

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 № 6

1. Name of medicinal product (if available - number of registration certificate):	Winrevair
2. MA applicant	Merck Sharp & Dohme IDEA GmbH, Switzerland
3. Manufacturer	- Merck Sharp and Dohme B.V., Netherlands; - Patheon Italia S.p.A, Italy; - Eurofins Lancaster Laboratories, LLC, USA; - MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Carlow), Ireland; - Nuvisan GmbH, Germany; - Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Germany (Langenargen); - Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Germany (Ravensburg, Schuetzenstrasse 87); - Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Germany (Ravensburg, Mooswiesen 2); - Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Germany (Ravensburg, Helmut-Vetter-Strasse 10)
4. Trials	☒ Yes ☐ No If no, please justify
1) type of medical product, for which registration was done or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier). New active substance.
5. Full name of clinical trial, clinical trial code	A phase 2a, multi-center, randomized, multiple-dose study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of ACE 011 (hActRIIA-IgG1) in patients with osteolytic lesions of multiple myeloma. Clinical trial code: A011-04
6. Clinical trial phase	2a
7. Clinical trial period	from 13-Oct-2008 to 27-Aug-2009
8. Countries of clinical trial sites	Russia
9. Number of subjects	scheduled: Approximately 30 subjects actual: 30 subjects (safety and efficacy): placebo, 6 subjects; 0,1 mg/kg ACE-011, 8 subjects; 0,3 mg/kg ACE-011, 8 subjects; 0,5 mg/kg ACE-011, 8 subjects
10. Objective and secondary goals of clinical trial	<u>Primary:</u> - To evaluate the safety and tolerability of multiple doses of ACE-011 in subjects with multiple myeloma (MM); - To determine the effect of ACE-011 on biochemical markers of bone formation and resorption.

	<u>Secondary:</u> - To determine the pharmacokinetics (PK) of multiple doses of ACE-011 in subjects with MM; - To assess skeletal-related events (SREs); - To evaluate bone pain by visual analog scale (VAS).
11. Design of clinical trial	Multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose, parallel-group, cohort study
12. Main inclusion criteria	Adult (≥ 18 years) subjects with untreated or previously treated stage II or III multiple myeloma (MM) based on the Durie-Salmon staging system and evidence of at least 1 osteolytic bone lesion.
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Test Product: ACE-011 solution; Dose and Mode of Administration: 0,1, 0,3, and 0,5 mg/kg subcutaneously every 28 days for 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: subcutaneously every 28 days for 4 doses.
15. Concomitant therapy	Subjects could receive any prescription or over-the-counter medication that the investigator deemed to be medically necessary, with the exception of bone-active treatments such as selective estrogen receptor modulators (SERMs) or other estrogenic treatments. Subjects on bisphosphonate treatment could be enrolled but stable treatment levels were to be maintained throughout the study. All medications received within 28 days before the first dose of study medication and until the termination visit were recorded on the appropriate page of the Code of Federal Regulations.
16. Efficacy evaluation criteria	<u>Pharmacokinetics</u> - Absorption rate constant (K_a); - Total clearance (CL/F); - Volume of distribution (V_z/F); - Elimination rate constant (λ_z); - Elimination half-life ($t_{1/2}$); - Maximum observed concentration (C_{max}); - Time to C_{max} (T_{max}); - Area under the plasma concentration-time curve (AUC). <u>Pharmacodynamics</u> - Biomarkers of bone formation: bone specific alkaline phosphatase (BSAP) and serum intact procollagen type I N terminal propeptide (PINP); - Biomarkers of bone resorption: C-terminal type I collagen telopeptide (CTX) and tartrate-resistant acid phosphatase isoform-5b (TRACP-5b); - Additional biomarkers: follicle-stimulating hormone (FSH) and leuteinizing hormone (LH).

	<u>Efficacy</u> - Serum and/or urine protein electrophoresis (SPEP and/or UPEP) for M protein quantification; - Bone mineral density (BMD) by dual-energy x-ray absorptiometry (DXA); - Skeletal-related events. <u>Quality of Life</u> - Bone pain by 10-cm visual analog scale (VAS).
17. Safety evaluation criteria	- Adverse events; - Clinical laboratory tests: hematology, serum chemistry, and urinalysis; - Special laboratory tests: endocrine function (thyroid-stimulating hormone [TSH], free thyroxine [T4], growth hormone [GH]) and anti-ACE-011 antibody; - Standard 12-lead electrocardiogram (ECG); - Vital signs; - Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS); - Physical examinations.
18. Statistical methods	<u>Safety</u> Adverse event reports, clinical laboratory assessments, ECG findings, vital sign measurements, and ECOG PS were summarized and tabulated. Adverse events were summarized by frequency, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) (Version 3.0) grade, and relationship to study medication. Any clinically significant posttreatment physical examination abnormality was reported as an AE. <u>Pharmacokinetics</u> The PK analyses were performed separately and are provided in a separate report. <u>Pharmacodynamics</u> Bone biomarkers and gonadotropic hormone results were summarized descriptively by treatment group and study visit. Change and percent change from baseline were tabulated. <u>Efficacy</u> Bone mineral density by dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) (central review) was summarized by treatment group and study visit. Change and percent change from baseline were tabulated. Serum and/or urine M protein concentrations (including immunoelectrophoresis for serum free light chains) and SREs were summarized descriptively by treatment group and study visit. Skeletal survey results were listed by subject. <u>Quality of Life</u> Bone pain VAS results were summarized descriptively by treatment group and study visit.

	<u>Additional Exploratory Analyses</u> - M-protein response and bone response were assessed by the study clinician based on criteria developed jointly by the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and Autologous and International Blood and Marrow Transplant Registries (ABMTR/IBMTR); - Maximum percent change from baseline in bone specific alkaline phosphatase (BSAP) and bone mineral density (BMD) overall and by bisphosphonates use was summarized; - Selected increases from baseline in BMD ($\geq 5\%$) and BSAP ($\geq 20\%$) were summarized; - Selected increases from baseline in hemoglobin (≥ 1 g/dL, $\geq 1,5$ g/dL, and ≥ 2 g/dL) were summarized; - Selected hematology parameters (hemoglobin, neutrophils and platelets) and clinical chemistry parameters (alkaline phosphatase, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, creatinine, and total bilirubin) were summarized by NCI CTCAE baseline grade and worst grade during treatment.																																																																												
19. Demographic characteristics of the study population (sex, age, race, etc.)	The majority of subjects were white (29/30 [96,7 %]). There was an equal number of male and female subjects (15/30 [50,0 %]). Median (range) age was 61,5 (41 to 79) years. Summary of Demographic Characteristics – Full Analysis Set <table><tr><th rowspan="2">Parameter</th><th colspan="4">ACE-011 Treatment Group</th><th rowspan="2">All Subjects (N=30)</th></tr><tr><th>Placebo (N=6)</th><th>0.1 mg/kg (N=8)</th><th>0.3 mg/kg (N=8)</th><th>0.5 mg/kg (N=8)</th></tr><tr><td>Sex, n (%)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Female</td><td>4 (66.7%)</td><td>2 (25.0%)</td><td>5 (62.5%)</td><td>4 (50.0%)</td><td>15 (50.0%)</td></tr><tr><td>Male</td><td>2 (33.3%)</td><td>6 (75.0%)</td><td>3 (37.5%)</td><td>4 (50.0%)</td><td>15 (50.0%)</td></tr><tr><td>Age (years)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>n</td><td>6</td><td>8</td><td>8</td><td>8</td><td>30</td></tr><tr><td>Mean $\pm$ SD</td><td>62.0 $\pm$ 7.92</td><td>60.5 $\pm$ 13.28</td><td>63.6 $\pm$ 7.50</td><td>57.8 $\pm$ 12.30</td><td>60.9 $\pm$ 10.42</td></tr><tr><td>Median</td><td>63.0</td><td>61.0</td><td>64.5</td><td>57.5</td><td>61.5</td></tr><tr><td>Range</td><td>50 – 71</td><td>43 – 79</td><td>51 – 72</td><td>41 – 78</td><td>41 – 79</td></tr><tr><td>Race, n (%)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>White</td><td>6 (100%)</td><td>7 (87.5%)</td><td>8 (100%)</td><td>8 (100%)</td><td>29 (96.7%)</td></tr><tr><td>Asian</td><td>0</td><td>1 (12.5%)</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (3.3%)</td></tr></table> SD = standard deviation	Parameter	ACE-011 Treatment Group				All Subjects (N=30)	Placebo (N=6)	0.1 mg/kg (N=8)	0.3 mg/kg (N=8)	0.5 mg/kg (N=8)	Sex, n (%)						Female	4 (66.7%)	2 (25.0%)	5 (62.5%)	4 (50.0%)	15 (50.0%)	Male	2 (33.3%)	6 (75.0%)	3 (37.5%)	4 (50.0%)	15 (50.0%)	Age (years)						n	6	8	8	8	30	Mean $\pm$ SD	62.0 $\pm$ 7.92	60.5 $\pm$ 13.28	63.6 $\pm$ 7.50	57.8 $\pm$ 12.30	60.9 $\pm$ 10.42	Median	63.0	61.0	64.5	57.5	61.5	Range	50 – 71	43 – 79	51 – 72	41 – 78	41 – 79	Race, n (%)						White	6 (100%)	7 (87.5%)	8 (100%)	8 (100%)	29 (96.7%)	Asian	0	1 (12.5%)	0	0	1 (3.3%)
Parameter	ACE-011 Treatment Group				All Subjects (N=30)																																																																								
	Placebo (N=6)	0.1 mg/kg (N=8)	0.3 mg/kg (N=8)	0.5 mg/kg (N=8)																																																																									
Sex, n (%)																																																																													
Female	4 (66.7%)	2 (25.0%)	5 (62.5%)	4 (50.0%)	15 (50.0%)																																																																								
Male	2 (33.3%)	6 (75.0%)	3 (37.5%)	4 (50.0%)	15 (50.0%)																																																																								
Age (years)																																																																													
n	6	8	8	8	30																																																																								
Mean $\pm$ SD	62.0 $\pm$ 7.92	60.5 $\pm$ 13.28	63.6 $\pm$ 7.50	57.8 $\pm$ 12.30	60.9 $\pm$ 10.42																																																																								
Median	63.0	61.0	64.5	57.5	61.5																																																																								
Range	50 – 71	43 – 79	51 – 72	41 – 78	41 – 79																																																																								
Race, n (%)																																																																													
White	6 (100%)	7 (87.5%)	8 (100%)	8 (100%)	29 (96.7%)																																																																								
Asian	0	1 (12.5%)	0	0	1 (3.3%)																																																																								
20. Efficacy results	PHARMACOKINETIC RESULTS: The PK analyses are provided in a separate report (A011-04-CP). PHARMACODYNAMIC AND EFFICACY RESULTS: No dose-related effects of ACE-011 on serum bone biomarkers were observed; however, improvements in bone formation biomarkers relative to placebo were observed in selected ACE-011 dose groups. Mean increases from baseline in BSAP levels were observed in the 0,1 mg/kg and 0,5 mg/kg ACE-011 dose groups at Study Days 57 and 85, and mean increases from baseline in procollagen type I N terminal propeptide (PINP) levels were observed in the 0,1 mg/kg ACE-011 dose group up to Study Day 113. Bone resorption biomarkers (CTX and TRACP-5b)																																																																												

	showed small mean changes from baseline in all treatment groups, with no consistent trend to change over time. The inability to observe a dose effect of ACE-011 on bone biomarkers could have been due to a number of confounding factors, including small sample sizes (N=6 to 8), failure to complete the planned dosing regimen (4 cycles of study treatment), use of bisphosphonates in some subjects, and use of melphalan and thalidomide uniformly across treatment groups. An exploratory analysis of maximum mean percent change from baseline in BSAP by subjects who were taking and were not taking bisphosphonates at baseline suggested a dose-related effect in subjects who were not on bisphosphonates (22,69 %, 36,87 %, and 104,39 % in the 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, and 0,5 mg/kg groups, respectively); whereas, the results were more variable in subjects who were on bisphosphonates (348,47 %, 11,31 %, and 6,59 % in the 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, and 0,5 mg/kg groups, respectively). Although dose-related effects of ACE-011 on BSAP levels were not evident, substantial improvements were observed in some subjects, and these improvements were more likely to occur in subjects who received the full course of ACE-011 treatment (4 doses). Review of individual data showed that 11/24 (45,8 %) subjects who received ACE-011 had a ≥ 20 % increase in BSAP levels at one or more timepoints during the study period. Further, a ≥ 20 % increase in BSAP levels was observed in 5/6 subjects who received all 4 ACE-011 doses versus 3/8 subjects who received 3 doses and 3/10 subjects who received 1 or 2 doses. Three of 6 (50,0 %) subjects who received placebo also showed a ≥ 20 % increase in BSAP levels during the study period. Efficacy results were generally consistent with pharmacodynamic results. No dose-related effects of ACE-011 on BMD were observed, although improvements in hip BMD were observed in selected ACE-011 dose groups. A mean percentage increase from baseline in hip BMD was observed in the 0,1 mg/kg and 0,3 mg/kg ACE-011 dose groups at Study Days 85 and 169/ET; whereas, the placebo group showed a mean percentage decrease at both timepoints. As with serum bone biomarkers, the BMD results tended to be more variable in subjects who were on bisphosphonates. In subjects who were not taking bisphosphonates, a maximum mean percent increase was observed for most BMD parameters (total, hip and lumbar spine) in most ACE-011 dose groups; whereas, there was a maximum mean percent decrease in the placebo group. Further, substantial improvements in BMD were observed in some subjects, and these improvements were more likely to occur in subjects who received the full course of ACE-011 treatment. Review of individual data showed that 8/24 (33,3 %) subjects who received ACE-011 had a ≥ 5 % increase from
--	--

	baseline in spine or femur BMD at one or more timepoints during the study period. Further, a $\geq 5\%$ increase in BMD levels was observed in 4/6 subjects who received all 4 ACE-011 doses versus 2/8 subjects who received 3 doses and 2/10 subjects who received 1 or 2 doses. One of 6 (16,7 %) subjects who received placebo also showed a $\geq 5\%$ increase in spine or femur BMD during the study period. In the investigator's assessment of bone lesions based on the skeletal survey x-rays, 2/6 subjects in the placebo group, 2/7 subjects in the 0.1 mg/kg ACE-011 dose group, 2/8 subjects in the 0,3 mg/kg ACE-011 dose group, and 5/7 subjects in the 0,5 mg/kg ACE-011 dose group had at least 1 lesion that was decreased or disappeared. Although a dose-related effect was not observed, the data suggest an increase in bone lesion response at the highest ACE-011 dose. M-protein response and bone response were assessed by the study clinician, based on EBMT and ABMTR/IBMTR criteria, as an exploratory analysis. Partial bone responses were achieved in 9/24 (37,5 %) subjects who received ACE 011 versus 2/6 (33,3 %) subjects who received placebo. Among subjects receiving ACE-011, partial bone responses were observed in 1/8, 3/8, and 5/8 subjects in the 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, and 0,5 mg/kg dose groups, respectively, suggesting a dose-related response. Partial M-protein responses were achieved in 10/24 (41,7 %) subjects who received ACE 011 versus 3/6 (50,0 %) subjects who received placebo, with no evidence of a dose-related effect. Two complete M-protein responses were observed, both in the 0,5 mg/kg ACE 011 dose group. Skeletal-related events were reported for 5 subjects receiving ACE-011 and no subjects receiving placebo. Among subjects treated with ACE-011, SREs were reported in 1 subject in the 0,1 mg/kg group, 2 subjects in the 0,3 mg/kg group, and 2 subjects in the 0,5 mg/kg group. The number of subjects with SREs was too small to make meaningful comparisons across treatment groups, although there was no evidence that ACE-011 is associated with a reduced incidence of fractures. Quality of life assessment of bone pain showed an improvement in mean VAS scores (decrease from baseline) in all ACE-011 dose groups relative to placebo at almost all postbaseline timepoints, although dose-related improvement among subjects receiving ACE-011 was not observed.
21. Safety results	Overall, 26/30 (86,7 %) subjects underwent all assessments and completed the study as planned; however, only 6/24 (25,0 %) subjects randomized to ACE-011 received the planned 4 doses of study drug, 3/8, 1/8, and 2/8 subjects in the 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, and 0,5 mg/kg dose groups, respectively. The low number of subjects receiving the full course of ACE-011 treatment was due in part to dose modification rules (interruption and reduction) for

	the second and subsequent doses of study medication. Overall, 17/24 (70,8 %) subjects receiving ACE-011 had at least 1 dose interruption during the treatment period, as specified per protocol. The most common reason for dose interruption was hemoglobin levels > 13 g/dL (10/24 [41,7 %] subjects). Overall, 22/24 (91,7 %) subjects receiving ACE-011 and 4/6 (66,7 %) subjects receiving placebo reported at least 1 treatment-emergent AE. Among subjects receiving ACE-011, AEs were reported in 7/8, 7/8, and 8/8 subjects in the 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, and 0,5 mg/kg dose groups, respectively. The most frequently reported AE was neutropenia (ACE-011, 16/24 [66,7 %] subjects; placebo 4/6 [66,7 %] subjects). Among subjects receiving ACE-011, neutropenia was reported in 4/8, 6/8, and 6/8 subjects in the 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, and 0,5 mg/kg dose groups, respectively. Fourteen of 24 (58,3 %) subjects receiving ACE 011 and 1/6 (16,7 %) subject receiving placebo had at least 1 Grade ≥ 3 AE, with no apparent dose-related effect (5/8, 3/8, and 6/8 subjects in the 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, and 0,5 mg/kg ACE 011 dose groups, respectively). In the ACE-011 dose groups, 12/24 (50,0 %) subjects had at least 1 Grade 3 AE and 3/24 (8,3 %) subjects had a Grade 4 AE (neutropenia, granulocytopenia, atrial fibrillation). In the placebo group, 1/6 (16,7 %) had 1 Grade 3 AE (neutropenia); there were no Grade 4 AEs. The most common Grade 3/4 AE was neutropenia. In the ACE-011 dose groups, 6/24 (25,0 %) subjects had Grade 3 neutropenia (2 subjects in each dose group) and 1/24 (4,2 %) subject had Grade 4 neutropenia (in the 0,5 mg/kg dose group). Most AEs were assessed by the investigator as unrelated to ACE-011. Two subjects had AEs that were assessed as at least possibly related to ACE-011. One subject in the 0,1 mg/kg dose group had 2 AEs (increased blood pressure [Grade 3] and sudden death [Grade 5]) assessed as possibly related to ACE-011 and probably related to MPT. One subject in the 0,5 mg/kg dose group had Grade 2 hypertension assessed as probably related to ACE-011 and possibly related to MPT. There was 1 death during the study. The subject, in the 0,1 mg/kg ACE-011 dose group, had a sudden, otherwise unexplained death on Study Day 103, 18 days after his second and last dose of ACE-011 on Day 85 (doses scheduled on Days 29 and 57 were interrupted due to hemoglobin levels > 13 g/dL). The investigator assessed the death as possibly related to ACE-011 and probably related to MPT. Four serious adverse events (SAEs) other than death were reported in 3 subjects (leg pain, pathologic fracture, pneumonia, and atrial fibrillation). All 3 subjects were in the 0,5 mg/kg ACE-011 dose group. All 4 SAEs were assessed by the investigator as unrelated to ACE-011. Hypertension or increased blood pressure was reported as AEs in 3 subjects: 2 subjects in the 0,5 mg/kg dose group and 1 subject
--	---

	in the 0,1 mg/kg dose group. Two of the 3 subjects had a prior history of hypertension. Two subjects had a single episode of elevated blood pressure; 1 subject had multiple episodes reported as hypertension. Available data were reviewed for a potential association between ACE-011 treatment, increased hemoglobin, and elevated blood pressure. One subject in the 0,1 mg/kg ACE-011 dose group experienced Grade 3 increased blood pressure (180/110 mmHg [measurement taken at home]) on Study Day 102 (17 days after the last dose of study drug on Day 85). The subject was treated with enalapril and blood pressure returned to 140/80 mmHg the same day while still at home. On Day 92 (10 days prior to the occurrence of increased blood pressure), the subject's hemoglobin level was 1,7 g/dL higher than that at baseline (14,9 g/dL vs. 13,2 g/dL). One subject in the 0,5 mg/kg ACE-011 dose group experienced multiple episodes of Grade 2 hypertension (Days 6, 8, 10, and 61) associated with 1,2 to 1,6 g/dL increases in hemoglobin. The ACE-011 dose scheduled for Day 29 was interrupted due to Grade 2 hypertension, as specified per protocol. One subject in the 0,5 mg/kg ACE-011 dose group had a single episode of Grade 2 increased blood pressure on Day 7 following ACE-011 dosing on Day 1, which resolved within 1 day without treatment. The subject's hemoglobin level on Day 1 was 13,4 g/dL; the scheduled hemoglobin assessment on Day 8 was not done. Two additional doses of ACE-011 were administered on Day 29 and Day 57. No subsequent episodes of increased blood pressure or hypertension were reported. The fourth dose was interrupted due to hemoglobin levels > 13 g/dL as specified per protocol. Anemia was reported in 4 subjects who received ACE-011. All events were single episodes. Two of the 4 subjects had blood transfusions for correction of anemia. No other transfusions were reported. Two subjects experienced anemia during the treatment period. Both subjects received all 4 doses of ACE-011. For 1 subject in the 0,1 mg/kg dose group, anemia was reported on Day 29 (28 days after the previous dose on Day 1). For 1 subject in the 0,5 mg/kg dose group, anemia was reported on Day 27 (26 days after the previous dose on Day 1). Two subjects had anemia during the follow-up period. For 1 subject in the 0,3 mg/kg dose group, anemia was reported on Day 134 (50 days after the previous dose on Day 85; subject received all 4 doses of ACE-011). For 1 subject in the 0,5 mg/kg dose group, anemia was reported on Day 162 (161 days after the first and only dose of ACE-011; doses scheduled for Days 29, 57 and 85 were interrupted due to hemoglobin levels > 13 g/dL). There were no thromboembolic events reported as AEs, with the exception of one occurrence of phlebitis of the right saphena in the 0,5 mg/kg ACE-011 dose group on Day 29 (28 days after the previous dose
--	--

	on Day 1). The event was reported as moderate in intensity and not related to study treatment. The subject received 3 doses of ACE-011. The fourth dose was interrupted due to hemoglobin levels > 13 g/dL. Mean changes from baseline in laboratory parameters showed considerable variation in all the treatment groups due in part to small sample sizes (N=6 to 8). Mean increases from baseline in hemoglobin values were observed in all ACE-011 dose groups at Day 8 (1 week after Dose 1) (0,80 to 0,89 g/dL), which were about twice that in the placebo group (0,47 g/dL). These increases were generally sustained through Day 92 (1 week after Dose 4) and then decreased toward baseline values during the follow-up period. The two higher ACE-011 doses (0,3 mg/kg and 0,5 mg/kg) showed a trend suggesting a doserelated effect. In an exploratory analysis, 7/24 (29,2%) subjects receiving ACE-011 and 2/6 (33,3%) receiving placebo experienced a ≥ 1 g/dL hemoglobin increase from baseline at Day 29 after the first dose: 1/8, 1/8, and 5/8 subjects in the 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, and 0,5 mg/kg ACE-011 dose groups, respectively. Fifteen of 24 (62,5 %) subjects in the ACE-011 dose groups versus 4/6 (66,7 %) subjects in the placebo group sustained a ≥ 1 g/dL hemoglobin increase for ≥ 28 days: 5/8, 3/8, and 7/8 subjects in the 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, and 0,5 mg/kg dose groups, respectively. The percentages of subjects who had $\geq 1,5$ g/dL and ≥ 2 g/dL increases from baseline in hemoglobin levels at Day 29 tended to be higher in the ACE-011 dose groups compared with the placebo group (4/24 [16,7 %] vs. 0/6 and 2/24 [8,3 %] vs. 0/6, respectively), and there was a trend suggesting a dose-related effect. The percentage of subjects who sustained a $\geq 1,5$ g/dL and $\geq 2,0$ g/dL hemoglobin increase for ≥ 28 days also tended to be higher in the ACE-011 dose groups than the placebo group (11/24 [45,8 %] vs. 2/6 [33,3 %] and 7/24 [29,2 %] vs. 0/6, respectively). For most other laboratory parameters, there was no consistent trend to increase or decrease from baseline over time, and there was no notable difference across treatment groups. Similarly, the frequency of individual subject shifts from normal at baseline to outside the normal reference range (low or high) at end of study (Visit 12/early termination [ET]) was low for most laboratory parameters. Mean FSH values were decreased from baseline at most postbaseline visits across treatment groups. The magnitude of decrease was greatest at the highest ACE-011 dose (0,5 mg/kg), but a consistent dose-related effect was not evident. Mean changes from baseline in other endocrine parameters, LH, GH, TSH, and free T4, showed no consistent trend to increase or decrease from baseline over time, and there was no notable difference across treatment groups.
--	--

	Two subjects receiving ACE-011 had postbaseline ECG abnormalities that were not present at baseline. Neither abnormality was reported as an AE. One subject in the 0,1 mg/kg dose group (with a medical history of arterial hypertension) had sinus tachycardia recorded on Day 169 (111 days after the previous ACE-011 dose on Day 58). One subject in the 0,3 mg/kg dose group (with a medical history that included arterial hypertension, cardiac insufficiency, ischemic heart disease, and supraventricular tachycardia) had a recording indicative of myocardial ischemia on Day 85 and Day 92 (84 and 91 days, respectively, after the first and only dose of ACE-011 on Day 1). ACE-011 antibodies were not detected in any subjects at any sampling time point during the study.
22. Conclusion	No dose-related effects of ACE-011 on serum bone biomarkers or BMD were evident in this study. In ACE-011 dose groups, mean increases from baseline in hemoglobin levels at Day 8 (1 week after first dose) were approximately twice that in the placebo group. The percentages of subjects who experienced ≥ 1.5 g/dL and ≥ 2 g/dL increases from baseline in hemoglobin levels at Day 29 after the first dose tended to be higher in subjects receiving ACE-011 compared with subjects receiving placebo, with a trend suggesting a dose-related effect. Further, there was a trend suggesting a higher percentage of subjects receiving ACE-011 compared with placebo were able to sustain those hemoglobin increases for 4 weeks posttreatment.
Applicant (owner of registration certificate)	 (Signature)  (Full name)

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

ЗВІТ про клінічне випробування № 6

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	Багатоцентрове, рандомізоване, багатодозове дослідження фази 2а для оцінки безпеки, переносимості та ефективності ACE 011 (hActR11A-IgG1) у пацієнтів з остеолітичними ураженнями при множинній мієломі. Кодований номер клінічного випробування: A011-04
6. Фаза клінічного випробування	2а
7. Період проведення клінічного випробування	з 13 жовтня 2008 року по 27 серпня 2009 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Росія
9. Кількість досліджуваних	запланована: приблизно 30 учасників фактична: 30 учасників (безпека та ефективність): плацебо, 6 учасників; 0,1 мг/кг ACE-011, 8 учасників; 0,3 мг/кг ACE-011, 8 учасників; 0,5 мг/кг ACE-011, 8 учасників

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Первинні:</u> - Оцінити безпеку та переносимість багаторазових доз ACE-011 в учасників з множинною мієломою (ММ); - Визначити вплив ACE-011 на біохімічні маркери формування та резорбції кісткової тканини. <u>Вторинні:</u> - Визначити фармакокінетику (ФК) багаторазових доз ACE-011 в учасників з ММ; - Оцінити події, пов'язані зі скелетом (SRE); - Оцінити біль у кістках за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ).
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, багатодозове, в паралельних групах, когортне дослідження
12. Основні критерії включення	Дорослі (≥ 18 років) суб'єкти з нелікованою або раніше лікованою множинною мієломою (ММ) II або III стадії за системою стадіювання Дьюрі-Салмона та наявністю щонайменше 1 остеолітичного ураження кісток.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний препарат: Розчин ACE-011; Дози та спосіб застосування: 0,1, 0,3 та 0,5 мг/кг підшкірно кожні 28 днів для 4 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: підшкірно кожні 28 днів для 4 доз.
15. Супутня терапія	Суб'єкти могли отримувати будь-які рецептурні або безрецептурні ліки, які дослідник вважав необхідними з медичної точки зору, за винятком препаратів, що впливають на кісткову тканину, таких як селективні модулятори естрогенових рецепторів (SERM) або інші естрогенні препарати. Учасники, які отримують лікування бісфосфонатами, можуть бути включені в дослідження, але вони повинні підтримувати стабільний рівень лікування протягом усього дослідження. Всі препарати, отримані протягом 28 днів до першої дози досліджуваного препарату і до візиту для завершення дослідження, реєструвалися на відповідній сторінці Кодексу федеральних нормативних актів.
16. Критерії оцінки ефективності	<u>Фармакокінетика</u> - Константа швидкості поглинання (K_a); - Загальний кліренс (CL/F); - Обсяг дистрибуції (V_z/F); - Константа швидкості елімінації (λ_z); - Період напіввиведення ($t_{1/2}$); - Максимальна спостережувана концентрація (C_{max}); - Час до C_{max} (T_{max}); - Площа під кривою «концентрація-час» у плазмі крові (AUC). <u>Фармакодинаміка</u> - Біомаркери формування кісткової тканини: кісткова специфічна лужна фосфатаза (BSAP) і сироватковий інтактний проколаген типу I N-термінальний пропептид (PINP);

	- Біомаркери кісткової резорбції: С-кінцевий колагеновий телопептид І типу (CTX) та тартрат-резистентна кисла фосфатаза ізоформа-5b (TRACP-5b); - Додаткові біомаркери: фолікулостимулюючий гормон (ФСГ) і лютеїнізуючий гормон (ЛГ). <u>Ефективність</u> - Електрофорез білків сироватки та/або сечі (SPEP та/або UPEP) для кількісного визначення М-протеїну; - Мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ) за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DXA); - Події, пов'язані зі скелетом. <u>Якість життя</u> - Біль у кістках за 10-сантиметровою візуально-аналоговою шкалою (ВАШ).
17. Критерії оцінки безпеки	- Побічні реакції; - Клінічні лабораторні дослідження: гематологія, біохімія сироватки крові та аналіз сечі; - Спеціальні лабораторні дослідження: ендокринна функція (тиреотропний гормон [ТТГ], вільний тироксин [Т4], гормон росту [GH]) та антитіла до ACE-011; - Стандартна електрокардіограма (ЕКГ) у 12 відведеннях; - Життєві показники; - Статус працездатності (PS) Східної кооперативної онкологічної групи (ECOG); - Фізичні обстеження.
18. Статистичні методи	<u>Безпека</u> Звіти про побічні реакції, клінічні лабораторні дослідження, результати ЕКГ, показники життєво важливих функцій та оцінки за шкалою ECOG PS були узагальнені та зведені в таблиці. Побічні реакції були узагальнені за частотою, ступенем за Загальними термінологічними критеріями побічних явищ Національного інституту раку (NCI CTCAE) (версія 3.0) та зв'язком з досліджуваним препаратом. Будь-яке клінічно значуще відхилення від норми при фізикальному обстеженні після лікування повідомлялося як ПР. <u>Фармакокінетика</u> Аналіз ФК був проведений окремо і представлений в окремому звіті. <u>Фармакодинаміка</u> Результати біомаркерів кісткової тканини та гонадотропних гормонів були узагальнені в описовій формі за групами лікування та візитами дослідження. Зміна та відсоток зміни від початкового рівня були представлені в таблиці. <u>Ефективність</u> Мінеральна щільність кісткової тканини за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DXA) (центральный огляд) була узагальнена за групами лікування та візитами дослідження. Зміна та відсоток зміни від початкового рівня були представлені в таблиці. Концентрації М-протеїнів у сироватці крові та/або сечі (включаючи імуноелектрофорез вільних легких ланцюгів у сироватці крові) та SRE були узагальнені в описовій формі

	за групами лікування та візитами у дослідження. Результати обстеження скелета були перераховані за суб'єктами. <u>Якість життя</u> Результати ВАШ болу в кістках були узагальнені в описовій формі за групами лікування та візитами дослідження. <u>Додаткові дослідницькі аналізи</u> - Відповідь М-протеїну та кісткову відповідь оцінював лікар-дослідник на основі критеріїв, розроблених спільно Європейською групою з трансплантації крові та кісткового мозку (EBMT) та Аутологічним та Міжнародним реєстрами трансплантації крові та кісткового мозку (ABMTR/IBMTR); - Підсумовано максимальний відсоток зміни від вихідного рівня кістково-специфічної лужної фосфатази (BSAP) та мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) загалом та при застосуванні бісфосфонатів; - Було підсумовано окремі збільшення порівняно з вихідним рівнем МЩКТ ($\geq 5\%$) та BSAP ($\geq 20\%$); - Окремі підвищення рівня гемоглобіну від вихідного рівня (≥ 1 г/дл, $\geq 1,5$ г/дл та ≥ 2 г/дл) були підсумовані; - Окремі гематологічні показники (гемоглобін, нейтрофіли та тромбоцити) та клініко-хімічні показники (лужна фосфатаза, аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, креатинін та загальний білірубін) були узагальнені за базовим рівнем NCI CTCAE та найгіршим рівнем під час лікування.																																																																												
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Більшість досліджуваних були білими (29/30 [96,7 %]). Чоловіків і жінок було порівну (15/30 [50,0 %]). Медіана (діапазон) віку становила 61,5 (від 41 до 79) років. Зведення демографічних характеристик – повний набір для аналізу <table><tr><th rowspan="2">Параметр</th><th colspan="4">Група лікування ACE-011</th><th rowspan="2">Усі досліджувані (N=30)</th></tr><tr><th>Плацебо (N=6)</th><th>0,1 мг/кг (N=8)</th><th>0,3 мг/кг (N=8)</th><th>0,5 мг/кг (N=8)</th></tr><tr><td>Стать, n (%)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Жінки</td><td>4 (66,7%)</td><td>2 (25,0%)</td><td>5 (62,5%)</td><td>4 (50,0%)</td><td>15 (50,0%)</td></tr><tr><td>Чоловіки</td><td>2 (33,3%)</td><td>6 (75,0%)</td><td>3 (37,5%)</td><td>4 (50,0%)</td><td>15 (50,0%)</td></tr><tr><td>Вік (років)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>n</td><td>6</td><td>8</td><td>8</td><td>8</td><td>30</td></tr><tr><td>Середнє значення $\pm$SD</td><td>62,0 $\pm$ 7,92</td><td>60,5 $\pm$ 13,28</td><td>63,6 $\pm$ 7,50</td><td>57,8 $\pm$ 12,30</td><td>60,9 $\pm$ 10,42</td></tr><tr><td>Медіана</td><td>63,0</td><td>61,0</td><td>64,5</td><td>57,5</td><td>61,5</td></tr><tr><td>Діапазон</td><td>50 -71</td><td>43 - 79</td><td>51 -72</td><td>41 - 78</td><td>41 - 79</td></tr><tr><td>Раса, n (%)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Білі</td><td>6 (100%)</td><td>7 (87,5%)</td><td>8 (100%)</td><td>8 (100%)</td><td>29 (96,7%)</td></tr><tr><td>Азійці</td><td>0</td><td>1 (12,5%)</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (3,3%)</td></tr></table> SD = стандартне відхилення	Параметр	Група лікування ACE-011				Усі досліджувані (N=30)	Плацебо (N=6)	0,1 мг/кг (N=8)	0,3 мг/кг (N=8)	0,5 мг/кг (N=8)	Стать, n (%)						Жінки	4 (66,7%)	2 (25,0%)	5 (62,5%)	4 (50,0%)	15 (50,0%)	Чоловіки	2 (33,3%)	6 (75,0%)	3 (37,5%)	4 (50,0%)	15 (50,0%)	Вік (років)						n	6	8	8	8	30	Середнє значення $\pm$ SD	62,0 $\pm$ 7,92	60,5 $\pm$ 13,28	63,6 $\pm$ 7,50	57,8 $\pm$ 12,30	60,9 $\pm$ 10,42	Медіана	63,0	61,0	64,5	57,5	61,5	Діапазон	50 -71	43 - 79	51 -72	41 - 78	41 - 79	Раса, n (%)						Білі	6 (100%)	7 (87,5%)	8 (100%)	8 (100%)	29 (96,7%)	Азійці	0	1 (12,5%)	0	0	1 (3,3%)
Параметр	Група лікування ACE-011				Усі досліджувані (N=30)																																																																								
	Плацебо (N=6)	0,1 мг/кг (N=8)	0,3 мг/кг (N=8)	0,5 мг/кг (N=8)																																																																									
Стать, n (%)																																																																													
Жінки	4 (66,7%)	2 (25,0%)	5 (62,5%)	4 (50,0%)	15 (50,0%)																																																																								
Чоловіки	2 (33,3%)	6 (75,0%)	3 (37,5%)	4 (50,0%)	15 (50,0%)																																																																								
Вік (років)																																																																													
n	6	8	8	8	30																																																																								
Середнє значення $\pm$ SD	62,0 $\pm$ 7,92	60,5 $\pm$ 13,28	63,6 $\pm$ 7,50	57,8 $\pm$ 12,30	60,9 $\pm$ 10,42																																																																								
Медіана	63,0	61,0	64,5	57,5	61,5																																																																								
Діапазон	50 -71	43 - 79	51 -72	41 - 78	41 - 79																																																																								
Раса, n (%)																																																																													
Білі	6 (100%)	7 (87,5%)	8 (100%)	8 (100%)	29 (96,7%)																																																																								
Азійці	0	1 (12,5%)	0	0	1 (3,3%)																																																																								
20. Результати ефективності	РЕЗУЛЬТАТИ ФАРМАКОКІНЕТИКИ: Аналіз ФК представлений в окремому звіті (A011-04-CP). РЕЗУЛЬТАТИ ФАРМАКОДИНАМІКИ ТА ЕФЕКТИВНОСТІ: Дозозалежного впливу ACE-011 на біомаркери кісткової тканини в сироватці крові не спостерігалось, проте в окремих групах доз ACE-011 спостерігалось покращення біомаркерів формування кісткової тканини порівняно з плацебо. Середнє збільшення від вихідного рівня рівнів BSAP спостерігалось у групах доз 0,1 мг/кг та 0,5 мг/кг ACE-011 на 57-й та 85-й дні дослідження, а середнє збільшення від вихідного рівня рівнів проколагену типу I N																																																																												

термінального пропептиду (PINP) спостерігалось у групі доз 0,1 мг/кг ACE-011 аж до 113-го дня дослідження. Біомаркери кісткової резорбції (CTX і TRACP-5b) показали невеликі середні зміни від вихідного рівня в усіх групах лікування без стійкої тенденції до змін з часом.

Неможливість спостерігати дозозалежний ефект ACE-011 на біомаркери кісткової тканини могла бути пов'язана з факторами, що заважають, включаючи невеликі розміри вибірки (N=6-8), нездатність завершити запланований режим дозування (4 цикли досліджуваного лікування), застосування бісфосфонатів деякими суб'єктами, а також застосування мелфалану і талідоміду рівномірно в усіх групах лікування. Дослідницький аналіз максимального середнього відсотка зміни від вихідного рівня МЩКТ у суб'єктів, які приймали та не приймали бісфосфонати на вихідному рівні, показав, що у суб'єктів, які не приймали бісфосфонати, спостерігався дозозалежний ефект (22,69 %, 36,87 % та 104,39 % у групах 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг та 0,5 мг/кг, відповідно); тоді як результати були більш варіабельними у суб'єктів, які приймали бісфосфонати (348,47 %, 11,31 % та 6,59 % у групах 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг та 0,5 мг/кг відповідно). Хоча дозозалежний вплив ACE-011 на рівень BSAP не був очевидним, у деяких суб'єктів спостерігалось суттєве покращення, і це покращення було більш вірогідним у суб'єктів, які отримували повний курс лікування ACE-011 (4 дози). Аналіз індивідуальних даних показав, що у 11/24 (45,8 %) суб'єктів, які отримували ACE-011, спостерігалось підвищення рівня BSAP на ≥ 20 % в одній або більше часових точках протягом періоду дослідження. Крім того, підвищення рівня BSAP на ≥ 20 % спостерігалось у 5/6 суб'єктів, які отримували всі 4 дози ACE-011, порівняно з 3/8 суб'єктами, які отримували 3 дози, та 3/10 суб'єктами, які отримували 1 або 2 дози. У трьох з 6 (50,0 %) суб'єктів, які отримували плацебо, також спостерігалось ≥ 20 % підвищення рівня BSAP протягом періоду дослідження.

Результати ефективності загалом відповідали фармакодинамічним результатам. Дозозалежного впливу ACE-011 на МЩКТ не спостерігалось, хоча покращення МЩКТ стегна спостерігалось в окремих групах доз ACE-011. Середній відсоток збільшення МЩКТ стегна від вихідного рівня спостерігався у групах доз 0,1 мг/кг та 0,3 мг/кг ACE-011 на 85-й та 169-й день дослідження; тоді як у групі плацебо спостерігалось середнє відсоткове зниження в обох часових точках.

Як і у випадку з сироватковими кістковими біомаркерами, результати МЩКТ мали тенденцію до більшої варіабельності у суб'єктів, які приймали бісфосфонати. У суб'єктів, які не приймали бісфосфонати, спостерігалось максимальне середнє відсоткове збільшення для більшості параметрів МЩКТ (загальної, стегової та поперекової) у більшості груп доз ACE-011; тоді як у групі плацебо спостерігалось максимальне середнє відсоткове зменшення. Крім того, у деяких суб'єктів спостерігалось значне покращення показників МЩКТ, і це покращення більш

	вірогідним у суб'єктів, які отримували повний курс лікування АСЕ-011. Аналіз індивідуальних даних показав, що у 8/24 (33,3 %) суб'єктів, які отримували АСЕ-011, МЩКТ хребта або стегнової кістки збільшилася на ≥ 5 % порівняно з вихідним рівнем в одній або більше часових точках протягом періоду дослідження. Крім того, збільшення МЩКТ на ≥ 5 % спостерігалось у 4/6 суб'єктів, які отримували всі 4 дози препарату АСЕ-011, порівняно з 2/8 суб'єктами, які отримували 3 дози, та 2/10 суб'єктами, які отримували 1 або 2 дози. В одного з 6 (16,7 %) суб'єктів, які отримували плацебо, також спостерігалось збільшення МЩКТ хребта або стегнової кістки на ≥ 5 % протягом періоду дослідження. За оцінкою дослідника щодо ураження кісток на основі оглядових рентгенівських знімків скелета, у 2/6 суб'єктів у групі плацебо, 2/7 суб'єктів у групі 0,1 мг/кг АСЕ-011, 2/8 суб'єктів у групі 0,3 мг/кг АСЕ-011 та 5/7 суб'єктів у групі 0,5 мг/кг АСЕ-011 було виявлено щонайменше 1 ураження, яке зменшилося або зникло. Хоча дозозалежного ефекту не спостерігалось, дані свідчать про збільшення реакції на ураження кісток при застосуванні найвищої дози АСЕ-011. Відповідь М-протеїну та кісткову відповідь оцінював лікар, який проводив дослідження, на основі критеріїв ЕВМТ та АВМТR/ІВМТR в якості дослідницького аналізу. Часткова кісткова відповідь була досягнута у 9/24 (37,5 %) суб'єктів, які отримували АСЕ 011, порівняно з 2/6 (33,3 %) суб'єктами, які отримували плацебо. Серед суб'єктів, які отримували АСЕ-011, часткові кісткові реакції спостерігалися у 1/8, 3/8 та 5/8 суб'єктів у групах доз 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг та 0,5 мг/кг відповідно, що свідчить про дозозалежну реакцію. Часткові реакції М-протеїну були досягнуті у 10/24 (41,7 %) суб'єктів, які отримували АСЕ 011, порівняно з 3/6 (50,0 %) суб'єктами, які отримували плацебо, без доказів дозозалежного ефекту. Спостерігалися дві повні реакції М-протеїну, обидві в групі дози 0,5 мг/кг АСЕ 011. Про реакції, котрі пов'язані зі скелетом, повідомлялося у 5 осіб, які отримували АСЕ-011, і у жодного суб'єкта, який отримував плацебо. Серед суб'єктів, які отримували АСЕ-011, повідомлялося про SRE у 1 суб'єкта в групі 0,1 мг/кг, у 2 суб'єктів в групі 0,3 мг/кг та у 2 суб'єктів в групі 0,5 мг/кг. Кількість суб'єктів з SRE була надто малою, щоб зробити значущі порівняння між групами лікування, хоча не було жодних доказів того, що АСЕ-011 асоціюється зі зниженням частоти переломів. Оцінка якості життя щодо болю в кістках показала покращення середніх балів за ВАШ (зниження від вихідного рівня) в усіх групах доз АСЕ-011 порівняно з плацебо майже у всіх часових точках після вихідного рівня, хоча дозозалежного покращення серед суб'єктів, які отримували АСЕ-011, не спостерігалось.
21. Результати безпеки	Загалом 26/30 (86,7 %) суб'єктів пройшли всі обстеження та завершили дослідження відповідно до плану; однак лише 6/24 (25,0 %) суб'єктів, рандомізованих до групи АСЕ-011, отримали заплановані 4 дози досліджуваного препарату, 3/8,

1/8 та 2/8 суб'єктів у групах доз 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг та 0,5 мг/кг, відповідно. Невелика кількість суб'єктів, які отримували повний курс лікування АСЕ-011, частково пояснюється правилами модифікації дози (переривання та зменшення) для другої та наступних доз досліджуваного препарату. Загалом, 17/24 (70,8 %) суб'єктів, які отримували АСЕ-011, мали щонайменше 1 перерву прийому препарату протягом періоду лікування, як це передбачено протоколом. Найчастішою причиною переривання прийому препарату був рівень гемоглобіну > 13 г/дл (10/24 [41,7 %] суб'єктів). Загалом 22/24 (91,7 %) суб'єкти, які отримували АСЕ-011, та 4/6 (66,7 %) суб'єктів, які отримували плацебо, повідомили про щонайменше 1 ПР, пов'язану з лікуванням. Серед суб'єктів, які отримували АСЕ-011, про ПР повідомляли 7/8, 7/8 та 8/8 осіб у групах доз 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг та 0,5 мг/кг відповідно. Найчастіше повідомлялося про нейтропенію (АСЕ-011, 16/24 [66,7 %] суб'єктів; плацебо 4/6 [66,7 %] суб'єктів). Серед суб'єктів, які отримували АСЕ-011, про нейтропенію повідомлялося у 4/8, 6/8 та 6/8 суб'єктів груп доз 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг та 0,5 мг/кг відповідно.

У 14 з 24 (58,3 %) суб'єктів, які отримували АСЕ 011, та у 1/6 (16,7 %) суб'єктів, які отримували плацебо, спостерігався принаймні ≥ 3 ПР 1 ступеня без явного дозозалежного ефекту (5/8, 3/8 та 6/8 суб'єктів у групах доз 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг та 0,5 мг/кг АСЕ 011, відповідно). У групах доз АСЕ-011 12/24 (50,0 %) суб'єктів мали щонайменше 1 ПР 3-го ступеня та 3/24 (8,3 %) суб'єктів мали ПР 4-го ступеня (нейтропенія, гранулоцитопенія, фібриляція передсердь). У групі плацебо 1/6 (16,7 %) мали 1 ПР 3-го ступеня (нейтропенія); ПР 4-го ступеня не було. Найпоширенішою ПР 3/4 ступеня була нейтропенія. У групах доз препарату АСЕ-011 у 6/24 (25,0 %) суб'єктів спостерігалася нейтропенія 3 ступеня (по 2 суб'єкти в кожній групі доз) та у 1/24 (4,2 %) суб'єктів – нейтропенія 4 ступеня (у групі доз 0,5 мг/кг). Більшість ПР були оцінені дослідником як такі, що не пов'язані з АСЕ-011. У двох суб'єктів спостерігалися ПР, які були оцінені як принаймні можливо пов'язані з АСЕ-011. В одного суб'єкта в групі дози 0,1 мг/кг було виявлено 2 ПР (підвищення артеріального тиску [ступінь 3] та раптова смерть [ступінь 5]), які були оцінені як можливо пов'язані з АСЕ-011 та, ймовірно, пов'язані з комбінацією мелфалан, преднізолон і талідомід (МПТ). В одного суб'єкта в групі дози 0,5 мг/кг спостерігалася артеріальна гіпертензія 2 ступеня, що оцінювалася як ймовірно, пов'язана з АСЕ-011 і, можливо, пов'язана з МПТ.

Під час дослідження стався 1 летальний випадок. У учасника, який отримував дозу 0,1 мг/кг АСЕ-011, сталася раптова, незрозуміла смерть на 103-й день дослідження, через 18 днів після прийому другої та останньої дози АСЕ-011 на 85-й день (прийом доз, запланованих на 29-й та 57-й дні, було перервано через рівень гемоглобіну > 13 г/дл). Дослідник оцінив смерть як можливо пов'язану з прийомом АСЕ-011 і, ймовірно, пов'язану з МПТ. Чотири серйозні побічні реакції (СПР), окрім смерті, були зареєстровані у 3

суб'єктів (біль у ногах, патологічний перелом, пневмонія та фібриляція передсердь). Всі 3 суб'єкти перебували в групі дози 0,5 мг/кг АСЕ-011. Всі 4 СПР були оцінені дослідником як такі, що не пов'язані з прийомом АСЕ-011.

Про артеріальну гіпертензію або підвищення артеріального тиску повідомлялося як про побічні реакції у 3 осіб: у 2 осіб у групі дози 0,5 мг/кг та у 1 особи у групі дози 0,1 мг/кг. Двоє з цих 3 осіб мали в анамнезі артеріальну гіпертензію. Двоє з них мали один епізод підвищення артеріального тиску; 1 суб'єкт мав кілька епізодів, які були зареєстровані як гіпертензія. Наявні дані були проаналізовані на суб'єкт потенційного зв'язку між лікуванням АСЕ-011, підвищенням рівня гемоглобіну та підвищеним артеріальним тиском. В одного учасника в групі прийому 0,1 мг/кг АСЕ-011 спостерігалось підвищення артеріального тиску 3-го ступеня (180/110 мм рт.ст. [вимірювання проводилося вдома]) на 102-й день дослідження (через 17 днів після прийому останньої дози досліджуваного препарату на 85-й день). Суб'єкту призначили еналаприл, і його артеріальний тиск повернувся до 140/80 мм рт.ст. того ж дня, коли він ще перебував удома. На 92-й день (за 10 днів до появи підвищеного артеріального тиску) рівень гемоглобіну був на 1,7 г/дл вищим, ніж на початку дослідження (14,9 г/дл проти 13,2 г/дл). В одного суб'єкта з групи, що отримувала дозу 0,5 мг/кг АСЕ-011, спостерігалися численні епізоди гіпертензії 2 ступеня (6, 8, 10 та 61-й дні), пов'язані з підвищенням рівня гемоглобіну на 1,2-1,6 г/дл. Прийом дози АСЕ-011, запланований на 29-й день, було перервано через гіпертензію 2-го ступеня, як зазначено в протоколі. В одного суб'єкта з групи прийому 0,5 мг/кг АСЕ-011 на 7-й день після прийому АСЕ-011 в 1-й день стався один епізод підвищення артеріального тиску 2-го ступеня, який минув протягом 1 дня без лікування. Рівень гемоглобіну суб'єкта на 1-й день становив 13,4 г/дл; запланована оцінка гемоглобіну на 8-й день не була проведена. Дві додаткові дози АСЕ-011 були введені на 29-й та 57-й день. Про подальші епізоди підвищення артеріального тиску або гіпертензії не повідомлялося. Четверта доза була перервана через рівень гемоглобіну > 13 г/дл, як зазначено в протоколі.

Про анемію повідомлялося у 4 суб'єктів, які отримували АСЕ-011. Усі випадки були поодинокими. Двом з 4 суб'єктів було проведено переливання крові для корекції анемії. Про інші переливання крові не повідомлялося. У двох суб'єктів спостерігалася анемія протягом періоду лікування. Обидва суб'єкти отримали всі 4 дози препарату АСЕ-011. У 1 суб'єкта в групі з дозою 0,1 мг/кг анемія була зареєстрована на 29-й день (28 днів після попередньої дози в 1-й день). У 1 суб'єкта в групі дози 0,5 мг/кг анемія була зареєстрована на 27-й день (26 днів після попередньої дози в день 1). У двох суб'єктів анемія спостерігалася протягом періоду спостереження. У 1 суб'єкта в групі дози 0,3 мг/кг анемія була зареєстрована на 134-й день (через 50 днів після попередньої дози на 85-й день; суб'єкт отримав усі 4 дози

препарату АСЕ-011). У 1 суб'єкта з групи, що отримувала дозу 0,5 мг/кг, анемія виникла на 162-й день (через 161 день після прийому першої та єдиної дози АСЕ-011; прийом доз, запланованих на 29-й, 57-й та 85-й дні, було перервано через рівень гемоглобіну > 13 г/дл). Тромбоемболічних явищ, про які повідомлялося як про ПР, не було, за винятком одного випадку флебіту правої підшкірної вени в групі прийому 0,5 мг/кг АСЕ-011 на 29-й день (через 28 днів після прийому попередньої дози в 1-й день). Подія була оцінена як помірна за інтенсивністю та не пов'язана з лікуванням у дослідженні. Суб'єкт отримав 3 дози препарату АСЕ-011. Четверта доза була перервана через рівень гемоглобіну > 13 г/дл.

Середні зміни лабораторних показників порівняно з вихідним рівнем демонстрували значну варіабельність у всіх групах лікування, що частково пояснюється невеликим розміром вибірки (N=6-8). Середнє підвищення рівня гемоглобіну від початкового рівня спостерігалось в усіх групах прийому АСЕ-011 на 8-й день (через 1 тиждень після прийому дози 1) (від 0,80 до 0,89 г/дл), що приблизно вдвічі перевищувало аналогічний показник у групі плацебо (0,47 г/дл). Ці підвищення загалом зберігалися до 92-го дня (через 1 тиждень після прийому дози 4), а потім знижувалися до вихідних значень протягом періоду спостереження. Дві вищі дози АСЕ-011 (0,3 мг/кг та 0,5 мг/кг) продемонстрували тенденцію, що вказує на дозозалежний ефект. У дослідницькому аналізі у 7/24 (29,2 %) суб'єктів, які отримували АСЕ-011, та 2/6 (33,3 %), які отримували плацебо, спостерігалось підвищення гемоглобіну на ≥ 1 г/дл від вихідного рівня на 29-й день після прийому першої дози: у 1/8, 1/8 та 5/8 суб'єктів у групах доз 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг та 0,5 мг/кг АСЕ-011 відповідно. У 15 з 24 (62,5 %) суб'єктів у групах доз АСЕ-011 проти 4/6 (66,7 %) суб'єктів групі плацебо спостерігалось підвищення гемоглобіну на ≥ 1 г/дл протягом ≥ 28 днів: 5/8, 3/8 та 7/8 осіб у групах доз 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг та 0,5 мг/кг відповідно. Відсоток суб'єктів, у яких рівень гемоглобіну підвищився на $\geq 1,5$ г/дл та ≥ 2 г/дл від початкового рівня на 29-й день, був вищим у групах прийому АСЕ-011 порівняно з групою плацебо (4/24 [16,7 %] проти 0/6 та 2/24 [8,3 %] проти 0/6 відповідно), і спостерігалась тенденція, що свідчить про дозозалежний ефект. Відсоток суб'єктів, у яких спостерігалось підвищення гемоглобіну на $\geq 1,5$ г/дл та $\geq 2,0$ г/дл протягом ≥ 28 днів, також був вищим у групах прийому АСЕ-011, ніж у групі плацебо (11/24 [45,8 %] проти 2/6 [33,3 %] та 7/24 [29,2 %] проти 0/6, відповідно). Для більшості інших лабораторних параметрів не спостерігалось стійкої тенденції до збільшення або зменшення від вихідного рівня з плином часу, а також не було помітної різниці між групами лікування. Аналогічно, частота індивідуальних відхилень від норми на початку дослідження до виходу за межі нормального референтного діапазону (низького або високого) наприкінці дослідження (візит 12/дострокове припинення [ДП]) була низькою для більшості лабораторних параметрів. Середні значення ФСГ знижувалися порівняно з вихідним рівнем під час більшості

	візитів після вихідного візиту у всіх групах лікування. Величина зниження була найбільшою при застосуванні найвищої дози АСЕ-011 (0,5 мг/кг), але послідовного ефекту, пов'язаного з дозою, не було виявлено. Середні зміни від вихідного рівня інших ендокринних параметрів, ЛГ, ГР, ТТГ і вільного Т4, не показали стійкої тенденції до збільшення або зменшення від вихідного рівня з плином часу, і було помітної різниці між групами лікування. У двох суб'єктів, які отримували АСЕ-011, спостерігалися подальші відхилення на ЕКГ, яких не було на початковому рівні. Жодне з відхилень не було зареєстровано як ПР. В одного суб'єкта в групі 0,1 мг/кг (з артеріальною гіпертензією в анамнезі) синусова тахікардія була зареєстрована на 169-й день (через 111 днів після попередньої дози АСЕ-011, прийнятої на 58-й день). В одного учасника в групі з дозою 0,3 мг/кг (з анамнезом, що включав артеріальну гіпертензію, серцеву недостатність, ішемічну хворобу серця та надшлуночкову тахікардію) на 85-й та 92-й день (84-й та 91-й день, відповідно, після першої та єдиної дози АСЕ-011 на 1-й день) було зафіксовано ішемію міокарда. Антитіла до АСЕ-011 не були виявлені у жодного суб'єкта в жодній точці відбору зразків під час дослідження.
22. Висновок (заключення)	У цьому дослідженні не було виявлено жодного дозозалежного впливу АСЕ-011 на біомаркери кісткової тканини або МЦКТ у сироватці крові. У групах прийому АСЕ-011 середнє підвищення рівня гемоглобіну від початкового рівня на 8-й день (через 1 тиждень після прийому першої дози) було приблизно вдвічі більшим, ніж у групі плацебо. Відсоток суб'єктів, у яких спостерігалось підвищення рівня гемоглобіну на $\geq 1,5$ г/дл та ≥ 2 г/дл від вихідного рівня на 29-й день після прийому першої дози, був вищим у суб'єктів, які отримували АСЕ-011, порівняно з суб'єктами, які отримували плацебо, з тенденцією, що вказує на дозозалежний ефект. Крім того, спостерігалась тенденція, яка вказує на те, що більший відсоток суб'єктів, які отримували АСЕ-011, порівняно з плацебо, були здатні утримувати підвищення рівня гемоглобіну протягом 4 тижнів після лікування.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	_____ (підпис) <u>Одрі А. Еган (Audrey A. Egan)</u> (П. І. Б.)