

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 № 8

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-Fatiguing 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, multicenter, randomized, single-dose, double-blind, placebo-controlled followed by a multiple-dose, single-blind, placebo-controlled, dose escalation study to evaluate the pharmacokinetics, safety, efficacy, tolerability, and pharmacodynamics of sotatercept (ACE-011) for the correction of anemia in subjects with end-stage renal disease (ESRD) on hemodialysis (HD). Clinical trial code: ACE-011-REN-001
6. Clinical trial phase	2a
7. Clinical trial period	<u>Part 1:</u> from 09 Aug 2010 to 05-Aug-2011 <u>Part 2:</u> from 05 Jun 2012 to 07-Mar-2016
8. Countries of clinical trial sites	USA

9. Number of subjects	<u>Part 1:</u> scheduled: approximately 8 subjects were planned to complete Part 1 of the study at approximately 7 sites. actual: a total of 7 subjects were enrolled and randomized across 4 study centers and received one subcutaneous (SC) dose of study medication: 1 subject received placebo and 6 subjects received 0,1 mg/kg sotatercept. <u>Part 2:</u> scheduled: approximately 32 to 48 subjects (based on the potential expansion of dose groups) were to complete Part 2 of the study at approximately 20 sites. actual: PK Population: 32 subjects Full Analysis Set: 43 subjects Per Protocol Population: 40 subjects Safety Population: 43 subjects
10. Objective and secondary goals of clinical trial	<u>Part 1:</u> Primary: To determine the single-dose pharmacokinetics of sotatercept in end-stage renal disease (ESRD) subjects with renal anemia on hemodialysis (HD). Secondary: To determine the single-dose safety of sotatercept in ESRD subjects with renal anemia on HD. <u>Part 2:</u> Primary: To determine the ascending multiple-dose pharmacokinetics (PK) of sotatercept in subjects with ESRD on HD. <u>Secondary:</u> 1. To determine the multiple-dose safety and tolerability of sotatercept in ESRD subjects with renal anemia on HD; 2. To determine the percentage of ESRD subjects with renal anemia on HD who achieve the target absolute hemoglobin (Hb) concentration; 3. To determine the time to reach target Hb concentration and target increase in Hb after the first dose of sotatercept in ESRD subjects with renal anemia on HD; 4. To determine the proportion of subjects rescued and the time to rescue therapy in subjects who receive rescue medication during the course of the study.
11. Design of clinical trial	The study was conducted in 2 parts: Part 1 and Part 2. Part 1 of this study was a randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose study to assess the single-dose PK and safety of sotatercept, including changes in blood pressure (BP), in anemic ESRD subjects on HD. Part 2 of the study was a randomized, multiple-dose, single-blind, placebo-controlled, sequential dose escalation study to evaluate the PK, safety, efficacy, tolerability, and pharmacodynamics of sotatercept for the correction of anemia in subjects with ESRD on HD.

12. Main inclusion criteria	<u>Part 1:</u> Main criteria for inclusion: - Males or females with ESRD 18 to 80 years of age; - Subjects on at least 3 hours of high flux HD at each session for at least 12 weeks before screening and no planned changes in HD regimen during the study; - Clinically stable in the judgment of the investigator; - Subjects on a stable dose of ESA product to maintain Hb by either intravenous (IV) or subcutaneous (SC) route for at least 6 weeks prior to screening; - Three consecutive pre-dialysis Hb concentrations with a mean ≥ 10 to ≤ 12 g/dL (≥ 100 to ≤ 120 g/L) prior to washout and one pre-dialysis Hb concentration ≥ 8 to < 10 g/dL (≥ 80 to < 100 g/L) within one week prior to randomization (baseline Day 1); - If subjects were on intravenous iron therapy, they must have been prescribed a stable dose of maintenance iron by randomization (baseline Day 1); - Modified Karnofsky status of 60 % or better at screening; - Kt/V $\geq 1,2$ or urea reduction ratio ≥ 65 % at screening. (Historical values within 1 month prior to screening were acceptable.) - Adequate iron status defined as one transferrin saturation ≥ 20 % within 28 days prior to randomization (baseline day 1); - The subject had to have one intact plasma parathyroid hormone (PTH) level ≤ 600 pg/mL, one serum phosphorus level ≤ 7 mg/dL, and one total corrected calcium level $\geq 8,0$ mg/dL to $\leq 10,5$ mg/dL within 28 days prior to randomization (baseline Day 1). <u>Part 2:</u> Main criteria for inclusion: - Males or females ≥ 18 years of age at the time of signing informed consent document; - Subjects on at least 3 hours of high flux HD at each session for at least 12 weeks before screening and no planned changes in HD regimen during the study; - Clinically stable in the judgment of the investigator; - Subjects must have been on a stable IV or SC dose of ESA to maintain Hb for at least 6 weeks (epoetin alfa and darbepoetin alfa) or 2 months (peginesatide) prior to screening and during the screening period. Stable dose was defined as ≤ 30 % change in the total weekly ESA dose (epoetin alfa and darbepoetin alfa) or total monthly dose (peginesatide), and no change in frequency. The stable dose criterion excluded dose holds for high Hb. If dose was held for high Hb, subject must have been restarted on a stable dose (defined as ≤ 30 % change from prior dose) for at least 2 weeks prior to screening. Maximum allowed ESA dose: epoetin alfa ≤ 500 IU/kg/week, darbepoetin alfa ≤ 95 mcg/week, peginesatide ≤ 15 mg/month;
-----------------------------	--

	- Three consecutive (each done on 3 different days) pre-dialysis Hb concentrations with a mean ≥ 10 to ≤ 12 g/dL (≥ 100 to ≤ 120 g/L) prior to washout and 1 pre-dialysis Hb concentration ≥ 8 to < 10 g/dL (≥ 80 to < 100 g/L) within 1 week prior to randomization (if local laboratory values are used, they should have been obtained consistently from the same laboratory); - Subjects must have had adequate iron status defined as 1 transferrin saturation ≥ 20 % prior to randomization (used only central laboratory results for determining eligibility, local laboratory results can be used for monitoring); - Kt/V $\geq 1,2$ or urea reduction ratio ≥ 65 % at screening. (Historical values within 1 month prior to screening were acceptable.); - The subject had one parathyroid hormone (PTH) concentration ≤ 1000 pg/mL, one phosphorus concentration ≤ 7 mg/dL, and one total albumin-corrected calcium concentration $\geq 8,0$ mg/dL to $\leq 10,5$ mg/dL prior to randomization (only central laboratory results were to be used for determining eligibility, local laboratory results could have been used for monitoring).
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	<u>Part 1:</u> Sotatercept 0,1 mg/kg, administered as a single subcutaneous dose. <u>Part 2:</u> Sotatercept 0,3 mg/kg, 0,5 mg/kg, 0,7 mg/kg, or 0,7 mg/kg followed by 0,4 mg/kg as subcutaneous injection.
14. Comparator medicinal product, dosage, method of administration, strength	Matching placebo was sterile normal saline (0,9% Sodium Chloride for Injection) administered as a subcutaneous injection. Sterile, normal saline was supplied by the investigational site's pharmacy.
15. Concomitant therapy	<u>Part 1:</u> All subjects reported use of at least 1 concomitant medication. The most common ATC classes of concomitant treatments were alimentary tract and metabolism; blood and blood forming organs; and various (100 % of subjects) systemic hormonal preparations, excluding sex hormones and insulin (85,7 % of subjects) (mostly for hyperparathyroidism); and cardiovascular system (85,7 % of subjects). The most common concomitant medications were epoetin alfa (100 % of subjects), paracetamol (71,4 % of subjects), and sodium chloride and paricalcitol (71,4 % of subjects). All subjects received epoetin alfa as a rescue therapy after investigational product (IP) was provided. In subjects who received 0,1 mg/kg sotatercept, the date of first dose of epoetin alfa ranged from 15 to 113 days from the day of the sotatercept dose. The placebo-treated subject and 2 of the 6 (33,3 %) sotatercept-treated subjects reported concomitant use of agents used to treat gastroesophageal reflux disease (GERD) (bismuth subsalicylate, omeprazole, ranitidine, esomeprazole magnesium, and metoclopramide). <u>Part 2:</u>

	All subjects reported use of at least 1 concomitant medication during Part 2 of the study. The most common classes of concomitant medications were blood and blood forming organs (all subjects) and cardiovascular system (all subjects, except for 1 subject in the 0,7/0,4 mg/kg sotatercept treatment group). The most common concomitant medications were epoetin alfa (> 75 % of subjects across all treatment groups) and saccharated iron oxide (> 60 % of subjects in the placebo, 0,3 mg/kg sotatercept, 0,5 mg/kg sotatercept, and 0,7 mg/kg sotatercept treatment groups, and 33,3 % of subjects in the 0,7/0,4 mg/kg sotatercept treatment group). Subjects received epoetin alfa as a rescue therapy after investigational product (IP) was provided. In subjects who received sotatercept, the date of first dose of epoetin alfa for rescue ranged from 22 to 299 days from the first day of the sotatercept dose.
16. Efficacy evaluation criteria	<i>Pharmacokinetics</i> <u>Part 1:</u> The primary single-dose PK endpoints in Part 1 are the following noncompartmental PK parameters in serum: - C_{max}: Observed maximum concentration; - t_{max}: Time to C_{max}; - AUC_{28d}: Area under the concentration-time curve over the 28-day dosing interval; - AUC_∞: Area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; - AUC_t: Area under the concentration-time curve from time zero to the time for the last quantifiable concentration; - CL/F: Apparent total clearance ; - V_z/F: Apparent volume of distribution based on terminal phase; - t_{1/2,z}: Terminal half-life. Dialysis serum clearance was an exploratory PK endpoint. <u>Part 2:</u> The primary endpoints for Part 2 are the following PK endpoints in serum: - C_{max}: Observed maximum concentration; - t_{max}: Time to C_{max}; - AUC_{28d}: Area under the concentration-time curve over the 28-day dosing interval; - t_{1/2,z}: Terminal half-life. <i>Efficacy (Hemoglobin Response) and Pharmacodynamics</i> <u>Part 1:</u> The proportion of subjects who achieved an increase from baseline Hb of ≥ 1 g/dL was considered an exploratory endpoint in Part 1 of this study. <u>Part 2:</u> The following efficacy measures were considered as secondary endpoints for Part 2 of this study:

	- Proportion of subjects who were able to achieve Hb targets at any time prior to rescue, the time to reach target, and proportion of subjects at end of study (28 days after completion of treatment phase [Day 225 ± 7 days]) at target: 1) Target Hb concentration (> 10 g/dL); 2) Target increase in Hb (≥ 1 g/dL); 3) Both target increase and target concentration. - Proportion of subjects rescued and length of time to rescue therapy during the course of the study; - Comparison between groups for change from baseline in Hb increase at end of initial 28 days of treatment, censored for rescue.
17. Safety evaluation criteria	<u>Part 1:</u> The following safety measures were considered as secondary endpoints for Part 1 of this study and were evaluated throughout the study: - Treatment-emergent AEs; - Proportion of subjects with Hb > 12 g/dL; - Proportion of subjects with rise in Hb > 2 g/dL during a 4-week period; - Frequency of clinically significant changes in laboratory values; - Serum levels of vitamin D (vit D): 25-hydroxy vitamin D (25-OH-vit D), and 1,25-dihydroxy vitamin D (1,25-vit D); - Blood pressure changes from baseline; - Changes in follicle-stimulating hormone (FSH) and sex steroid concentrations and potential related AEs. <u>Part 2:</u> The following safety measures were considered as secondary endpoints for Part 2 of this study and were evaluated throughout the study: - Treatment-emergent AEs; - Proportion of subjects with Hb > 12 g/dL; - Proportion of subjects with rise in Hb > 2 g/dL during a 4-week period; - Frequency of clinically significant changes in laboratory values from baseline; - Blood pressure changes from baseline; - Changes in follicle-stimulating hormone (FSH) and sex steroid concentrations.
18. Statistical methods	<u>Part 1:</u> Separate Statistical Analysis Plans were prepared for Part 1 of this study, one for the efficacy (pharmacodynamic) and safety analyses and a second for the analysis and presentation of PK data and immunogenic data. The pharmacodynamic (efficacy) analysis was considered exploratory, and no formal hypothesis testing or treatment comparison was performed. The exploratory objective in Part 1 was addressed primarily by descriptive statistics.

	Pharmacodynamic (efficacy) data obtained up to Day 115 were included in the analysis. <i>Subject Accountability and Demographics</i> Subjects' age, height, weight, and baseline characteristics are summarized using descriptive statistics, while gender, race, and other categorical variables are provided using frequency tabulations. Medical history is summarized using frequency tabulations by system/organ class and preferred term. Subject disposition (analysis population allocation, entered, discontinued, along with primary reason for discontinuation) are summarized using frequency and percent for both treatment and follow-up phases. A summary of subjects enrolled by site is provided. Protocol deviations are summarized using frequency tabulations. <i>Pharmacokinetics</i> The Full Analysis Set (FAS) Population (ie, all subjects who received sotatercept and had evaluable PK data were included in the PK Population) served as the analysis population for all PK analyses in Part 1 of the study. Subjects were included in the treatment group to which they were randomized. Serial PK blood samples were collected predose and at specified times postdose for 16 weeks (a total of 21 time points at 17 visits from Days 1 to 113) to characterize the full PK profile of sotatercept in serum. On Day 8, the blood samples were collected from both pre- and postdialyzer lines at 1, 2, and 3 hours into dialysis to explore the dialysis clearance. Pharmacokinetic parameters t_{max}, C_{max}, AUC, $t_{1/2,z}$, CL/F, V_z/F in serum, and were estimated from the actual sotatercept concentration versus time data using noncompartmental methods. Descriptive statistics are provided for sotatercept concentrations and PK parameters, and the results are presented in tabular and graphic forms, as appropriate. <i>Efficacy/Pharmacodynamics</i> The FAS Population was used for all pharmacodynamic analyses. The exploratory objective in Part 1 of the study, to assess the effect of sotatercept on increase in Hb for the correction of renal anemia in subjects with end-stage renal disease (ESRD) on hemodialysis (HD), was assessed by summarizing the exploratory endpoint as well as Hb concentrations and changes from baseline Hb over time. The proportion of subjects in the sotatercept group achieving an increase from baseline Hb of ≥ 1 g/dL (prior to rescue therapy for subjects rescued) in the 16-week follow-up period are provided. Summary statistics (n, mean, standard deviation [SD], median, and range) for Hb values and changes from baseline Hb at Screening, Day 1 (baseline), Days 8, 15, 22, 29, 43, 57, 85, and
--	--

	113 are provided by treatment group. The mean Hb values ($\pm$ SE) and mean changes from baseline Hb ($\pm$ standard error [SE]) over time are plotted by treatment group, and the number of subjects who had an Hb measurement at each time point is annotated to the plots by treatment group. In addition, “spaghetti plots” of individual subjects’ Hb values and changes from baseline Hb over time are provided by treatment group. All pharmacodynamic analyses and plots were based on observed data only. In order to evaluate efficacy without the influence of rescue therapy (any new prescription medication related to the treatment of anemia, erythropoiesis-stimulating agents (ESAs), or red blood cell (RBC) transfusions) or documented blood loss, Hb values obtained after the first occurrence of either of these events were not to be included in the efficacy analyses and plots. <i>Safety</i> The Safety Population consisted of all subjects who were randomized and received at least one dose of study medication, and is used for all summaries of safety and drug exposure. At least one laboratory, vital signs, or electrocardiogram (ECG) measurement obtained after the single dose of investigational product (IP) in Part 1 is required for inclusion in the summary of each specific parameter. To assess change from baseline, a baseline measurement and a postbaseline measurement at the time point of interest are required. No imputation of missing data was performed for the safety summaries. Safety and tolerability was assessed by clinical review of all relevant parameters including AEs, laboratory tests, vital signs, and ECG measurements. For all safety summaries, only descriptive statistics by treatment group are provided; no inferential testing for statistical significance or calculations of confidence intervals (CIs) was performed. Safety data up to Day 115 were to be included in the analyses. Adverse events are classified using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) classification system. All AEs are summarized by frequency, severity, and relationship to study medication. Adverse events leading to death or to discontinuation from treatment and serious adverse events (SAEs) are listed separately. Adverse events related to IP are listed separately. In the by-subject analysis, a subject having the same event more than once is counted only once and by greatest severity. Laboratory data, ECG, and vital sign measurements, including weight, are summarized descriptively. Shift tables for laboratory parameters showing the number of subjects with values low, normal, and high compared with the normal ranges pretreatment versus post-treatment are provided. Subject data listings for all safety parameters are provided. Graphic displays are provided where useful to aid in the interpretation of results.
--	--

	<i>Immunogenicity</i> All randomized subjects were included in the assessment of anti-sotatercept antibodies. Blood samples for anti-sotatercept antibody testing were collected predose and 4, 8, and 16 weeks postdose (Days 1, 29, 57, and 113 or at the early termination visit). The procedures for sample collection and processing were similar to those used for PK samples. Detailed results from the initial screening, screening confirmation, serial dilution screening confirmation, and the corresponding serum sotatercept concentration is listed by visit for all randomized subjects. <u>Part 2:</u> <i>Pharmacokinetics</i> Noncompartmental PK parameters for sotatercept, such as t_{max}, C_{max}, and AUC_{28d} were to be estimated from the sotatercept concentration versus time data during the first dosing interval (Days 1 to 29) for all dose groups. (Note in the final Statistical Analysis Plan it was clarified that the sotatercept noncompartmental PK parameters would be estimated during the first month [Dose 1, Day 1 to Dose 2, Day 1 for Dose Groups 1 to 3 and Dose 1, Day 1 to Dose 3, Day 1 for Dose Group 3a]). The value of t_{1/2,z} was estimated from the sotatercept concentration versus time data after the last dose. The apparent clearance and volume of distribution for sotatercept were estimated from the multiple-dose concentration data using compartmental PK methodology. Dose proportionality was assessed using the exposure data after the first dose. Descriptive statistics are provided for all concentration data and PK parameters. <i>Efficacy (Hemoglobin Response) and Pharmacodynamics</i> The proportion of subjects treated with sotatercept or placebo who achieved an increase from baseline Hb of ≥ 1 g/dL at least 1 time was provided by dose group. The placebo treated arms were combined for all the efficacy and safety analyses tables. The p-value for the difference of proportions was to be calculated using an unconditional exact test based on the score statistic, and a test-based exact confidence interval for the difference of proportions was to be calculated by inverting a 2-sided exact score test. Summary tables are presented by study phase, initial treatment dosing groups and specified visits for the secondary analyses. The proportions of subjects with absolute Hb > 12 g/dL, rise in Hb > 2 g/dL during any 4-week period, and achieving an absolute Hb concentration of 10 to 12 g/dL at any time point during the Treatment Phase of the study were calculated. Descriptive statistics for quantitative variables such as change from baseline at specified time points are provided for continuous variables including change in Hb. Frequency distributions are presented for categorical variables. Time to target Hb
--	--

	concentration (10 to 12 g/dL) and target increase in Hb (≥ 1 g/dL) were summarized using descriptive statistics. For subjects in each treatment group who received rescue therapy during the observational 16-week Follow-up Phase, a time to rescue was calculated. <i>Safety</i> The safety analyses were performed using the Safety Population. Adverse events were classified using the MedDRA classification system. All AEs were summarized by frequency, severity, and relationship to IP. Adverse events leading to death or to discontinuation from treatment and SAEs are listed separately. Adverse events related to IP are listed separately. In the by-subject analysis, a subject having the same event more than once was counted only once and by greatest severity. For Part 2 of the study, AEs occurring during the Treatment Phase and the observational Follow-up Phase were tabulated separately. Laboratory data, ECG, and vital sign measurements, including weight, were summarized descriptively. Shift tables for laboratory parameters showing the number of subjects with values low, normal, and high compared with the normal ranges pretreatment versus post-treatment are provided. Subject data listings for all safety parameters are provided. Graphic displays are provided where useful to aid in the interpretation of results.
19. Demographic characteristics of the study population (sex, age, race, etc.)	<u>Part 1:</u> The study population in Part 1 was predominantly male (71,4 %). Subjects were balanced in terms of race: 57,1 % of subjects were white and 42,9 % of subjects were black or African American. Of the white subjects, one was Hispanic or Latino. Median age was 56 years (range: 37 to 72 years of age) and the majority (85,7 %) of subjects were < 65 years of age. The placebo-treated subject was 1 of 2 women, 1 of 3 subjects with diabetes, and had the highest BMI of all subjects. Because only 1 subject received placebo, no meaningful comparisons between the treatment groups are possible. Overall, the subjects enrolled in Part 1 of the study were representative of the patient population targeted for treatment with sotatercept. Demographic and Baseline Characteristics – Part 1 (Randomized Population)

	Placebo (N = 1) n (%)	Sotatercept 0.1 mg/kg (N = 6) n (%)	All Subjects (N = 7) n (%)
Age Distribution, n (%)			
< 40 y	0	1 (16.7)	1 (14.3)
40 to 64 y	1 (100)	4 (66.7)	5 (71.4)
≥ 65 y	0	1 (16.7)	1 (14.3)
Age (y)			
n	1	6	7
Mean (SD)	60.0 (NA)	54.5 (11.64)	55.3 (10.83)
Median	60.0	54.5	56.0
Range	60.0, 60.0	37.0, 72.0	37.0, 72.0
Sex, n (%)			
Male	0	5 (83.3)	5 (71.4)
Female	1 (100)	1 (16.7)	2 (28.6)
Race, n (%)			
White	1 (100)	3 (50.0)	4 (57.1)
Black or African American	0	3 (50.0)	3 (42.9)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino		1 (16.7)	1 (14.3)
Not Hispanic or Latino	1 (100)	5 (83.3)	6 (85.7)
Weight^a (kg)			
n	1	6	7
Mean (SD)	88.3 (NA)	76.7 (15.12)	78.4 (14.48)
Median	88.3	76.7	78.8
Range	88.3, 88.3	54.3, 96.1	54.3, 96.1
Height (cm)			
n	1	6	7
Mean (SD)	162.2 (NA)	172.0 (11.24)	170.6 (10.90)
Median	162.2	173.9	172.7
Range	162.2, 162.2	153.7, 185.0	153.7, 185.0
BMI Distribution^b (kg/m²), n (%)			
20 to < 25	0	3 (50.0)	3 (42.9)
25 to < 30	0	1 (16.7)	1 (14.3)
≥ 30	1 (100)	2 (33.3)	3 (42.9)
BMI^b (kg/m²)			
n	1	6	7
Mean (SD)	33.1 (NA)	25.8 (4.84)	26.8 (5.22)
Median	33.1	24.1	26.3
Range	33.1, 33.1	21.3, 31.8	21.3, 33.1

Abbreviations: NA = not applicable; SD = standard deviations; y = years.

^a Weight measured at Visit 2 (Day 1).

^b Body mass index (BMI) was calculated using the height and dry weight measured at Visit 1 (Screening).

Part 2:

The majority of subjects were male in the placebo (63,6 %), 0,5 mg/kg sotatercept (87,5 %), and 0,7/0,4 mg/kg sotatercept (83,3 %) treatment groups. The majority of subjects across all treatment groups were < 65 years of age. The mean age ranged from 55,0 years in the 0,7/0,4 mg/kg sotatercept treatment group to 61,7 years in the 0,7 mg/kg sotatercept treatment group.

Approximately half to two-thirds of the subjects in the placebo (54,5 %), 0,3 mg/kg sotatercept (66,7 %), 0,5 mg/kg sotatercept (50,0 %), and 0,7/0,4 mg/kg sotatercept (66,7 %) treatment groups were black or African American. The majority (77,8%) of subjects in the 0,7 mg/kg sotatercept treatment group were white. The mean pre-dialysis weights ranged from 81,3 kg in the 0,3 mg/kg sotatercept treatment group to 84,1 kg in the 0,7/0,4 mg/kg sotatercept treatment group. Across all treatment groups, as expected, the mean pre-dialysis weights were higher than the mean post-dialysis weights, due to fluid removal during HD. The mean post-dialysis weights ranged from 78,6 kg in the 0,3 mg/kg sotatercept treatment group to 81,0 kg in the 0,7/0,4 mg/kg sotatercept treatment group. The mean body mass index (BMI) ranged from 26,5 kg/m² in the 0,5 mg/kg sotatercept treatment group to 30,3 kg/m² in the 0,7/0,4 mg/kg sotatercept treatment group.

Demographic and Baseline Characteristics – Part 2 (Safety Population)

	Placebo ^a (N = 11)	Sotatercept			
		0.3 mg/kg (N = 9)	0.5 mg/kg (N = 8)	0.7 mg/kg (N = 9)	0.7/0.4 mg/kg (N = 6)
Age Distribution, n (%)					
< 40 y	2 (18.2)	1 (11.1)	0	1 (11.1)	1 (16.7)
40 to 64 y	7 (63.6)	6 (66.7)	6 (75.0)	4 (44.4)	3 (50.0)
≥ 65 y	2 (18.2)	2 (22.2)	2 (25.0)	4 (44.4)	2 (33.3)
Age (y)					
n	11	9	8	9	6
Mean (SD)	55.2 (12.57)	59.9 (12.86)	56.9 (12.76)	61.7 (13.44)	55.0 (15.86)
Median	54.0	58.0	56.0	62.0	55.0
Range	35.0, 76.0	36.0, 79.0	42.0, 76.0	39.0, 76.0	29.0, 72.0
Sex, n (%)					
Male	7 (63.6)	3 (33.3)	7 (87.5)	2 (22.2)	5 (83.3)
Female	4 (36.4)	6 (66.7)	1 (12.5)	7 (77.8)	1 (16.7)
Race, n (%)					
Asian	2 (18.2)	0	0	0	1 (16.7)
Black or African American	6 (54.5)	6 (66.7)	4 (50.0)	1 (11.1)	4 (66.7)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	1 (11.1)	0
White	3 (27.3)	3 (33.3)	4 (50.0)	7 (77.8)	1 (16.7)
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino	1 (9.1)	2 (22.2)	4 (50.0)	2 (22.2)	1 (16.7)
Not Hispanic or Latino	10 (90.9)	7 (77.8)	4 (50.0)	7 (77.8)	5 (83.3)
Weight, Pre-Dialysis (kg) ^b					
n	11	9	8	9	6
Mean (SD)	83.6 (24.69)	81.3 (18.94)	82.2 (9.52)	82.8 (19.81)	84.1 (13.34)
Median	73.5	85.9	83.8	84.0	87.6
Range	50.9, 117.8	42.4, 98.4	66.4, 98.9	52.7, 114.9	67.9, 102.0

	Placebo ^a (N = 11)	Sotatercept			
		0.3 mg/kg (N = 9)	0.5 mg/kg (N = 8)	0.7 mg/kg (N = 9)	0.7/0.4 mg/kg (N = 6)
Weight, Post-Dialysis (kg)^b					
n	11	9	8	9	6
Mean (SD)	80.9 (23.88)	78.6 (18.41)	79.1 (8.47)	80.8 (19.25)	81.0 (13.42)
Median	70.8	82.7	81.2	82.1	83.5
Range	49.2, 113.8	41.2, 95.9	65.7, 94.1	50.3, 112.0	64.3, 99.5
Height (cm)^b					
n	11	9	8	9	6
Mean (SD)	168.5 (12.69)	167.9 (14.10)	172.6 (6.23)	166.5 (11.53)	163.8 (13.68)
Median	168.3	170.1	172.9	165.1	158.8
Range	150.0, 188.0	147.3, 188.0	160.0, 180.0	152.0, 190.5	152.4, 185.4
BMI Distribution (kg/m²)^{b, c}, n (%)					
< 20	1 (9.1)	1 (11.1)	0	0	0
20 to < 25	4 (36.4)	1 (11.1)	1 (12.5)	2 (22.2)	1 (16.7)
25 to < 30	2 (18.2)	3 (33.3)	6 (75.0)	3 (33.3)	3 (50.0)
≥ 30	4 (36.4)	4 (44.4)	1 (12.5)	4 (44.4)	2 (33.3)
BMI (kg/m²)^{b, c}					
n	11	9	8	9	6
Mean (SD)	28.1 (6.52)	27.8 (5.67)	26.5 (2.37)	28.7 (4.63)	30.3 (5.39)
Median	26.7	26.4	26.2	29.5	28.8
Range	19.5, 39.1	19.2, 36.6	22.3, 30.1	21.5, 34.7	23.6, 37.1
Abbreviations: BMI = body mass index; SD = standard deviation; y = years.					
^a Subjects who received placebo in the 4 dose groups are merged.					
^b Baseline height and BMI are measurements at Screening. Weight is a measurement at baseline.					
^c Body mass index = post-dialysis weight (kg)/([height {cm}]**2) × 10000.					

20. Efficacy results	PHARMACOKINETIC RESULTS: <u>Part 1:</u> Based on the sotatercept PK profile and parameters, sotatercept was slowly absorbed into systemic circulation, with the t_{max} ranging approximately from 3 to 14 days (median time of 6 days). After reaching the peak concentration, the sotatercept concentration in serum declined in a monophasic manner with a mean terminal half-life of 21,1 days. The mean CL/F of sotatercept was 3,22 mL/day/kg and ranged from 1,49 to 4,84 mL/day/kg. Mean (± SD) concentrations of sotatercept in serum during dialysis (Day 8) showed no noticeable changes. The mean serum sotatercept concentration exiting from the dialyzer was similar to that entering the dialyzer at 1, 2, and 3 hours into dialysis. In addition, the drug was not detectable in the dialysate samples collected at 1, 2, and 3 hours into dialysis. Given these results, the clearance of sotatercept during dialysis is considered negligible. <u>Part 2:</u> In ESRD subjects receiving multiple SC doses, sotatercept displayed slow absorption and elimination with a median t_{max} of
----------------------	--

	5 to 8 days and a mean elimination half-life of approximately 23 to 30 days according to the compartmental analysis. The mean serum AUC of sotatercept at steady state increased approximately in a dose proportional manner from 0,3 to 0,7 mg/kg. The Q14D dosing regimen with loading dose in the first month (Dose Group 3a) led to an increased AUC and C_{max} in the first month and higher trough concentration, without significant effect on the steady-state AUC. The mean CL/F ranged from 0,255 to 0,532 L/day and the apparent volume of distribution (V/F) ranged from 8,26 to 14,90 L, with no apparent dose-dependency. Overall, sotatercept displayed linear PK upon multiple dosing. EFFICACY (HEMOGLOBIN RESPONSE) AND PHARMACODYNAMIC RESULTS: <u>Part 1:</u> The exploratory objective in Part 1 of the study was assessed by determining Hb concentrations and changes from baseline Hb over time. Analyses were performed using the FAS population. One of 6 (16,7 %) subjects who received 0,1 mg/kg sotatercept was considered to have an Hb response in Part 1 of the study. Hemoglobin response was defined as achieving an increase of ≥ 1 g/dL (prior to rescue therapy for subjects rescued) from baseline Hb concentration in the 16-week follow-up period. The number of subjects with at least one Hb concentration > 12 g/dL, > 13 g/dL, > 14 g/dL, or at least one Hb increase of > 2 g/dL during any 4-week period was also determined. To avoid the influence of rescue therapy on Hb increase, Hb values obtained after the first administration of ESA or RBC transfusion were not included. None of the subjects in this study had an Hb concentration > 12 g/dL in any 4-week period (prior to rescue). In addition, none of the subjects in this study had a rise in Hb concentration of > 2 g/dL in any 4-week period (prior to rescue). Four of 6 (66,7 %) subjects who received 0,1 mg/kg sotatercept continued to have a decline in Hb over time, as did the placebo-treated subject. One of 6 sotatercept-treated subjects appeared to have an early, unsustained, dose-response as determined by change in Hb concentration from 9,1 g/dL at baseline to 10,7, 10,3, 9,5, and 9,4 g/dL on Days 8, 15, 22, and 27, respectively. All of the 7 randomized subjects received treatment with an ESA as rescue therapy during the 16-week follow-up period after IP was administered. One of the sotatercept-treated subjects received a RBC transfusion in addition to ESA treatment. <u>Part 2:</u> The secondary analyses evaluating the effects of sotatercept on Hb in Part 2 of the study found the following, although the small number of subjects in each treatment group may limit any meaningful conclusions:
--	--

	- A higher proportion of subjects in all sotatercept treatment groups achieved the target Hb concentration (> 10 g/dL at any time during the Treatment Period), target increase in Hb (change from baseline in Hb ≥ 1 g/dL) during the Treatment Period), or both the target Hb concentration and target increase in Hb, compared with the placebo treatment group; - In the fixed-dose sotatercept treatment groups, the highest proportion of subjects achieving the target Hb (77,8 %), target increase in Hb (77,8 %), or both the target Hb and target increase in Hb (66,7 %) were observed in the 0,7 mg/kg sotatercept treatment group. Higher proportions of subjects in the 0,7/0,4 mg/kg sotatercept treatment group achieved the target Hb, target increase in Hb, or both the target Hb and target increase in Hb (33,3 % for each) compared with the placebo treatment group (27,3 %, 18,2 %, and 18,2 %, respectively); - The median time to reach the target Hb concentration, censored for rescue, was 8 days (range 8,0 to 17,0 days) in the placebo treatment group and ranged from 1,0 day (range 1,0 to 14,0 days) in the 0,3 mg/kg sotatercept treatment group to 18,5 days (range 8,0 to 29,0 days) in the 0,7/0,4 mg/kg sotatercept treatment group. The median time to reach the target increase in Hb, censored for rescue, was 36,0 days (range 8,0 to 64,0 days) in the placebo treatment group and ranged from 8,0 days (range 6,0 to 14,0 days) in the 0,3 mg/kg sotatercept treatment group to 60,5 days (range 8,0 to 113,0 days) in the 0,7/0,4 mg/kg sotatercept treatment group. The median time to reach both the target Hb concentration and the target increase in Hb, censored for rescue, was 36,0 days (range 8,0 to 64,0 days) in the placebo treatment group and ranged from 11,0 days (range 8,0 to 14,0 days) in the 0,3 mg/kg sotatercept treatment group to 106,0 days (range 13,0 to 173,0 days) in the 0,7 mg/kg sotatercept treatment group; - During the Treatment Period, 88,9 %, 62,5 %, and 55,6 % of subjects in the 0,3 mg/kg sotatercept, 0,5 mg/kg sotatercept, and 0,7 mg/kg sotatercept treatment groups were rescued, compared with 90,9 % of subjects in the placebo treatment group. All 6 (100 %) subjects in the 0,7/0,4 mg/kg sotatercept treatment group required rescue during the Treatment Period. The exploratory analyses from Part 2 of the study found the following: - For all treatment groups, except for the 0,7/0,4 mg/kg sotatercept treatment group, the mean Hb concentrations were higher at the end of the Treatment Period than at the end of Dose Cycle 1 and were also higher than the peak values during Dose Cycle 1. At the end of the Treatment Period, the mean change from baseline in Hb concentration was highest in the 0,5 mg/kg sotatercept (1,53 g/dL) and 0,7 mg/kg sotatercept (1,50 g/dL) sotatercept
--	---

	treatment groups and was lowest in the 0,7/0,4 mg/kg sotatercept treatment group (0,28 g/dL); - No consistent trends were observed in the change from baseline in total hip and femoral neck cortical volumetric bone mineral density (BMD) and lumbar spine trabecular volumetric BMD; - Of the 27 subjects with paired quantitative computed tomography (QCT) measurements at baseline and Day 225, only 1 subject (in the 0,7 mg/kg sotatercept treatment group) had ≥ 2 % increase from baseline in total hip cortical BMD. No subjects in either the placebo or 0,7/0,4 mg/kg sotatercept treatment group had ≥ 2 % increase from baseline in femoral neck cortical BMD, and 1, 2, and 4 subjects in the 0,3 mg/kg sotatercept, 0,5 mg/kg sotatercept, and 0,7 mg/kg sotatercept treatment groups, respectively, had ≥ 2 % increase from baseline in femoral neck cortical BMD; - The highest mean percentage increase from baseline in Agatston score (48,6 %) was observed in the placebo treatment group. The smallest mean percentage increase from baseline (7,6 %) was observed in the 0,7 mg/kg sotatercept treatment group. Similar results were observed for volumetric score and square root of the volume; - There were no consistent trends for increases or decreases over time in any treatment group in mean change from baseline in FACIT-Fatigue score.
21. Safety results	<u>Part 1:</u> All subjects received a single dose of sotatercept or placebo as planned. All of the sotatercept-treated subjects had at least one treatment-emergent adverse event (TEAE). Of these, 3 (50,0 %) subjects had events that were considered severe. Two (33,3 %) of the sotatercept-treated subjects had events that were considered serious, 1 (16,7 %) of which resulted in death. No other subject had a TEAE that led to study discontinuation. In the opinion of the investigator, none of these TEAEs was suspected to be related to IP. The subject who received placebo had one TEAE that was not considered severe or serious. Gastrointestinal Disorders were the most common TEAEs observed for subjects treated with sotatercept (4 of 6 subjects [66,7 %]) followed by General Disorders and Administration Site Conditions (3 of 6 subjects [50,0 %]). Two of 6 subjects ([33,3 %] in each of the following system organ classes (SOCs) reported TEAEs: Infections and Infestations; Injury; Poisoning and Procedural Complications; and Metabolism and Nutrition Disorders. Only 1 subject each reported TEAEs in the remaining SOC. The placebo-treated subject had a Metabolism and Nutritional Disorders TEAE.

	Among subjects administered sotatercept, the most common TEAE was arteriovenous fistula site complication (2 of 6 subjects [33,3 %]). No other TEAE (preferred term) was reported for more than one subject. The only TEAE reported for the subject administered placebo was hypoglycaemia. None of the subjects had a TEAE that led to study discontinuation. One subject died while on study. The subject was a 54-year-old white male who received a single dose of 0,1 mg/kg sotatercept on 06 Jan 2011 (Day 1). Total dose of sotatercept administered was 7,5 mg. The cause of death was complication of disease process (ESRD), which was an SAE. The investigator considered the event as not suspected of being related to the study medication. Blood pressure showed high inter- and intrasubject variability. No increase in BP was noted in any mean postdose visit BP measurement. Likewise, intradialytic hourly BP recorded from each dialysis session for 2 weeks postdose did not increase. No other changes were noted in the pattern of individual subject intradialytic BP patterns. No AEs or SAEs due to changes in BP were reported. No decreases in mean follicle-stimulating hormone (FSH) concentrations were seen in sotatercept-treated subjects, including the single subject with a Hb response. The only subject with an appreciable change (decrease) in FSH concentration was the placebo-treated subject. Mean changes from baseline in hematological parameters showed considerable variability following administration of placebo or 0,1 mg/kg sotatercept and were generally small, with no consistent trend for increases or decreases over time. Baseline laboratory values and changes over time were generally variable, and most mean changes were small relative to the variability. In both sotatercept- and placebo-treated subjects, the mean serum albumin-corrected calcium concentration was lower at Day 15 than at baseline. On Day 29, the calcium levels had returned to baseline values in both treatment groups. Over the remainder of the study, calcium levels were decreased to levels comparable to the Day-15 values in both sotatercept- and placebo-treated subjects. Thus, the decrease in calcium is most likely not due to sotatercept enhancement of bone formation. In addition, the mean phosphate and one parathyroid hormone (PTH) concentration concomitantly were higher on Day 15 than at baseline in both placebo- and sotatercept-treated subjects. These changes may have been driven primarily by dietary intake of phosphate, which is typically highly restricted in dialysis patients. Subjects had to have controlled serum phosphate at both screening and randomization, and may have liberalized phosphate dietary intake after randomization.
--	--

	The mean ferritin and iron concentrations showed a trend toward decreasing over the course of the study in both the placebo-treated and sotatercept-treated subjects. This trend may have been related to the Part 1 protocol requirement to supplement iron by intravenous loading during screening and washout if the TSAT is < 20 %. In contrast to previous observations with sotatercept, mean ALT and AST levels were lower at all timepoints after baseline in sotatercept-treated subjects. In summary, the safety profile of sotatercept was as expected in this highly comorbid population, with no other remarkable changes in laboratory values. No anti-sotatercept-binding antibodies were detected in any subject during Part 1 of the study. <u>Part 2:</u> Overall, sotatercept appeared to be safe and well tolerated in subjects with ESRD on HD when administered subcutaneously at 0,3 mg/kg, 0,5 mg/kg, or 0,7 mg/kg Q28D for up to 8 doses or 0,7/0,4 mg/kg Q14D for up to 15 doses. In summary: - There was no evidence of a dose-related increase in the incidence of TEAEs in the sotatercept treatment groups. The most common TEAEs in subjects treated with sotatercept were hypertension, nausea, and fatigue; - The majority of TEAEs reported were mild to moderate in severity, across all treatment groups. Severe TEAEs were reported by ≤ 2 subjects in each treatment group. The severe TEAEs reported in the placebo treatment group were hypotension, atrial fibrillation, cardiomyopathy, bladder cancer, and tumor thrombosis. The severe TEAEs reported in the sotatercept treatment groups were aortic aneurysm, coronary artery disease, and anemia (0,3 mg/kg treatment group); retinal detachment and vitreous hemorrhage (0,5 mg/kg treatment group); and gastroenteritis (0,7 mg/kg treatment group); - Two deaths occurred, both in the placebo treatment group: 1 subject died on Study Day 148 due to cardiomyopathy, and 1 subject died on Study Day 186 due to coronary artery disease; - Serious adverse events were reported by a total of 13 subjects, including 3 (27,3 %) subjects in the placebo treatment group, 4 (44,4 %) subjects in the 0,3 mg/kg sotatercept treatment group, 5 (55,6 %) subjects in the 0,7 mg/kg sotatercept treatment group, and 1 (16,7%) subject in the 0,7/0,4 mg/kg sotatercept treatment group. The only SAEs reported by more than 1 subject in the sotatercept treatment groups were gastroenteritis and hypertensive crisis. Two SAEs were assessed as related to study treatment: atrial fibrillation in 1 subject in the 0,3 mg/kg sotatercept treatment group and anemia in 1 subject in the 0,3 mg/kg sotatercept treatment group;
--	--

	- A total of 4 subjects discontinued due to TEAEs, including 1 (9,1 %) subject in the placebo treatment group, 2 (22,2 %) subjects in the 0,7 mg/kg sotatercept treatment group, and 1 (16,7 %) subject in the 0,7/0,4 mg/kg sotatercept treatment group; - Hypertension events were the most frequently reported TEAEs in subjects treated with sotatercept. All hypertension TEAEs were mild to moderate in severity, and none were assessed as being related to IP. One subject in the 0,3 mg/kg sotatercept treatment group reported a hypertension SAE, and 1 subject in the 0,7 mg/kg sotatercept treatment group reported a hypertension TEAE that led to IP discontinuation; - No trends, persistent changes, or changes suggesting a dose effect were noted in visit BPs or home BP; - One subject in the 0,7 mg/kg sotatercept treatment group) had at least 1 Hb measurement > 12 g/dL and 1 subject in the 0,5 mg/kg sotatercept treatment group had a rise in Hb concentration > 2 g/dL during any 4-week treatment period; - No trends, persistent changes, or changes suggesting a dose effect were noted in laboratory parameters (including chemistries, lipids, HbA1c, sex steroids, and non RBC related hematology parameters) or ECG parameters; - Anti-sotatercept antibodies were detected in 3 of 32 (9,4 %) subjects treated with sotatercept during Part 2 of the study: 1 subject in the 0,7 mg/kg sotatercept treatment group, and 2 subjects in the 0,7/0,4 mg/kg sotatercept treatment group. No TEAEs of drug hypersensitivity were reported in any anti-sotatercept positive subject.
22. Conclusion	<u>Part 1:</u> - The PK of sotatercept in subjects with ESRD is similar to that in healthy postmenopausal women, with greater variability; - Administration of a single SC dose of 0,1 mg/kg sotatercept did not generate a Hb response in this patient population, with a background of ESA-effect washout and declining Hb at the time of randomization: 1) Only one responder, who had early, unsustained response and a higher-than-average sotatercept exposure, was identified; 2) All sotatercept-treated subjects required rescue therapy, of which 3 of 6 subjects required rescue ≤ 28 days postdose; - Consistent with the lack of Hb activity, FSH concentrations did not decrease as expected due to sotatercept inhibition of activin, suggesting that the 0,1 mg/kg dose did not result in a pharmacodynamic response in subjects with ESRD; - Blood pressure values, including individual subject hourly intradialytic BP values, were highly variable as is expected for this patient population and did not appear to change over time; - The safety profile was as expected in this highly comorbid population, with no remarkable changes in laboratory values.

	Serious adverse events and AEs were captured up to 115 days postdose due to long half-life of sotatercept. <u>Part 2:</u> - In ESRD subjects receiving multiple SC doses, sotatercept displayed slow absorption and elimination with a median t_{max} of 5 to 8 days and a mean elimination half-life of approximately 23 to 30 days according to the compartmental analysis; - The mean serum AUC of sotatercept at steady state increased approximately in a dose-proportional manner from 0,3 to 0,7 mg/kg; - The Q14D dosing regimen with loading dose in the first month (Dose Group 3a) led to an increased AUC and C_{max} in the first month and higher trough concentration, without significant effect on the steady-state AUC; - The mean CL/F ranged from 0,255 to 0,532 L/day and the V/F ranged from 8,26 L to 14,90 L, with no apparent dose-dependency; - Overall, sotatercept displayed linear PK upon multiple dosing. - A higher proportion of subjects in all sotatercept treatment groups achieved the target Hb concentration, target increase in Hb, or both the target Hb concentration and target increase in Hb, compared with the placebo treatment group. In the fixed-dose sotatercept treatment groups, the highest proportion of subjects achieving the target Hb (77,8 %), target increase in Hb (77,8 %), or both the target Hb and target increase in Hb (66,7 %) were observed in the 0,7 mg/kg sotatercept treatment group; - During the Treatment Period, 88,9 %, 62,5 %, and 55,6 % of subjects in the 0,3 mg/kg sotatercept, 0,5 mg/kg sotatercept, and 0,7 mg/kg sotatercept treatment groups were rescued, compared with 90,9 % of subjects in the placebo treatment group. All 6 (100 %) subjects in the 0,7/0,4 mg/kg sotatercept treatment group required rescue during the Treatment Period. - Overall, sotatercept was well tolerated in subjects with ESRD on HD when administered subcutaneously at 0,3 mg/kg, 0,5 mg/kg, or 0,7 mg/kg once every 28 days (Q28D) for up to 8 doses or 0,7/0,4 mg/kg once every 14 days (Q14D) for up to 15 doses.
Applicant (owner of registration certificate)	 (Signature) <u>Audrey A. Egan</u> (Full name)

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

ЗВІТ про клінічне випробування № 8

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 (Лангенаарген); - 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, однодозове, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження фази 2а з подальшим багатодозовим, простим сліпим, плацебо-контрольованим дослідженням з підвищенням дози для оцінки фармакокінетики, безпеки, ефективності, переносимості та фармакодинаміки сотатерцепту (АСЕ-011) для корекції анемії у суб'єктів з термінальною стадією ниркової недостатності (ТСНН), які перебувають на гемодіалізі (ГД). Кодований номер клінічного випробування: АСЕ-011-REN-001
6. Фаза клінічного випробування	2а
7. Період проведення клінічного випробування	<u>Частина 1:</u> з 09 серпня 2010 року по 05 серпня 2011 року <u>Частина 2:</u>

	з 05 червня 2012 року по 07 березня 2016 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	<u>Частина 1:</u> запланована: планувалося, що приблизно 8 суб'єктів пройдуть частину 1 дослідження у приблизно 7 дослідницьких центрах. фактична: загалом 7 суб'єктів були рандомізовані в 4 дослідницьких центрах і отримали по одній підшкірній (пш) дозі досліджуваного препарату: 1 суб'єкт отримував плацебо та 6 суб'єктів отримували 0,1 мг/кг сотатерцепту. <u>Частина 2:</u> запланована: приблизно 32-48 суб'єктів (з урахуванням потенційного розширення дозових груп) повинні були завершити частину 2 дослідження на приблизно 20 дослідницьких центрах. фактична: популяція ФК: 32 суб'єкти Повний набір для аналізу: 43 суб'єкти Популяція за протоколом: 40 суб'єктів Безпека населення: 43 суб'єкти
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Частина 1:</u> Первинні: Визначити фармакокінетику одноразової дози сотатерцепту у суб'єктів з термінальною стадією ниркової недостатності (ТСНН) з нирковою анемією, які перебувають на гемодіалізі (ГД). Вторинні: Визначити безпеку одноразової дози сотатерцепту у суб'єктів з нирковою анемією на ГД. <u>Частина 2:</u> Первинні: Визначити висхідну фармакокінетику (ФК) багаторазових доз сотатерцепту у суб'єктів з ТСНН на ГД. <u>Вторинні:</u> 1. Визначити безпеку та переносимість сотатерцепту при багаторазовому застосуванні у суб'єктів з ТСНН та з нирковою анемією на ГД; 2. Визначити відсоток суб'єктів з ТСНН та з нирковою анемією на ГД, які досягають цільової абсолютної концентрації гемоглобіну (Hb); 3. Визначити час досягнення цільової концентрації Hb та цільовий приріст Hb після першої дози сотатерцепту у суб'єктів з ТСНН та з нирковою анемією на ГД; 4. Визначити частку суб'єктів, які отримували екстрену терапію, та час на проведення екстреної терапії у суб'єктів, які отримують препарати екстреної терапії під час дослідження.
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження проводилося у 2 частинах: Частина 1 та Частина 2. Частина 1 цього дослідження була рандомізованим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим, одноступінчастим дослідженням для оцінки однократної ФК та безпеки сотатерцепту, включаючи зміни артеріального тиску (АТ), у суб'єктів з анемією з ТСНН на ГД. Частина 2 дослідження була рандомізованим, багаторазовим, простим сліпим, плацебо-контрольованим дослідженням з послідовним підвищенням дози для оцінки ФК, безпеки, ефективності, переносимості та фармакодинаміки сотатерцепту для корекції анемії у суб'єктів з ТСНН на ГД.

12. Основні критерії
включення

Частина 1:

Основні критерії для включення:

- Чоловіки або жінки з ТСНН віком від 18 до 80 років;
- Суб'єкти, які отримували щонайменше 3 години високопоточного ГД на кожному сеансі протягом щонайменше 12 тижнів до скринінгу і не планували жодних змін у режимі ГД під час дослідження;
- Клінічно стабільні за оцінкою дослідника;
- Суб'єкти, які отримували стабільну дозу препарату ESA для підтримки рівня гемоглобіну внутрішньовенно (вв) або підшкірно (пш) протягом щонайменше 6 тижнів до скринінгу;
- Три послідовні концентрації Нб до діалізу із середнім значенням ≥ 10 до ≤ 12 г/дл (від ≥ 100 до 120 г/л) до вимивання та одна концентрація Нб до діалізу від ≥ 8 до < 10 г/дл (від ≥ 80 до < 100 г/л) протягом одного тижня до рандомізації (вихідний день 1);
- Якщо суб'єкти отримували внутрішньовенну терапію залізом, їм повинна була бути призначена стабільна доза підтримуючого заліза шляхом рандомізації (вихідний день 1);
- Модифікований статус Карнофскі 60 % або краще на момент скринінгу;
- $Kt/V \geq 1,2$ або коефіцієнт зниження сечовини ≥ 65 % на момент скринінгу. (Прийнятними є історичні показники за 1 місяць скринінгу).
- Адекватний статус заліза, визначений як насичення трансферину ≥ 20 % протягом 28 днів до рандомізації (вихідний день 1);
- Протягом 28 днів до рандомізації (вихідний день 1) учасник повинен був мати один інтактний рівень паратгормону (ПТГ) у плазмі крові ≤ 600 пг/мл, один рівень фосфору в сироватці крові ≤ 7 мг/дл та один загальний скоригований рівень кальцію від $\geq 8,0$ мг/дл до $\leq 10,5$ мг/дл.

Частина 2:

Основні критерії для включення:

- Чоловіки або жінки ≥ 18 років на момент підписання інформованої згоди;
- Суб'єкти, які отримували щонайменше 3 години високопоточного ГД на кожному сеансі протягом щонайменше 12 тижнів до скринінгу та не планували змін у режимі ГД під час дослідження;
- Клінічно стабільні за оцінкою дослідника;
- Суб'єкти повинні отримувати стабільну в/в або п/ш дозу ESA для підтримки рівня гемоглобіну щонайменше 6 тижнів (епоедин альфа та дарбепоедин альфа) або 2 місяці (пегінесатид) до початку скринінгу та під час скринінгу. Стабільна доза визначалася як ≤ 30 % зміна загальної тижневої дози ESA (епоедин альфа і дарбепоедин альфа) або загальної місячної дози (пегінесатид), а також відсутність змін у частоті прийому. Критерій стабільної дози виключає утримання дози при високому рівні гемоглобіну. Якщо дозу утримували через високий рівень гемоглобіну, суб'єкт повинен бути відновлений на стабільній дозі (визначеній як ≤ 30 % зміна від попередньої дози) протягом щонайменше 2 тижнів до скринінгу. Максимально допустима доза ESA: епоетин альфа ≤ 500

	МО/кг/тиждень, дарбепоедин альфа ≤ 95 мкг/тиждень, пегінесатид ≤ 15 мг/місяць; - Три послідовні (кожна з яких проводилася в 3 різні дні) вимірювання концентрації гемоглобіну перед діалізом із середнім значенням від ≥ 10 до ≤ 12 г/дл (від ≥ 100 до ≤ 120 г/л) перед вимиванням та 1 вимірювання концентрації гемоглобіну перед діалізом від ≥ 8 до < 10 г/дл (від ≥ 80 до < 100 г/л) протягом 1 тижня перед рандомізацією (якщо використовуються місцеві лабораторні показники, вони повинні бути отримані послідовно з однієї лабораторії); - Перед рандомізацією учасники повинні мати адекватний статус заліза, визначений як 1 насичення трансферину ≥ 20 % (для визначення придатності використовувалися тільки результати центральної лабораторії, для моніторингу можуть використовуватися результати локальних лабораторій); - $Kt/V \geq 1,2$ або коефіцієнт зниження сечовини ≥ 65 % на момент скринінгу. (Прийнятними є історичні показники за 1 місяць скринінгу); - Перед рандомізацією учасник мав концентрацію одного паратиреоїдного гормону (ПТГ) ≤ 1000 пг/мл, концентрацію фосфору ≤ 7 мг/дл та концентрацію загального кальцію з поправкою на альбумін від $\geq 8,0$ мг/дл до $\leq 10,5$ мг/дл (для визначення придатності використовувалися лише результати центральної лабораторії, результати місцевих лабораторій могли використовуватися для моніторингу).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<u>Частина 1:</u> Сотатерцепт 0,1 мг/кг, що вводиться одноразово підшкірно. <u>Частина 2:</u> Сотатерцепт 0,3 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,7 мг/кг або 0,7 мг/кг з наступним введенням 0,4 мг/кг у вигляді підшкірної ін'єкції.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо – стерильний фізіологічний розчин (0,9% розчин натрію хлориду для ін'єкцій), що вводився у вигляді підшкірної ін'єкції. Стерильний фізіологічний розчин був наданий аптекою дослідницького центру.
15. Супутня терапія	<u>Частина 1:</u> Усі респонденти повідомили про прийом принаймні 1 супутнього лікарського засобу. Найпоширенішими АТС-класами супутнього лікування були: травний тракт та метаболізм; кров та кровотворні органи; та різні (100 % респондентів) системні гормональні препарати, за винятком статевих гормонів та інсуліну (85,7 % респондентів) (переважно для лікування гіперпаратиреозу); та серцево-судинної системи (85,7 % респондентів). Найпоширенішими супутніми препаратами були епоетин альфа (100 % досліджуваних), парацетамол (71,4 % досліджуваних), а також натрію хлорид і парикалцитол (71,4 % досліджуваних). Всі учасники отримували епоетин альфа в якості екстреної терапії після введення досліджуваного препарату (ДП). У суб'єктів, які отримували сотатерцепт у дозі 0,1 мг/кг, дата першої дози епоетину альфа становила від 15 до 113 днів від дня введення сотатерцепту. Один учасник, який отримував плацебо, та 2 з 6 (33,3 %) учасників, які отримували сотатерцепт, повідомили про супутній прийом препаратів для лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ).

	(вісмуту субсаліцилат, омепразол, ранітидин, езомепразол, магнію та метоклопрамід). <u>Частина 2:</u> Усі учасники повідомили про прийом щонайменше 1 супутнього лікарського засобу під час 2 частини дослідження. Найпоширенішими класами супутніх препаратів були препарати для лікування захворювань крові та кровотворних органів (всі учасники) та серцево-судинної системи (всі учасники, за винятком 1 учасника в групі лікування сотатерцептом 0,7/0,4 мг/кг). Найпоширенішими супутніми препаратами були епоетин альфа (> 75 % суб'єктів у всіх групах лікування) та оксид заліза (> 60 % суб'єктів у групах плацебо, 0,3 мг/кг сотатерцепту, 0,5 мг/кг сотатерцепту та 0,7 мг/кг сотатерцепту та 33,3 % суб'єктів у групі лікування 0,7/0,4 мг/кг сотатерцепту). Суб'єкти отримували епоетин альфа в якості екстреної терапії після надання досліджуваного препарату (ДП). У суб'єктів, які отримували сотатерцепт, дата першої дози епоетину альфа для екстреної терапії становила від 22 до 299 днів від першого дня прийому дози сотатерцепту.
16. Критерії оцінки ефективності	<i>Фармакокінетика</i> <u>Частина 1:</u> Первинними ФК кінцевими точками разової дози препарату в Частині 1 є наступні некомпартментні ФК показники сироваткової функції крові: - C_{max}: Спостережувана максимальна концентрація; - t_{max}: Час до C_{max}; - AUC_{28d}: Площа під кривою «концентрація-час» протягом 28-денного інтервалу дозування; - AUC_{∞}: Площа під кривою концентрація-час від нульового часу, екстрапольована до нескінченності; - AUC_t: Площа під кривою «концентрація-час» від нульового часу до часу останньої кількісно вимірюваної концентрації; - CL/F: Видимий загальний кліренс; - V_z/F: видимий об'єм розподілу на основі кінцевої фази; - $t_{1/2,z}$: Кінцевий період напіврозпаду. Діалізний кліренс сироватки крові був дослідницькою кінцевою точкою ФК. <u>Частина 2:</u> Первинними кінцевими точками для Частини 2 є наступні кінцеві точки ФК в сироватці крові: - C_{max}: Спостережувана максимальна концентрація; - t_{max}: Час до максимуму; - AUC_{28d}: Площа під кривою «концентрація-час» протягом 28-денного інтервалу дозування; - $t_{1/2,z}$: Кінцевий період напіврозпаду. <i>Ефективність (реакція гемоглобіну) та фармакодинаміка</i> <u>Частина 1:</u> Частка суб'єктів, які досягли підвищення рівня гемоглобіну від початкового рівня ≥ 1 г/дл, вважалася дослідницькою кінцевою точкою в Частині 1 цього дослідження. <u>Частина 2:</u> Наступні показники ефективності розглядалися як вторинні кінцеві точки для Частини 2 цього дослідження:

	- Частка суб'єктів, які змогли досягти цільового рівня Hb у будь-який час до застосування екстреної терапії, час досягнення цільового рівня та частка суб'єктів наприкінці дослідження (28 днів після завершення фази лікування [225-й день $\pm$ 7 днів]), які досягли цільового рівня: 1) Цільова концентрація Hb (> 10 г/дл); 2) Цільове підвищення рівня Hb (≥ 1 г/дл); 3) Як цільове збільшення, так і цільова концентрація. - Відсоток суб'єктів, які отримували екстрену терапію, та тривалість екстреної терапії впродовж дослідження; - Порівняння між групами за зміною від вихідного рівня підвищення Hb наприкінці перших 28 днів лікування, відцензурованого для реанімаційних заходів.
17. Критерії оцінки безпеки	<u>Частина 1:</u> Наступні заходи безпеки розглядалися як вторинні кінцеві точки для частини 1 цього дослідження і оцінювалися протягом усього дослідження: - Алергічні реакції, що потребують лікування; - Частка осіб з рівнем Hb > 12 г/дл; - Частка осіб з підвищенням рівня Hb > 2 г/дл протягом 4-тижневого періоду; - Частота клінічно значущих змін лабораторних показників; - Рівень вітаміну D (віт D) в сироватці крові: 25-гідрокси вітамін D (25-ОН-віт D) і 1,25-дигідрокси вітамін D (1,25-віт D); - Артеріальний тиск змінюється від вихідного рівня; - Зміни концентрації фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) і статевих стероїдів та потенційні пов'язані з ними ПР. <u>Частина 2:</u> Наступні показники безпеки розглядалися як вторинні кінцеві точки для частини 2 цього дослідження і оцінювалися протягом усього дослідження: - Алергічні реакції, що потребують лікування; - Частка осіб з рівнем Hb > 12 г/дл; - Частка осіб з підвищенням рівня Hb > 2 г/дл протягом 4-тижневого періоду; - Частота клінічно значущих змін лабораторних показників від вихідного рівня; - Артеріальний тиск змінюється від вихідного рівня; - Зміни концентрації фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) та статевих стероїдів.
18. Статистичні методи	<u>Частина 1:</u> Для Частини 1 цього дослідження були підготовлені окремі плани статистичного аналізу, один для аналізу ефективності (фармакодинаміки) та безпеки, а другий – для аналізу та представлення даних ФК та імуногенних даних. Фармакодинамічний аналіз (ефективності) вважався дослідницьким, і в ньому не проводилася формальна перевірка гіпотез або порівняння лікування. Дослідницька мета в частині 1 була досягнута переважно за допомогою описової статистики. До аналізу були включені фармакодинамічні дані (ефективність), отримані до 115-го дня. <i>Дані про суб'єкта та демографічні показники</i> Вік, зріст, вага та базові характеристики суб'єктів узагальнені за допомогою описової статистики, тоді як стать, раса та інші

	категоріальні змінні представлені за допомогою частотних таблиць. Історія хвороби узагальнена за допомогою частотних таблиць за класом системи/органу та бажаним терміном. Розподіл суб'єктів (розподіл аналізованої популяції, включення, припинення участі, а також основна причина припинення участі) узагальнена з використанням частоти та відсотків як для фази лікування, так і для фази подальшого спостереження. Надано зведену інформацію про суб'єктів, включених у дослідження, за дослідницькими центрами. Відхилення від протоколу узагальнені з використанням таблиці частоти. <i>Фармакокінетика</i> Популяцію повного аналізу (FAS) (тобто всі суб'єкти, які отримували сотатерцепт і мали оцінювані дані щодо ФК, були включені до популяції ФК) використовували в якості аналітичної популяції для всіх аналізів ФК у частині 1 дослідження. Суб'єкти були включені в групу лікування, до якої вони були рандомізовані. Серійні зразки крові для визначення рівня рК відбирали до та після прийому препарату протягом 16 тижнів (загалом 21 часова точка при 17 візитах з 1-го по 113-й день), щоб охарактеризувати повний профіль ФК сотатерцепту в сироватці крові. На 8-й день зразки крові були відібрані як до, так і після діалізу через 1, 2 та 3 години після для дослідження кліренса діалізу. Фармакокінетичні параметри t_{max}, C_{max}, AUC, $t_{1/2,z}$, CL/F, Vz/F у сироватці крові та були оцінені на основі даних про фактичну концентрацію сотатерцепту в залежності від часу з використанням некомпартментних методів. Для концентрацій сотатерцепту та параметрів ФК наведено описову статистику, а результати представлено у табличній та графічній формах, за необхідності. <i>Ефективність/фармакодинаміка</i> Популяція FAS була використана для всіх фармакодинамічних аналізів. Дослідницька мета частини 1 дослідження – оцінити вплив сотатерцепту на підвищення рівня Нб для корекції ниркової анемії у суб'єктів з термінальною стадією ниркової недостатності (ТСНН), які перебувають на гемодіалізі (ГД) - оцінювалася шляхом узагальнення дослідницької кінцевої точки, а також концентрацій гемоглобіну та змін у порівнянні з вихідним рівнем гемоглобіну з плином часу. Наведено частку суб'єктів у групі сотатерцепту, які досягли підвищення вихідного рівня Нб на ≥ 1 г/дл (до початку екстреної терапії для суб'єктів, яких було врятовано) протягом 16-тижневого періоду спостереження. Зведені статистичні дані (n, середнє значення, стандартне відхилення [SD], медіана та діапазон) для значень Нб та змін від початкового рівня Нб при скринінгу, на 1-й день (початковий), 8-й, 15-й, 22-й, 29-й, 43-й, 57-й, 85-й та 113-й дні лікування надаються за групами лікування. Середні значення Нб ($\pm$ SE) та середні зміни від вихідного рівня Нб ($\pm$ стандартна похибка [SE]) протягом часу представлені за групами лікування, а кількість суб'єктів, у яких вимірювали рівень Нб в кожній точці часу, додана до графіків за групами лікування. Крім того, «спагеті-діаграми» значень Нб
--	--

	окремих суб'єктів та змін від початкового рівня Нб з часом представлені за групами лікування. Усі фармакодинамічні аналізи та графіки базувалися лише на даних спостережень. Для того, щоб оцінити ефективність без урахування впливу екстреної терапії (будь-який новий лікарський засіб, призначений для лікування анемії, еритропоез-стимулюючі препарати (ESA) або переливання еритроцитарної маси) або задокументованої крововтрати, значення Нб, отримані після першого виникнення будь-якої з цих подій, не були включені в аналіз ефективності та графіки. <i>Безпека</i> Популяція безпеки складається з усіх суб'єктів, які були рандомізовані та отримали принаймні одну дозу досліджуваного лікарського засобу, і використовується для всіх узагальнень з безпеки та впливу лікарського засобу. Для включення в резюме кожного конкретного параметра в Частині 1 необхідний принаймні один лабораторний показник, показник життєво важливих функцій або показник електрокардіограми (ЕКГ), отриманий після прийому одноразової дози досліджуваного лікарського засобу (ДЛЗ). Для оцінки змін порівняно з вихідним рівнем необхідні вихідні вимірювання та вимірювання після вихідних в момент часу, що представляє інтерес. Для узагальнення даних з безпеки не проводилося врахування відсутніх даних. Безпеку та переносимість оцінювали шляхом клінічного аналізу всіх відповідних параметрів, включаючи ПР, лабораторні аналізи, показники життєдіяльності та ЕКГ. Для всіх резюме з безпеки надано лише описову статистику за групами лікування; не проводилося жодного тестування на статистичну значущість або розрахунків довірчих інтервалів (ДІ). Дані з безпеки до 115-го дня повинні бути включені в аналіз. Побічні реакції класифікували за допомогою системи класифікації Медичного словника з регуляторної діяльності (MedDRA). Усі ПР узагальнені за частотою, тяжкістю та зв'язком з досліджуваним лікарським засобом. Побічні реакції, що призводять до смерті або припинення лікування, а також серйозні побічні реакції (СПР) наведені окремо. Побічні реакції, пов'язані з ДЛЗ, наведені окремо. При аналізі за суб'єктами, суб'єкт, у якого більше одного разу виникла однакова побічна реакція, враховується лише один раз і за найбільшим ступенем тяжкості. Лабораторні дані, ЕКГ та показники життєдіяльності, включаючи вагу, узагальнюються описово. Надано таблиці змін для лабораторних параметрів, що показують кількість суб'єктів з низькими, нормальними та високими значеннями порівняно з нормальними діапазонами до лікування та після лікування. Надано списки даних суб'єктів для всіх параметрів безпеки. За потреби надаються графічні зображення для полегшення інтерпретації результатів. <i>Імуногенність</i> Всі рандомізовані суб'єкти були включені в оцінку антитіл до сотатерцепту. Зразки крові для визначення антитіл до сотатерцепту відбирали до прийому препарату та через 4, 8 і 16 тижнів після прийому препарату (1, 29, 57 і 113-й дні або під час
--	--

	візиту для дострокового припинення лікування). Процедури збору та обробки зразків були подібні до тих, що використовувалися для зразків ФК. Детальні результати первинного скринінгу, підтвердження скринінгу, підтвердження скринінгу серійних розведень та відповідні концентрації сотатерцепту в сироватці крові наведені за візитами для всіх рандомізованих суб'єктів. <u>Частина 2:</u> <i>Фармакокінетика</i> Некомпартментні параметри ФК сотатерцепту, такі як t_{max}, C_{max} та AUC_{28d}, мали бути оцінені на основі даних про залежність концентрації сотатерцепту від часу протягом першого інтервалу дозування (з 1-го по 29-й день) для всіх груп доз. (Примітка: в остаточному плані статистичного аналізу було уточнено, що некомпартментні параметри ФК сотатерцепту будуть оцінюватися протягом першого місяця [доза 1, день з 1-го по 2-й, день 1 для груп доз 1-3 та доза 1, день з 1-го по 3-й, день 1 для групи доз 3a]). Значення $t_{1/2,z}$ оцінювали за даними залежності концентрації сотатерцепту від часу після прийому останньої дози. Уявний кліренс та об'єм розподілу сотатерцепту оцінювали на основі даних про концентрацію при багаторазовому введенні з використанням компартментного методу ФК. Пропорційність дози оцінювали за даними експозиції після першої дози. Для всіх даних концентрацій та параметрів ФК наведено описову статистику. <i>Ефективність (реакція гемоглобіну) та фармакодинаміка</i> Частка суб'єктів, які отримували сотатерцепт або плацебо та досягли підвищення рівня від початкового рівня ≥ 1 г/дл принаймні 1 раз, була представлена за групами доз. Групи, які отримували плацебо, були об'єднані для всіх таблиць аналізу ефективності та безпеки. Значення p для різниці пропорцій розраховували за допомогою безумовного точного тесту на основі бальної статистики, а точний довірчий інтервал для різниці пропорцій розраховували шляхом інвертування 2-стороннього точного тесту на основі балів. Зведені таблиці представлені за фазами дослідження, групами початкового лікування та визначеними візитами для проведення вторинних аналізів. Було розраховано частки суб'єктів з абсолютним рівнем $Hb > 12$ г/дл, підвищенням $Hb > 2$ г/дл протягом будь-якого 4-тижневого періоду та досягненням абсолютної концентрації Hb від 10 до 12 г/дл у будь-який момент часу під час фази лікування дослідження. Для безперервних змінних, включаючи зміну рівня Hb, надається описова статистика для кількісних змінних, таких як зміна від вихідного рівня в певні моменти часу. Розподіл частот представлений для категоріальних змінних. Час досягнення цільової концентрації Hb (від 10 до 12 г/дл) та цільового підвищення Hb (≥ 1 г/дл) було узагальнено за допомогою описової статистики. Для суб'єктів у кожній групі лікування, які отримували екстрену терапію час 16-тижневої фази спостереження, розраховували час до застосування екстреної терапії. <i>Безпека</i>
--	--

	Аналіз безпеки проводився з використанням безпечної популяції. Побічні реакції класифікували за допомогою системи класифікації MedDRA. Усі ПР були узагальнені за частотою, ступенем тяжкості та зв'язком з ДЛЗ. Побічні явища, що призводять до смерті або припинення лікування, та СПР наведені окремо. Побічні явища, пов'язані з ДЛЗ, наведені окремо. При аналізі за суб'єктами, якщо у суб'єкта виникала однакова побічна реакція більше одного разу, вона враховувалася лише один раз і за найбільшим ступенем тяжкості. Для Частини 2 дослідження ПР, що виникали під час Фази лікування та Фази спостереження, були окремо занесені в таблицю. Лабораторні дані, ЕКГ та показники життєдіяльності, включаючи вагу, були узагальнені описово. Наведено таблиці зсувів лабораторних показників, що показують кількість суб'єктів з низькими, нормальними та високими значеннями порівняно з нормальними діапазонами до лікування та після лікування. Надано списки даних суб'єктів для всіх параметрів безпеки. За потреби надаються графічні зображення для полегшення інтерпретації результатів.																																																																																																
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<u>Частина 1:</u> Досліджувана популяція в Частині 1 була переважно чоловічою (71,4 %). Учасники були збалансовані за расовою приналежністю: 57,1 % учасників були білими, а 42,9 % – чорношкірими або афроамериканцями. Серед білих учасників був один латиноамериканець або латиноамериканка. Середній вік становив 56 років (діапазон від 37 до 72 років), а більшість (85,7 %) учасників були віком до 65 років. Серед учасників, які отримували плацебо, була 1 з 2 жінок, 1 з 3 хворих на цукровий діабет і мали найвищий ІМТ серед усіх учасників. Оскільки лише 1 учасник отримував плацебо, жодні значущі порівняння між групами лікування неможливі. Загалом, учасники першої частини дослідження були репрезентативними для популяції пацієнтів, які отримували лікування сотатерцептом. Демографічні та вихідні характеристики – частина 1 (рандомізована популяція) <table><tr><th></th><th>Плацебо (N = 1) n (%)</th><th>Сотатерцепт 0,1 мг/кг (N = 6) n (%)</th><th>Усі досліджувані (N = 7) n (%)</th></tr><tr><td colspan="4">Віковий розподіл, n (%)</td></tr><tr><td>< 40 р</td><td>0</td><td>1 (16,7)</td><td>1 (14,3)</td></tr><tr><td>від 40 до 64 років</td><td>1 (100)</td><td>4 (66,7)</td><td>5 (71,4)</td></tr><tr><td>≥ 65 р</td><td>0</td><td>1 (16,7)</td><td>1 (14,3)</td></tr><tr><td colspan="4">Вік (років)</td></tr><tr><td>n</td><td>1</td><td>6</td><td>7</td></tr><tr><td>Середнє значення (SD)</td><td>60,0 (NA)</td><td>54,5 (11,64)</td><td>55,3 (10,83)</td></tr><tr><td>Медіана</td><td>60,0</td><td>54,5</td><td>56,0</td></tr><tr><td>Діапазон</td><td>60,0, 60,0</td><td>37,0, 72,0</td><td>37,0, 72,0</td></tr><tr><td colspan="4">Стать, n (%)</td></tr><tr><td>Чоловіки</td><td>0</td><td>5 (83,3)</td><td>5 (71,4)</td></tr><tr><td>Жінки</td><td>1 (100)</td><td>1 (16,7)</td><td>2 (28,6)</td></tr><tr><td colspan="4">Раса, n (%)</td></tr><tr><td>Білі</td><td>1 (100)</td><td>3 (50,0)</td><td>4 (57,1)</td></tr><tr><td>Чорношкірі або афроамериканці</td><td>0</td><td>3 (50,0)</td><td>3 (42,9)</td></tr><tr><td colspan="4">Етнічна приналежність, n (%)</td></tr><tr><td>Іспанці або латиноамериканці</td><td></td><td>1 (16,7)</td><td>1 (14,3)</td></tr><tr><td>Не іспанці чи латиноамериканці</td><td>1 (100)</td><td>5 (83,3)</td><td>6 (85,7)</td></tr><tr><td colspan="4">Вага* (кг)</td></tr><tr><td>n</td><td>1</td><td>6</td><td>7</td></tr><tr><td>Середнє значення (SD)</td><td>88,3 (NA)</td><td>76,7 (15,12)</td><td>78,4 (14,48)</td></tr><tr><td>Медіана</td><td>88,3</td><td>76,7</td><td>78,8</td></tr><tr><td>Діапазон</td><td>88,3, 88,3</td><td>54,3, 96,1</td><td>54,3, 96,1</td></tr></table>		Плацебо (N = 1) n (%)	Сотатерцепт 0,1 мг/кг (N = 6) n (%)	Усі досліджувані (N = 7) n (%)	Віковий розподіл, n (%)				< 40 р	0	1 (16,7)	1 (14,3)	від 40 до 64 років	1 (100)	4 (66,7)	5 (71,4)	≥ 65 р	0	1 (16,7)	1 (14,3)	Вік (років)				n	1	6	7	Середнє значення (SD)	60,0 (NA)	54,5 (11,64)	55,3 (10,83)	Медіана	60,0	54,5	56,0	Діапазон	60,0, 60,0	37,0, 72,0	37,0, 72,0	Стать, n (%)				Чоловіки	0	5 (83,3)	5 (71,4)	Жінки	1 (100)	1 (16,7)	2 (28,6)	Раса, n (%)				Білі	1 (100)	3 (50,0)	4 (57,1)	Чорношкірі або афроамериканці	0	3 (50,0)	3 (42,9)	Етнічна приналежність, n (%)				Іспанці або латиноамериканці		1 (16,7)	1 (14,3)	Не іспанці чи латиноамериканці	1 (100)	5 (83,3)	6 (85,7)	Вага* (кг)				n	1	6	7	Середнє значення (SD)	88,3 (NA)	76,7 (15,12)	78,4 (14,48)	Медіана	88,3	76,7	78,8	Діапазон	88,3, 88,3	54,3, 96,1	54,3, 96,1
	Плацебо (N = 1) n (%)	Сотатерцепт 0,1 мг/кг (N = 6) n (%)	Усі досліджувані (N = 7) n (%)																																																																																														
Віковий розподіл, n (%)																																																																																																	
< 40 р	0	1 (16,7)	1 (14,3)																																																																																														
від 40 до 64 років	1 (100)	4 (66,7)	5 (71,4)																																																																																														
≥ 65 р	0	1 (16,7)	1 (14,3)																																																																																														
Вік (років)																																																																																																	
n	1	6	7																																																																																														
Середнє значення (SD)	60,0 (NA)	54,5 (11,64)	55,3 (10,83)																																																																																														
Медіана	60,0	54,5	56,0																																																																																														
Діапазон	60,0, 60,0	37,0, 72,0	37,0, 72,0																																																																																														
Стать, n (%)																																																																																																	
Чоловіки	0	5 (83,3)	5 (71,4)																																																																																														
Жінки	1 (100)	1 (16,7)	2 (28,6)																																																																																														
Раса, n (%)																																																																																																	
Білі	1 (100)	3 (50,0)	4 (57,1)																																																																																														
Чорношкірі або афроамериканці	0	3 (50,0)	3 (42,9)																																																																																														
Етнічна приналежність, n (%)																																																																																																	
Іспанці або латиноамериканці		1 (16,7)	1 (14,3)																																																																																														
Не іспанці чи латиноамериканці	1 (100)	5 (83,3)	6 (85,7)																																																																																														
Вага* (кг)																																																																																																	
n	1	6	7																																																																																														
Середнє значення (SD)	88,3 (NA)	76,7 (15,12)	78,4 (14,48)																																																																																														
Медіана	88,3	76,7	78,8																																																																																														
Діапазон	88,3, 88,3	54,3, 96,1	54,3, 96,1																																																																																														

	Плацебо (N = 1) n (%)	Сотатерцепт 0,1 мг/кг (N = 6) n (%)	Усі досліджувані (N = 7) n (%)
Зріст (см)			
n	1	6	7
Середнє значення (SD)	162,2 (NA)	172,0 (11,24)	170,6 (10,90)
Медіана	162,2	173,9	172,7
Діапазон	162,2, 162,2	153,7, 185,0	153,7, 185,0
Розподіл ІМТ^b (кг/м²), n (%)			
20 до < 25	0	3 (50,0)	3 (42,9)
25 до < 30	0	1 (16,7)	1 (14,3)
≥ 30	1 (100)	2 (33,3)	3 (42,9)
ІМТ^b (кг/м²)			
n	1	6	7
Середнє значення (SD)	33,1 (NA)	25,8 (4,84)	26,8 (5,22)
Медіана	33,1	24,1	26,3
Діапазон	33,1, 33,1	21,3, 31,8	21,3, 33,1

NA = не застосовно; SD = стандартні відхилення;

y = роки.

^a Вага, виміряна під час візиту 2 (день 1).

^b Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували, використовуючи зріст і суху вагу, виміряні під час Візиту 1 (скринінг).

Частина 2:

У групах плацебо (63,6 %), сотатерцепту 0,5 мг/кг (87,5 %) та сотатерцепту 0,7/0,4 мг/кг (83,3 %) більшість суб'єктів були чоловіками. Більшість суб'єктів у всіх групах лікування були віком до 65 років. Середній вік становив від 55,0 років у групі лікування сотатерцептом 0,7/0,4 мг/кг до 61,7 років у групі лікування сотатерцептом 0,7 мг/кг. Приблизно від половини до двох третин у групах плацебо (54,5 %), 0,3 мг/кг сотатерцепту (66,7 %), 0,5 мг/кг сотатерцепту (50,0 %) та 0,7/0,4 мг/кг сотатерцепту (66,7 %) були чорношкірими або афроамериканцями. Більшість (77,8 %) суб'єктів у групі лікування сотатерцептом 0,7 мг/кг були білими.

Середня вага до діалізу коливалася від 81,3 кг у групі лікування сотатерцептом 0,3 мг/кг до 84,1 кг у групі лікування сотатерцептом 0,7/0,4 мг/кг. В усіх групах лікування, як і очікувалося, середня вага до діалізу була вищою, ніж середня вага після діалізу, що пов'язано з виведенням рідини під час ГД. Середня вага після діалізу коливалася від 78,6 кг у групі лікування сотатерцептом 0,3 мг/кг до 81,0 кг у групі лікування сотатерцептом 0,7/0,4 мг/кг. Середній індекс маси тіла (ІМТ) коливався від 26,5 кг/м² у групі лікування сотатерцептом 0,5 мг/кг до 30,3 кг/м² у групі лікування сотатерцептом 0,7/0,4 мг/кг.

Демографічні та базові характеристики – Частина 2 (популяція вивчення безпеки)

	Плацебо ^(а) (N = 11)	Сотатерцепт			
		0,3 мг/кг (N = 9)	0,5 мг/кг (N = 8)	0,7 мг/кг (N = 9)	0,7/0,4 мг/кг (N = 6)
Віковий розподіл, n (%)					
< 40 р	2 (18,2)	1 (11,1)	0	1 (11,1)	1 (16,7)
від 40 до 64 років	7 (63,6)	6 (66,7)	6 (75,0)	4 (44,4)	3 (50,0)
≥ 65 р	2 (18,2)	2 (22,2)	2 (25,0)	4 (44,4)	2 (33,3)
Вік (років)					
n	11	9	8	9	6
Середнє значення (SD)	55,2 (12,57)	59,9 (12,86)	56,9 (12,76)	61,7 (13,44)	55,0 (15,86)
Медіана	54,0	58,0	56,0	62,0	55,0
Діапазон	35,0, 76,0	36,0, 79,0	42,0, 76,0	39,0, 76,0	29,0, 72,0
Стать, n (%)					
Чоловіки	7 (63,6)	3 (33,3)	7 (87,5)	2 (22,2)	5 (83,3)
Жінки	4 (36,4)	6 (66,7)	1 (12,5)	7 (77,8)	1 (16,7)
Раса, n (%)					
Азійці	2 (18,2)	0	0	0	1 (16,7)
Чорношкірі або афроамериканці	6 (54,5)	6 (66,7)	4 (50,0)	1 (11,1)	4 (66,7)
Уродженці Гаваїв або інших тихоокеанських островів	0	0	0	1 (11,1)	0
Білі	3 (27,3)	3 (33,3)	4 (50,0)	7 (77,8)	1 (16,7)
Етнічна приналежність, n (%)					
Іспанці або латиноамериканці	1 (9,1)	2 (22,2)	4 (50,0)	2 (22,2)	1 (16,7)
Не іспанці чи латиноамериканці	10 (90,9)	7 (77,8)	4 (50,0)	7 (77,8)	5 (83,3)
Вага до діалізу (кг) ^в					
n	11	9	8	9	6
Середнє значення (SD)	83,6 (24,69)	81,3 (18,94)	82,2 (9,52)	82,8 (19,81)	84,1 (13,34)
Медіана	73,5	85,9	83,8	84,0	87,6
Діапазон	50,9, 117,8	42,4, 98,4	66,4, 98,9	52,7, 114,9	67,9, 102,0
	Плацебо ^(а) (N = 11)	Сотатерцепт			
		0,3 мг/кг (N = 9)	0,5 мг/кг (N = 8)	0,7 мг/кг (N = 9)	0,7/0,4 мг/кг (N = 6)
Вага після діалізу (кг) ^б					
n	11	9	8	9	6
Середнє значення (SD)	80,9 (23,88)	78,6 (18,41)	79,1 (8,47)	80,8 (19,25)	81,0 (13,42)
Медіана	70,8	82,7	81,2	82,1	83,5
Діапазон	49,2, 113,8	41,2, 95,9	65,7, 94,1	50,3, 112,0	64,3, 99,5
Зріст (см) ^б					
n	11	9	8	9	6
Середнє значення (SD)	168,5 (12,69)	167,9 (14,10)	172,6 (6,23)	166,5 (11,53)	163,8 (13,68)
Медіана	168,3	170,1	172,9	165,1	158,8
Діапазон	150,0, 188,0	147,3, 188,0	160,0, 180,0	152,0, 190,5	152,4, 185,4
Розподіл ІМТ (кг/м ²) ^(б, в) , n (%)					
< 20	1 (9,1)	1 (11,1)	0	0	0
20 до < 25	4 (36,4)	1 (11,1)	1 (12,5)	2 (22,2)	1 (16,7)
25 до < 30	2 (18,2)	3 (33,3)	6 (75,0)	3 (33,3)	3 (50,0)
≥ 30	4 (36,4)	4 (44,4)	1 (12,5)	4 (44,4)	2 (33,3)
ІМТ (кг/м ²) ^(б, в)					
n	11	9	8	9	6
Середнє значення (SD)	28,1 (6,52)	27,8 (5,67)	26,5 (2,37)	28,7 (4,63)	30,3 (5,39)
Медіана	26,7	26,4	26,2	29,5	28,8
Діапазон	19,5, 39,1	19,2, 36,6	22,3, 30,1	21,5, 34,7	23,6, 37,1

ІМТ - індекс маси тіла; SD - стандартне відхилення; у - роки.
^а Суб'єкти, які отримували плацебо в 4 групах доз, об'єднані.
^б Базовий зріст та ІМТ вимірюються під час скринінгу. Вага вимірюється на початковому етапі.
^в Індекс маси тіла = вага після діалізу (кг)/([зріст {см}]**2) × 10000.

20. Результати ефективності

РЕЗУЛЬТАТИ ФАРМАКОКІНЕТИКИ:
Частина 1:
Виходячи з профілю та параметрів ФК сотатерцепту, сотатерцепт повільно всмоктувався в системний кровообіг, з t_{max} приблизно від 3 до 14 днів (середній час – 6 днів). Після досягнення пікової концентрації, концентрація сотатерцепту в сироватці крові знижувалася із середнім кінцевим періодом напіввиведення 21,1 дня. Середній показник CL/F сотатерцепту становив 3,22 мл/добу/кг і коливався від 1,49 до 4,84 мл/добу/кг. Середня (± SD) концентрації сотатерцепту в сироватці крові під час діалізу (8-й день) не показувала помітних змін. Середня концентрація сотатерцепту в сироватці крові на виході з діалізатора була подібною до концентрації на вході в діалізатор через 1, 2 та 3 години діалізу. Крім того, препарат не виявлявся у зразках діалізату, відібраних через 1, 2 та 3 години після діалізу. З огляду на ці результати, кліренс сотатерцепту під час діалізу вважається незначним.
Частина 2:

У суб'єктів з ТСНН, які отримували багаторазові п/ш дози, сотатерцепт демонстрував повільну абсорбцію та елімінацію з медіаною $t_{\max}$ від 5 до 8 днів та середнім періодом напіввиведення приблизно від 23 до 30 днів згідно з даними компартмент-аналізу. Середня сироваткова AUC сотатерцепту в рівноважному стані збільшувалася приблизно пропорційно дозі від 0,3 до 0,7 мг/кг. Режим дозування Q14D з навантажувальною дозою в перший місяць (група доз 3a) призводив до збільшення AUC і $C_{\max}$ в перший місяць і до вищої концентрації у плазмі крові, без значного впливу на стаціонарну AUC. Середній CL/F становив від 0,255 до 0,532 л/добу, а уявний об'єм розподілу (V/F) – від 8,26 до 14,90 л, без видимої залежності від дози. Загалом, сотатерцепт демонстрував лінійну ФК при багаторазовому застосуванні.

ЕФЕКТИВНІСТЬ (РЕАКЦІЯ ГЕМОГЛОБІНУ) ТА РЕЗУЛЬТАТИ ФАРМАКОДИНАМІКИ:

Частина 1:

Дослідницька мета в частині 1 дослідження була оцінена шляхом визначення концентрації Hb та змін від вихідного рівня Hb з плином часу. Аналіз проводився з використанням популяції FAS. Один з 6 (16,7 %) суб'єктів, які отримували 0,1 мг/кг сотатерцепту, вважався таким, що мав відповідь на Hb в частині 1 дослідження. Відповідь гемоглобіну визначалася як досягнення збільшення ≥ 1 г/дл (до початку терапії для суб'єктів, які отримували екстрену терапію) від вихідної концентрації Hb протягом 16-тижневого періоду спостереження.

Також визначалася кількість суб'єктів, у яких протягом будь-якого 4-тижневого періоду спостерігалось принаймні одне підвищення концентрації Hb > 12 г/дл, > 13 г/дл, > 14 г/дл або принаймні одне підвищення Hb > 2 г/дл. Щоб уникнути впливу екстреної терапії на підвищення Hb, значення Hb, отримані після першого введення ESA або переливання еритроцитарної маси, не були включені в дослідження. У жодного з учасників цього дослідження концентрація Hb не перевищувала 12 г/дл протягом будь-якого 4-тижневого періоду (до початку реанімації). Крім того, у жодного з учасників дослідження не спостерігалось підвищення концентрації Hb > 2 г/дл протягом будь-якого 4-тижневого періоду (до надання допомоги).

У чотирьох з 6 (66,7 %) суб'єктів, які отримували сотатерцепт у дозі 0,1 мг/кг, рівень гемоглобіну з часом продовжував знижуватися, як і у суб'єкта, який отримував плацебо. У одного з 6 суб'єктів, які отримували сотатерцепт, рання, нестійка, дозозалежна відповідь, про що свідчила зміна концентрації Hb з 9,1 г/дл на початку лікування до 10,7, 10,3, 9,5 і 9,4 г/дл на 8, 15, 22 і 27-й дні відповідно. Усі 7 рандомізованих суб'єктів отримували лікування ESA в якості екстреної терапії протягом 16-тижневого періоду спостереження після введення ДЛЗ. Один з суб'єктів, який отримував сотатерцепт, отримав переливання еритроцитарної маси на додаток до лікування ESA.

Частина 2:

Вторинний аналіз впливу сотатерцепту на рівень гемоглобіну в частині 2 дослідження показав наступне, незважаючи на те, що

	невелика кількість суб'єктів у кожній групі лікування може зменшити будь-які значущі висновки: - Більша частка суб'єктів у всіх групах лікування сотатерцептом досягла цільової концентрації Hb (> 10 г/дл у будь-який час протягом періоду лікування), цільового підвищення Hb (зміна від вихідного рівня Hb ≥ 1 г/дл) протягом періоду лікування) або як цільової концентрації Hb, так і цільового підвищення Hb, порівняно з групою лікування плацебо; - У групах лікування сотатерцептом у фіксованій дозі найвищий відсоток суб'єктів, які досягли цільового рівня Hb (77,8 %), цільового підвищення Hb (77,8 %) або як цільового рівня Hb, так і цільового підвищення Hb (66,7 %), спостерігався у групі лікування сотатерцептом у дозі 0,7 мг/кг. У групі лікування сотатерцептом 0,7/0,4 мг/кг більша частка суб'єктів досягла цільового рівня Hb, цільового підвищення Hb або як цільового рівня Hb, так і цільового підвищення Hb (33,3 % для кожної групи) порівняно з групою лікування плацебо (27,3 %, 18,2 % та 18,2 % відповідно); - Медіана часу досягнення цільової концентрації гемоглобіну, необхідної для спасіння, становила 8 днів (діапазон від 8,0 до 17,0 днів) у групі плацебо і коливалася від 1,0 дня (діапазон від 1,0 до 14,0 днів) у групі лікування сотатерцептом 0,3 мг/кг до 18,5 днів (діапазон від 8,0 до 29,0 днів) у групі лікування сотатерцептом 0,7/0,4 мг/кг. Медіана часу досягнення цільового підвищення рівня Hb, показаного для екстреної терапії, становила 36,0 днів (діапазон від 8,0 до 64,0 днів) у групі плацебо і коливалася від 8,0 днів (діапазон від 6,0 до 14,0 днів) у групі лікування сотатерцептом 0,3 мг/кг до 60,5 днів (діапазон від 8,0 до 113,0 днів) у групі лікування сотатерцептом 0,7/0,4 мг/кг. Медіана часу досягнення як цільової концентрації Hb, так і цільового підвищення Hb, необхідного для екстреної терапії, становила 36,0 днів (діапазон від 8,0 до 64,0 днів) у групі плацебо і коливалася від 11,0 днів (діапазон від 8,0 до 14,0 днів) у групі лікування сотатерцептом 0,3 мг/кг до 106,0 днів (діапазон від 13,0 до 173,0 днів) у групі лікування сотатерцептом 0,7 мг/кг; - Протягом періоду лікування екстрена терапія застосовувалась у 88,9 %, 62,5 % та 55,6 % суб'єктів у групах лікування 0,3 мг/кг сотатерцепту, 0,5 мг/кг сотатерцепту та 0,7 мг/кг сотатерцепту, порівняно з 90,9 % суб'єктів у групі лікування плацебо. Усі 6 (100 %) суб'єктів групі сотатерцепту 0,7/0,4 мг/кг потребували екстрених заходів протягом періоду лікування. Попередній аналіз, проведений у Частині 2 дослідження, виявив наступне: - В усіх групах лікування, окрім групи сотатерцепту 0,7/0,4 мг/кг, середні концентрації Hb наприкінці періоду лікування були вищими, ніж наприкінці циклу дозування 1, а також були вищими за пікові значення під час циклу дозування 1. Наприкінці періоду лікування середня зміна концентрації Hb від початкового рівня була найвищою у групах лікування сотатерцептом 0,5 мг/кг (1,53 г/дл) та 0,7 мг/кг (1,50 г/дл), а найнижчою – у групі лікування сотатерцептом 0,7/0,4 мг/кг (0,28 г/дл);
--	--

	- Не було виявлено стійких тенденцій у зміні від вихідного рівня загальної об'ємної мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) кортикального шару стегна та шийки стегнової кістки, а також трабекулярної об'ємної мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у поперековому відділі хребта; - З 27 осіб, яким проводили парні кількісні комп'ютерні томографічні дослідження (ККТ) на вихідному рівні та на 225-й день, лише в 1 особи (у групі лікування сотатерцептом 0,7 мг/кг) спостерігалось збільшення загальної МЩКТ тканини стегна на $\geq 2\%$ порівняно з вихідним рівнем. У жодного суб'єкта ні в групі плацебо, ні в групі лікування сотатерцептом 0,7/0,4 мг/кг не спостерігалось збільшення МЩКТ шийки стегнової кістки на $\geq 2\%$ від вихідного рівня, а в 1, 2 і 4 суб'єктів у групах лікування сотатерцептом 0,3 мг/кг, 0,5 мг/кг і 0,7 мг/кг сотатерцепту відповідно спостерігалось збільшення МЩКТ шийки стегнової кістки на $\geq 2\%$ від вихідного рівня; - Найвищий середній відсоток приросту від вихідного рівня за шкалою Агатстона (48,6 %) спостерігався у групі лікування плацебо. Найменший середній відсоток приросту від вихідного рівня (7,6 %) спостерігався у групі лікування сотатерцептом 0,7 мг/кг. Аналогічні результати спостерігалися для об'ємного балу та квадратного кореня з об'єму; - Не було виявлено стійких тенденцій до збільшення або зменшення з плином часу жодній групі лікування середніх змін від вихідного рівня за шкалою втоми FACIT.
21. Результати безпеки	<u>Частина 1:</u> Всі учасники отримали одноразову дозу сотатерцепту або плацебо, як і було заплановано. У всіх суб'єктів, які отримували сотатерцепт, спостерігалась принаймні одна побічна реакція, пов'язана з лікуванням (ПРЛ). З них у 3 (50,0 %) осіб побічні реакції були розцінені як тяжкі. У двох (33,3 %), які отримували сотатерцепт, виникли реакції, що вважалися серйозними, 1 (16,7 %) з яких призвела до летального наслідку. У жодного іншого суб'єкта не було ПРЛ, що призвела до припинення дослідження. На думку дослідника, жодна з цих ПРЛ не була підозрювана як пов'язана з ДЛЗ. У учасника, який отримував плацебо, було зафіксовано одне ПРЛ, яке не вважалося тяжким або серйозним. Шлунково-кишкові розлади були найпоширенішими ПРЛ, що спостерігалися у суб'єктів, які отримували сотатерцепт (4 з 6 осіб [66,7 %]), за ними йшли загальні порушення та стан на ділянці застосування (3 з 6 осіб [50,0 %]). У двох з 6 осіб ([33,3 %] у кожному з наступних класів системних органів (КСО) повідомлялося про ПРЛ: Інфекції та інвазії; Травми; Отруєння та процедурні ускладнення; Порушення метаболізму та харчування. Лише по 1 суб'єкту повідомляли про ПРЛ у решті КСО. У суб'єкта, який отримував плацебо, було виявлено ПРЛ з боку метаболізму та розладів харчування. Серед суб'єктів, які отримували сотатерцепт, найпоширенішим ПРЛ було ускладнення у вигляді артеріовенозної фістули (2 з 6 суб'єктів [33,3 %]). Про жодну іншу ПРЛ (переважний термін) не повідомлялося більш ніж у одного суб'єкта. Єдиним ПРЛ, про яке повідомлялося у суб'єкта, який отримував плацебо,

	була гіпоглікемія. У жодного з учасників не було жодного ПРЛ, яке б призвело до припинення дослідження. Один учасник помер під час дослідження. Це був 54-річний білий чоловік, який отримав разову дозу сотатерцепту 0,1 мг/кг 06 січня 2011 року (день 1). Загальна доза сотатерцепту становила 7,5 мг. Причиною смерті стало ускладнення патологічного процесу (ТСНН), яке було СПР. Дослідник вважав, що ця подія не пов'язана з прийомом досліджуваного лікарського засобу. Артеріальний тиск демонстрував високу між- та внутрішньосуб'єктну варіабельність. Підвищення АТ не було відзначено в жодному середньому вимірі АТ після прийому дози. Аналогічно, не підвищувався і внутрішньодіалізний погодинний АТ, який реєструвався під час кожного сеансу діалізу протягом 2 тижнів, після прийому дози. Жодних інших змін у структурі інтрадіалізного АТ у окремих не було відмічено. Не повідомлялося про жодні ПР або СПР, пов'язані зі змінами АТ. У суб'єктів, які отримували сотатерцепт, не спостерігалось зниження середніх концентрацій фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), у тому числі у єдиного суб'єкта з реакцією на Нв. Єдиним суб'єктом з помітною зміною (зниженням) концентрації ФСГ був суб'єкт, який отримував плацебо. Середні зміни гематологічних показників порівняно з вихідним рівнем демонстрували значну варіабельність після прийому плацебо або 0,1 мг/кг сотатерцепту і були загалом невеликими, без стійкої тенденції до збільшення або зменшення з плином часу. Вихідні лабораторні показники та зміни з часом були загалом варіабельними, а більшість середніх змін були незначними відносно варіабельності. У суб'єктів, які отримували як сотатерцепт, так і плацебо, середня концентрація кальцію в сироватці крові, скоригована за альбуміном, на 15-й день була нижчою, ніж на початковому рівні. На 29-й день рівень кальцію повернувся до вихідних значень в обох групах лікування. Протягом решти дослідження рівень кальцію знижувався до значень, порівнянних зі значеннями на 15-й день, як у суб'єктів, які отримували сотатерцепт, так і у суб'єктів, які отримували плацебо. Таким чином, зниження рівня кальцію, найімовірніше, не пов'язане з посиленням кісткоутворення під впливом сотатерцепту. Крім того, середня концентрація фосфатів та одного паратиреоїдного гормону (ПТГ) на 15-й день була вищою, ніж на дослідження, як в осіб, які отримували плацебо, так і в осіб, які приймали сотатерцепт. Ці зміни могли бути зумовлені насамперед споживанням фосфатів з їжею, яке, як правило, сильно обмежене у пацієнтів, які перебувають на діалізі. Рівень фосфатів у сироватці крові суб'єктів контролювався як під час скринінгу, так і під час рандомізації, а після рандомізації вони могли лібералізувати споживання фосфатів у своєму раціоні харчування. Середні концентрації феритину та заліза мали тенденцію до зниження протягом дослідження як у суб'єктів, які отримували плацебо, так і у суб'єктів, які отримували сотатерцепт. Ця тенденція могла бути пов'язана з вимогою Частини 1 протоколу
--	---

	щодо призначення заліза шляхом внутрішньовенного введення під час скринінгу та вимивання, якщо рівень TSAT становить < 20 %. На відміну від попередніх спостережень із сотатерцептом, середні рівні АЛТ та АСТ були нижчими в усіх часових точках після початкового рівня у суб'єктів, які отримували сотатерцепт. Таким чином, профіль безпеки сотатерцепту був таким, як очікувалося, у цій висококоморбідній популяції, без інших помітних змін лабораторних показників. У жодного учасника не було виявлено антитіл, що зв'язують сотатерцепт, під час першої частини дослідження. <u>Частина 2:</u> Загалом, сотатерцепт виявився безпечним і добре переносився суб'єктами з ТСНН на ГД при підшкірному введенні 0,3 мг/кг, 0,5 мг/кг або 0,7 мг/кг Q28D до 8 доз або 0,7/0,4 мг/кг Q14D до 15 доз. Таким чином: - Доказів дозозалежного збільшення частоти виникнення ПРЛ у групах лікування сотатерцептом не виявлено. Найпоширенішими ПРЛ у суб'єктів, які отримували сотатерцепт, були артеріальна гіпертензія, нудота та втома; - Більшість повідомлень про ПРЛ були легкого або помірного ступеня тяжкості в усіх групах лікування. Про тяжкі ПРЛ повідомляли ≤ 2 суб'єкти в кожній групі лікування. У групі плацебо повідомлялося про такі тяжкі ПРЛ, як артеріальна гіпотензія, фібриляція передсердь, кардіоміопатія, рак сечового міхура та тромбоз пухлин. У групах лікування сотатерцептом повідомлялося про такі тяжкі ПРЛ: аневризма аорти, ішемічна хвороба серця та анемія (група лікування 0,3 мг/кг); відшарування сітківки та крововилив у склоподібне тіло (група лікування 0,5 мг/кг); та гастроентерит (група лікування 0,7 мг/кг); - Сталося два летальні випадки, обидва в групі плацебо: 1 особа померла на 148-й день дослідження від кардіоміопатії, а 1 особа померла на 186-й день дослідження від ішемічної хвороби серця; - Про серйозні побічні реакції повідомили загалом 13 осіб, у тому числі 3 (27,3 %) осіб у групі плацебо, 4 (44,4 %) осіб у групі лікування сотатерцептом 0,3 мг/кг, 5 (55,6 %) осіб у групі лікування сотатерцептом 0,7 мг/кг та 1 (16,7 %) особа у групі лікування сотатерцептом 0,7/0,4 мг/кг. Єдиними СПР, про які повідомили більше ніж 1 учасник у групах лікування сотатерцептом, були гастроентерит та гіпертонічний криз. Дві СПР були оцінені як пов'язані з досліджуванним лікуванням: фібриляція передсердь у 1 суб'єкта в групі лікування сотатерцептом 0,3 мг/кг та анемія у 1 суб'єкта в групі лікування сотатерцептом 0,3 мг/кг; - Загалом 4 учасники припинили участь в дослідженні через ПРЛ, включаючи 1 (9,1 %) учасника в групі плацебо, 2 (22,2 %) учасника в групі лікування сотатерцептом 0,7 мг/кг та 1 (16,7 %) учасника в групі лікування сотатерцептом 0,7/0,4 мг/кг; - Найчастіше повідомлялося про випадки артеріальної гіпертензії у суб'єктів, які отримували сотатерцепт. Усі гіпертензивні ПРЛ були легкого або помірного ступеня
--	--

	тяжкості, і жоден з них не був оцінений як такий, що пов'язаний з ДЛЗ. Один суб'єкт у групі лікування сотатерцептом 0,3 мг/кг повідомив про СПР гіпертензії, а 1 суб'єкт у групі лікування сотатерцептом 0,7 мг/кг повідомив про ПРЛ гіпертензії, що призвело до припинення прийому ДЛЗ; - Тенденцій, стійких змін або змін, які б вказували на ефект дози, у відвідуваному або домашньому АТ не було виявлено; - В одного суб'єкта в групі лікування сотатерцептом 0,7 мг/кг принаймні 1 раз було зафіксовано підвищення концентрації Нб > 12 г/дл, а в одного суб'єкта в групі лікування сотатерцептом 0,5 мг/кг було зафіксовано підвищення концентрації Нб > 2 г/дл впродовж будь-якого 4-тижневого періоду терапії; - Жодних тенденцій, стійких змін або змін, які б вказували на ефект дози, у лабораторних показниках (включаючи хімічні показники, ліпіди, НbA1c, статеві стероїди та гематологічні показники, не пов'язані з еритроцитами) або параметрах ЕКГ не було відмічено; - Антитіла до сотатерцепту були виявлені у 3 з 32 (9,4 %) суб'єктів, які отримували сотатерцепт під час Частини 2 дослідження: 1 суб'єкт у групі лікування сотатерцептом у дозі 0,7 мг/кг та 2 суб'єкти у групі лікування сотатерцептом у дозі 0,7/0,4 мг/кг. У жодного учасника з позитивним результатом на антитіла до сотатерцепту, не було зареєстровано жодних ПРЛ, пов'язаних з підвищеною чутливістю до препарату.
22. Висновок (заключення)	<u>Частина 1:</u> - ФК сотатерцепту у суб'єкта з ТСНН подібна до такої у здорових жінок у постменопаузі, з більшою варіабельністю; - Введення одноразової пероральної дози сотатерцепту 0,1 мг/кг не викликало відповіді на Нб у цій популяції пацієнтів на тлі вимивання ефекту ESA та зниження рівня Нб на момент рандомізації: 1) Було виявлено лише одного респондента, який мав ранню, нестійку реакцію та вищу за середню експозицію сотатерцепту; 2) Усі суб'єкти, які отримували сотатерцепт, потребували екстреної терапії, з них 3 з 6 суб'єктів потребували екстреної терапії ≤ 28 днів після прийому дози; - Відповідно до відсутності активності Нб, концентрація ФСГ не знижувалася, як очікувалося, через інгібування сотатерцептом активіну, що свідчить про те, що доза 0,1 мг/кг не призвела до фармакодинамічної відповіді у суб'єктів з ТСНН; - Значення артеріального тиску, включаючи індивідуальні погодинні значення внутрішньодіалізного тиску, були дуже варіабельними, як і очікувалося для цієї популяції пацієнтів, і не змінювалися з часом; - Профіль безпеки був очікуваним у цій популяції з високим рівнем коморбідних захворювань, без помітних змін у лабораторних показниках. Серйозні небажані явища та ПР були зафіксовані до 115 дня після прийому дози через тривалий період напіввиведення сотатерцепту. <u>Частина 2:</u> - У суб'єктів з ТСНН, які отримували багаторазові п/ш дози, сотатерцепт демонстрував повільну абсорбцію та елімінацію з медіаною t_{max} від 5 до 8 днів та середнім періодом

	напіввиведення приблизно від 23 до 30 днів за даними компартмент-аналізу; - Середня сироваткова AUC сотатерцепту у рівноважному стані збільшувалася приблизно пропорційно дозі від 0,3 до 0,7 мг/кг; - Режим дозування Q14D з навантажувальною дозою в перший місяць (група доз 3а) призводив до збільшення AUC і C_{max} в перший місяць і вищої концентрації в плазмі крові, без значного впливу на стаціонарну AUC; - Середній показник CL/F коливався від 0,255 до 0,532 л/добу, а V/F – від 8,26 л до 14,90 л, без явної залежності від дози; - Загалом, сотатерцепт демонстрував лінійну ФК при багаторазовому дозуванні. - У всіх групах лікування сотатерцептом більша частка суб'єктів досягла цільової концентрації Hb, цільового підвищення Hb або цільової концентрації Hb та цільового підвищення Hb порівняно з групою лікування плацебо. У групах лікування сотатерцептом у фіксованій дозі найвищий відсоток суб'єктів, які досягли цільової концентрації Hb (77,8 %), цільового підвищення Hb (77,8 %) або цільової концентрації Hb та цільового підвищення Hb (66,7 %), спостерігався у групі лікування сотатерцептом у дозі 0,7 мг/кг; - Протягом періоду лікування екстрена терапія застосовувалась до 88,9 %, 62,5 % та 55,6 % суб'єктів у групах лікування сотатерцептом 0,3 мг/кг, 0,5 мг/кг та 0,7 мг/кг сотатерцепту, порівняно з 90,9 % суб'єктів у групі плацебо. Усі 6 (100 %) суб'єктів групі лікування сотатерцептом 0,7/0,4 мг/кг потребували екстреної терапії протягом періоду лікування. - Загалом сотатерцепт добре переносився суб'єктами з ТСНН на ГД при підшкірному введенні 0,3 мг/кг, 0,5 мг/кг або 0,7 мг/кг 1 раз на 28 днів (Q28D) до 8 доз або 0,7/0,4 мг/кг 1 раз на 14 днів (Q14D) до 15 доз.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	_____ (підпис) <u>Одрі А. Еган (Audrey A. Egan)</u> (П. І. Б.)