

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 № 10

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	An Open-Label Randomized, Phase 2a, Dose-Ranging Study of Sotatercept (ACE-011) for Chemotherapy-Induced Anemia In Subjects with Advanced or Metastatic Solid Tumors Treated with Platinum-Based Chemotherapeutic Regimens. Clinical trial code: ACE-011-NSCL-001
6. Clinical trial phase	2a
7. Clinical trial period	from 25-Mar-2011 to 21-Sep-2012
8. Countries of clinical trial sites	United States
9. Number of subjects	scheduled: 30 subjects; actual: 25 subjects (14 subjects received sotatercept (ACE-011) 15 mg and 11 subjects received sotatercept (ACE-011) 30 mg)
10. Objective and secondary goals of clinical trial	<u>Exploratory Objectives:</u> - To explore doses of sotatercept (ACE-011) that resulted in a hematopoietic response for the treatment of chemotherapy-induced anemia (CIA) in subjects with advanced or metastatic solid tumors treated with platinum-based chemotherapeutic regimens, excluding those solid tumors treated with curative intent;

	- To evaluate the safety and tolerability of sotatercept (ACE-011); - To determine the pharmacokinetics (PK) of sotatercept (ACE-011) in subjects receiving platinum-based chemotherapy; - To evaluate the hematopoietic response and its duration associated with sotatercept (ACE-011) treatment; - To evaluate the effect of sotatercept (ACE-011) treatment on the quality of life (QoL); - To estimate the effect of sotatercept (ACE-011) treatment on bone metabolism; - To evaluate the expression of Activin A and other proteins/biomarkers (including myostatin and follistatin) related to sotatercept (ACE-011) mechanism of action in blood; - To assess renal function biomarkers.
11. Design of clinical trial	This was an open-label, randomized, Phase 2a, dose-ranging study of sotatercept (ACE-011) therapy for CIA in subjects with advanced or metastatic solid tumors treated with platinum-based chemotherapeutic regimens, conducted in the United States (US).
12. Main inclusion criteria	Men and women > 18 years of age, with histologically confirmed advanced or metastatic solid tumor, excluding those solid tumors treated with curative intent; measurable or nonmeasurable disease evaluable by Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) (Version 1.1); Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 - 2; life expectancy of ≥ 3 months and signed informed consent. Laboratory values: Hgb $\geq 6,5$ to $< 11,0$ g/dL, due to CIA; absolute neutrophil count $\geq 500/\text{mm}^3$; platelet count $\geq 75,000/\text{mm}^3$ (> 72 hours since prior platelet transfusion); adequate renal function (creatinine clearance ≥ 40 mL/min or ≥ 50 mL/min if cisplatin was concomitantly administered and urine protein / creatinine ratio $\leq 1,0$; or $\leq 2,0$ if bevacizumab [Avastin®] was concomitantly administered); hepatic function: bilirubin $< 1,5$ x upper limit of normal (ULN); Aspartate transaminase (AST) and alanine transaminase (ALT) $< 3,0$ x ULN and $\leq 5,0$ ULN for subjects with liver metastases; corrected calcium within normal limits or $\leq$ Grade 1. Subjects had to have already received at least one cycle and up to 4 cycles (every 3-week schedule) of platinum-based chemotherapy and be randomized prior to receiving Cycle 5, or already have received at least one cycle and up to 3 months (depending upon regimen) of platinum-based chemotherapy or currently be receiving maintenance therapy following treatment with platinum-based chemotherapy. Pretreatment: ≥ 28 days elapsed since previous erythropoietic stimulating agent (ESA) treatment and ≥ 14 days elapsed (prior to Day 1) since the last red blood cell (RBC) transfusion and receipt of ≤ 2 units of blood in the past 30 days (prior to Day 1). Females of childbearing potential had to use highly effective methods of birth control and to have a negative pregnancy test.

13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Sotatercept (ACE-011) in 10 mM citrate buffer, pH 5,8, 8 % sucrose, and 0,02 % polysorbate 80, supplied as a lyophilized powder in labeled, rubber stoppered, 3-mL glass vials. Prior to administration, the lyophilized drug product was reconstituted with 1 mL sterile water for injection in the closed product vial using sterile needles and syringes following institutional standards for reconstitution of sterile products. The reconstituted drug product consisted of a 50 mg/mL solution of sotatercept (ACE-011). <i>Dose and mode of administration:</i> Subjects were randomized to one of the following sotatercept (ACE-011) dose levels: - Sotatercept (ACE-011) 15 mg subcutaneously (SC); - Sotatercept (ACE-011) 30 mg SC; Each dose level was to be administered every 42 days for up to four doses. The first dose of sotatercept (ACE-011) could be administered at any time after the first cycle and prior to the fifth cycle (every 3-week regimen) OR prior to starting the fourth month (depending upon regimen) of platinum-based chemotherapy OR during maintenance therapy following treatment with platinum-based chemotherapy. Subsequent doses of sotatercept (ACE-011) could be administered at any time point during a chemotherapy cycle or maintenance therapy. Dose modification rules (dose escalation, dose reduction and/or dose delay) were established according to Hgb levels and blood pressure for sotatercept (ACE-011) for the subject's second dose of study treatment and beyond. The Treatment Period was approximately 6 months and included up to four doses of sotatercept (ACE-011) given on Day 1, every 42 days, followed by a Post-Treatment Follow-Up / End of Treatment / End of Study Visit. The Post-Treatment Follow-Up Visit occurred approximately 42 days (6 weeks) after the subjects' last dose of sotatercept (ACE-011). The Post-Treatment Follow-Up Visit also served as the End of Treatment / End of Study Visit.
14. Comparator medicinal product, dosage, method of administration, strength	No reference therapy was used in this study.
15. Concomitant therapy	<i>Anti-cancer Chemotherapy</i> All subjects were treated with anti-cancer chemotherapy at study entry according to the study protocol. The most common chemotherapy regimens were carboplatin-based regimens administered in 17 (68 %) subjects, including carboplatin plus pemetrexed for 7 (28 %) subjects (combined with bevacizumab for 2 subjects), carboplatin plus gemcitabine for 6 (24 %) subjects (combined with bevacizumab for one subject), carboplatin plus paclitaxel for 2 (8 %) subjects (combined with bevacizumab for one subject) and carboplatin plus etoposide for 2 (8 %) subjects. Seven (28 %) subjects received cisplatin-based regimens, including cisplatin plus etoposide for 4 (16 %) subjects,

	cisplatin plus gemcitabine for 2 (8 %) subjects and cisplatin plus docetaxel (plus bevacizumab) for 1 (4%) subject. One (4 %) subject received oxaliplatin combined with gemcitabine. Overall, 5 (20 %) subjects received the monoclonal antibody bevacizumab. <i>Erythropoiesis-stimulating Agents, Transfusions and Iron Supplements</i> Overall, 8 (32 %) subjects received iron supplements during the study, including 4 subjects in the 15 mg ACE-011 group and 4 subjects in the 30 mg ACE-011 group. No subject received erythropoiesis-stimulating agent (ESA) therapy. Eleven (44 %) subjects received at least one red blood cell (RBC) transfusion during the study, including 4 subjects in the 15 mg ACE-011 group and 7 subjects in the 30 mg ACE-011 group.
16. Efficacy evaluation criteria	<u>Efficacy parameters:</u> Hematopoietic response was defined as an increase in Hgb of $\geq 1,0$ g/dL above the study baseline value for 4 consecutive weeks, in the absence of RBC transfusions and/or ESAs. Tumor response was assessed every 9 weeks according to RECIST (Version 1.1). <u>PK parameters:</u> Serial blood samples were to be collected to evaluate the full PK profile of sotatercept from approximately 20 subjects at selected centers (approximately 10 subjects for each dose group). Sparse blood samples were to be collected to assist in the evaluation of immunogenicity as well as PK from subjects who did not participate in full PK assessments. Non-compartmental PK parameters for sotatercept (ACE-011), such as C_{max} (observed maximum concentration in plasma), t_{max} (observed time to first C_{max}), AUC (area under the plasma concentration time curve) and t_{1/2,z} (terminal phase half-life) were to be estimated. <u>Quality of life (QoL) parameters:</u> QoL was assessed using Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Fatigue Scale (Version 4.0) for all subjects and the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) questionnaire for subjects with non-small cell lung cancer (NSCLC). <u>Other exploratory assessments:</u> Other exploratory assessments included serum and urine bone biomarkers, bone imaging using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) scan, expression of Activin A and other proteins/biomarkers related to sotatercept (ACE-011) mechanism of action (including myostatin and follistatin) in blood, and renal function biomarkers. - The serum and urine bone biomarkers included serum bone specific alkaline phosphatase (BSAP), osteocalcin (OC), procollagen type 1 N-terminal propeptide (P1NP), C-terminal type 1 collagen telopeptide (CTX) and tartrate-resistant acid phosphatase isoform-5b (TRACP-5b), and the urine bone biomarker N-telopeptide (uNTX);

	- Renal function biomarkers included urine albumin / creatinine ratio, urine protein / creatinine ratio and other biomarkers of glomerular and/or tubular injury such as urine kidney injury molecule-1 (KIM-1), urine trefoil factor 3 (TTF3), urine cystatin C and + or – urine β 2-microglobulin.
17. Safety evaluation criteria	Safety assessments included recording of adverse events (AEs), laboratory parameters, 12-lead electrocardiograms (ECGs), physical examinations and vital signs (heart rate, systolic and diastolic blood pressure, temperature). Adverse events were recorded and graded according to the NCI-CTCAE (Version 4.0, May 2009).
18. Statistical methods	The ACE-011-NSCL-001 study was initially designed in two parts, ie, a Part 1 consisting of a randomized, dose-ranging Phase 2a study of sotatercept (ACE-011) therapy followed, after the determination of the optimal dose, by a Part 2 consisting of a double-blind, randomized, placebo-controlled Phase 2b/3 study in up to 750 subjects with metastatic NSCLC. The study was discontinued early on 21 Sep 2012 (last subject off study) due to slow enrollment into the study. The main results now focus on safety data of the Part 1 of the amended study (Phase 2a) in the 25 treated subjects enrolled until the date of early study termination. Due to the limited number of subjects caused by the early study closure, analyses are exploratory.
19. Demographic characteristics of the study population (sex, age, race, etc.)	For Treated Subjects (N=25), the median age was 67,0 years (range from 22 to 81 years), 56 % female with 15 (60 %) subjects (7 subjects in the 15 mg ACE-011 group and 8 subjects in the 30 mg ACE-011 group) being 65 years of age or older. Fourteen (56 %) subjects (8 subjects in the 15 mg ACE-011 group and 6 subjects in the 30 mg ACE-011 group) were female and 11 (44 %) subjects (6 subjects in the 15 mg ACE-011 group and 5 subjects in the 30 mg ACE-011 group) were male. Twenty-three (92 %) subjects were White (13 subjects in the 15 mg ACE-011 group and 10 subjects in the 30 mg ACE-011 group), 1 (4 %) subject (15 mg ACE-011) was Black, and 1 (4 %) subject (30 mg ACE-011) was Asian.
20. Efficacy results	<u>Efficacy Results:</u> In subjects who did not receive RBC transfusion in the first 4 weeks (N = 18), the change from baseline was of at least 1 g/dL for 10 (40 %) subjects at Week 2 and 4 (16 %) subjects at Week 4. <u>Pharmacokinetic Results</u> The PK of sotatercept when administered SC was evaluated in the presence of platinum-based chemotherapeutic agents in 23 subjects with CIA and solid tumors. In these subjects, the sotatercept exposure (AUC_{28d}) during the first dosing interval increased approximately in a dose-proportional manner from 15 mg to 30 mg, consistent with the linear PK of sotatercept. Mean t_{1/2,z} values ranged approximately from 19 to 31 days, comparable to those reported for healthy postmenopausal women (23 days)

	and subjects with CIA and metastatic breast cancer (19 to 26 days). The presence of anti-sotatercept antibodies did not appear to alter the PK profile of sotatercept in the limited number of subjects tested positive to anti-sotatercept binding antibodies.
21. Safety results	In summary, in the Treated Subjects (N = 25): - Six subjects (24 %) received the four planned doses of sotatercept (ACE-011) and dose delay was observed in five cases; - Twenty-four (96 %) subjects experienced at least one TEAE during the study. The most commonly reported TEAEs were anemia (44 % of subjects), fatigue (44 %), thrombocytopenia (36 %), hyperglycemia (32 %), edema peripheral (32 %), dyspnea (32 %), neutropenia (28 %), nausea (28 %), hypokalemia (24 %), diarrhea (20 %), asthenia (20 %), vomiting (20 %), and hypomagnesemia (20 %). The type and frequency of TEAEs observed in individual subjects and treatment groups were likely to have been influenced by the concomitant chemotherapy regimens received; - Twenty (80 %) subjects experienced at least one Grade ≥ 3 TEAE during the study. The most common Grade ≥ 3 TEAEs were thrombocytopenia (36 %), anemia (24 %), neutropenia (24 %), hypokalemia (12 %), fatigue (12 %), and NSCLC (12 %). Grade ≥ 3 hematological TEAEs occurred more frequently at the highest dose level of 30 mg: blood disorders (mainly thrombocytopenia) occurred in 81,8 % of subjects compared to 28,6 % of subjects treated at the dose level of 15 mg; - Five (20 %) subjects experienced at least one treatment-related TEAE during the study. These treatment-related TEAEs were Grade 1 pruritus generalized, Grade 2 ALT increased, and Grade 3 hypertension for 15 mg ACE-011 subjects; Grade 3 hypomagnesemia and Grade 4 cerebrovascular accident for 30 mg ACE-011 subjects; - Twelve (48 %) subjects experienced at least one serious TEAE during the study. The most commonly reported serious TEAEs were thrombocytopenia (16 %), NSCLC (12 %), anemia (8 %), and febrile neutropenia (8 %). Serious TEAEs were observed more frequently in the 30 mg ACE-011 compared to 15 mg ACE-011 treatment group (72,7 % of subjects versus 28,6 %), mainly due to blood disorders. One serious TEAE was considered to be related to the study treatment (Grade 4 cerebrovascular accident); - Three (12 %) subjects reported a TEAE that led to permanent discontinuation of study treatment. These TEAEs were Grade 3 acute renal failure in the 15 mg ACE-011 group and Grade 3 muscular weakness and Grade 1 malignant mediastinal neoplasm in the 30 mg ACE-011 group. None were considered as related to study treatment;

	- Four deaths occurred during on-treatment period and the cause of death was reported as disease progression; - Few subjects experienced Grade ≥ 3 laboratory values for liver, pancreatic or renal function parameters. Grade 3 or 4 electrolyte abnormalities remained infrequent during the study. During on-treatment period, 7 (28 %) subjects had Grade 3 or 4 Hgb decreased, 12 (48 %) subjects had Grade 3 or 4 lymphocyte decreased, 8 (32 %) subjects had Grade 3 or 4 neutropenia and 10 (40 %) subjects had Grade 3 or 4 thrombocytopenia; - Six subjects were tested positive to anti-sotatercept binding antibodies, with two of them having the pre-existing positive signal before the start of sotatercept treatment. No hypersensitivity reaction or allergy occurred in these ADA-positive subjects and the safety profile is similar to that observed in the overall Treated Subjects.
22. Conclusion	<i>Subject Disposition:</i> Overall, 57 subjects were screened for this study by 22 study centers in the US. Of these 57 subjects, 26 subjects were randomized by 16 active study centers and 31 (54,4 %) subjects failed Screening because they did not satisfy eligibility criteria. Of the 26 randomized subjects, 25 received at least one dose of study treatment (14 subjects in the 15 mg ACE-011 group and 11 subjects in the 30 mg ACE-011 group). Six (24 %) subjects received the planned 4 doses of sotatercept (ACE-011), with 4 (16 %) subjects completing the study treatment cycles. Twenty-one (84 %) subjects were prematurely discontinued before the end of the treatment portion of the study due to: disease progression (n = 8), withdrawal of consent (n = 5), death (n = 2), AE occurrence (n = 1), and other (n = 5). Seven (28 %) subjects entered the post dosing follow-up phase of the study. Four subjects completed the follow-up phase while 2 subjects died during follow-up and 1 subject left follow-up for other reasons. <i>Subjects Characteristics:</i> The Treated Subjects (N = 25) (median age: 67 years, 56 % female) had a Grade 0 (24 %) or 1 (76 %) ECOG performance status and suffered mainly from NSCLC (72 %). The baseline median hemoglobin value was 9,0 g/dL (range, 6,5 to 10,5 g/dL). All subjects received concurrent anticancer chemotherapy at study entry with a majority of subjects (68 %) treated with carboplatin-based regimens. Baseline median hemoglobin value was 9,0 g/dL (range, 6,5 to 10,5 g/dL) in the Treated Subjects. No subject received ESAs during the study and 44% of subjects received at least one red blood cell (RBC) transfusion. Sotatercept (ACE-011) administered at 15 mg and 30 mg subcutaneously every 42 days for treatment of CIA was well

	tolerated in 25 subjects with advanced or metastatic solid tumors treated with platinumbased chemotherapeutic regimens. Safety and PK profiles were comparable to those observed in previous clinical studies.
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 № 10

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 з повним досьє (автономне досьє). Нова діюча речовина.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите рандомізоване дослідження фази 2а з визначенням діапазону доз сотатерцепту (АСЕ-011) для лікування анемії, спричиненої хіміотерапією, у суб'єктів з поширеними або метастатичними солідними пухлинами, які отримують хіміотерапевтичні схеми на основі платини. Кодований номер клінічного випробування: АСЕ-011-NSCL-001
6. Фаза клінічного випробування	2а
7. Період проведення клінічного випробування	з 25 березня 2011 року по 21 вересня 2012 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	запланована: 30 суб'єктів;

	фактична: 25 осіб (14 осіб отримували сотатерцепт (АСЕ-011) 15 мг та 11 осіб отримували сотатерцепт (АСЕ-011) 30 мг)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Дослідницькі цілі:</u> - Дослідити дози сотатерцепту (АСЕ-011), які призводили до кровотворної відповіді для лікування анемії, спричиненої хіміотерапією (СІА), у суб'єктів з поширеними або метастатичними солідними пухлинами, які отримували хіміотерапевтичні схеми на основі платини, за винятком тих солідних пухлин, які отримували лікування з лікувальною метою; - Оцінити безпеку та переносимість сотатерцепту (АСЕ-011); - Визначити фармакокінетику (ФК) сотатерцепту (АСЕ-011) у суб'єктів, які отримують хіміотерапію на основі платини; - Оцінити гемопоетичну відповідь та її тривалість, пов'язану з лікуванням сотатерцептом (АСЕ-011); - Оцінити вплив лікування сотатерцептом (АСЕ-011) на якість життя (ЯЖ); - Оцінити вплив лікування сотатерцептом (АСЕ-011) на метаболізм кісткової тканини; - Оцінити експресію в крові Активіну А та інших білків/біомаркерів (включаючи міостатин і фолістатин), пов'язаних з механізмом дії сотатерцепту (АСЕ-011); - Оцінити біомаркери функції нирок.
11. Дизайн клінічного випробування	Це було відкрите, рандомізоване, фаза 2а, дослідження терапії сотатерцептом (АСЕ-011) у суб'єктів з поширеними або метастатичними солідними пухлинами, які отримували хіміотерапевтичні схеми на основі платини, що проводилося в США.
12. Основні критерії включення	Чоловіки та жінки віком від 18 років, з гістологічно підтвердженою поширеною або метастатичною солідною пухлиною, за винятком солідних пухлин, що лікуються з лікувальною метою; вимірне або невимірне захворювання, що оцінюється за Критеріями оцінки відповіді на лікування солідних пухлин (RECIST) (версія 1.1); статус за шкалою Східної кооперативної групи онкологів (ECOG) від 0 до 2; очікувана тривалість життя ≥ 3 місяців та підписали інформовану згоду. Лабораторні показники: Hgb $\geq 6,5$ до $< 11,0$ г/дл, зумовлений СІА; абсолютна кількість нейтрофілів $\geq 500/\text{мм}^3$; кількість тромбоцитів $\geq 75\ 000/\text{мм}^3$ (> 72 годин з моменту попередньої трансфузії тромбоцитів); адекватна функція нирок (кліренс креатиніну ≥ 40 мл/хв або ≥ 50 мл/хв, якщо одночасно цисплатин і співвідношення білок/креатинін сечі $\leq 1,0$; або $\leq 2,0$, якщо одночасно застосовували бевацизумаб [Авастин®]); функція печінки: білірубін $< 1,5$ x верхня межа норми (ВМН); аспартатамінотрансфераза (АСТ) та аланінамінотрансфераза (АЛТ) $< 3,0$ x ВМН та $\leq 5,0$ ВМН для суб'єктів з метастазами в печінці; скоригований кальцій в межах норми або ≤ 1 ступеня. Суб'єкти повинні були вже отримати щонайменше один цикл і до 4 циклів (кожні 3 тижні) хіміотерапії препаратами платини та бути рандомізовані до отримання 5-го циклу, або вже отримали щонайменше один цикл і до 3 місяців (залежно від схеми) хіміотерапії препаратами платини, або в даний час отримують підтримуючу терапію після лікування препаратами платини. Попереднє лікування: ≥ 28 днів після попереднього лікування

	еритропоетичними стимуляторами (ЕСТ) та ≥ 14 днів (до 1-го дня) після останньої трансфузії еритроцитів та отримання ≤ 2 одиниць крові за останні 30 днів (до 1-го дня). Жінки з репродуктивним потенціалом повинні були використовувати високоефективні методи контрацепції та мати негативний тест на вагітність.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Сотатерцепт (АСЕ-011) у 10 мМ цитратному буфері, рН 5,8, 8 % сахарози та 0,02 % полісорбату 80, що постачається у вигляді ліофілізованого порошку у маркованих скляних флаконах з гумовими пробками по 3 мл. Перед введенням ліофілізований лікарський засіб відновлюють 1 мл стерильної води для ін'єкцій у закритому флаконі препарату за допомогою стерильних голок та шприців відповідно до інституційних стандартів відновлення стерильних препаратів. Відновлений лікарський засіб складався з розчину сотатерцепту (АСЕ-011) 50 мг/мл. <i>Доза та спосіб застосування:</i> Суб'єкти були рандомізовані на один з наступних рівнів дози сотатерцепту (АСЕ-011): - Сотатерцепт (АСЕ-011) 15 мг підшкірно (п/ш); - Сотатерцепт (АСЕ-011) 30 мг п/ш; Кожну дозу слід було вводити кожні 42 дні, не більше чотирьох доз. Першу дозу сотатерцепту (АСЕ-011) можна вводити в будь-який час після першого циклу і до початку п'ятого циклу (кожні 3 тижні) АБО до початку четвертого місяця (залежно від схеми) хіміотерапії препаратами платини АБО під час підтримуючої терапії після лікування хіміотерапією препаратами платини. Наступні дози сотатерцепту (АСЕ-011) можна вводити в будь-який момент протягом циклу хіміотерапії або підтримуючої терапії. Правила модифікації дози (збільшення дози, зменшення дози та/або затримка дози) були встановлені відповідно до рівнів Hgb та артеріального тиску для сотатерцепту (АСЕ-011) для другої дози досліджуваного лікування та після неї. Період лікування становив приблизно 6 місяців і включав до чотирьох доз сотатерцепту (АСЕ-011), які приймали в перший день кожні 42 дні, після чого відбувався контрольний візит після лікування/закінчення дослідження. Візит після лікування відбувався приблизно через 42 дні (6 тижнів) після прийому останньої дози сотатерцепту (АСЕ-011). Візит після завершення лікування також слугував візитом лікування/завершення дослідження.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	У цьому дослідженні не використовували референтну терапію.
15. Супутня терапія	<i>Протиракова хіміотерапія</i> Всі суб'єкти отримували протиракову хіміотерапію під час вступу в дослідження відповідно до протоколу дослідження. Найпоширенішими схемами хіміотерапії були схеми на основі карбоплатину, призначені 17 (68 %) суб'єктам, у тому числі карбоплатин плюс пеметрексед – 7 (28 %) суб'єктам (у комбінації з бевацизумабом – 2 суб'єктам), карбоплатин плюс гемцитабін – 6 (2 суб'єктам), карбоплатин плюс бевацизумабом для 2 суб'єктів), карбоплатин плюс гемцитабін для 6 (24 %) суб'єктів (у поєднанні з бевацизумабом для одного суб'єкта), карбоплатин

	плюс паклітаксел для 2 (8 %) суб'єктів (у поєднанні з бевацизумабом для одного суб'єкта) і карбоплатин плюс етопозид для 2 (8 %) суб'єктів. Сім (28 %) суб'єктів отримували схеми на основі цисплатину, включаючи цисплатин плюс етопозид для 4 (16 %) суб'єктів, цисплатин плюс гемцитабін для 2 (8 %) суб'єктів і цисплатин плюс доцетаксел (плюс бевацизумаб) для 1 (4 %) суб'єкта. Один (4 %) суб'єкт отримував оксаліплатин у поєднанні з гемцитабіном. Загалом 5 (20 %) суб'єктів отримували моноклональне антитіло бевацизумаб. <i>Засоби, що стимулюють еритропоез, переливання крові та препарати заліза</i> Загалом, 8 (32 %) учасників отримували препарати заліза під час дослідження, включаючи 4 учасників у групі 15 мг ACE-011 та 4 учасників у групі 30 мг ACE-011. Жоден суб'єкт не отримував терапію еритропоез-стимулюючими препаратами (ESA). Одинадцять (44 %) суб'єктів отримали принаймні одне переливання еритроцитів під час дослідження, включаючи 4 суб'єктів у групі 15 мг ACE-011 та 7 суб'єктів у групі 30 мг ACE-011.
16. Критерії оцінки ефективності	<u>Параметри ефективності:</u> Гематопоетична відповідь визначалася як підвищення рівня Hgb на $\geq 1,0$ г/дл вище вихідного значення дослідження протягом 4 тижнів поспіль, за відсутності трансфузій еритроцитарної маси та/або ESA. Пухлинну відповідь оцінювали кожні 9 тижнів за шкалою RECIST (Версія 1.1). <u>Параметри ФК:</u> Серійні зразки крові мали бути зібрані для оцінки повного профілю ФК сотатерцепту у приблизно 20 суб'єктів у відібраних центрах (приблизно по 10 суб'єктів для кожної групи доз). Поодинокі зразки крові мали бути відібрані для оцінки імуногенності, а також для оцінки ФК у суб'єктів, які не брали участь у повній оцінці ФК. Підлягали оцінці некомпартментні параметри ФК для сотатерцепту (ACE-011), такі як C_{max} (спостережувана максимальна концентрація в плазмі), t_{max} (спостережуваний час до першої C_{max}), AUC (площа під кривою «концентрація в плазмі – час») і $t_{1/2,z}$ (період напіввиведення з термінальної фази). <u>Параметри якості життя (ЯЖ):</u> Якість життя оцінювали за допомогою шкали втоми «Функціональна оцінка терапії хронічних захворювань» (FACIT) (версія 4.0) для всіх досліджуваних та опитувальника «Шкала симптомів раку легенів» (LCSS) для досліджуваних з недрібноклітинним раком легенів (НДКРЛ). <u>Інші дослідницькі оцінки:</u> Інші дослідницькі оцінки включали біомаркери кісткової тканини в сироватці та сечі, візуалізацію кісток за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DXA), експресію Активіну А та інших білків/біомаркерів, пов'язаних з механізмом дії сотатерцепту (ACE-011) (включаючи міостатин та фолістатин) у крові, а також біомаркери ниркової функції. - Кісткові біомаркери сироватки крові та сечі включали кісткову специфічну лужну фосфатазу (BSAP), остеокальцин (OC), N-кінцевий пропептид проколагену типу 1 (P1NP), C-кінцевий телепептид колагену типу 1 (CTX) та тартрат-резистентна кисла фосфатаза ізоформа-5b (TRACP-5b), а також сечовий кістковий біомаркер N-телопептид (uNTX);

	- Біомаркери функції нирок включали співвідношення альбумін/креатинін сечі, співвідношення білок/креатинін та інші біомаркери пошкодження клубочків та/або каналців, такі як молекула пошкодження нирок-1 (KIM-1), фактор трилисника 3 у сечі (TTF3), цистатин С сечі та + або - β 2-мікроглобулін сечі.
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки включала реєстрацію побічних реакцій (ПР), лабораторних параметрів, 12-відведень електрокардіограми (ЕКГ), фізикальні обстеження та життєво важливі показники (частота серцевих скорочень, систолічний та діастолічний артеріальний тиск, температура). Побічні реакції реєстрували та класифікували відповідно до NCI-CTCAE (Версія 4.0, травень 2009 р.).
18. Статистичні методи	Дослідження ACE-011-NSCL-001 спочатку планувалося у двох частинах, тобто Частина 1 складалася з рандомізованого дослідження фази 2а терапії сотатерцептом (ACE-011) з діапазоном доз, за яким, після визначення оптимальної дози, слідувала Частина 2, що складалася з подвійного сліпого, рандомізованого, плацебо-контрольованого дослідження фази 2b/3 за участю до 750 суб'єктів з метастатичним НДРЛ. Дослідження було припинено 21 вересня 2012 року (останній учасник, який вийшов з дослідження) через повільний набір у дослідження. Основні результати зараз на даних з безпеки Частини 1 зміненого дослідження (Фаза 2а) у 25 суб'єктів, які були включені в дослідження до дати дострокового завершення дослідження. Через обмежену кількість суб'єктів, спричинену достроковим завершенням дослідження, аналіз має дослідницький характер.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Середній вік суб'єктів (N=25) становив 67,0 років (діапазон від 22 до 81 року), 56 % жінок, 15 (60 %) осіб (7 осіб у групі 15 мг ACE-011 та 8 осіб у групі 30 мг ACE-011) були віком 65 років або старше. Чотирнадцять (56 %) учасників (8 учасників у групі 15 мг ACE-011 та 6 учасників у групі 30 мг ACE-011) були жінками, а 11 (44 %) (6 осіб у групі 15 мг ACE-011 та 5 осіб у групі 30 мг ACE-011) були чоловіками. Двадцять три (92 %) учасники були білими (13 учасників у групі 15 мг ACE-011 та 10 учасників у групі 30 мг ACE-011), 1 (4 %) учасник (15 мг ACE-011) був чорношкірим та 1 (4 %) учасник (30 мг ACE-011) був азіатом.
20. Результати ефективності	<u>Результати ефективності:</u> У суб'єктів, які не отримували переливання еритроцитів протягом перших 4 тижнів (N = 18), зміна від вихідного рівня щонайменше 1 г/дл у 10 (40 %) суб'єктів на 2-му тижні та у 4 (16 %) суб'єктів на 4-му тижні. <u>Фармакокінетичні результати</u> ФК сотатерцепту при п/ш застосуванні оцінювали у присутності хіміотерапевтичних препаратів на основі платини у 23 суб'єктів з СІА та солідними пухлинами. У цих суб'єктів експозиція сотатерцепту (AUC_{28d}) протягом першого інтервалу дозування зростала приблизно пропорційно дозі від 15 мг до 30 мг, що відповідає лінійній ФК сотатерцепту. Середні значення $t_{1/2,z}$ коливалися приблизно від 19 до 31 дня, що можна порівняти зі значеннями для здорових жінок у постменопаузі (23 дні) та суб'єктів з СІА та метастатичним раком молочної залози (19-26 днів). Присутність антитіл до сотатерцепту не впливала на профіль ФК сотатерцепту в обмеженій кількості суб'єктів, у яких

	були виявлені антитіла, що зв'язують сотатерцепт, і які мали позитивний результат.
21. Результати безпеки	Таким чином, у досліджуваних (N = 25): - Шість осіб (24 %) отримали чотири заплановані дози сотатерцепту (АСЕ-011), у п'яти випадках спостерігалася затримка з прийомом дози; - Двадцять чотири (96 %) учасники зазнали щонайменше однієї ПРЛ під час дослідження. Найчастіше повідомлялося про анемію (44 % учасників), втому (44 %), тромбоцитопенію (36 %), гіперглікемію (32 %), периферичні набряки (32 %), задишку, нейтропенію, нудоту, гіпоглікемію, задишка (32 %), нейтропенія (28 %), нудота (28 %), гіпокаліємія (24 %), діарея (20 %), астенія (20 %), блювання (20 %) та гіпомагніємія (20 %). На тип і частоту ПРЛ, що спостерігалися в окремих суб'єктів і в групах лікування, ймовірно, впливали супутні режими хіміотерапії, які вони отримували; - У двадцяти (80 %) суб'єктів під час дослідження виникло щонайменше одне побічне явище ≥ 3 балів за шкалою ПРЛ. Найпоширенішими ПРЛ ≥ 3 ступеня були тромбоцитопенія (36 %), анемія (24 %), нейтропенія (24 %), гіпокаліємія (12 %), втомлюваність (12 %) та НДКРЛ (12 %). Гематологічні ПРЛ ступеня ≥ 3 частіше виникали при застосуванні найвищої дози 30 мг: порушення з боку крові (переважно тромбоцитопенія) спостерігалися у 81,8 % суб'єктів порівняно з 28,6 % суб'єктів, які отримували дозу 15 мг; - У п'яти (20 %) суб'єктів під час дослідження виникло щонайменше одне пов'язане з лікуванням ПРЛ. Ці пов'язані з лікуванням ПРЛ включали генералізований свербіж 1-го ступеня, підвищення рівня АЛТ 2-го ступеня та артеріальну гіпертензію 3-го ступеня для суб'єктів, які приймали 15 мг АСЕ-011; гіпомагніємію 3-го ступеня та цереброваскулярну 4-го ступеня для суб'єктів, які приймали 30 мг АСЕ-011; - У дванадцяти (48 %) суб'єктів під час дослідження виникла щонайменше одна серйозна ПРЛ. Найчастіше повідомлялося про такі серйозні ПРЛ: тромбоцитопенія (16 %), НДКРЛ (12 %), анемія (8 %) та фебрильна нейтропенія (8 %). Серйозні ПРЛ спостерігалися частіше у групі лікування 30 мг АСЕ-011 порівняно з групою лікування 15 мг АСЕ-011 (72,7 % суб'єктів проти 28,6 %), переважно через порушення з боку крові. Одна серйозна ПРЛ була пов'язана з лікуванням у дослідженні (цереброваскулярна хвороба 4-го ступеня); - Три (12 %) суб'єкти повідомили про ПРЛ, які призвели до остаточного припинення лікування. Цими ПРЛ були гостра ниркова недостатність 3-го ступеня у групі 15 мг АСЕ-011 та м'язова слабкість 3-го ступеня і злоякісне новоутворення середостіння 1-го ступеня у групі 30 мг АСЕ-011. Жодне з них не вважалося пов'язаним з лікуванням у дослідженні; - Чотири летальні випадки сталися під час лікування, і причиною смерті було вказано прогресування захворювання; - У небагатьох суб'єктів спостерігалися відхилення лабораторних функцій печінки, підшлункової залози або нирок ≥ 3 ступеня. Електролітні відхилення 3 або 4 ступеня залишалися нечастими протягом дослідження. Під час лікування у 7 (28 %) суб'єктів спостерігалася зниження рівня гемоглобіну 3 або 4

	ступеня, у 12 (48 %) суб'єктів – зниження рівня лімфоцитів 3 або 4 ступеня, у 8 (32 %) суб'єктів – нейтропенія 3 або 4 ступеня та у 10 (40 %) суб'єктів – тромбоцитопенія 3 або 4 ступеня; - Шість суб'єктів отримали позитивний результат на антитіла, що зв'язують сотатерцепт, причому двоє з них мали позитивний сигнал до початку лікування сотатерцептом. У цих ADA-позитивних суб'єктів не спостерігалася реакцій гіперчутливості або алергії, а профіль безпеки подібний до того, що спостерігався у загальній групі суб'єктів, які отримували лікування сотатерцептом.
22. Висновок (заключення)	<i>Диспозиція суб'єкта:</i> Загалом, 57 осіб було відібрано для участі в цьому дослідженні 22 дослідницькими центрами в США. З цих 57 осіб 26 осіб були рандомізовані 16 активними дослідницькими центрами, а 31 (54,4 %) не пройшли скринінг, оскільки не відповідали критеріям прийнятності. З 26 рандомізованих суб'єктів 25 отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату (14 суб'єктів у групі 15 мг АСЕ-011 та 11 суб'єктів у групі 30 мг АСЕ-011). Шість (24 %) учасників отримали заплановані 4 дози сотатерцепту (АСЕ-011), 4 (16 %) учасники завершили цикл лікування. Двадцять один (84 %) учасник був достроково припинений до закінчення лікувальної частини дослідження через: прогресування захворювання (n = 8), відкликання згоди (n = 5), смерть (n = 2), виникнення ПР (n = 1) та інші причини (n = 5). Сім (28 %) учасників увійшли до фази спостереження після отримання дози. Чотири особи завершили фазу спостереження, 2 особи померли під час спостереження, а 1 особа припинила спостереження з інших причин. <i>Характеристики суб'єктів:</i> Суб'єкти (N = 25) (середній вік 67 років, 56 % жінок) мали 0 (24 %) або 1 (76 %) ступінь за шкалою ECOG і страждали переважно на недрібноклітинний рак (72 %). Медіана вихідного гемоглобіну становила 9,0 г/дл (діапазон від 6,5 до 10,5 г/дл). Усі суб'єкти отримували супутню протипухлинну хіміотерапію на момент включення в дослідження, причому більшість суб'єктів (68 %) отримували схеми на основі карбоплатину. Початкове середнє значення гемоглобіну становило 9,0 г/дл (діапазон від 6,5 до 10,5 г/дл) у суб'єктів, які отримували лікування. Жоден суб'єкт не отримував ESA під час дослідження і 44 % суб'єктів отримали принаймні одну трансфузію еритроцитів. Сотатерцепт (АСЕ-011), що вводився по 15 мг та 30 мг підшкірно кожні 42 дні для лікування СІА, добре переносився 25 суб'єктами з поширеними або метастатичними солідними пухлинами, які отримували хіміотерапевтичні режими на основі платини. Профілі безпеки та ФК були порівнянними з тими, що спостерігалися в попередніх клінічних дослідженнях.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	_____ (підпис) <u>Одрі А. Еган (Audrey A. Egan)</u> (П. І. Б.)