

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 № 3

1. Name of medicinal product (if available - number of registration certificate):	Winrevair
2. MA applicant	Merck Sharp & Dohme IDEA GmbH, Switzerland
3. Manufacturer	- Merck Sharp and Dohme B.V., Netherlands; - Patheon Italia S.p.A, Italy; - Eurofins Lancaster Laboratories, LLC, USA; - MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Carlow), Ireland; - Nuvisan GmbH, Germany; - Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Germany (Langenargen); - Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Germany (Ravensburg, Schuetzenstrasse 87); - Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Germany (Ravensburg, Mooswiesen 2); - Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Germany (Ravensburg, Helmut-Vetter-Strasse 10)
4. Trials	☒ Yes ☐ No If no, please justify
1) type of medical product, for which registration was done or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier). New active substance.
5. Full name of clinical trial, clinical trial code	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Compare the Efficacy and Safety of Sotatercept Versus Placebo When Added to Background Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Therapy for the Treatment of PAH. Clinical trial code: P003V01
6. Clinical trial phase	3
7. Clinical trial period	from 25-Jan-2021 to 26-Aug-2022
8. Countries of clinical trial sites	Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Canada, Czech Republic, France, Germany, Israel, Italy, Mexico, Netherlands, New Zealand, Poland, Serbia, South Korea, Spain, Sweden, Switzerland, United Kingdom, and United States of America
9. Number of subjects	scheduled: 284 actual: A total of 323 participants were randomized (163 in the sotatercept group, 160 in the placebo group). One additional participant was randomized in error; this participant did not receive study intervention and was excluded from all analyses. For analyses, 323 participants were included the in the Full Analysis Set (FAS) and the Safety Set.

10. Objective and secondary goals of clinical trial		
	<i>Primary Objectives</i>	<i>Primary Endpoints</i>
	To evaluate the efficacy of sotatercept treatment (plus background PAH therapy) versus placebo (plus background PAH therapy) at 24 weeks in adults with PAH	Change from baseline in 6MWD at Week 24
	To evaluate the safety of sotatercept treatment (plus background PAH therapy) versus placebo (plus background PAH therapy) at 24 weeks in adults with PAH	Adverse events, laboratory tests, vital signs, immunogenicity (anti-drug antibody), and ECGs
	<i>Secondary Objectives</i>	<i>Secondary Endpoints</i>
	To evaluate the efficacy of sotatercept treatment (plus background PAH therapy) versus placebo (plus background PAH therapy) at 24 weeks in adults with PAH	1. Multicomponent improvement endpoint measured by the proportion of participants achieving all of the following at Week 24 relative to baseline: - Improvement in 6MWD (increase ≥ 30 m); - Improvement in NT-proBNP (decrease in NT-proBNP $\geq 30\%$); - or maintenance/achievement of NT-proBNP level < 300 ng/L; - Improvement in WHO FC or maintenance of WHO FC II. 2. Change from baseline in PVR at Week 24; 3. Change from baseline in NT-proBNP levels at Week 24; 4. Proportion of participants who improve in WHO FC at Week 24 from baseline; 5. Time to death or the first occurrence of any of the following clinical worsening events (TTCW): - Worsening-related listing for lung and/or heart transplant; - Need to initiate rescue therapy with an approved

	background PAH therapy or the need to increase the dose of infusion prostacyclin by 10% or more; - Need for atrial septostomy; - Hospitalization for worsening of PAH (≥ 24 hours); - Deterioration of PAH defined by both of the following events occurring at any time, even if they began at different times, as compared to their baseline values: -- Worsened WHO FC; -- Decrease in 6MWD by $\geq 15\%$ confirmed by 2 tests at least 4 hours apart, but no more than 1 week. 6. Proportion of participants who maintain or achieve a low risk score at Week 24 versus baseline using the simplified French Risk score calculator. 7. Change from baseline in the Physical Impacts domain score of Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact (PAH-SYMPACT®) at Week 24; 8. Change from baseline in the Cardiopulmonary Symptoms domain score of PAH-SYMPACT® at Week 24; 9. Change from baseline in the Cognitive/Emotional Impacts domain score of PAH-SYMPACT® at Week 24. Abbreviations: 6MWD=6-Minute Walk Distance; ECG=electrocardiogram; FC=functional class; FSH=follicle stimulating hormone; NT-proBNP=N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; PAH=Pulmonary arterial hypertension; PAH-SYMPACT=Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact; PVR=pulmonary vascular resistance; TTCW=time to clinical worsening; WHO=World Health Organization
11. Design of clinical trial	Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group

12. Main inclusion criteria	Male and female participants ≥ 18 years of age with documented diagnostic right heart catheterization (RHC) and confirmed diagnosis of WHO PAH Group 1 in the subtype of idiopathic PAH, heritable PAH, drug/toxin-induced PAH, PAH associated with connective tissue disease (CTD) or PAH associated with simple, congenital systemic-to-pulmonary shunts at least 1 year following repair, and who met the following criteria were eligible to participate in the study: - Symptomatic PAH classified as WHO Functional Class (FC) II or III; - Baseline RHC of pulmonary vascular resistance (PVR) of ≥ 5 Wood units (WU) and a pulmonary capillary wedge pressure or left ventricular end-diastolic pressure of ≤ 15 mmHg at screening; - On stable doses of background PAH therapy and diuretics for at least 90 days before screening; - 6-minute walk distance (6MWD) ≥ 150 and ≤ 500 m repeated twice at screening.														
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	<table><tr><th>Treatment Name</th><th>Drug</th><th>Dose Strength</th><th>Dose Frequency</th><th>Route of Administration</th><th>Regimen/ Treatment Period</th><th>Use</th></tr><tr><td>Sotatercept</td><td>Sotatercept</td><td>Starting dose 0.3 mg/kg with a target dose of 0.7 mg/kg</td><td>Every 21 days</td><td>SC injection</td><td>Treatment Period: DBPC – 24 weeks LTDB – up to 72 weeks</td><td>Test Product</td></tr></table> DBPC=Double-Blind Placebo-Controlled; LTDB=Long-Term Double-Blind; SC=subcutaneous	Treatment Name	Drug	Dose Strength	Dose Frequency	Route of Administration	Regimen/ Treatment Period	Use	Sotatercept	Sotatercept	Starting dose 0.3 mg/kg with a target dose of 0.7 mg/kg	Every 21 days	SC injection	Treatment Period: DBPC – 24 weeks LTDB – up to 72 weeks	Test Product
Treatment Name	Drug	Dose Strength	Dose Frequency	Route of Administration	Regimen/ Treatment Period	Use									
Sotatercept	Sotatercept	Starting dose 0.3 mg/kg with a target dose of 0.7 mg/kg	Every 21 days	SC injection	Treatment Period: DBPC – 24 weeks LTDB – up to 72 weeks	Test Product									
14. Comparator medicinal product, dosage, method of administration, strength	<table><tr><th>Treatment Name</th><th>Drug</th><th>Dose Strength</th><th>Dose Frequency</th><th>Route of Administration</th><th>Regimen/ Treatment Period</th><th>Use</th></tr><tr><td>Placebo</td><td>Matching Placebo</td><td>0 mg/kg</td><td>Every 21 days</td><td>SC injection</td><td>Treatment Period: DBPC – 24 weeks LTDB – up to 72 weeks</td><td>Placebo</td></tr></table> DBPC=Double-Blind Placebo-Controlled; LTDB=Long-Term Double-Blind; SC=subcutaneous	Treatment Name	Drug	Dose Strength	Dose Frequency	Route of Administration	Regimen/ Treatment Period	Use	Placebo	Matching Placebo	0 mg/kg	Every 21 days	SC injection	Treatment Period: DBPC – 24 weeks LTDB – up to 72 weeks	Placebo
Treatment Name	Drug	Dose Strength	Dose Frequency	Route of Administration	Regimen/ Treatment Period	Use									
Placebo	Matching Placebo	0 mg/kg	Every 21 days	SC injection	Treatment Period: DBPC – 24 weeks LTDB – up to 72 weeks	Placebo									
15. Concomitant therapy	During screening and throughout the study, participants may take stable doses of medications for chronic conditions. If there is an immediate clinical need during the study to prescribe a new medication or a new dosage of an existing medication for either a new or worsening preexisting condition, concurrent therapy may be administered at the discretion of the investigator. The investigator may consult the medical monitor regarding what constitutes a stable dose or a chronic condition. Information regarding concomitant medications will be collected in the eCRF beginning after signing the ICF and will include all medications taken during Screening Period to EOS.														
16. Efficacy evaluation criteria	Six-minute walk test (6MWT); Sensitivity Analyses; Subgroup Analyses; Multicomponent Improvement;														

	Pulmonary Vascular Resistance (PVR); NT-proB-type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) sample collection; WHO FC Improvement; Time to Death or the First Occurrence of a Worsening Event; Simplified French Risk Score; Pulmonary Arterial Hypertension–Symptoms and Impact (PAH-SYMPACT®); Echocardiogram Parameters; Dyspnea Score; Pulmonary Vascular Resistance <3 WU; Mean Pulmonary Arterial Pressure <25 mmHg; Mean Pulmonary Arterial Pressure at Week 24; Hematocrit-adjusted Pulmonary Vascular Resistance; EQ-5D-5L; EQ-5D-5L VAS; Cardiac Index.
17. Safety evaluation criteria	Adverse events; Serious adverse events and Other Clinically Meaningful Adverse Events; Clinical Laboratory Evaluation (Individual Laboratory Measurements by Participant, Evaluation of Laboratory Values); Vital Signs, Physical Examinations, and Other Observations Related to Safety (Electrocardiogram, Antidrug Antibody)
18. Statistical methods	The primary analysis population for efficacy endpoints was the FAS, defined as all randomized participants, regardless of whether study intervention was administered. A gatekeeping method was used to control the Type I error rate in the primary and secondary efficacy endpoints by testing, starting with the primary efficacy endpoint and then proceeding in the order of the secondary efficacy endpoints as listed in the Objectives and Endpoints table above. All testing used a 2-sided alpha=0.05. Safety analyses were based on the Safety Set, defined as all participants who received at least 1 dose of study intervention. Adverse events (AEs) were coded according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 25.0 or higher.
19. Demographic characteristics of the study population (sex, age, race, etc.)	Overall Median Age (range): 48.0 years (18 to 82 years); Sex: 256 (79.3 %) female, 67 (20.7%) male; Ethnicity: 256 (79.3 %) not Hispanic or Latino, 58 (18.0 %) Hispanic or Latino, 9 (2.8 %) not reported; Race: 288 (89.2 %) White, 9 (2.8 %) other, 8 (2.5 %) missing, 7 (2.2 %) Asian, 7 (2.2 %) Black or African American, 2 (0.6 %) multiple, 1 (0.3 %) American Indian or Alaska Native, 1 (0.3 %) Native Hawaiian or Other Pacific Islander; WHO FC: 166 (51.4%) Class III, 157 (48.6%) Class II; Background PAH Therapy: 198 (61.3 %) triple therapy, 112 (34.7 %) double therapy, 13 (4.0 %) monotherapy;

	Overall Median Time of PAH Diagnosis (range): 7.26 years (0.08 to 40.21 years).
20. Efficacy results	The following are key efficacy results from analyses addressing the primary time point. The primary timepoint was Week 24 for each endpoint below, except for time to death or the first occurrence of a clinical worsening event, for which all data through the data cutoff (26-AUG-2022) were included. <u>Primary Efficacy Endpoint:</u> Sotatercept led to significant improvements in 6MWD compared with placebo. The median treatment difference between the sotatercept and placebo groups was 40.8 meters ($p < 0.001$). <u>Secondary Efficacy Endpoint:</u> - The proportion of participants achieving multi-component improvement (MCI, defined as increase ≥ 30 m in 6MWD, decrease in NT-proBNP $\geq 30\%$ or maintenance/achievement of NT-proBNP level < 300 ng/L, and improvement of WHO FC or maintenance of WHO FC II) was significantly greater in the sotatercept group (38.9%) than in the placebo group (10.1%) ($p < 0.001$); - Sotatercept led to significant improvements in PVR compared with placebo. The median treatment difference between the sotatercept and placebo groups was -234.6 dynes*sec/cm⁵ ($p < 0.001$); - Sotatercept led to significant improvements in NT-proBNP compared with placebo. The median treatment difference between the sotatercept and placebo groups was -441.6 pg/mL ($p < 0.001$); - The proportion of participants with improvement from baseline in WHO FC was significantly greater in the sotatercept group (48 participants [29.4 %]) than in the placebo group (22 participants [13.8 %]) ($p < 0.001$); - Fewer participants in the sotatercept group (9 [5.5 %]) than in the placebo group (42 [26.3 %]) died or had at least 1 clinical worsening event. The risk of death or a first clinical worsening event was 84 % lower in the sotatercept group compared with the placebo group (HR: 0.163; 95 % CI, 0.076, 0.347, $p < 0.001$); - The proportion of participants who maintained or achieved a low-risk score (French Risk score calculator) relative to baseline was significantly greater in the sotatercept group (64 participants [39.5 %]) than in the placebo group (29 participants [18.2 %]) ($p < 0.001$); - Sotatercept led to significant improvements in participant scores in the Physical Impacts Domain of the PAH-SYMPACT® questionnaire compared with placebo. The median treatment difference between the sotatercept and placebo groups was -0.26. ($p = 0.010$); - Sotatercept led to significant improvements in participant scores in the Cardiopulmonary Symptoms Domain of the PAH-SYMPACT® questionnaire compared with placebo. The median

	of the treatment difference between the sotatercept and placebo groups was -0.13 (p=0.028); - The difference between the sotatercept and placebo groups in participant scores in the Cognitive/Emotional Impacts Domain of the PAH-SYMPACT® questionnaire was not statistically significant.																																																																																																
21. Safety results	The safety table below shows results from the DBPC Treatment Period (Week 24). Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Safety Set Week 24 Results (DBPC) <table><tr><th></th><th colspan="5">Sotatercept vs. Placebo Comparison</th></tr><tr><th></th><th>Placebo (N=160) n (%)</th><th>Sotatercept (N=163) n (%)</th><th>Total (N=323) n (%)</th><th>Point Estimate (%)</th><th>95% CI [1]</th></tr><tr><td>Number of subjects with any</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Treatment-Emergent adverse events (TEAEs)</td><td>140 (87.5)</td><td>138 (84.7)</td><td>278 (86.1)</td><td>-2.8</td><td>(-10.5, 4.8)</td></tr><tr><td>TEAEs related to treatment</td><td>41 (25.6)</td><td>67 (41.1)</td><td>108 (33.4)</td><td>15.5</td><td>(5.2, 25.5)</td></tr><tr><td>TEAE of interest</td><td>54 (33.8)</td><td>69 (42.3)</td><td>123 (38.1)</td><td>8.6</td><td>(-2.0, 19.0)</td></tr><tr><td>TEAE special interest</td><td>5 (3.1)</td><td>17 (10.4)</td><td>22 (6.8)</td><td>7.3</td><td>(2.0, 13.3)</td></tr><tr><td>TEAEs leading to treatment discontinuation</td><td>10 (6.3)</td><td>3 (1.8)</td><td>13 (4.0)</td><td>-4.4</td><td>(-9.5, -0.1)</td></tr><tr><td>TEAEs leading to study discontinuation</td><td>5 (3.1)</td><td>3 (1.8)</td><td>8 (2.5)</td><td>-1.3</td><td>(-5.5, 2.5)</td></tr><tr><td>TEAEs leading to death</td><td>6 (3.8)</td><td>0 (0.0)</td><td>6 (1.9)</td><td>-3.8</td><td>(-7.9, -1.4)</td></tr><tr><td>Severe TEAEs</td><td>21 (13.1)</td><td>13 (8.0)</td><td>34 (10.5)</td><td>-5.1</td><td>(-12.2, 1.6)</td></tr><tr><td>Serious TEAEs</td><td>36 (22.5)</td><td>23 (14.1)</td><td>59 (18.3)</td><td>-8.4</td><td>(-16.9, 0.1)</td></tr><tr><td>Serious TEAEs related to treatment</td><td>2 (1.3)</td><td>2 (1.2)</td><td>4 (1.2)</td><td>-0.0</td><td>NR</td></tr><tr><td>Serious TEAEs leading to treatment discontinuation</td><td>8 (5.0)</td><td>1 (0.6)</td><td>9 (2.8)</td><td>-4.4</td><td>(-9.0, -1.0)</td></tr><tr><td>Serious TEAEs leading to study discontinuation</td><td>5 (3.1)</td><td>1 (0.6)</td><td>6 (1.9)</td><td>-2.5</td><td>(-6.6, 0.6)</td></tr><tr><td>Serious TEAEs leading to death</td><td>6 (3.8)</td><td>0 (0.0)</td><td>6 (1.9)</td><td>-3.8</td><td>(-7.9, -1.4)</td></tr></table> DBPC = double-blind placebo-controlled period. N = number of subjects in the treatment group or overall. n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100. NR = Not reported (Incidence <4 in both treatment groups). For the Sotatercept vs. Placebo comparison, the 95% CI was not provided when the incidence is <4 in both treatment groups. A treatment-emergent adverse event is an event that has a start date on or after the first dose of treatment and up to 8 weeks after the last dose of treatment in the DBPC. Adverse events of special interest (AESI) include telangiectasia. Adverse events of interest (AEOI) include the following: Increased hemoglobin, immunogenicity, thrombocytopenia, neutropenia (including febrile neutropenia), embryo-fetal toxicity, hepatic toxicity, cardiac events, thrombotic events, renal toxicity, bleeding events, increased blood pressure, and suppression of FSH. [1] Confidence intervals for between-treatment group differences was provided using the Miettinen and Nurminen method. Adverse events were assessed by the investigator to be 'suspected related' or not 'suspected related'. A 'suspected related' AE is considered to be related to treatment.		Sotatercept vs. Placebo Comparison						Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Point Estimate (%)	95% CI [1]	Number of subjects with any						Treatment-Emergent adverse events (TEAEs)	140 (87.5)	138 (84.7)	278 (86.1)	-2.8	(-10.5, 4.8)	TEAEs related to treatment	41 (25.6)	67 (41.1)	108 (33.4)	15.5	(5.2, 25.5)	TEAE of interest	54 (33.8)	69 (42.3)	123 (38.1)	8.6	(-2.0, 19.0)	TEAE special interest	5 (3.1)	17 (10.4)	22 (6.8)	7.3	(2.0, 13.3)	TEAEs leading to treatment discontinuation	10 (6.3)	3 (1.8)	13 (4.0)	-4.4	(-9.5, -0.1)	TEAEs leading to study discontinuation	5 (3.1)	3 (1.8)	8 (2.5)	-1.3	(-5.5, 2.5)	TEAEs leading to death	6 (3.8)	0 (0.0)	6 (1.9)	-3.8	(-7.9, -1.4)	Severe TEAEs	21 (13.1)	13 (8.0)	34 (10.5)	-5.1	(-12.2, 1.6)	Serious TEAEs	36 (22.5)	23 (14.1)	59 (18.3)	-8.4	(-16.9, 0.1)	Serious TEAEs related to treatment	2 (1.3)	2 (1.2)	4 (1.2)	-0.0	NR	Serious TEAEs leading to treatment discontinuation	8 (5.0)	1 (0.6)	9 (2.8)	-4.4	(-9.0, -1.0)	Serious TEAEs leading to study discontinuation	5 (3.1)	1 (0.6)	6 (1.9)	-2.5	(-6.6, 0.6)	Serious TEAEs leading to death	6 (3.8)	0 (0.0)	6 (1.9)	-3.8	(-7.9, -1.4)
	Sotatercept vs. Placebo Comparison																																																																																																
	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)	Point Estimate (%)	95% CI [1]																																																																																												
Number of subjects with any																																																																																																	
Treatment-Emergent adverse events (TEAEs)	140 (87.5)	138 (84.7)	278 (86.1)	-2.8	(-10.5, 4.8)																																																																																												
TEAEs related to treatment	41 (25.6)	67 (41.1)	108 (33.4)	15.5	(5.2, 25.5)																																																																																												
TEAE of interest	54 (33.8)	69 (42.3)	123 (38.1)	8.6	(-2.0, 19.0)																																																																																												
TEAE special interest	5 (3.1)	17 (10.4)	22 (6.8)	7.3	(2.0, 13.3)																																																																																												
TEAEs leading to treatment discontinuation	10 (6.3)	3 (1.8)	13 (4.0)	-4.4	(-9.5, -0.1)																																																																																												
TEAEs leading to study discontinuation	5 (3.1)	3 (1.8)	8 (2.5)	-1.3	(-5.5, 2.5)																																																																																												
TEAEs leading to death	6 (3.8)	0 (0.0)	6 (1.9)	-3.8	(-7.9, -1.4)																																																																																												
Severe TEAEs	21 (13.1)	13 (8.0)	34 (10.5)	-5.1	(-12.2, 1.6)																																																																																												
Serious TEAEs	36 (22.5)	23 (14.1)	59 (18.3)	-8.4	(-16.9, 0.1)																																																																																												
Serious TEAEs related to treatment	2 (1.3)	2 (1.2)	4 (1.2)	-0.0	NR																																																																																												
Serious TEAEs leading to treatment discontinuation	8 (5.0)	1 (0.6)	9 (2.8)	-4.4	(-9.0, -1.0)																																																																																												
Serious TEAEs leading to study discontinuation	5 (3.1)	1 (0.6)	6 (1.9)	-2.5	(-6.6, 0.6)																																																																																												
Serious TEAEs leading to death	6 (3.8)	0 (0.0)	6 (1.9)	-3.8	(-7.9, -1.4)																																																																																												
22. Conclusion	Efficacy: In adults with PAH (WHO Group 1, FC II or III), treatment with sotatercept plus background PAH therapy versus treatment with placebo plus background PAH therapy: - Improves 6MWD at Week 24; - Increases the proportion who achieve MCI at Week 24; - Improves PVR, NT-proBNP levels, and WHO FC at Week 24; - Reduces the risk of death or a first clinical worsening event; - Increases the proportion who maintain or achieve a low-risk score (French Risk score calculator) relative to baseline at Week 24; - Improves scores in the Physical Impacts Domain and the Cardiopulmonary Symptoms Domain of the PAH SYMPACT® questionnaires at Week 24.																																																																																																

	Safety: In adults with PAH (WHO Group I, FC II or III), treatment with sotalercept plus background PAH therapy versus treatment with placebo plus background PAH therapy: - Is generally well-tolerated with a manageable safety profile.
Applicant (owner of registration certificate)	<u>Audrey A. Egan</u> (Signature) <u>Audrey A. Egan</u> (Full name)

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

ЗВІТ про клінічне випробування № 3

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Вінревейр
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія
3. Виробник	- Патеон Італія С.п.А., Італія; - Еурофінс Ланкастер Лабораторіз, ЛЛС, США; - МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Карлоу), Ірландія; - Нувісан ГмбХ, Німеччина; - Мерк Шарп і Доум Б.В., Нідерланди; - Веттер Фарма-Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина (Лангенарген); - Веттер Фарма-Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина (Равенсбург, Шутценштрассе 87); - Веттер Фарма-Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина (Равенсбург, Моосвайсен 2); - Веттер Фарма-Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина (Равенсбург, Хельмут-Веттер-Штрассе 10)
4. Проведені дослідження: обґрунтувати	☒ Так ☐ Ні Якщо ні,
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє). Нова діюча речовина.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження фази 3 для порівняння ефективності та безпеки сотатерцепту та плацебо при додаванні до фонові терапії легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ) для лікування ЛАГ. Кодовий номер клінічного випробування: P003V01
6. Фаза клінічного випробування	3
7. Період проведення клінічного випробування	з 25 січня 2021 року по 26 серпня 2022 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Аргентина, Австралія, Бельгія, Бразилія, Канада, Чеська Республіка, Франція, Німеччина, Ізраїль, Італія, Мексика, Нідерланди, Нова Зеландія, Польща, Сербія, Південна

	Корея, Іспанія, Швеція, Швейцарія, Сполучене Королівство та Сполучені Штати Америки		
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 284 Фактична: загалом було рандомізовано 323 учасники (163 у групі сотатерцепту, 160 у групі плацебо). Один додатковий учасник був рандомізований помилково; цей учасник не отримував дослідницького втручання та був виключений з усіх аналізів. Для проведення аналізів 323 учасники були включені до повної множини для аналізу (FAS) і множини для оцінки безпеки.		
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинні цілі	Первинні кінцеві точки	
	Для оцінки ефективності лікування сотатерцептом (плюс фонові терапія ЛАГ) порівняно з плацебо (плюс фонові терапія ЛАГ) через 24 тижні у дорослих з ЛАГ	Зміна 6MWD від початкового рівня на 24-му тижні	
	Для оцінки безпеки лікування сотатерцептом (плюс фонові терапія ЛАГ) порівняно з плацебо (плюс фонові терапія ЛАГ) через 24 тижні у дорослих з ЛАГ	Побічні реакції, лабораторні аналізи, показники життєво важливих функцій, імуногенність (антитіла до препарату) та ЕКГ	
	Другорядні цілі	Вторинні кінцеві точки	
	Для оцінки ефективності лікування сотатерцептом (плюс фонові терапія ЛАГ) порівняно з плацебо (плюс фонові терапія ЛАГ) через 24 тижні у дорослих з ЛАГ	1. Кінцева точка багатокомпонентного покращення, виміряна пропорцією учасників, які досягли всіх із наведених нижче показників на 24-му тижні порівняно з початковим рівнем: - покращення 6MWD (збільшення ≥ 30 м); - покращення рівня NT-proBNP (зниження NT-proBNP ≥ 30 %); Або підтримка/досягнення рівня NT-proBNP < 300 нг/л; - покращення ФК за ВООЗ або збереження ФК II за ВООЗ. 2. Зміна ЛСО порівняно з початковим рівнем на 24-му тижні;	

		3. Зміна NT-proBNP порівняно з початковим рівнем на 24-му тижні; 4. Частка учасників, у яких покращився ФК за ВООЗ порівняно з початковим рівнем на 24-му тижні; 5. Час до смерті або першої появи будь-якого з наступних явищ клінічного погіршення (ЧДКП): - у зв'язку з погіршенням стану необхідність пересадки легенів і/або серця; - необхідність розпочати невідкладну терапію із затвердженою фоновією терапією ЛАГ або необхідність збільшення дози інфузійного простагліну на 10 % або більше; - необхідність передсердної септостомії; - госпіталізація при погіршенні ЛАГ (≥ 24 години); - погіршення ЛАГ, визначене обома наведеними нижче явищами, що відбуваються в будь-який час, навіть якщо вони почалися в різний час, порівняно з їхніми початковими значеннями: - погіршення ФК за ВООЗ; - зниження 6MWD на ≥ 15 %, підтверджене 2 тестами з інтервалом принаймні 4 години, але не більше ніж 1 тиждень. 6. Частка учасників, які зберігають або досягають низького рівня ризику на 24-му	
--	--	--	--

		тижні порівняно з початковим рівнем за допомогою спрощеної Шкали ризику French Risk score. 7. Зміна порівняно з початковим рівнем оцінки домену фізичних впливів легеневої артеріальної гіпертензії – симптоми та вплив (РАН-SYMPACT®) на 24-му тижні; 8. Зміна порівняно з початковим рівнем оцінки домену серцево-легеневих симптомів РАН-SYMPACT® на 24-му тижні; 9. Зміна порівняно з початковим рівнем оцінки домену когнітивних/емоційних впливів РАН-SYMPACT® на 24-му тижні.	
	Скорочення: 6MWD = 6-хвилинна дистанція ходьби; ЕКГ = електрокардіограма; ФК = функціональний клас; ФСТГ = фолікулостимулюючий гормон; NT-proBNP=N-термінальний натрійуретичний пептид про-В-типу; ЛАГ = легенева артеріальна гіпертензія; РАН-SYMPACT = опитувальник «легенева артеріальна гіпертензія – симптоми та вплив»; ЛСО = легеневий судинний опір; ЧДКП = час до клінічного погіршення; ВООЗ = Всесвітня організація охорони здоров'я		
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, з паралельними групами		
12. Основні критерії включення	Учасники чоловічої та жіночої статі віком ≥ 18 років із задокументованою діагностичною катетеризацією правих відділів серця (КПВС) і підтвердженим діагнозом ЛАГ групи 1 за ВООЗ у підтипі ідіопатичної ЛАГ, спадкової ЛАГ, медикаментозної/токсин-індукованої ЛАГ, ЛАГ, пов'язаної із захворюванням сполучної тканини або ЛАГ, пов'язаної з простими вродженими системно-легеневими шунтами, щонайменше через 1 рік після відновлення, і які відповідали наступним критеріям, були допущені до участі в дослідженні: - симптоматична ЛАГ, класифікована як функціонального класу II або III за ВООЗ; - Початкова КПВС з легеневим судинним опором (ЛСО) ≥ 5 одиниць Вуда (ОВ) і тиском в кінцевих легеневих		

	капілярах або кінцевим діастолічним тиском лівого шлуночка ≤ 15 мм рт.ст. під час скринінгу; - на стабільних дозах фонові терапії ЛАГ і діуретиків протягом принаймні 90 днів до скринінгу; - 6-хвилинна дистанція ходьби (6MWD) ≥ 150 і ≤ 500 м, повторена двічі під час скринінгу.						
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Назва лікування	ЛЗ	Сила дози	Частота дозування	Шлях введення	Схема/Період лікування	Використання
	Сотатерцепт	Сотатерцепт	0,3 мг/кг початкова доза з цільовою дозою 0,7 мг/кг	Раз на 21 день	Підшкірна ін'єкція	Період лікування: ПСПК - 24 тижні ДСПС - до 72 тижнів	Досліджуваний препарат
	ПСПК = подвійне сліпе плацебо-контрольоване; ДСПС = довгострокове подвійне сліпе						
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Назва лікування	ЛЗ	Сила дози	Частота дозування	Шлях введення	Схема/Період лікування	Використання
	Плацебо	Відповідне плацебо	0 мг/кг	Раз на 21 день	Підшкірна ін'єкція	Період лікування: ПСПК - 24 тижні ДСПС - до 72 тижнів	Плацебо
	ПСПК = подвійне сліпе плацебо-контрольоване; ДСПС = довгострокове подвійне сліпе						
15. Супутня терапія	Під час скринінгу та протягом дослідження учасники можуть приймати стабільні дози медикаментів від хронічних захворювань. Якщо під час дослідження виникає негайна клінічна потреба призначити новий препарат або нове дозування існуючого препарату для лікування нового або погіршення існуючого захворювання, супутня терапія може бути призначена на розсуд дослідника. Дослідник може проконсультуватися з медичним наглядцем щодо того, що є стабільною дозою чи хронічним захворюванням. Інформація щодо супутніх медикаментів буде зібрана в електронній формі клінічного дослідження, після підписання ФПЗ, і включатиме всі препарати, прийняті під час періоду скринінгу до кінцевої точки дослідження.						
16. Критерії оцінки ефективності	Тест на 6-хвилинну дистанцію ходьби (6MWT); аналізи чутливості; аналіз підгруп; багатокомпонентне покращення; легеневий судинний опір (ЛСО); збір зразків натрійуретичного пептиду проВ-типу (NT-proBNP); покращення ФК за ВООЗ; час до смерті або перший випадок погіршення; оцінка за спрощеною шкалою ризику French Risk score; легенева артеріальна гіпертензія – симптоми та вплив (РАH-SYMPACT®); параметри ехокардіограми; оцінка диспноє; легеневий судинний опір < 3 ОВ; середній легеневий артеріальний тиск < 25 мм рт.ст.; середній легеневий артеріальний тиск на 24-му тижні; легеневий судинний опір з поправкою на гематокрит;						

	результати опитувальника якості життя «Євроквол груп» за п'ятьма аспектами EQ-5D-5L; результати на візуальній аналоговій шкалі EQ-5D-5L; серцевий індекс.
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні реакції; серйозні побічні реакції та інші клінічно значущі побічні реакції; клінічне лабораторне обстеження (індивідуальні лабораторні аналізи учасника, оцінка лабораторних показників); показники життєво важливих функцій, фізичний огляд та інші спостереження, пов'язані з безпекою (електрокардіограма, антитіла до ліків)
18. Статистичні методи	Популяцією первинного аналізу для кінцевих точок ефективності була FAS, визначена як усі рандомізовані учасники, незалежно від того, чи проводилося досліджуване втручання. Для контролю частоти помилок типу I у первинних і вторинних кінцевих точках ефективності використовувався метод вхідного контролю шляхом тестування, починаючи з первинної кінцевої точки ефективності, а потім продовжуючи в порядку вторинних кінцевих точок ефективності, як зазначено в таблиці цілей і кінцевих точок вище. У всіх тестуваннях використовувався двосторонній альфа=0,05. Аналіз безпеки ґрунтувався на множині для оцінки безпеки, визначеному як усі учасники, які отримали принаймні 1 дозу досліджуваного втручання. Побічні реакції (ПР) були закодовані відповідно до Медичного словника для регуляторної діяльності (MedDRA) версії 25,0 або вище.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Загальний середній вік (діапазон): 48,0 років (від 18 до 82 років); Стать: 256 (79,3 %) жінок, 67 (20,7 %) чоловіків; Етнічна приналежність: 256 (79,3 %) не іспаномовні чи латиноамериканці, 58 (18,0 %) іспаномовні чи латиноамериканці, 9 (2,8 %) не вказано; Раса: 288 (89,2 %) представників європеоїдної раси, 9 (2,8 %) інших рас, 8 (2,5 %) без вказання, 7 (2,2 %) представників монголоїдної раси, 7 (2,2 %) представників негроїдної раси або афроамериканців, 2 (0,6 %) представники кількох рас, 1 (0,3 %) американський індіанець або корінний житель Аляски, 1 (0,3 %) корінний житель Гавайських островів або житель інших тихоокеанських островів; ФК за ВООЗ: у 166 (51,4 %) клас III, у 157 (48,6 %) клас II; Фонові терапії ЛАГ: у 198 (61,3 %) потрібна терапія, у 112 (34,7 %) подвійна терапія, у 13 (4,0 %) монотерапія; Загальний середній час діагностики ЛАГ (діапазон): 7,26 року (від 0,08 до 40,21 року).

20. Результати ефективності	Нижче наведено ключові результати аналізу ефективності, що стосуються первинної точки часу. Первинною точкою часу був 24-й тиждень для кожної кінцевої точки, наведеної нижче, за винятком часу до смерті або першого випадку клінічного погіршення, для якого були включені всі дані до моменту обмеження реєстрації даних (26 серпня 2022 р.). <u>Первинна кінцева точка ефективності:</u> Сотатерцепт призвів до значного покращення 6MWD порівняно з плацебо. Середня різниця лікування між групами сотатерцепту та плацебо становила 40,8 метра ($p < 0,001$). <u>Вторинна кінцева точка ефективності:</u> - Частка учасників, які досягли багатокомпонентного покращення (БКП, визначеного як збільшення ≥ 30 м у 6MWD, зниження NT-proBNP ≥ 30 % або підтримка/досягнення рівня NT-proBNP < 300 нг/л, а також покращення ФК за ВООЗ або підтримання ФК II за ВООЗ), була значно вищою в групі сотатерцепту (38,9 %), ніж у групі плацебо (10,1 %) ($p < 0,001$); - Сотатерцепт призвів до значного покращення ЛСО порівняно з плацебо. Середня різниця лікування між групами сотатерцепту та плацебо становила $-234,6$ дин*с/см⁵ ($p < 0,001$); - Сотатерцепт призвів до значного покращення NT-proBNP порівняно з плацебо. Середня різниця лікування між групами сотатерцепту та плацебо становила $-441,6$ пг/мл ($p < 0,001$); - Частка учасників із покращенням ФК за ВООЗ порівняно з початковим рівнем була значно більшою в групі сотатерцепту (48 учасників [29,4 %]), ніж у групі плацебо (22 учасники [13,8 %]) ($p < 0,001$); - Менше учасників у групі сотатерцепту (9 [5,5 %]), ніж у групі плацебо (42 [26,3 %]), померли або мали принаймні 1 клінічне погіршення. Ризик смерті або першого клінічного погіршення був на 84 % нижчим у групі сотатерцепту порівняно з групою плацебо (відношення ризиків: 0,163; 95 % ДІ, 0,076, 0,347, $p < 0,001$); - Частка учасників, які зберегли або досягли оцінки низького ризику (шкала ризику French Risk score) відносно початкового рівня, була значно вищою в групі сотатерцепту (64 учасники [39,5 %]), ніж у групі плацебо (29 учасників [18,2 %]) ($p < 0,001$); - Сотатерцепт призвів до значного покращення показників учасників у домені фізичних впливів опитувальника РАН-SYMPACT® порівняно з плацебо. Середня різниця лікування між групами сотатерцепту та плацебо становила $-0,26$ ($p = 0,010$); - Сотатерцепт призвів до значного покращення балів учасників у домені серцево-легеневих симптомів опитувальника РАН-SYMPACT® порівняно з плацебо. Медіана різниці лікування між групами сотатерцепту та плацебо становила $-0,13$ ($p = 0,028$);
-----------------------------	---

	- Різниця між групами сотатерцепту та плацебо в балах учасників у домені когнітивних/емоційних впливів опитувальника RAN-SYMPACT® не була статистично значущою.																																																																																				
21. Результати безпеки	Таблиця безпеки нижче показує результати ПСПК періоду лікування (24 тиждень). Загальне резюме побічних реакцій, що виникли під час лікування Результати множини для оцінки безпеки на 24 тижні (ПСПК) Порівняння сотатерцепту та плацебо <table><tr><th>Кількість учасників з будь-якою</th><th>Плацебо (N=160) n (%)</th><th>Сотатерцепт (N=163) n (%)</th><th>Всього (N=323) n (%)</th><th>Оцінка точки (%)</th><th>95% ДІ [1]</th></tr><tr><td>Побічною реакцією, що виникла під час лікування (ПРЛ)</td><td>140 (87,5)</td><td>138 (84,7)</td><td>278 (86,1)</td><td>-2,8</td><td>(-10,5, 4,8)</td></tr><tr><td>ПРЛ, пов'язана з лікуванням</td><td>41 (25,6)</td><td>67(41,1)</td><td>108 (33,4)</td><td>15,5</td><td>(5,2, 25,5)</td></tr><tr><td>ПРЛ, що становить інтерес</td><td>54(33,8)</td><td>69(42,3)</td><td>123 (38,1)</td><td>8,6</td><td>(-2,0, 19,0)</td></tr><tr><td>ПРЛ, що становить особливий інтерес</td><td>5 (3,1)</td><td>17 (10,4)</td><td>22 (6,8)</td><td>7,3</td><td>(2,0, 13,3)</td></tr><tr><td>ПРЛ, що призводить до припинення лікування</td><td>10 (6,3)</td><td>3(1,8)</td><td>13 (4,0)</td><td>-4,4</td><td>(-9,5, -0,1)</td></tr><tr><td>ПРЛ, що призводить до припинення участі у дослідженні</td><td>5 (3,1)</td><td>3(1,8)</td><td>8 (2,5)</td><td>-1,3</td><td>(-5,5, 2,5)</td></tr><tr><td>ПРЛ, що призводить до смерті</td><td>6 (3,8)</td><td>0 (0,0)</td><td>6 (1,9)</td><td>-3,8</td><td>(-7,9, -1,4)</td></tr><tr><td>Тяжка ПРЛ</td><td>21 (13,1)</td><td>13 (8,0)</td><td>34 (10,5)</td><td>-5,1</td><td>(-12,2, 1,6)</td></tr><tr><td>Серйозна ПРЛ</td><td>36 (22,5)</td><td>23 (14,1)</td><td>59 (18,3)</td><td>-8,4</td><td>(-16,9, 0,1)</td></tr><tr><td>Серйозна ПРЛ, пов'язана з лікуванням</td><td>2 (1,3)</td><td>2 (1,2)</td><td>4 (1,2)</td><td>-0,0</td><td>НП</td></tr><tr><td>Серйозна ПРЛ, що призводить до припинення лікування</td><td>8 (5,0)</td><td>1 (0,6)</td><td>9 (2,8)</td><td>-4,4</td><td>(-9,0, -1,0)</td></tr><tr><td>Серйозна ПРЛ, що призводить до припинення участі у дослідженні</td><td>5 (3,1)</td><td>1 (0,6)</td><td>6 (1,9)</td><td>-2,5</td><td>(-6,6, 0,6)</td></tr><tr><td>Серйозна ПРЛ, що призводить до смерті</td><td>6 (3,8)</td><td>0 (0,0)</td><td>6 (1,9)</td><td>-3,8</td><td>(-7,9, -1,4)</td></tr></table> ПСПК = подвійний сліпий плацебо-контрольований період. N = кількість суб'єктів у групі лікування або в цілому, n = кількість суб'єктів у категорії. Відсотки розраховуються як (n/N)*100. НП = не повідомляється (частота <4 в обох групах лікування). Для порівняння сотатерцепту та плацебо 95% ДІ не було надано, якщо частота <4 в обох групах лікування. Побічна реакція, що виникає під час лікування – це явище, яке має дату початку під час або після першої дози лікування та до 8 тижнів після останньої дози лікування в ПСПК. Побічні реакції, що становлять особливий інтерес (ПРОІ), включають телеангіектазію. Побічні реакції, що становлять інтерес (ПРОІ), включають наступне: підвищення гемоглобіну, імунотенність, тромбоцитопенія, нейтропенія (включаючи фебрильну нейтропенію), ембріо-фетальну токсичність, печінкову токсичність, серцеві явища, тромботичні явища, ниркову токсичність, явища кровотечі, підвищення артеріального тиску та пригнічення ФСГ. [1] Довірчі інтервали для відмінностей між групами лікування були отримані за допомогою методу Мієтінена та Нурмінена. Дослідник оцінював побічні реакції як «імовірно пов'язані» або не «імовірно пов'язані». «Імовірно пов'язана» ПР вважається пов'язаною з лікуванням	Кількість учасників з будь-якою	Плацебо (N=160) n (%)	Сотатерцепт (N=163) n (%)	Всього (N=323) n (%)	Оцінка точки (%)	95% ДІ [1]	Побічною реакцією, що виникла під час лікування (ПРЛ)	140 (87,5)	138 (84,7)	278 (86,1)	-2,8	(-10,5, 4,8)	ПРЛ, пов'язана з лікуванням	41 (25,6)	67(41,1)	108 (33,4)	15,5	(5,2, 25,5)	ПРЛ, що становить інтерес	54(33,8)	69(42,3)	123 (38,1)	8,6	(-2,0, 19,0)	ПРЛ, що становить особливий інтерес	5 (3,1)	17 (10,4)	22 (6,8)	7,3	(2,0, 13,3)	ПРЛ, що призводить до припинення лікування	10 (6,3)	3(1,8)	13 (4,0)	-4,4	(-9,5, -0,1)	ПРЛ, що призводить до припинення участі у дослідженні	5 (3,1)	3(1,8)	8 (2,5)	-1,3	(-5,5, 2,5)	ПРЛ, що призводить до смерті	6 (3,8)	0 (0,0)	6 (1,9)	-3,8	(-7,9, -1,4)	Тяжка ПРЛ	21 (13,1)	13 (8,0)	34 (10,5)	-5,1	(-12,2, 1,6)	Серйозна ПРЛ	36 (22,5)	23 (14,1)	59 (18,3)	-8,4	(-16,9, 0,1)	Серйозна ПРЛ, пов'язана з лікуванням	2 (1,3)	2 (1,2)	4 (1,2)	-0,0	НП	Серйозна ПРЛ, що призводить до припинення лікування	8 (5,0)	1 (0,6)	9 (2,8)	-4,4	(-9,0, -1,0)	Серйозна ПРЛ, що призводить до припинення участі у дослідженні	5 (3,1)	1 (0,6)	6 (1,9)	-2,5	(-6,6, 0,6)	Серйозна ПРЛ, що призводить до смерті	6 (3,8)	0 (0,0)	6 (1,9)	-3,8	(-7,9, -1,4)
Кількість учасників з будь-якою	Плацебо (N=160) n (%)	Сотатерцепт (N=163) n (%)	Всього (N=323) n (%)	Оцінка точки (%)	95% ДІ [1]																																																																																
Побічною реакцією, що виникла під час лікування (ПРЛ)	140 (87,5)	138 (84,7)	278 (86,1)	-2,8	(-10,5, 4,8)																																																																																
ПРЛ, пов'язана з лікуванням	41 (25,6)	67(41,1)	108 (33,4)	15,5	(5,2, 25,5)																																																																																
ПРЛ, що становить інтерес	54(33,8)	69(42,3)	123 (38,1)	8,6	(-2,0, 19,0)																																																																																
ПРЛ, що становить особливий інтерес	5 (3,1)	17 (10,4)	22 (6,8)	7,3	(2,0, 13,3)																																																																																
ПРЛ, що призводить до припинення лікування	10 (6,3)	3(1,8)	13 (4,0)	-4,4	(-9,5, -0,1)																																																																																
ПРЛ, що призводить до припинення участі у дослідженні	5 (3,1)	3(1,8)	8 (2,5)	-1,3	(-5,5, 2,5)																																																																																
ПРЛ, що призводить до смерті	6 (3,8)	0 (0,0)	6 (1,9)	-3,8	(-7,9, -1,4)																																																																																
Тяжка ПРЛ	21 (13,1)	13 (8,0)	34 (10,5)	-5,1	(-12,2, 1,6)																																																																																
Серйозна ПРЛ	36 (22,5)	23 (14,1)	59 (18,3)	-8,4	(-16,9, 0,1)																																																																																
Серйозна ПРЛ, пов'язана з лікуванням	2 (1,3)	2 (1,2)	4 (1,2)	-0,0	НП																																																																																
Серйозна ПРЛ, що призводить до припинення лікування	8 (5,0)	1 (0,6)	9 (2,8)	-4,4	(-9,0, -1,0)																																																																																
Серйозна ПРЛ, що призводить до припинення участі у дослідженні	5 (3,1)	1 (0,6)	6 (1,9)	-2,5	(-6,6, 0,6)																																																																																
Серйозна ПРЛ, що призводить до смерті	6 (3,8)	0 (0,0)	6 (1,9)	-3,8	(-7,9, -1,4)																																																																																
22. Висновок (заключення)	Ефективність: У дорослих із ЛАГ (група 1 за ВООЗ, ФК II або III), лікування сотатерцептом плюс фонова терапія ЛАГ порівняно з лікуванням плацебо плюс фонова терапія ЛАГ: - покращує 6MWD на 24-му тижні; - збільшує частку тих, хто досягає БКП на 24-му тижні; - покращує ЛСО, NT-proBNP і ФК за ВООЗ на 24-му тижні;																																																																																				

	- зменшує ризик смерті або першого клінічного погіршення; - збільшує частку тих, хто зберігає або досягає оцінки низького ризику (шкала ризику French Risk score) відносно початкового рівня на 24-му тижні; - покращує показники в домені фізичних впливів і домені серцево-легеневих симптомів опитувальника РАН-SYMPACT® на 24-му тижні. Безпека: У дорослих із ЛАГ (група 1 за ВООЗ, ФК II або III), лікування сотатерцептом плюс фонові терапія ЛАГ порівняно з лікуванням плацебо плюс фонові терапія ЛАГ: - загалом переноситься добре з керованим профілем безпеки.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	_____ (підпис) <u>Одрі А. Еган (Audrey A. Egan)</u> (П. І. Б.)