekly versus less frequent chemotherapy consistently showed that subjects who received

	less frequent chemotherapy had higher response rates to sotatercept treatment. The safety and efficacy results from this study may have been complicated by heterogeneity in the concurrent chemotherapy regimens that the subjects were taking. However, safety findings were generally consistent with the known safety profile of sotatercept. Early termination of the study resulted in small sample sizes; thus, comparative analyses must be interpreted with caution.
Applicant (owner of registration certificate)	<u>Audrey A. Egan</u> (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 № 7**

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	Подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження фази 2 препарату АСЕ-011 для лікування анемії, спричиненої хіміотерапією, у пацієнтів з метастатичним раком молочної залози. Кодований номер клінічного випробування: A011-08
6. Фаза клінічного випробування	2
7. Період проведення клінічного випробування	з 22 липня 2009 року по 18 листопада 2010 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США, Росія
9. Кількість досліджуваних	запланована: Приблизно 105 суб'єктів фактична: 30 суб'єктів (модифікований намір лікувати [МІТТ] та безпека): плацебо, 5 суб'єктів; 0,1 мг/кг сотатерцепту, 8 суб'єктів; 0,3 мг/кг сотатерцепту, 10 суб'єктів; 0,5 мг/кг сотатерцепту, 7 суб'єктів

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Первинні:</u> - Оцінити частку суб'єктів у кожному режимі дозування сотатерцепту, які досягли гемопоетичної відповіді протягом періоду лікування, включаючи період до 2 місяців після введення останньої дози сотатерцепту для лікування анемії, спричиненої хіміотерапією (CIA), у суб'єктів з метастатичним раком молочної залози. Гемопоетична відповідь визначалася як підвищення концентрації гемоглобіну на ≥ 1 г/дл відносно вихідного рівня протягом 28 днів поспіль протягом періоду лікування, включаючи до 2 місяців після останньої дози сотатерцепту, за відсутності переливання еритроцитарної маси (RBC) або лікування еритропоетичними стимулюючими препаратами (ESA). <u>Вторинні:</u> - Оцінити безпеку та переносимість сотатерцепту для лікування CIA у суб'єктів з метастатичним раком молочної залози; - Оцінити відсоток суб'єктів, які досягли підвищення рівня гемоглобіну ≥ 2 г/дл від вихідного рівня та/або концентрації гемоглобіну ≥ 11 г/дл протягом 28 днів поспіль протягом періоду лікування, включаючи до 2 місяців після останньої дози сотатерцепту, за відсутності переливання еритроцитарної маси (RBC) або лікування препаратами, що стимулюють еритропоез (ESA); - Оцінити тривалість гемопоетичної відповіді, пов'язаної з кожним режимом дозування сотатерцепту; - Оцінити час до гемопоетичної відповіді, пов'язаної з кожним режимом дозування сотатерцепту; - Оцінити частку суб'єктів, які отримують переливання еритроцитарної маси та/або стимулятори еритропоезу (ESA) протягом кожного циклу застосування сотатерцепту з кожним режимом дозування; - Оцінити вплив кожного режиму дозування сотатерцепту на виживаність без прогресування (ВБП) та частоту об'єктивної відповіді (ЧОВ). <u>Дослідницькі:</u> - Оцінити вплив кожного режиму дозування сотатерцепту на біомаркери кісткової тканини в сироватці крові (остеокальцин [OC], кісткова специфічна лужна фосфатаза [BSAP], сироватковий N-кінцевий пропептид інтактного колагену I типу [P1NP], сироватковий C-кінцевий телепептид колагену I типу [CTX] та тартрат-резистентна кислота фосфатаза ізоформа-5b [TRACP-5b]), мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ); двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія (DXA) поперекового відділу хребта та стегна) та частота реакцій з боку скелетно-м'язової системи (SRE); - Оцінити якість життя (ЯЖ) у зв'язку з лікуванням CIA у суб'єктів з метастатичним раком молочної залози під час дослідження.
11. Дизайн клінічного випробування	Подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження
12. Основні критерії включення	Дорослі (≥ 18 років) жінки з гістологічно або цитологічно підтвердженим діагнозом раку молочної залози та ознаками метастазування з мінімум одним вимірюваним або

	невимірюваним вогнищем відповідно до Критеріїв оцінки відповіді при солідних пухлинах (RECIST), версія 1.1.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Випробуваний продукт: Сотатерцепт Розчин Дози та спосіб застосування: 0,1, 0,3 та 0,5 мг/кг шляхом підшкірної ін'єкції (пш) кожні 28 днів, загалом до 4-х доз Тривалість лікування: 12 тижнів
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Референтна терапія: Плацебо (0,9 % розчин натрію хлориду для ін'єкцій) Доза (не застосовується) та спосіб застосування: підшкірна (пш) ін'єкція кожні 28 днів, загалом до 4-х доз
15. Супутня терапія	Під час скринінгу та під час дослідження необхідно було підтримувати стабільні дози ліків при хронічних захворюваннях, які не були спеціально виключені протоколом. Якщо виникали сумніви щодо того, що вважати стабільною дозою або хронічним захворюванням, необхідно було проконсультуватися з лікарем-монітором. Суб'єкти з нещодавною зміною антигіпертензивних препаратів або зміною протягом попереднього місяця повинні були щотижня вимірювати артеріальний тиск (АТ). Супутні ліки реєстрували у Кодексі федеральних правил (США) (CRF) протягом 90 днів після останньої дози досліджуваного лікування. <u>Супутнє лікування анемії</u> Супутню терапію новим рецептурним лікарським засобом для лікування анемії під час дослідження необхідно було обговорити з дослідником та медичним працівником до початку застосування, за винятком випадків, коли відповідна медична допомога вимагала, щоб прийом препарату розпочався до того, як можна було проконсультуватися з медичним працівником . <u>Добавки заліза</u> Прийом препаратів заліза протягом 7 днів після 1-го дня (окрім пероральних полівітамінів загального призначення з залізом) не дозволявся. Якщо під час лікування у суб'єкта розвинувся залізодефіцит (насичення трансферину < 20 %), лікування препаратами заліза призначалося на розсуд дослідника. <u>Еритропоез-стимулюючі препарати (ESA)</u> Якщо, на думку дослідника, одночасне лікування ESA було необхідним, дотримувалися інструкцій для медичного застосування ESA. Суб'єкт припиняв подальше лікування у дослідженні та увійшов у період спостереження за лікуванням в рамках дослідження. <u>Переливання крові</u> Одночасне лікування анемії, спричиненої хіміотерапією (CIA), з переливанням крові було рекомендовано, коли концентрація гемоглобіну у суб'єкта становила < 8 г/дл, або на розсуд дослідника, якщо концентрація гемоглобіну становила > 8 г/дл, але була пов'язана з симптомами анемії, такими як гемодинамічний або легеневий компроміс, які потребували лікування. Якщо учаснику переливали кров під періоду лікування, то досліджуване лікування призначали не раніше, ніж через 7 днів з моменту переливання крові. Після переливання крові визначали рівень гемоглобіну не пізніше ніж через 7 днів з моменту переливання. У день призначення досліджуваного лікування оцінювали концентрацію гемоглобіну та артеріальний тиск.

	<u>Дотримання режиму лікування</u> Досліджуваний препарат вводився у вигляді підшкірної (пш) ін'єкції на клінічному майданчику дослідницьким персоналом, що було задокументовано в протоколі дослідження. Введення досліджуваного препарату, включаючи час і дату, реєстрували у формі CRF.
16. Критерії оцінки ефективності	<u>Первинні:</u> - Частка суб'єктів, які досягли підвищення концентрації гемоглобіну на ≥ 1 г/дл відносно вихідного рівня протягом 28 днів поспіль протягом періоду лікування та до 2 місяців після останньої дози досліджуваного лікування за відсутності переливання еритроцитів або лікування препаратами, що стимулюють еритропоез (ESA), за відсутності переливання еритроцитарної маси. <u>Вторинні:</u> - Частка суб'єктів, які досягли підвищення концентрації гемоглобіну на ≥ 2 г/дл відносно вихідного рівня протягом 28 днів поспіль протягом періоду лікування та до 2 місяців після останньої дози досліджуваного лікування за відсутності переливання еритроцитарної маси або лікування ESA; - Частка суб'єктів, які досягли концентрації гемоглобіну ≥ 11 г/дл протягом 28 днів поспіль протягом періоду лікування та до 2 місяців після останньої дози досліджуваного лікування у разі відсутності переливання еритроцитарної маси або лікування ESA; - Частка суб'єктів, які досягли підвищення концентрації гемоглобіну ≥ 2 г/дл відносно вихідного рівня та/або концентрації гемоглобіну ≥ 11 г/дл протягом 28 днів поспіль протягом періоду лікування та до 2 місяців після останньої дози досліджуваного лікування за відсутності переливання еритроцитарної маси або лікування ESA; - Тривалість гематопоетичної відповіді (дні) визначається як період часу від першого підвищення рівня гемоглобіну принаймні на ≥ 1 г/дл від вихідного рівня до останнього підвищення гемоглобіну на ≥ 1 г/дл від вихідного рівня; - Тривалість гематопоетичної відповіді (дні) визначається як період часу від першого підвищення рівня гемоглобіну принаймні на ≥ 2 г/дл від вихідного рівня до останнього підвищення рівня гемоглобіну на ≥ 2 г/дл від вихідного рівня; - Тривалість гемопоетичної відповіді (дні) визначається як період часу від першого досягнення концентрації гемоглобіну ≥ 11 г/дл до останнього досягнення концентрації гемоглобіну ≥ 11 г/дл; - Тривалість гематопоетичної відповіді (дні) визначається як період часу, протягом якого вперше спостерігається підвищення рівня гемоглобіну на ≥ 1 г/дл, ≥ 2 г/дл та/або концентрація гемоглобіну на ≥ 11 г/дл від вихідного рівня до останнього разу, коли зберігається така ж відповідь; - Час досягнення гемопоетичної відповіді (дні) на основі збільшення ≥ 1 г/дл від вихідного рівня, що визначається як час від першої дози досліджуваного лікування до першого збільшення гемоглобіну на ≥ 1 г/дл, яке утримувалося протягом щонайменше 28 днів поспіль;

	- Час досягнення гематопоетичної відповіді (дні) на основі збільшення ≥ 2 г/дл від вихідного рівня, що визначається як час від першої дози досліджуваного лікування до першого збільшення гемоглобіну на ≥ 2 г/дл, яке утримувалося протягом щонайменше 28 днів поспіль; - Час досягнення гематопоетичної відповіді (дні) на основі гемоглобіну ≥ 11 г/дл, що визначається як час від першої дози досліджуваного лікування до першого досягнення гемоглобіну ≥ 11 г/дл, який утримувався протягом щонайменше 28 днів поспіль; - Час досягнення гематопоетичної відповіді (дні) на основі декількох категорій критеріїв, що визначається як час від першої дози досліджуваного лікування до першого підвищення рівня гемоглобіну ≥ 1 г/дл, ≥ 2 г/дл та/або концентрації гемоглобіну ≥ 11 г/дл, який утримувався протягом щонайменше 28 днів поспіль; - Частка суб'єктів, які отримали переливання еритроцитарної маси або лікування ESA в кожній досліджуваній групі лікування, а також протягом кожного циклу кожного досліджуваного лікування; - Об'єктивна частота відповіді пухлини за допомогою RECIST, версія 1.1; - Виживаність без прогресування, що визначається як час від дати початку поточного курсу хіміотерапії до першого спостереження задокументованого прогресування захворювання або смерті з будь-якої причини. <u>Дослідницькі:</u> - Зміна від вихідного рівня біомаркерів кісткової тканини в сироватці крові (остеокальцин (OC), кістково-специфічна лужна фосфатаза (BSAP), сироватковий інтактний проколаген типу I N-кінцевий пропептид (P1NP), сироватковий C-кінцевий телепептид колагену типу I (CTX) та тартрат-резистентна кисла фосфатаза ізоформа-5b (TRACP-5b)); - Зміна мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) порівняно з початковим рівнем; - Частота подій, пов'язаних зі скелетом (SRE), які визначаються як патологічний перелом, променева терапія кісток, хірургічне втручання на кістках або компресія спинного мозку; - Зміни порівняно з базовим рівнем за шкалою втоми Функціональної оцінки хронічних захворювань (FACIT) (версія 4).
17. Критерії оцінки безпеки	- Побічні реакції, пов'язані з лікуванням; - Клінічні лабораторні дослідження (гематологія, хімія, аналіз сечі); - Спеціальні лабораторні дослідження (залізо, харчування, коагуляція, ендокринна функція); - Життєві показники; - Фізичний огляд; - Антитіла до лікарського засобу (сотатерцепт); - Супутні лікарські засоби.
18. Статистичні методи	Змінні ефективності та безпеки були узагальнені описово і зведені в таблиці за групами лікування та сотатерцептом загалом (3 групи лікування разом), якщо не вказано інше. Для узагальнення безперервних змінних використовували описову

	статистику (кількість суб'єктів з пропущеними значеннями, середнє значення, стандартне відхилення, медіана, мінімум і максимум), якщо не зазначено інше. Для узагальнення категоріальних змінних використовувалися частотні розподіли (кількість і відсоток суб'єктів). Первинний аналіз ефективності ґрунтувався на наборі за протоколом (РР), який включав усіх рандомізованих суб'єктів, у яких була підтверджена анемія, спричинена хіміотерапією (СІА), які отримали принаймні 1 дозу досліджуваного лікування та перебували на досліджуваному лікуванні щонайменше 2 місяці (57 днів). Первинний аналіз ефективності також проводився з використанням набору МІТТ (всі рандомізовані суб'єкти, які отримали принаймні 1 дозу досліджуваного лікування). Для частоти відповіді був наданий точний 95 % довірчий інтервал (ДІ). Частота відповіді та 95 % ДІ були надані для суб'єктів, які отримували щотижневу хіміотерапію, та для тих, хто отримував хіміотерапію рідше. Аналіз безпеки проводився на групі безпеки, яку визначали як усіх суб'єктів, що отримали принаймні 1 дозу досліджуваного лікування.																																																																																																			
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Більшість досліджуваних були білими (29/30 [96,7 %]). Всі учасники дослідження були жінками. Середній вік (діапазон) становив 51,0 (від 32 до 74) років. Демографічні характеристики були подібними в усіх групах лікування. <u>Короткий огляд демографічних характеристик</u> <table><tr><th rowspan="2">Параметр</th><th rowspan="2">Плацебо (N=5)</th><th colspan="3">Група лікування сотатерцептом</th><th rowspan="2">Усі досліджувані (N=30)</th></tr><tr><th>0,1 мг/кг (N=8)</th><th>0,3 мг/кг (N=10)</th><th>0,5 мг/кг (N=7)</th></tr><tr><td>Стать, n (%)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Жінка</td><td>5 (100%)</td><td>8 (100%)</td><td>10 (100%)</td><td>7 (100%)</td><td>30 (100%)</td></tr><tr><td>Вік (років)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>n</td><td>5</td><td>8</td><td>10</td><td>7</td><td>30</td></tr><tr><td>Середнє значення ± SD</td><td>49,2 ± 10,62</td><td>51,6 ± 9,38</td><td>50,8 ± 8,51</td><td>55,6 ± 12,53</td><td>51,9 ± 9,83</td></tr><tr><td>Медіана</td><td>52,0</td><td>51,0</td><td>50,5</td><td>55,0</td><td>51,0</td></tr><tr><td>Діапазон</td><td>32 - 61</td><td>38 - 70</td><td>35 - 69</td><td>35 - 74</td><td>32 - 74</td></tr><tr><td>Раса, n (%)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Білі</td><td>4 (80%)</td><td>8 (100%)</td><td>10 (100%)</td><td>7 (100%)</td><td>29 (96,7%)</td></tr><tr><td>Американські індіанці або корінні жителі Аляски</td><td>1 (20%)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (3,3%)</td></tr><tr><td>Вага (кг)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>n</td><td>5</td><td>8</td><td>10</td><td>7</td><td>30</td></tr><tr><td>Середнє значення ± SD</td><td>79,62 ± 9,926</td><td>67,38 ± 18,338</td><td>71,80 ± 9,500</td><td>69,94 ± 9,953</td><td>71,49 ± 12,647</td></tr><tr><td>Медіана</td><td>80,00</td><td>63,50</td><td>74,00</td><td>75,00</td><td>74,55</td></tr><tr><td>Діапазон</td><td>66,0 - 90,0</td><td>49,0 - 103,0</td><td>53,0 - 87,0</td><td>52,0 - 79,3</td><td>49,0 - 103,0</td></tr></table> SD = стандартне відхилення.	Параметр	Плацебо (N=5)	Група лікування сотатерцептом			Усі досліджувані (N=30)	0,1 мг/кг (N=8)	0,3 мг/кг (N=10)	0,5 мг/кг (N=7)	Стать, n (%)						Жінка	5 (100%)	8 (100%)	10 (100%)	7 (100%)	30 (100%)	Вік (років)						n	5	8	10	7	30	Середнє значення ± SD	49,2 ± 10,62	51,6 ± 9,38	50,8 ± 8,51	55,6 ± 12,53	51,9 ± 9,83	Медіана	52,0	51,0	50,5	55,0	51,0	Діапазон	32 - 61	38 - 70	35 - 69	35 - 74	32 - 74	Раса, n (%)						Білі	4 (80%)	8 (100%)	10 (100%)	7 (100%)	29 (96,7%)	Американські індіанці або корінні жителі Аляски	1 (20%)	0	0	0	1 (3,3%)	Вага (кг)						n	5	8	10	7	30	Середнє значення ± SD	79,62 ± 9,926	67,38 ± 18,338	71,80 ± 9,500	69,94 ± 9,953	71,49 ± 12,647	Медіана	80,00	63,50	74,00	75,00	74,55	Діапазон	66,0 - 90,0	49,0 - 103,0	53,0 - 87,0	52,0 - 79,3	49,0 - 103,0
Параметр	Плацебо (N=5)			Група лікування сотатерцептом				Усі досліджувані (N=30)																																																																																												
		0,1 мг/кг (N=8)	0,3 мг/кг (N=10)	0,5 мг/кг (N=7)																																																																																																
Стать, n (%)																																																																																																				
Жінка	5 (100%)	8 (100%)	10 (100%)	7 (100%)	30 (100%)																																																																																															
Вік (років)																																																																																																				
n	5	8	10	7	30																																																																																															
Середнє значення ± SD	49,2 ± 10,62	51,6 ± 9,38	50,8 ± 8,51	55,6 ± 12,53	51,9 ± 9,83																																																																																															
Медіана	52,0	51,0	50,5	55,0	51,0																																																																																															
Діапазон	32 - 61	38 - 70	35 - 69	35 - 74	32 - 74																																																																																															
Раса, n (%)																																																																																																				
Білі	4 (80%)	8 (100%)	10 (100%)	7 (100%)	29 (96,7%)																																																																																															
Американські індіанці або корінні жителі Аляски	1 (20%)	0	0	0	1 (3,3%)																																																																																															
Вага (кг)																																																																																																				
n	5	8	10	7	30																																																																																															
Середнє значення ± SD	79,62 ± 9,926	67,38 ± 18,338	71,80 ± 9,500	69,94 ± 9,953	71,49 ± 12,647																																																																																															
Медіана	80,00	63,50	74,00	75,00	74,55																																																																																															
Діапазон	66,0 - 90,0	49,0 - 103,0	53,0 - 87,0	52,0 - 79,3	49,0 - 103,0																																																																																															
20. Результати ефективності	Первинною кінцевою точкою ефективності була частота гематопоетичної відповіді, визначена як частка суб'єктів, у яких спостерігалось підвищення рівня гемоглобіну на ≥ 1 г/дл від вихідної концентрації протягом 28 днів поспіль протягом періоду лікування, включаючи до 2 місяців після прийому останньої дози досліджуваного препарату, за відсутності переливання еритроцитарної маси або лікування ESA. П'ять з 18 (27,8 %) суб'єктів, які отримували сотатерцепт (3 групи лікування разом), були визнані такими, що відповіли на основі первинної кінцевої точки в наборі РР з використанням значень гемоглобіну, отриманих в центральній лабораторії. Серед 5 (20,0 %) осіб у групі плацебо був 1 суб'єкт, який відповів на лікування. Частота відповідей у групах лікування сотатерцептом 0,5 мг/кг (50 %) та 0,3 мг/кг (33 %) була вищою, ніж у групах лікування сотатерцептом 0,1 мг/кг (0 %) та плацебо (20 %). Серед 13 суб'єктів, які не відповіли на лікування сотатерцептом (3 групи лікування разом), у 5 (38,5 %) суб'єктів було пропущено або зменшено принаймні 1 дозу протягом періоду																																																																																																			

лікування відповідно до правил модифікації дози, включаючи 3 суб'єктів у групі 0,1 мг/кг та 2 суб'єктів у групі 0,3 мг/кг. Чотири з цих 5 суб'єктів (по 2 у групах 0,1 і 0,3 мг/кг) досягли початкового підвищення ≥ 1 г/дл від вихідної концентрації гемоглобіну на 29-й день або раніше, але друга доза сотатерцепту була пропущена або зменшена, а початкове підвищення гемоглобіну не було стійким. Один суб'єкт у групі 0,1 мг/кг, у якого не було початкового підвищення рівня гемоглобіну ≥ 1 г/дл на 29-й день або раніше, мав високу концентрацію гемоглобіну на початковому рівні (≥ 11 г/дл). Таким чином, правила модифікації дози, що передбачають пропуск або зменшення дози, а не затримку прийому, могли призвести до того, що суб'єкти, які мали відповідь на сотатерцепт, були віднесені до категорії нереспондерів. Аналіз первинної кінцевої точки в наборі МІТТ та аналізи з використанням локальних лабораторних концентрацій гемоглобіну в обох наборах аналізів показали схожі результати. Невеликі розміри вибірок і варіабельність даних не дозволяють клінічно значущу оцінку гемопоетичної відповіді між активним лікуванням і плацебо або між 3 групами лікування сотатерцептом.

Оцінка концентрації гемоглобіну протягом 28-денного періоду після прийому першої дози показала, що у групах сотатерцепту 0,3 та 0,5 мг/кг спостерігалось середнє підвищення гемоглобіну від вихідного рівня, яке досягало піку приблизно через 15 днів після прийому, а потім знижувалось до майже вихідних концентрацій на 29-й день. Середні зміни гемоглобіну від вихідного рівня у суб'єктів групи сотатерцепту 0,1 мг/кг були подібними до таких у групі плацебо. Однак середні зміни від вихідної концентрації гемоглобіну протягом тривалого періоду від прийому першої дози до 28 днів після прийому останньої дози досліджуваного препарату показали, що підвищення гемоглобіну в усіх групах лікування сотатерцептом загалом зберігалось протягом усього періоду спостереження. Це свідчить про те, що режим лікування сотатерцептом, який вводиться через регулярні проміжки часу, може підтримувати підвищений рівень гемоглобіну.

Лише 1 суб'єкт (який отримував 0,3 мг/кг сотатерцепту) відповідав критеріям гемопоетичної відповіді на основі підвищення концентрації гемоглобіну на ≥ 2 г/дл від вихідного рівня. Шість з 25 (24,0 %) суб'єктів з МІТТ, які отримували сотатерцепт (3 групи лікування разом), були визнані такими, що відповіли на лікування на основі концентрації гемоглобіну ≥ 11 г/дл. Серед 5 (20,0 %) осіб у групі плацебо був 1 суб'єкт з відповіддю. Серед суб'єктів, які отримували сотатерцепт, 1/8 (12,5 %), 2/10 (20,0 %) та 3/7 (42,9 %) суб'єктів у групах 0,1, 0,3 та 0,5 мг/кг сотатерцепту, відповідно, вважалися такими, що відповіли на лікування. Один суб'єкт, який відповідав критерію гемопоетичної відповіді, заснованому на підвищенні гемоглобіну на ≥ 2 г/дл від вихідного рівня, також відповідав критерію, заснованому на концентрації гемоглобіну ≥ 11 г/дл; тому аналіз гемопоетичної відповіді на основі обох критеріїв був таким самим, як представлений вище.

Аналіз частоти гематопоетичних відповідей у підгрупах суб'єктів, стратифікованих за застосуванням щотижневої та рідшої хіміотерапії, послідовно показав, що суб'єкти, які отримували рідшу хіміотерапію, мали вищу частоту відповідей на лікування сотатерцептом, ніж ті, хто отримував щотижневу хіміотерапію. У первинному аналізі 1 з 18 (5,6 %) суб'єктів, які отримували сотатерцепт (3 групи лікування разом) і щотижневу хіміотерапію, вважався таким, що відповів, порівняно з 4 з 18 (22,2 %) суб'єктами, які отримували сотатерцепт (3 групи лікування разом) і рідшу хіміотерапію. Аналогічна тенденція спостерігалася при аналізі первинної кінцевої точки в наборі МІТТ, частоти відповіді на основі концентрації гемоглобіну ≥ 11 г/дл та частоти відповіді з використанням локальних лабораторних показників в обох наборах даних для аналізу. У цьому дослідженні супутнє хіміотерапевтичне лікування, яке отримували суб'єкти, не контролювалося; 16 різних хіміотерапевтичних препаратів використовувалися в різних комбінаціях. Таким чином, аналіз гемопоетичної відповіді міг бути ускладнений типом отриманого режиму хіміотерапії.

Середня тривалість відповіді за первинною кінцевою точкою становила 43 дні у суб'єктів, які отримували сотатерцепт (3 групи лікування разом), та 29 днів у суб'єктів, які отримували плацебо. Аналогічна тенденція спостерігалася для тривалості відповіді на основі вторинних кінцевих точок гематопоетичної відповіді: від 43 до 69 днів у суб'єктів, які отримували сотатерцепт (3 групи лікування разом), і 29 днів у суб'єктів, які отримували плацебо. Час до гемопоетичної відповіді можна було оцінити лише для групи сотатерцепту 0,5 мг/кг, використовуючи критерії відповіді, засновані на концентрації гемоглобіну ≥ 11 г/дл, та основі категорій множинних критеріїв підвищення гемоглобіну на ≥ 1 або ≥ 2 г/дл від вихідного рівня та/або концентрації гемоглобіну ≥ 11 г/дл. Для 3 суб'єктів у групі сотатерцепту 0,5 мг/кг медіана часу до відповіді для всіх категорій відповіді становила 98 днів у наборі МІТТ та 56 днів у наборі РР. Серед 12 суб'єктів з кваліфікованими ураженнями мішеней у групах сотатерцепту (3 групи лікування разом), 2 (16,7 %) суб'єкти досягли повної відповіді та 1 суб'єкт досяг часткової відповіді на 64-й день. Всі 3 суб'єкти отримували сотатерцепт 0,3 мг/кг. У групі плацебо об'єктивних відповідей не було. Стабільний перебіг захворювання спостерігався у 7 з 12 (58,3 %) суб'єктів з ураженням мішеней у групах сотатерцепту (3 групи лікування разом) та у 2 з 4 (50,0 %) суб'єктів з ураженням мішеней у групі плацебо. У суб'єктів з немішеневими ураженнями або на 113-й день не було зареєстровано жодної об'єктивної відповіді. Медіана часу до прогресування становила 169 днів для суб'єктів, які отримували сотатерцепт (3 лікування разом), і 157 днів для суб'єктів у групі плацебо.

Середні відсоткові зміни від вихідної концентрації кісткових біомаркерів були змінними з часом та в різних групах лікування. Послідовних тенденцій не спостерігалася. Кількість суб'єктів з даними МЦКТ після закінчення лікування (113-й та 281-й дні) була занадто малою для повноцінної інтерпретації даних. Частота виникнення SRE також була невеликою. У двох

	суб'єктів, які приймали сотатерцепт (3 групи лікування разом), було загалом 4 SRE. В одного суб'єкта в групі сотатерцепту 0,3 мг/кг спостерігалось 3 SRE, а в 1 суб'єкта в групі сотатерцепту 0,5 мг/кг – 1 SRE. У групі плацебо не було жодної SRE. Середні сумарні бали за шкалою втоми FACIT збільшилися (покращилися) порівняно з вихідним рівнем у суб'єктів, які приймали сотатерцепт (3 групи лікування разом); тоді як у групі плацебо не спостерігалось стійкої тенденції до збільшення або зменшення середніх сумарних балів порівняно з вихідним рівнем з плином часу.
21. Результати безпеки	Загалом, 20/25 (80,0 %) суб'єктів, які отримували сотатерцепт (3 групи лікування разом), та 5/5 (100 %) суб'єктів, які отримували плацебо, повідомили про щонайменше 1 ПР під час дослідження. Побічні реакції (ПР) були зареєстровані у 6/8 (75,0 %), 7/10 (70,0 %) та 7/7 (100 %) суб'єктів у групах лікування сотатерцептом 0,1, 0,3 та 0,5 мг/кг відповідно. Серед суб'єктів, які отримували сотатерцепт (3 групи лікування разом), найчастішими ПР були анемія (7/25 [28,0 %]), астения (7/25 [28,0 %]), нейтропенія (6/25 [24,0 %]) та блювання (5/25 [20,0 %]). Серед осіб, які отримували плацебо, найчастішими ПР були нейтропенія (3/5 [60,0 %]) та нудота (3/5 [60,0 %]). Слід зазначити, що на тип і частоту ПР, які спостерігалися в окремих суб'єктів і в групах лікування, ймовірно, впливали супутні режими хіміотерапії, які вони отримували. Загалом у 15/25 (60,0 %) суб'єктів, які отримували сотатерцепт (3 групи лікування разом), та 4/5 (80,0 %) суб'єктів, які отримували плацебо, було зареєстровано принаймні одне ПР $\geq$ 3-го ступеня. Небажані явища $\geq$ 3 ступеня були у 5/8 (62,5 %), 4/10 (40,0 %) та 6/7 (85,7 %) суб'єктів у групах лікування 0,1, 0,3 та 0,5 мг/кг сотатерцепту відповідно. Найпоширенішими ПР $\geq$ 3 ступеня у групах сотатерцепту були анемія (6/25 [24,0 %]) та нейтропенія (6/25 [24,0 %]). Найпоширенішим ПР $\geq$ 3 ступеня у групі плацебо була нейтропенія (3/5 [60,0 %]). Більшість ПР були оцінені дослідником як такі, що не пов'язані з досліджуванним препаратом. У шести з 25 (24,0 %) осіб, які отримували сотатерцепт (по 2 особи в кожній групі лікування), та в 1 з 5 (20,0 %) осіб, які отримували плацебо, спостерігалися пов'язані з лікуванням ПР (визначені як можливо, ймовірно або точно пов'язані). У суб'єктів, які отримували сотатерцепт, не повідомлялося про артеріальну гіпертензію або тромбоемболічні явища як про ПР. Анемія була зареєстрована як ПР у 7 з 25 (28,0 %) осіб, які отримували сотатерцепт (3 групи лікування разом) та в 1 з 5 (20,0 %) суб'єктів, які отримували плацебо. Серед осіб, які отримували сотатерцепт, анемія виникла у 1 особи в групі 0,1 мг/кг, у 3 осіб в групі 0,3 мг/кг і у 3 осіб в групі 0,5 мг/кг. У дослідженні померло семеро учасників: 1 учасник у групі сотатерцепту 0,1 мг/кг, 3 учасники у групі сотатерцепту 0,3 мг/кг і 3 учасники у групі сотатерцепту 0,5 мг/кг. Один випадок смерті був зафіксований CIOMS, але не був включений до клінічної бази даних. Більшість смертей (6/7) були спричинені прогресуванням захворювання, а одна – невідомою причиною. Небажані явища, що призвели до смерті, були зареєстровані у 3 суб'єктів: прогресування метастатичного

захворювання, погіршення метастатичного раку молочної залози та метастатичний рак молочної залози. Дослідник не вважав, що жодне ПР, яке призвело до смерті, було пов'язане з досліджуваним препаратом.

У п'яти з 25 (20,0 %) осіб, які отримували сотатерцепт (3 групи лікування разом), та в одного з 5 (20,0 %) осіб, які отримували плацебо, спостерігалася щонайменше 1 СПР. Серед суб'єктів, які отримували сотатерцепт, про СПР повідомлялося у 2/10 (20,0 %) суб'єктів у групі 0,3 мг/кг та у 3/7 (42,9 %) суб'єктів у групі 0,5 мг/кг. Більшість СПР виникали у класі системних органів (КСО) шлунково-кишкових розладів (3/25 [12,0 %]) та новоутворень доброякісних, злоякісних та неуточнених (3/25 [12,0 %]). Дві СПР були оцінені дослідником як такі, що можуть бути пов'язані з лікуванням у дослідженні: перфоративна виразка шлунка та хвороба у 1 суб'єкта в групі сотатерцепту 0,5 мг/кг. Всі інші небажані явища були оцінені як такі, що не пов'язані з лікуванням.

У п'яти з 25 (20,0 %) суб'єктів, які отримували сотатерцепт (3 групи лікування разом), та в одного з 5 (20,0 %) суб'єктів, які отримували плацебо, розвинулась щонайменше 1 ПР, що призвела до відміни досліджуваного препарату. Побічні реакції, що призвели до відміни досліджуваного препарату, були зареєстровані у 1 з 8 (12,5 %) суб'єктів у групі сотатерцепту 0,1 мг/кг та у 4 з 7 (57,1 %) суб'єктів у групі сотатерцепту 0,5 мг/кг.

У суб'єктів, які отримували сотатерцепт (3 групи лікування разом), спостерігалось середнє підвищення рівня гемоглобіну порівняно з вихідним рівнем, тоді як у суб'єктів, які отримували плацебо, середній рівень гемоглобіну знижувався або не зазнавав змін. Середнє підвищення рівня гемоглобіну порівняно з вихідним рівнем у суб'єктів, які отримували сотатерцепт, загалом зберігалось до 281-го дня. У суб'єктів, які отримували сотатерцепт (3 групи лікування разом), спостерігалось середнє підвищення гематокриту від вихідного рівня, тоді як у суб'єктів, які отримували плацебо, спостерігалось середнє зниження найчастіше в групі плацебо. Середні зміни гематокриту від вихідного рівня у 3 групах лікування сотатерцептом демонстрували значну варіабельність, але у 2 вищих дозах сотатерцепту (0,3 і 0,5 мг/кг) спостерігалася тенденція, що вказує на дозозалежне збільшення. Середнє збільшення кількості нейтрофілів порівняно з вихідним рівнем спостерігалось у суб'єктів, які отримували сотатерцепт (3 групи лікування разом), тоді як у суб'єктів, які отримували плацебо, було виявлено жодної стійкої тенденції. Середні зміни кількості нейтрофілів порівняно з вихідним рівнем у 3 групах лікування сотатерцептом демонстрували значну варіабельність, але середнє збільшення загалом було вищим у групі сотатерцепту 0,5 мг/кг порівняно з 3 групами лікування сотатерцептом разом узятими.

Не було помітних відмінностей між суб'єктів, які отримували сотатерцепт (3 групи лікування разом) та плацебо, у зміні рівня гемоглобіну, нейтрофілів або тромбоцитів від нижчого ступеня токсичності NCI CTCAE на початковому рівні до 3 або 4 ступеня токсичності рівня після початкового. Зрушення у 3 групах лікування сотатерцептом були варіабельними.

Середнє збільшення кількості еритроцитів та ретикулоцитів порівняно з вихідним рівнем спостерігалось у суб'єктів, які отримували сотатерцепт (3 групи лікування разом), тоді як у суб'єктів, які отримували плацебо, середнє зменшення або відсутність змін у середньому спостерігалось. Середні зміни від вихідного рівня співвідношення еритроцитів/ретикулоцитів були варіабельними і не демонстрували послідовної різниці між лікуванням сотатерцептом та плацебо.

Середні показники підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ) порівняно з вихідним рівнем загалом спостерігалися у суб'єктів, які отримували сотатерцепт (3 групи лікування разом), тоді як у суб'єктів, які отримували плацебо, спостерігалось середнє зниження рівня цих показників. Середні зміни від вихідного рівня АЛТ та АСТ у 3 групах лікування сотатерцептом продемонстрували значну варіабельність. Чотири з 5 (80,0 %) суб'єктів, які отримували плацебо, та 11 з 25 (44,0 %) суб'єктів, які отримували сотатерцепт, мали метастази в печінці, що могло вплинути на концентрацію АЛТ та АСТ.

У групі сотатерцепту 0,5 мг/кг у 5 з 7 суб'єктів спостерігався зсув рівня креатиніну від нормального на початковому рівні до ступеня 1 (найгірший ступінь після початкового рівня). Значення креатиніну в інших групах лікування були в межах норми в усіх часових точках. Підвищення рівня креатиніну було оборотним. Крім того, у деяких суб'єктів цього дослідження були відзначені потенційно ускладнюючі фактори лікування цисплатиною і дегідратація. Середні зміни від вихідного рівня інших клініко-хімічних показників, що представляють інтерес (лужна фосфатаза, білірубін), не демонстрували послідовної тенденції з часом у жодній групі лікування. Не було помітних відмінностей між суб'єктами, які отримували сотатерцепт (3 групи лікування разом) та плацебо, у змінах від нижчого ступеня токсичності на початковому рівні до 3 ступеня токсичності рівня після початкового. Зрушень до 4-го ступеня токсичності рівня після початкового не відбулося. Зрушення в 3 групах лікування сотатерцептом були варіабельними.

Середнє зниження рівня фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) порівняно з вихідним рівнем спостерігалось у суб'єктів, які приймали сотатерцепт (3 групи лікування разом), тоді як середнє підвищення рівня спостерігалось найчастіше у групі плацебо. Середні зміни від вихідного рівня у 3 групах лікування сотатерцептом демонстрували значну варіабельність, але загалом показували зниження від вихідного рівня ФСГ. Зрушень рівня ФСГ від нормального на початковому рівні до виходу за межі нормального референтного діапазону (низького або високого) не спостерігалось в жодній з груп лікування.

Середні зміни порівняно з вихідними показниками життєво важливих функцій були загалом невеликими, без стійкої тенденції з плином часу і без явних відмінностей між групами лікування.

Під час дослідження не було виявлено жодних клінічно значущих аномальних ЕКГ-показників, які б, за оцінкою дослідника, мали клінічне значення. Середні зміни параметрів ЕКГ порівняно з вихідним рівнем були загалом невеликими, без

	помітних відмінностей між суб'єктами, які отримували сотатерцепт (3 групи лікування разом) та плацебо. Середні зміни від вихідного рівня у 3 групах лікування сотатерцептом були варіабельними. У жодній часовій точці не спостерігалось відмінностей у скоригованому до вихідного рівня інтервалі QTc між групою плацебо та групами сотатерцепту (0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,5 мг/кг або 3 групами лікування разом узятими). Не було помітних тенденцій у часі щодо середнього інтервалу QTc, скоригованого на вихідний рівень, у жодній групі лікування. У більшості суб'єктів інтервали QTc були < 450 мсек у всіх часових точках у всіх групах лікування. Аналіз категорій QTc (≤ 450 мсек, > 450 мсек, але < 480 мсек та ≥ 480 мсек) не виявив помітних тенденцій у часі в жодній групі лікування.
22. Висновок (заключення)	У п'яти з 18 (27,8 %) суб'єктів, які отримували сотатерцепт, та в 1 з 5 (20 %) суб'єктів, які отримували плацебо, була виявлена гемопоетична відповідь на основі первинної кінцевої точки. Частота відповіді серед суб'єктів у групах лікування сотатерцептом 0,5 мг/кг (50 %) та 0,3 мг/кг (33 %) була вищою, ніж у групах лікування сотатерцептом 0,1 мг/кг (0 %) та плацебо (20 %), що свідчить про можливу залежність «доза-відповідь». На відміну від групи плацебо, в якій не спостерігалось підвищення середньої концентрації гемоглобіну, в усіх групах лікування сотатерцептом спостерігалось підвищення середньої концентрації гемоглобіну порівняно з вихідним рівнем, яке загалом зберігалось протягом усього періоду спостереження. Середня концентрація гемоглобіну у суб'єктів, які отримували 0,3 та 0,5 мг/кг сотатерцепту, також були вищими, ніж у суб'єктів, які отримували 0,1 мг/кг сотатерцепту або плацебо. Серед 13 суб'єктів без відповіді на лікування, які отримували сотатерцепт, 5 (38,5 %) суб'єктів пропустили принаймні 1 дозу або зменшили її протягом періоду лікування через правила модифікації дози. Чотири з цих суб'єктів (по 2 суб'єкти в групах 0,1 і 0,3 мг/кг) досягли початкового підвищення концентрації гемоглобіну ≥ 1 г/дл від вихідного рівня на 29-й день або до нього, яке не збереглося після пропуску або зменшення другої дози сотатерцепту. Аналіз частоти гематопоетичної відповіді у підгрупах суб'єктів, стратифікованих за застосуванням щотижневої та рідшої хіміотерапії, послідовно показав, що суб'єкти, які отримували рідшу хіміотерапію, мали вищу частоту відповіді на лікування сотатерцептом. Результати щодо безпеки та ефективності цього дослідження могли бути ускладнені гетерогенністю одночасних режимів хіміотерапії, які приймали суб'єкти. Однак, дані з безпеки загалом відповідали відомому профілю безпеки сотатерцепту. Дострокове припинення дослідження призвело до невеликого розміру вибірки, тому порівняльний аналіз слід інтерпретувати з обережністю.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	_____ (підпис) <u>Одрі А. Еган (Audrey A. Egan)</u> (П. І. Б.)