

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)

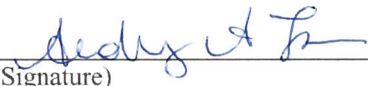
Clinical Trials Report № 13

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, Open-Label, Dose Finding Study To Determine The Safety and Tolerability of Sotatercept (ACE-011) in Adults With Beta-Thalassemia. Clinical trial code: ACE-011-B-THAL-001
6. Clinical trial phase	2a
7. Clinical trial period	from 10-Oct-2012 to 24-May-2022
8. Countries of clinical trial sites	France, United Kingdom, Italy and Greece
9. Number of subjects	scheduled: 85 subjects; actual: 46 subjects
10. Objective and secondary goals of clinical trial	Primary Objectives: - To determine a safe, tolerable, and effective dose of sotatercept in adult subjects with red blood cell (RBC) transfusion-dependent (TD) β -thalassemia major (all subtypes) and intermedia, and non-transfusiondependent (NTD) β -thalassemia intermedia. Secondary Objectives: - To assess the reduction in transfusion burden in TD β -thalassemia major and intermedia subjects;

	- To assess the hemoglobin (Hgb) level increase from baseline in NTD β-thalassemia intermedia subjects; - To evaluate the safety profile of sotatercept in adult subjects with RBC TD β-thalassemia major and intermedia, and NTD β-thalassemia intermedia; - To assess the pharmacokinetics (PK) of sotatercept in adult subjects with RBC TD β-thalassemia major and intermedia, and NTD β-thalassemia intermedia; - To assess the immunogenicity of sotatercept in adult subjects with RBC TD β-thalassemia major and intermedia, and NTD β-thalassemia intermedia.
11. Design of clinical trial	Phase 2A, open-label, dose-finding study to determine a safe and tolerable dose of sotatercept in adults with RBC transfusion-dependent β -thalassemia major (including all subtypes) and intermedia, as well as in adults with NTD β -thalassemia intermedia.
12. Main inclusion criteria	For transfusion-dependent (TD) subjects: iron chelation therapy (ICT) and permanent transfusion dependency defined as: - Requiring at least 2 packed RBC units/30 days for a minimum of 168 days before enrolment; - Non-transfusion free period of more than 45 days during the 168 days before enrolment; - Mean prior transfusion Hgb $\leq 10,5$ g/dl for 168 days before enrollment, and last Hgb pretransfusion $\leq 10,5$ g/dl before enrolment. For non-transfusion-dependent (NTD) subjects: non-transfusion dependency defined as: - Transfusion-free with the exception of ≤ 1 episode of transfusion in the period of a minimum of 168 days immediately preceding enrolment.
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Sotatercept administered subcutaneously every 3 weeks at various doses (0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,5 mg/kg, 0,75 mg/kg, 1 mg/kg) for a median (range) duration of 19,9 months (0,6, 111,1).
14. Comparator medicinal product, dosage, method of administration, strength	Not applicable
15. Concomitant therapy	The subject had ongoing medical history including bone pain, anemia, hyperbilirubinemia, kell blood group positive, iron overload, hypogonadism, leukocytosis, thrombocytosis, asthma, tobacco user, abdominal pain, constipation, asthenia, diarrhea, headache, transfusion reaction, bronchial obstruction, neck pain, insomnia, osteopenia (femoral neck and lumbar), amenorrhea, kyphosis, osteoporosis, hyperesthesia, and sciatica. Past medical history included splenectomy (1972), chronic hepatitis C, device-related infection x4 (Port-A-Cath), cholecystectomy, hypersensitivity, asthmatic crisis, tonsillitis, urticaria, adrenal insufficiency, tooth abscesses, radicular cyst, upper respiratory

	tract infection, bronchitis, conjunctivitis, herpes zoster, urinary tract infections, and tooth infection. Concomitant medications ongoing at baseline (Study Day 1) included clonazepam (for bone pain), acetylsalicylic acid (ASA; for bone pain), salbutamol, estradiol valerate/medroxyprogesterone acetate (Divina), estradiol, folic acid, vitamin B1/B6 (vitamines-B-Labaz), zinc gluconate, and colecalciferol. The subject was also receiving iron chelation therapy at study entry with deferiprone.
16. Efficacy evaluation criteria	Efficacy: Potential recommended dose (PRD) and recommended dose (RD) were the primary endpoints. Assessments of efficacy for the secondary endpoints: RBC transfusion burden reduction, Hgb level increase from baseline, serum sotatercept concentration, and anti-sotatercept antibody concentration. Other: Pharmacokinetics
17. Safety evaluation criteria	Safety: Treatment-emergent adverse events (TEAEs), including TEAEs related to study treatment, treatment-emergent serious adverse events (SAEs), TEAEs leading to discontinuation or dose modification, and TEAEs of special interest. Additional endpoints include deaths, clinical laboratory evaluations, and vital signs.
18. Statistical methods	Due to the early termination of the study and no enrollment of the Expansion Cohort, the primary analyses to determine the RD and the secondary analysis of quality of life change from baseline were not conducted.
19. Demographic characteristics of the study population (sex, age, race, etc.)	In the Safety Population, baseline demographics between the dose levels appeared similar, however there were more subjects < 65 years of age when compared to those $\geq$ 65 years of age, and more subjects > 32 years of age when compared to those $\leq$ 32 years of age. Additionally, fewer TD subjects were enrolled compared with NTD subjects. - In the TD Safety Population, most subjects were male and had beta-thalassemia major mutation versus betathalassemia intermedia mutation; - In the NTD Safety Population, most subjects were female and all had beta-thalassemia intermedia mutation.

	0.1 mg/kg (N = 8)	0.3 mg/kg (N = 9)	0.5 mg/kg (N = 8)	0.75 mg/kg (N = 12)	1 mg/kg (N = 9)	Overall (N = 46)
Mean Age (years)	40.8	41.6	40.6	43.7	38.6	41.2
Transfusion Dependency Status, n (%)						
TD	2 (25.0)	3 (33.3)	2 (25.0)	5 (41.7)	4 (44.4)	16 (34.8)
NTD	6 (75.0)	6 (66.7)	6 (75.0)	7 (58.3)	5 (55.6)	30 (65.2)
B-thal Gene Mutation, n (%)						
Beta-Thalassemia Major Mutation	2 (25.0)	1 (11.1)	2 (25.0)	3 (25.0)	4 (44.4)	12 (26.1)
Beta-Thalassemia Intermediate Mutation	6 (75.0)	8 (88.9)	6 (75.0)	9 (75.0)	5 (55.6)	34 (73.9)
Sex, n (%)						
Male	4 (50.0)	5 (55.6)	5 (62.5)	4 (33.3)	6 (66.7)	24 (52.2)
Female	4 (50.0)	4 (44.4)	3 (37.5)	8 (66.7)	3 (33.3)	22 (47.8)
Race, n (%)						
Asian	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	1 (11.1)	4 (8.7)
White	7 (87.5)	9 (100.0)	6 (75.0)	10 (83.3)	8 (88.9)	40 (87.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
20. Efficacy results	Across all treatments in subjects who have RBC transfusion burden reduction from baseline during treatment in the TD Safety Population, 9 subjects (56,3 %) had ≥ 25 % reduction, 6 subjects (37,5 %) had ≥ 33 % reduction, and 3 subjects (18,8 %) had ≥ 50 % reduction. Across all treatments in the overall population, the majority of subjects (66,7 %) had a 12-week episode of $\geq 1,0$ g/dL mean change from baseline in Hgb, and the majority of subjects (56,7 %) had a 12-week episode of $\geq 1,5$ g/dL mean change from baseline in Hgb. - Across all treatments in NTD subjects, the majority of subjects (56,7 %) had a 9-week episode of $\geq 1,0$ g/dL mean change from baseline in Hgb; - Across all treatments in NTD subjects, the majority of subjects (50,0 %) had a 12-week episode of $\geq 1,0$ g/dL mean change from baseline in Hgb. In the Safety Population, 46 subjects were evaluated for antidrug antibodies (ADAs). Across all treatment cohorts, the majority of subjects (93,5 %) were negative for ADAs. Only 3 subjects (6,5 %) had occasional or repeated ADA positive finding: 1 subject (0,3 mg/kg) was ADA positive during 10 consecutive measurements (from Dose 13 to Dose 22 inclusive) and spontaneously reversible for all the next 7 consecutive measurements, 2 subjects showed positive ADA at 0,75 mg/kg with the following pattern: 1 subject was positive at Dose 2 only, and 1 subject was positive from Dose 2 to Dose 4.					
21. Safety results	Overall, occurrence of TEAEs was relatively equal across all treatment groups in the Safety Population, with all subjects having had at least one TEAE, 91,3 % having had at least one grade 2-4 TEAE, and 54,3 % having had at least one sotatercept-related grade 2-4 TEAE. In the overall Safety Population, the majority of subjects had TEAEs related to the System Organ Class (SOC) Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders (91,3 %), General Disorders and					

	Administration Site Conditions (78,3 %), Infections and Infestations (73,9 %), Nervous System Disorders (65,2 %), Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders (60,9 %), and Gastrointestinal Disorders (58,7 %). The majority of these subjects had TEAEs related to Preferred Terms arthralgia (60,9 %), headache (54,3 %), and back pain (52,2 %). 32,6 % of subjects had at least one serious TEAE and serious TEAEs related to sotatercept were seen in 5 subjects (10,9 %). There were 13 subjects (28,3 %) with at least one TEAE leading to sotatercept withdrawal and 18 subjects (39,1 %) leading to dose interruption. The most common TEAE leading to sotatercept withdrawal by SOC was Vascular Disorders (8,7 %). The most common (≥ 5 %) serious TEAEs by SOC were Infections and Infestations (8,7 %), Injury, Poisoning and Procedural Complications (8,7 %), Blood and Lymphatic System Disorders (6,5 %), and Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders (6,5 %). Across all treatments in the Safety Population, the majority of subjects (95,7%) had at least one selected TEAE, with the majority of subjects (91,3 %) having had bone pain. No deaths were reported during this study.
22. Conclusion	Study ACE-011-B-THAL-001 met its primary endpoint of defining a PRD for sotatercept when given in adult β-thalassemia subjects: - PRD was defined at dose 1 mg/kg every 21 days for both NTDT and TDT population; - All subjects experienced AEs, that in 39,1 % of cases were grade 3 or higher; 28,3 % of subjects required permanent treatment discontinuation due to AE. SAEs occurred in 34,7 % subjects and often could be explained in the context of baseline condition and comorbidities. No deaths occurred on study; - Sotatercept treatment was overall well tolerated by the majority of subjects, allowing a median treatment duration of almost 20 months across cohorts; - Sotatercept treatment produced clinical response in approximately half of TDT and NTDT subjects as shown by transfusion interval and Hgb increase, respectively.
Applicant (owner of registration certificate)	 (Signature) Audrey A. Egan (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 № 13

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Вінревейр
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія
3. Виробник	- Патеон Італія С.п.А., Італія; - Еурофінс Ланкастер Лабораторіз, ЛЛС, США; - МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Карлоу), Ірландія; - Нувісан ГмбХ, Німеччина; - Мерк Шарп і Доум Б.В., Нідерланди; - Веттер Фарма-Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина (Лангенарген); - Веттер Фарма-Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина (Равенсбург, Шутценштрассе 87); - Веттер Фарма-Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина (Равенсбург, Моосвайсен 2); - Веттер Фарма-Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина (Равенсбург, Хельмут-Веттер-Штрассе 10)
4. Проведені дослідження:	■ так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє). Нова діюча речовина.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите дослідження фази 2А з визначенням дози для визначення безпеки та переносимості сотатерцепту (АСЕ-011) у дорослих, хворих на бета-таласемію. Кодовий номер клінічного випробування: АСЕ-011-В-THAL-001
6. Фаза клінічного випробування	2а
7. Період проведення клінічного випробування	з 10 жовтня 2012 року по 24 травня 2022 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція, Велика Британія, Італія та Греція
9. Кількість досліджуваних	запланована: 85 суб'єктів; фактична: 46 суб'єктів
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинні цілі: - Визначити безпечну, переносиму та ефективну дозу сотатерцепту у дорослих суб'єктів з еритроцитарною

	трансфузійно-залежною (ТЗ) β-таласемією тяжкого (всі підтипи) та непрямого типу, а також нетрансфузійно-залежною (НТЗ) β-таласемією непрямого типу. Вторинні цілі: - Оцінити зниження трансфузійного навантаження у суб'єктів з ТЗ β-таласемією тяжкого та непрямого типу; - Оцінити підвищення рівня гемоглобіну (Hgb) від вихідного рівня у суб'єктів з НТЗ β-таласемією непрямого типу; - Оцінити профіль безпеки сотатерцепту у дорослих суб'єктів з еритроцитарною ТЗ β-таласемією тяжкого та непрямого типу та НТЗ β-таласемією непрямого типу; - Оцінити фармакокінетику (ФК) сотатерцепту у дорослих суб'єктів з еритроцитарною ТЗ β-таласемією тяжкого та непрямого типу та НТЗ β-таласемією непрямого типу; - Оцінити імуногенність сотатерцепту у дорослих суб'єктів з еритроцитарною ТЗ β-таласемією тяжкого та непрямого типу та НТЗ β-таласемією непрямого типу.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите дослідження фази 2А, з визначенням дози для визначення безпечної та переносимої дози сотатерцепту у дорослих з еритроцитарною трансфузійно-залежною β-таласемією тяжкого (включаючи всі підтипи) та непрямого типу, а також у дорослих з НТЗ β-таласемією непрямого типу.
12. Основні критерії включення	Для трансфузійно-залежних (ТЗ) суб'єктів: хелатотерапія залізом (ХТЗ) та постійна трансфузійна залежність, визначена як: - Необхідно мати щонайменше 2 упаковані одиниці еритроциторної маси/30 днів протягом щонайменше 168 днів перед зарахуванням у дослідження; - Період відсутності переливання крові більше 45 днів протягом 168 днів перед зарахуванням у дослідження; - Середній рівень гемоглобіну до переливання крові становив $\leq 10,5$ г/дл за 168 днів до зарахування, а останній рівень гемоглобіну до переливання крові становив $\leq 10,5$ г/дл перед зарахуванням у дослідження. Для нетрансфузійно-залежних суб'єктів: нетрансфузійна залежність визначається як: - Без трансфузій, за винятком ≤ 1 епізоду трансфузії протягом щонайменше 168 днів, що безпосередньо передують зарахуванню.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Сотатерцепт вводили підшкірно кожні 3 тижні в різних дозах (0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,75 мг/кг, 1 мг/кг) протягом медіани (діапазон) тривалості 19,9 місяця (0,6, 111,1).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується.
15. Спутня терапія	В тривалому анамнезі у суб'єктів були болі в кістках, анемія, гіпербілірубінемія, kell-позитивний статус крові, перевантаження залізом, гіпогонадізм, лейкоцитоз, тромбоцитоз, астма, тютюнопаління, болі в животі, запор, астенія, діарея, головний біль, трансфузійна реакція, бронхіальна обструкція, біль у

	шиї, безсоння, остеопенія (шийки стегнової кістки та поперекового відділу), аменорея, кіфоз, остеопороз, гіперестезія та ішіас. В анамнезі: спленектомія (1972), хронічний гепатит С, інфекція, пов'язана з пристроєм x4 (Port-A-Cath), холецистектомія, гіперчутливість, астматичний криз, тонзиліт, кропив'янка, надниркова недостатність, абсцеси зубів, кіста корінця, інфекція верхніх дихальних шляхів, бронхіт, кон'юнктивіт, оперізувальний герпес, інфекції сечовивідних шляхів та інфекція зубів. Супутні препарати, що приймалися на початковому етапі (день дослідження 1), включали клоназепам (від болю в кістках), ацетилсаліцилову кислоту (АСК; від болю в кістках), сальбутамол, естрадіол валерат/медроксипрогестерону ацетат (Дівіна), естрадіол, фолієву кислоту, вітамін В1/В6 (вітаміни В-Лабаз), глюконат цинку та колекальциферол. На момент вступу в дослідження суб'єкти також отримували хелатотерапію залізом разом з деферіпроном.
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність: Потенційна рекомендована доза (ПРД) та рекомендована доза (РД) були первинними кінцевими точками. Оцінка ефективності за вторинними кінцевими точками: зменшення трансфузійного навантаження на еритроцитарну масу, збільшення рівня Hgb порівняно з вихідним рівнем, концентрація сотатерцепту в сироватці крові та концентрація антитіл до сотатерцепту. Інші: Фармакокінетика
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека: Побічні реакції, пов'язані з лікуванням (ПРЛ), включаючи ПРЛ, пов'язані з досліджуваным лікарським засобом, серйозні побічні реакції, пов'язані з лікуванням (СПРЛ), ПРЛ, що призводять до припинення лікування або модифікації дози, а також ПРЛ, що становлять особливий інтерес. Додаткові кінцеві точки включають летальні випадки, клінічні лабораторні оцінки та показники життєдіяльності.
18. Статистичні методи	У зв'язку з достроковим завершенням дослідження та відсутністю набору в когорті розширення, первинний аналіз для визначення РД та вторинний аналіз зміни якості життя порівняно з вихідним рівнем не проводився.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	У популяції безпеки вихідні демографічні показники між рівнями доз виявилися подібними, проте було більше учасників віком < 65 років порівняно з учасниками віком ≥ 65 років, а також більше учасників віком > 32 років порівняно з учасниками віком ≤ 32 років. Крім того, було залучено менше суб'єктів з ТЗ порівняно з суб'єктами з НТЗ. - У Популяції безпеки ТЗ більшість суб'єктів були чоловіками і мали мутацію бета-таласемії тяжкого типу, порівняно з мутацією бета-таласемії непрямого типу;

	- У Популяції безпеки НТЗ більшість учасників були жінками, і всі вони мали мутацію бета-таласемії непрямого типу. <table><tr><th></th><th>0,1 мг/кг (N = 8)</th><th>0,3 мг/кг (N = 9)</th><th>0,5 мг/кг (N = 8)</th><th>0,75 мг/кг (N = 12)</th><th>1 мг/кг (N = 9)</th><th>Загалом (N = 46)</th></tr><tr><td>Середній вік (років)</td><td>40,8</td><td>41,6</td><td>40,6</td><td>43,7</td><td>38,6</td><td>41,2</td></tr><tr><td>Статус трансфузійної залежності, n (%)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>TD</td><td>2 (25,0)</td><td>3 (33,3)</td><td>2 (25,0)</td><td>5 (41,7)</td><td>4 (44,4)</td><td>16 (34,8)</td></tr><tr><td>NTD</td><td>6 (75,0)</td><td>6 (66,7)</td><td>6 (75,0)</td><td>7 (58,3)</td><td>5 (55,6)</td><td>30 (65,2)</td></tr><tr><td>Мутація гена B-thal, n(%)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Основна мутація бета-таласемії</td><td>2 (25,0)</td><td>1 (11,1)</td><td>2 (25,0)</td><td>3 (25,0)</td><td>4 (44,4)</td><td>12 (26,1)</td></tr><tr><td>Бета-таласемія Інтермедіальна мутація</td><td>6 (75,0)</td><td>8 (88,9)</td><td>6 (75,0)</td><td>9 (75,0)</td><td>5 (55,6)</td><td>34 (73,9)</td></tr><tr><td>Стать, n (%)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Чоловіки</td><td>4 (50,0)</td><td>5 (55,6)</td><td>5 (62,5)</td><td>4 (33,3)</td><td>6 (66,7)</td><td>24 (52,2)</td></tr><tr><td>Жінки</td><td>4 (50,0)</td><td>4 (44,4)</td><td>3 (37,5)</td><td>8 (66,7)</td><td>3 (33,3)</td><td>22 (47,8)</td></tr><tr><td>Раса, n (%)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Азійці</td><td>1 (12,5)</td><td>0 (0,0)</td><td>0 (0,0)</td><td>2 (16,7)</td><td>1 (11,1)</td><td>4 (8,7)</td></tr><tr><td>Білі</td><td>7 (87,5)</td><td>9 (100,0)</td><td>6 (75,0)</td><td>10 (83,3)</td><td>8 (88,9)</td><td>40 (87,0)</td></tr><tr><td>Інші</td><td>0 (0,0)</td><td>0 (0,0)</td><td>2 (25,0)</td><td>0 (0,0)</td><td>0 (0,0)</td><td>2 (4,3)</td></tr></table>		0,1 мг/кг (N = 8)	0,3 мг/кг (N = 9)	0,5 мг/кг (N = 8)	0,75 мг/кг (N = 12)	1 мг/кг (N = 9)	Загалом (N = 46)	Середній вік (років)	40,8	41,6	40,6	43,7	38,6	41,2	Статус трансфузійної залежності, n (%)							TD	2 (25,0)	3 (33,3)	2 (25,0)	5 (41,7)	4 (44,4)	16 (34,8)	NTD	6 (75,0)	6 (66,7)	6 (75,0)	7 (58,3)	5 (55,6)	30 (65,2)	Мутація гена B-thal, n(%)							Основна мутація бета-таласемії	2 (25,0)	1 (11,1)	2 (25,0)	3 (25,0)	4 (44,4)	12 (26,1)	Бета-таласемія Інтермедіальна мутація	6 (75,0)	8 (88,9)	6 (75,0)	9 (75,0)	5 (55,6)	34 (73,9)	Стать, n (%)							Чоловіки	4 (50,0)	5 (55,6)	5 (62,5)	4 (33,3)	6 (66,7)	24 (52,2)	Жінки	4 (50,0)	4 (44,4)	3 (37,5)	8 (66,7)	3 (33,3)	22 (47,8)	Раса, n (%)							Азійці	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (16,7)	1 (11,1)	4 (8,7)	Білі	7 (87,5)	9 (100,0)	6 (75,0)	10 (83,3)	8 (88,9)	40 (87,0)	Інші	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,3)
	0,1 мг/кг (N = 8)	0,3 мг/кг (N = 9)	0,5 мг/кг (N = 8)	0,75 мг/кг (N = 12)	1 мг/кг (N = 9)	Загалом (N = 46)																																																																																																				
Середній вік (років)	40,8	41,6	40,6	43,7	38,6	41,2																																																																																																				
Статус трансфузійної залежності, n (%)																																																																																																										
TD	2 (25,0)	3 (33,3)	2 (25,0)	5 (41,7)	4 (44,4)	16 (34,8)																																																																																																				
NTD	6 (75,0)	6 (66,7)	6 (75,0)	7 (58,3)	5 (55,6)	30 (65,2)																																																																																																				
Мутація гена B-thal, n(%)																																																																																																										
Основна мутація бета-таласемії	2 (25,0)	1 (11,1)	2 (25,0)	3 (25,0)	4 (44,4)	12 (26,1)																																																																																																				
Бета-таласемія Інтермедіальна мутація	6 (75,0)	8 (88,9)	6 (75,0)	9 (75,0)	5 (55,6)	34 (73,9)																																																																																																				
Стать, n (%)																																																																																																										
Чоловіки	4 (50,0)	5 (55,6)	5 (62,5)	4 (33,3)	6 (66,7)	24 (52,2)																																																																																																				
Жінки	4 (50,0)	4 (44,4)	3 (37,5)	8 (66,7)	3 (33,3)	22 (47,8)																																																																																																				
Раса, n (%)																																																																																																										
Азійці	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (16,7)	1 (11,1)	4 (8,7)																																																																																																				
Білі	7 (87,5)	9 (100,0)	6 (75,0)	10 (83,3)	8 (88,9)	40 (87,0)																																																																																																				
Інші	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,3)																																																																																																				
20. Результати ефективності	Після всіх курсів лікування у суб'єктів, які мали зниження трансфузійного навантаження від вихідного рівня під час лікування в Популяції безпеки ТЗ, 9 суб'єктів (56,3 %) мали зниження на ≥ 25 %, 6 суб'єктів (37,5 %) – на ≥ 33 % і 3 суб'єкти (18,8 %) – на ≥ 50 %. У загальній популяції всіх груп лікування більшість суб'єктів (66,7 %) мали 12-тижневий епізод середньої зміни рівня Hgb $\geq 1,0$ г/дл від вихідного рівня, а більшість суб'єктів (56,7 %) мали 12-тижневий епізод середньої зміни рівня Hgb $\geq 1,5$ г/дл від вихідного рівня. - Більшість суб'єктів НТЗ (56,7 %) у всіх групах лікування мали 9-тижневий епізод середньої зміни рівня Hgb $\geq 1,0$ г/дл порівняно з початковим рівнем; - Більшість суб'єктів НТЗ (50,0 %) у всіх групах лікування мали 12-тижневий епізод середньої зміни рівня Hgb $\geq 1,0$ г/дл порівняно з початковим рівнем; У Популяції безпеки у 46 осіб було проведено тестування на наявність антитіл до антибіотиків (ADA). В усіх групах лікування більшість суб'єктів (93,5 %) мали негативні результати на ADA. Лише у 3 суб'єктів (6,5 %) були випадкові або повторні позитивні результати на ADA: 1 суб'єкт (0,3 мг/кг) мав позитивний результат на ADA протягом 10 послідовних вимірювань (від дози 13 до дози 22 включно) і спонтанно оборотний протягом усіх наступних 7 послідовних вимірювань, 2 суб'єкти мали позитивний результат на ADA при дозі 0,75 мг/кг за такою схемою: 1 суб'єкт мав позитивний результат лише на дозі 2, і 1 суб'єкт мав позитивний результат від дози 2 до дози 4.																																																																																																									
21. Результати безпеки	Загалом, частота виникнення ПРЛ була відносно однаковою в усіх групах лікування в Популяції безпеки: у всіх суб'єктів спостерігалася щонайменше одна ПРЛ, у 91,3 % – щонайменше одна ПРЛ 2-4 ступеня та у 54,3 % – щонайменше одна ПРЛ 2-4 ступеня, пов'язана із застосуванням сотатерцепту. У загальній популяції																																																																																																									

	безпеки більшість суб'єктів мали ПРЛ, пов'язані з класом системних органів (КСО) «Порушення з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини» (91,3 %), «Загальні порушення та стан на ділянці застосування» (78,3 %), «Інфекції та інвазії» (73,9 %), «Розлади з боку нервової системи» (65,2 %), «Розлади з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння» (60,9 %) і «Розлади з боку шлунково-кишкового тракту» (58,7 %). Більшість з цих суб'єктів мали ПРЛ, пов'язані з переважними термінами: артралгія (60,9 %), головний біль (54,3 %) та біль у спині (52,2 %). 32,6 % учасників мали щонайменше одне серйозне ПРЛ, а серйозні ПРЛ, пов'язані із застосуванням сотатерцепту, спостерігалися у 5 учасників (10,9 %). У 13 осіб (28,3 %) принаймні одна ПРЛ призвела до відміни сотатерцепту, а у 18 осіб (39,1 %) – до переривання прийому препарату. Найпоширенішою ПРЛ, що призводила до відміни сотатерцепту за КСО, були судинні розлади (8,7 %). Найпоширенішими (≥ 5 %) серйозними ПРЛ за КСО були інфекції та інвазії (8,7 %), травми, отруєння та процедурні ускладнення (8,7 %), розлади з боку крові та лімфатичної системи (6,5 %), розлади з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини (6,5 %). У більшості суб'єктів (95,7%) всіх груп лікування у Популяції безпеки спостерігався щонайменше одна обрана ПРЛ, причому у більшості суб'єктів (91,3%) спостерігався біль у кістках. Під час цього дослідження не було зафіксовано жодного смертельного випадку.
22. Висновок (заклучення)	У дослідженні ACE-011-B-THAL-001 було досягнуто первинної кінцевої точки – визначення потенційної разової дози (ПРД) для сотатерцепту у дорослих суб'єктів з β-таласемією: - ПРД було визначено в дозі 1 мг/кг кожні 21 день для популяції НТЗ та ТЗ; - У всіх суб'єктів спостерігалися ПР, які у 39,1 % випадків були 3-го ступеня або вище; 28,3 % суб'єктів потребували остаточного припинення лікування через ПР. У 34,7 % суб'єктів спостерігалися СПР, які часто можна було пояснити у контексті вихідного стану та супутніх захворювань. Летальних випадків у дослідженні не було; - Лікування сотатерцептом загалом добре переносилося більшістю суб'єктів, завдяки чому середня тривалість лікування становила майже 20 місяців у всіх когортах; - Лікування сотатерцептом призвело до клінічної відповіді приблизно у половини суб'єктів з ТЗ та НТЗ, про що свідчить інтервал між трансфузіями та підвищення рівня Hgb відповідно.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	_____ (підпис) Одрі А. Еган (Audrey A. Egan) (П. І. Б.)