

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 № 12

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 2, parallel, dose-ranging, multicenter study of sotatercept for the treatment of patients with anemia and low- or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes (MDS) or non-proliferative chronic myelomonocytic leukemia (CMML). Clinical trial code: ACE-011-MDS-001
6. Clinical trial phase	2
7. Clinical trial period	from 28-Nov-2012 to 30-Apr-2018
8. Countries of clinical trial sites	France and United States
9. Number of subjects	scheduled: Approximately 140 subjects will be randomized to achieve 75 to 115 evaluable subjects; actual: 74 subjects in the Intent-to-treat (ITT) Population, Safety Population, and Efficacy Evaluable Population.
10. Objective and secondary goals of clinical trial	<u>Primary:</u> The primary objective of this study was to determine a safe, tolerable, and effective dose of sotatercept that resulted in the greatest frequency of erythroid hematological improvement

	(HI-E) in subjects with anemia and low- or intermediate-1 (int-1) risk MDS or nonproliferative CMML. <u>Secondary:</u> The secondary objectives of this study were to evaluate the safety of sotatercept, rate of red blood cell (RBC) nontransfusion-dependent efficacy (NTDE) in transfusion-dependent (TD) subjects, time to HI-E, duration of HI-E, time to progression to acute myeloid leukemia (TPAML), time to progression to events of higher risk MDS (TTPHR) (ie, int-2 or high-risk International Prognostic Scoring System [IPSS]), progression-free survival (PFS), and overall survival (OS).
11. Design of clinical trial	This was an open-label, randomized, Phase 2, parallel, dose-ranging, multicenter study of sotatercept for the treatment of subjects with low- and int-1 risk MDS or nonproliferative CMML, with anemia (Hgb $\leq$ 9,0 g/dL).
12. Main inclusion criteria	Subjects were to be aged $\geq$ 18 years at the time of signing the informed consent form and have documented diagnosis of MDS or nonproliferative CMML (white blood cell [WBC] count $\leq$ 13,000 /mm ³ , World Health Organization [WHO]) that meets IPSS criteria for low- or int-1 risk disease. Anemia was defined as subjects requiring at least 2 units of RBCs within 84 days of enrollment for hemoglobin (Hgb) $\leq$ 9,0 g/dL. Subjects were to have had no response or loss of response to $\leq$ 2 prior lines of treatment for MDS or nonproliferative CMML, no response or loss of response to prior treatment with recombinant human erythropoietin (EPO) ($\geq$ 40,000 U/week x 8), or darbepoetin alpha ($\geq$ 500 mcg every 3 weeks (Q3W) x 4), or low chance of response to erythroid-stimulating agents (ESAs) reflected by endogenous serum EPO concentration $>$ 500 IU/L.
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Sotatercept was administered as 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,5 mg/kg, 1,0 mg/kg, 1,5 mg/kg, and 2,0 mg/kg injected subcutaneously (SC) every 3 weeks (Q3W). Five complete cycles of 21 days each of treatment on a schedule of Q3W. Subjects who had a sustained Hgb increase or a decreased transfusion burden by the end of Cycle 5, but for a period $\leq$ 8 consecutive weeks (potential late responders) could continue treatment for up to an additional 3 cycles (Cycles 6 to 8) for the purpose of meeting response criteria. After completing 5 cycles of treatment (Treatment Period) (or up to 8 cycles for potential late responders), subjects who qualified for the Extension Period may have entered the Extension Period and continue treatment, subject to rules for delay, reduction, and discontinuation of treatment, until progressive disease (PD), treatment failure, or other reason, as appropriate.
14. Comparator medicinal product, dosage, method of administration, strength	No reference therapy was used in this study.

15. Concomitant therapy	Concomitant medications were used during the study by the majority of subjects; the common classes were musculoskeletal system, dermatological, and alimentary tract and metabolism.
16. Efficacy evaluation criteria	<u>Primary endpoint:</u> Rate of HI-E starting before the completion of 5 cycles of treatment. Subjects who had a sustained Hgb increase or a decreased transfusion burden by the end of Cycle 5 but for a period ≤ 8 consecutive weeks (potential late responders) may have continued treatment for up to an additional 3 cycles (Cycles 6 to 8) for the purpose of meeting response criteria. <u>Secondary endpoints:</u> Safety of sotatercept, RBC-transfusion independence (RBC-TI) in transfusion dependent (TD) subjects, time to erythroid hematological improvement (HI-E), duration of HI-E, time to progression to acute myeloid leukemia (TPAML), time to progression to events of higher risk MDS (TTPHR), progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and concentration of sotatercept in serum (PK).
17. Safety evaluation criteria	Safety assessments included recording of adverse events (AEs), clinical laboratory parameters (hematology, renal, hepatic, and endocrine function and other chemistry [serum]), electrocardiograms (ECGs), physical examinations, vital signs (pulse rate, systolic blood pressure [SBP] and diastolic blood pressure [DBP], and weight), dose-limiting toxicities (DLTs), and antidrug antibodies.
18. Statistical methods	All RBC-transfusion records after the first dose of study drug were used to assess the response. The HI-E consisted of: the RBC-transfusion analysis performed for subjects that require a transfusion of ≥ 4 units of RBCs in the 8 weeks prior to randomization (Part 1) or start of therapy (Part 2) (ie, the transfusion-dependent efficacy [TDE] Population); and the Hgb analysis was performed for subjects who required a transfusion of < 4 units of RBCs in the 8 weeks prior to randomization (Part 1) or start of therapy (Part 2) (ie, the NTDE Population). The response for RBC-TI was done similarly except a response occurs if no RBC transfusions occur in a 56-day interval instead of a decrease of ≥ 4 units of RBCs relative to the baseline RBC-transfusion burden. The time to HI-E response for subjects who respond is the time between the randomization date (subjects in Part 1) or the start date of therapy (subjects in Part 2) to the start date of the first 56-day interval that the subject was evaluated to be in response. For subjects who do not respond, the time to erythroid hematological improvement (HI-E) response is censored at the treatment discontinuation date. The duration of HI-E response is the end date of the first response period minus the start date of the first response period plus 1. The end date of the first response period is determined by extending the first 56-day interval until a decrease of ≥ 4 units (adjusted to 56 days) of RBCs relative to the

	baseline RBC-transfusion burden is no longer true and then using the previous date. The end date was 1 day prior to a transfusion. If the first response did not end or the end date of the first response was beyond the end of treatment date, the end of treatment date was used. The time to acute myeloid leukemia (AML) progression was assessed using the time between the randomization date (subjects in Part 1) or start date of therapy (subjects in Part 2) to the date of AML was diagnosed. The time to disease progression was assessed using the time between the randomization date (subjects in Part 1) or the start date of therapy (subjects in Part 2) and the date of disease progression (AML or high risk MDS). Overall survival was assessed using the time between start of treatment and the death/censored date. Blood samples were collected for antidrug antibody (ADA) and PK assessments. Adverse events were coded according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 21.0. The intensity of AEs was graded according to the National Cancer Institute Common Terminology for Adverse Events (NCI-CTCAE) Version 4.0. Clinical laboratory values were graded according to NCI CTCAE Version 4.0 for applicable tests. Shifts from baseline to the worst grade observed during the treatment for selected laboratory results were provided. Post-hoc analysis included time to resolution of hypertension.
19. Demographic characteristics of the study population (sex, age, race, etc.)	The demographic and baseline disease characteristics were generally well balanced across treatment groups. Most subjects were male (62,2 %), white (64,9 %), and ≥ 65 years of age (77,0 %) with a median age of 71 years (range, 47 to 86 years). The median baseline body weight was 76,5 kg (range, 45,8 to 118,9 kg). The median EPO level was 286,0 U/L (range, 24,6 to 4319,0 U/L), and the median RBC transfusion burden 56 days prior to start of study treatment was 6 units, with a range of 0 to 16 units. Almost all subjects (72 [97,3 %] subjects) had received prior ESA therapy for MDS and 29 (39,2 %) subjects used iron chelators prior to study entry. Overall, 20 (27,0 %) subjects had been diagnosed with MDS 2 years or less and 28 (37,8 %) subjects over 2 years to less than 5 years. All but 2 subjects had an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of either 0 (44,6 %) or 1 (52,7%) prior to enrollment.
20. Efficacy results	<u>Primary Efficacy Endpoint:</u> Of the 74 subjects who required a transfusion of < 4 units or ≥ 4 units of RBCs in the 8 weeks prior to randomization or start of therapy (nontransfusion-dependent efficacy (NTDE) and transfusion-dependent efficacy (TDE) Population), 36 (48,6 %) experienced either a Hgb increase $\geq 1,5$ g/dL for ≥ 8 weeks or a reduction of ≥ 4 units of RBCs over a period of 8 weeks. Of the 35 subjects in the 1,0 mg/kg treatment group, 21 (60,0%) experienced either a Hgb increase $\geq 1,5$ g/dL for ≥ 8 weeks or a reduction of ≥ 4 units of RBCs over a period of 8 weeks.

	For subjects who required a transfusion of < 4 units of RBCs in the 8 weeks prior to randomization or start of therapy, HI-E was defined as an increase $\geq 1,5$ g/dL Hgb sustained over a period ≥ 8 weeks. Of the 12 subjects in this category (NTDE), 7 (58,3 %) experienced a Hgb increase $\geq 1,5$ g/dL for ≥ 8 weeks. For these subjects, the mean (standard deviation [SD]) maximum Hgb increase was 3,4 (1,30) g/dL. Of the 8 subjects in the 1,0 mg/kg treatment group, 5 (62,5 %) experienced a Hgb increase $\geq 1,5$ g/dL for ≥ 8 weeks with a mean (SD) maximum Hgb increase of 3,3 (1,08) g/dL. For subjects who required a transfusion of ≥ 4 units of RBCs in the 8 weeks prior to randomization or start of therapy, HI-E was defined as a decrease ≥ 4 units of RBCs transfused over a period of 8 weeks. Of the 62 subjects in this category (TDE), 29 (46,8 %) experienced a reduction of 4 units or more based on 8 weeks. Of the 27 subjects in the 1,0 mg/kg treatment group, 16 (59,3 %) experienced a reduction of 4 or more RBC units over a period of 8 weeks. For subjects who were ringed sideroblasts positive, > 57 % of subjects achieved an HI-E response. In addition, subjects achieved an HI-E response regardless of serum EPO levels. <u>Secondary Efficacy Endpoint:</u> - RBC-Transfusion Independence: Overall, 20 (27,0 %) subjects in the NTDE and TDE Population combined, 8 (66,7 %) subjects in the NTDE Population, and 12 (19,4%) in the TDE Population experienced RBC transfusion independence in a 56-day interval. For subjects in the 1,0 mg/kg group, 15 (42,9 %) subjects in the NTDE and TDE Population combined, 6 (75,0 %) subjects in the NTDE Population, and 9 (33,3 %) in the TDE Population experienced RBC-TI in a 56-day interval. For subjects who were ringed sideroblasts positive, $\geq 50\%$ of subjects in the 1,0 mg/kg treatment group achieved RBC-TI. In addition, subjects achieved RBC-TI regardless of baseline serum EPO levels. - Time to HI-E Response: The majority of the subjects met response at the first possible evaluation period. For the combined NTDE and TDE Population, the overall median time to first response was 2,0 days (range, 1 to 87 days). In the NTDE Population, the overall median time to first response was 1,0 day (range, 1 to 52 days). In the TDE Population, the overall median time to first response was 2,0 days (range, 1 to 87 days). For subjects in the 1,0 mg/kg group, the overall median time to first response was 1,0 day (range, 1 to 86 days) for both the NTDE and TDE Population combined, 1,0 day (range, 1 to 52 days) in the NTDE Population, and 1,5 days (range, 1 to 86 days) in the TDE Population.
--	--

	- Duration of HI-E Response: For the combined NTDE and TDE Population, the median duration of response was 96,5 days (range, 56 to 1794 days). In the NTDE Population, the median duration of response was 175,0 days (range, 69 to 1554 days) days. In the TDE Population, the median duration of response was 91,0 days (range, 56 to 1794 days). For subjects in the 1,0 mg/kg group, the median duration of response was 133,0 days (range, 58 to 1554 days) in the NTDE and TDE Population combined, 1043,0 days (range, 69 to 1554 days) in the NTDE Population, and 96,5 days (range, 58 to 1033 days) in the TDE Population. - Time to Progression of AML: Overall, 2 (2,7 % [2,50 per 100 subject-years]) subjects experienced disease progression to AML: 1 subject in the 0,5 mg/kg group progressed to AML 45,6 weeks after starting therapy and 1 subject in the 1,0 mg/kg group progressed to AML and died due to refractory anemia 78,0 weeks after starting therapy. - Time to progression of higher risk MDS: Overall, 3 subjects experienced progression to higher risk MDS: 1 subject in the 0,1 mg/kg progressed to higher risk MDS 15,1 weeks after starting therapy, 1 subject in the 0,5 mg/kg progressed to higher risk MDS 24,7 weeks after starting therapy, and 1 subject in the 1,0 mg/kg group progressed to higher risk MDS 67,4 weeks after starting therapy. Both subjects in the 0,5 mg/kg and 1,0 mg/kg group also progressed to AML. - Progression-free survival: Overall, 17 (23,0 %) subjects experienced disease progression or died, of whom 6 (17,1 %) subjects were in the 1,0 mg/kg treatment group. - Overall survival: Overall, 15 (20,3 %) subjects died, of whom 6 (17,1 %) subjects were in the 1,0 mg/kg treatment group. Of the 15 subjects who died, 1 subject in the 0,3 mg/kg treatment group died on treatment due to a subdural hematoma that the investigator assessed as not suspected to be related to study drug. - Pharmacokinetics: Based on visual inspection of the individual data, the PK profile was consistent with that reported previously for MM subjects. Formal PK analysis was not performed due to no further development plan for use of sotatercept in the MDS indication.
21. Safety results	- Overall, the median exposure was 5,5 cycles (range, 2 to 57 cycles). The median exposure in the 1,0 mg/kg and 2,0 mg/kg treatment groups was 8,0 cycles, and the median exposure for each of the remaining treatment groups was 5,0 cycles. Twenty-nine (39,2 %) subjects had a dose delay, and 10 (13,5 %) subjects had a dose reduction during the study. Of the reasons for dose delay, AEs were the most frequent (21,6 %), followed by Hgb measurements > 11 g/dL to ≤ 12 g/dL (17,6 %). - During the study, 93,2 % of subjects reported at least 1 treatment-emergent AE (TEAE). The most frequently reported

	TEAEs (≥ 15 %) were edema peripheral (21 [28,4 %] subjects), diarrhea (20 [27,0 %] subjects), fatigue (19 [25,7 %] subjects), nausea (15 [20,3 %] subjects), headache and vomiting (14 [18,9 %] subjects each), decreased appetite (13 [17,6 %] subjects), and dizziness (12 [16,2 %] of subjects). - The most frequently reported drug-related events (reported in ≥ 2 subjects) were predominantly gastrointestinal in nature (14 [18,9 %] of subjects). The majority of subjects reported TEAEs that were Grade 1 or Grade 2 in severity. Grade 3 and 4 TEAEs that occurred in ≥ 2 subjects were anemia, lipase increased, colitis, hip fracture, and platelet count decreased. Among the subjects who had Grade 3 or Grade 4 TEAEs considered by the investigator to be related to study drug, 1 subject in the 0,5 mg/kg treatment group experienced Grade 3 hypertension and 1 subject each in the 2,0 mg/kg treatment group experienced Grade 3 neutropenia and Grade 4 neutrophil count decreased. - Fourteen subjects died off treatment and 1 subject in the 0,3 mg/kg treatment group experienced a TEAE of subdural hematoma on treatment (Study Day 637) leading to death. The last dose of study drug for the subject was on Study Day 604. The TEAE was assessed by the investigator as not related to study drug. - Overall, 21 (28,4 %) subjects reported treatment-emergent serious adverse events (SAEs) during the study. The treatment-emergent SAEs that were reported for more than a single subject included colitis, which occurred in 3 subjects, and pneumonia, hip fracture, and anemia, which occurred in 2 subjects each. Grade 2 blood pressure increased, which occurred in 1 subject, was the only SAE suspected to be related to study drug. - Overall, 9 (12,2 %) subjects had TEAEs leading to study drug discontinuation. No subjects in the 0,1 mg/kg treatment group had a TEAE leading to study drug discontinuation. The 2,0 mg/kg treatment group had the highest percentage of subjects with TEAEs leading to study drug discontinuation (2 [40 %] subjects). - The proportion of subjects with TEAEs leading to study drug interruption did not increase in a dose dependent manner. The most frequently (≥ 5 % of subjects overall) reported TEAEs leading to study drug interruption were infections and infestations in nature (cellulitis, peritoneal abscess, sinusitis, and upper respiratory tract infection). - For treatment-emergent AEs of interest, 19 (25,7 %) subjects experienced fatigue of whom 7 (9,5 %) were related, and 11 (14,9 %) subjects experienced asthenia of whom 2 (2,7 %) were related. Neither fatigue nor asthenia were serious. - Few subjects experienced Grade ≥ 3 laboratory values for liver function tests. Overall, 10 (13,5 %) subjects tested positive to anti-sotatercept binding antibodies: 1 subject each in the 0,1 mg/kg and
--	---

	0,3 mg/kg treatment groups, 3 subjects in the 0,5 mg/kg treatment group, and 5 subjects in the 1,0 mg/kg treatment group. - Dose-limiting toxicities, based on SBP and DBP change from baseline and time to resolution of hypertension, were reported in 36 subjects during the study with most DLTs occurring in the 1,0 mg/kg treatment group (21 subjects). The DLT assessment occurring in ≥ 10 % of subjects was an increase to ≥ 140 mm Hg SBP; an increase to ≥ 140 mm Hg SBP and increase > 20 mm Hg (systolic or diastolic) compared to baseline; introduction of new anti-hypertensive medication during treatment; and Grade ≥ 2 hypertension reported as an AE. - No clinically meaningful mean changes in weight and pulse rate were observed during the study. A postbaseline mean increase in pulse rate greater than 100 bpm was observed a few times in the 2,0 mg/kg treatment group (note that this group was represented by only 3 subjects during the occurrences). There were no significant postbaseline mean increases for DBP and few isolated cases of increase of SBP in subjects with all dose groups. A single subject presented 1 episode of SBP of 163 mm Hg. A maximum increase from baseline of ≥ 20 mm Hg in SBP occurred in 27 (36,5 %) subjects overall and in 14 (40,0 %) subjects in the 1,0 mg/kg treatment group. A maximum increase from baseline of ≥ 20 mm Hg in DBP occurred in 14 (18,9 %) subjects overall and in 8 (22,9 %) subjects in the 1,0 mg/kg treatment group. - Analyzing the vital signs data, Grade ≥ 2 hypertension was observed in 34 (45,9 %) subjects with a median onset of 26,0 days (range, 8,0 to 65,0 days). All subjects (100 %) presented resolution of hypertension from Grade ≥ 2 to Grade ≤ 1 with median time to resolution of 9,0 days (range, 8,0 to 15,0 days). Only 3 (8,8%) subjects met resolution to Grade ≤ 1 after the last dose of treatment. - As expected from this population demography, 27 (36,5 %) subjects reported a medical history of hypertension. Overall, 8 (10,8 %) subjects experienced a TEAE of hypertension and only 2 subjects experienced Grade 3 hypertension: 1 subject each in the 0,3 mg/kg group and 0,5 mg/kg group. The Grade 3 hypertension for the subject treated with 0,5 mg/kg sotatercept was the only hypertension event considered as suspected to be related to study drug by the investigator and the subject was withdrawn from the study as instructed in the protocol. - The majority of subjects for whom baseline and end-of-treatment ECG results were available had no clinically meaningful changes in their ECG evaluations from baseline to the end of treatment (eg, normal findings at baseline and follow-up, abnormal not clinically significant values at baseline and follow-up).
--	---

22. Conclusion	Safety findings in this study were generally consistent with the known safety profile of sotatercept. Sotatercept (ACE-011) administered at 1,0 mg/kg SC Q3W for the treatment of anemia (Hgb $\leq$ 9,0 g/dL) was well tolerated in subjects with low- and intermediate-1 risk MDS or nonproliferative CMML.
Applicant (owner of registration certificate)	 (Signature) <u>Audrey A. Egan</u> (Full name)

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

**ЗВІТ
про клінічне випробування № 12**

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, паралельне, багатоцентрове, з діапазоном доз, дослідження сотатерцепту 2 фази для лікування пацієнтів з анемією та мієлодиспластичними синдромами (МДС) низького або проміжного-1 ризику або непроліферативною хронічною мієломоноцитарною лейкемією (ХМЛ). Кодований номер клінічного випробування: ACE-011-MDS-001
6. Фаза клінічного випробування	2
7. Період проведення клінічного випробування	з 28 листопада 2012 року по 30 квітня 2018 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція та США

9. Кількість досліджуваних	запланована: Приблизно 140 суб'єктів будуть рандомізовані, щоб отримати від 75 до 115 суб'єктів, які підлягають оцінюванню; фактична: 74 суб'єкти в групі наміру лікувати (ІТТ), групі безпеки та групі оцінки ефективності.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Первинні:</u> Основною метою цього дослідження було визначення безпечної, переносимої та ефективної дози сотатерцепту, яка призводила до найбільшої частоти еритроїдного гематологічного покращення (НІ-Е) у суб'єктів з анемією та низьким або проміжним-1 (int-1) ризиком МДС або непроліферативною ХМЛ. <u>Вторинні:</u> Вторинними цілями цього дослідження були оцінка безпеки сотатерцепту, показника нетрансфузійно-залежної ефективності еритроцитів (ТЗЕ) у трансфузійно-залежних (ТЗ) суб'єктів, часу до НІ-Е, тривалості НІ-Е, час до прогресування до гострої мієлоїдної лейкемії (ТРАМЛ), час до прогресування до подій вищого ризику МДС (ТТРНР) (тобто, int-2 або високого ризику за Міжнародною прогностичною бальною системою [IPSS]), виживаність без прогресування (PFS) та загальна виживаність (OS).
11. Дизайн клінічного випробування	Це було відкрите, рандомізоване, паралельне, з діапазоном доз, багатоцентрове дослідження сотатерцепту 2 фази для лікування суб'єктів з МДС низького та проміжного-1 ступеня ризику або непроліферативною ХМЛ з анемією ($Hgb \leq 9,0$ г/дл).
12. Основні критерії включення	Учасники повинні були бути віком ≥ 18 років на момент підписання інформованої згоди та мати задокументований діагноз МДС або непроліферативної ХМЛ (кількість лейкоцитів $\leq 13\,000$ /мм ³ , Всесвітня організація охорони здоров'я [ВООЗ]), що відповідає критеріям IPSS для захворювання низького або проміжного-1 ступеня ризику. Анемія визначалася як суб'єкти, які потребували щонайменше 2 одиниць еритроцитарної маси протягом 84 днів після включення в дослідження, якщо рівень гемоглобіну (Hgb) був $\leq 9,0$ г/дл. Суб'єкти не мали відповіді або втрати відповіді на ≤ 2 попередні лінії лікування МДС або непроліферативної ХМЛ, не мали відповіді або втрати відповіді на попереднє лікування рекомбінантним людським еритропоетином (ЕПО) ($\geq 40\,000$ ОД/тиждень $\times 8$) або дарбепоетином альфа (≥ 500 мкг кожні 3 тижні (Q3W) $\times 4$), або мали низьку ймовірність відповіді на еритроїдстимулюючі препарати (ЕСП), що відображається ендегенною концентрацією ЕПО в сироватці крові > 500 МО/л.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Сотатерцепт вводили у дозах 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,5 мг/кг, 1,0 мг/кг, 1,5 мг/кг та 2,0 мг/кг підшкірно кожні 3 тижні (Q3W). П'ять повних циклів лікування тривалістю 21 день, кожен за схемою Q3W. Суб'єкти, у яких спостерігалось стійке підвищення рівня Hgb або зменшення

	трансфузійного навантаження до кінця циклу 5, але протягом періоду ≤ 8 тижнів поспіль (потенційні пізні респонденти), могли продовжувати лікування протягом 3 додаткових циклів (цикли з 6 по 8) з метою досягнення критеріїв відповіді. Після завершення 5 циклів лікування (Період лікування) (або до 8 циклів для потенційних пізніх реакцій) суб'єкти, які мали право на Період подовження, могли вступити в Період подовження і продовжити лікування, за умови дотримання правил щодо відстрочки, скорочення та припинення лікування, до прогресування захворювання (ПЗ), невдачі лікування або з іншої причини, залежно від обставин.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	У цьому дослідженні не використовували референтну терапію.
15. Супутня терапія	Більшість суб'єктів приймали супутні препарати під час дослідження; найпоширенішими класами були препарати для опорно-рухового апарату, дерматологічні препарати, препарати для шлунково-кишкового тракту та метаболізму.
16. Критерії оцінки ефективності	<u>Первинна кінцева точка:</u> Частота розвитку НІ-Е, що починається до завершення 5 циклів лікування. Суб'єкти, у яких спостерігалось стійке підвищення Hgb або зменшення трансфузійного навантаження до кінця 5-го циклу, але протягом періоду ≤ 8 тижнів поспіль (потенційні пізні реакції), могли продовжувати лікування до 3 додаткових циклів (цикли з 6 по 8) з метою досягнення критеріїв відповіді. <u>Вторинні кінцеві точки:</u> Безпека сотатерцепту, еритроцитарно-трансфузійна незалежність (RBC-TI) у трансфузійно залежних (ТЗ) суб'єктів, час до еритроїдного гематологічного покращення (НІ-Е), тривалість НІ-Е, час до прогресування до гострого мієлоїдного лейкозу (TPAML), час до прогресування до подій вищого ризику МДС (TTPHR), виживаність без прогресування (PFS), загальна виживаність (OS) та концентрація сотатерцепту в сироватці крові (PK).
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки включала реєстрацію побічних реакцій (ПР), клінічні лабораторні показники (гематологічні, ниркові, печінкові, ендокринну функцію та інші хімічні показники [сироватки крові]), електрокардіограми (ЕКГ), фізикальні обстеження, життєві показники (частота пульсу, систолічний артеріальний тиск [САТ] і діастолічний артеріальний тиск [ДАТ], вага), дозообмежувальні токсичності (DLT) та антитіла до лікарського засобу.
18. Статистичні методи	Для оцінки відповіді використовували всі записи про переливання еритроцитарної маси після першої дози досліджуваного препарату. Аналіз НІ-Е складався з: аналізу переливання еритроцитарної маси, який проводився для суб'єктів, які потребували переливання ≥ 4 одиниць еритроцитарної маси протягом 8 тижнів до рандомізації (частина 1) або початку терапії (частина 2) (тобто популяція з трансфузійно-залежною

ефективністю [ТЗЕ]); та аналізу Hgb, який проводився для суб'єктів, які потребували переливання < 4 одиниць еритроцитарної маси протягом 8 тижнів до рандомізації (частина 1) або початку терапії (частина 2) (тобто популяція з нетрансфузійно-залежною ефективністю (NTDE)). Відповідь для RBC-TI визначалася аналогічно, за винятком того, що відповідь настає, якщо протягом 56-денного інтервалу не відбулося жодної трансфузії еритроцитарної маси, а не зниження на ≥ 4 одиниць еритроцитів відносно вихідного навантаження на трансфузію еритроцитів.

Час до відповіді HI-E для суб'єктів, які відповідають, – це час між датою рандомізації (суб'єкти в Частині 1) або датою початку терапії (суб'єкти в Частині 2) і датою початку першого 56-денного інтервалу, коли суб'єкт, за оцінкою, відповідав на лікування. Для суб'єктів, які не відповідають, час до еритроїдного гематологічного покращення (HI-E) оцінюється на дату припинення лікування. Тривалість відповіді HI-E – це дата закінчення першого періоду відповіді мінус дата початку першого періоду відповіді плюс 1. Дата закінчення першого періоду відповіді визначається шляхом продовження першого 56-денного інтервалу до тих пір, поки зниження кількості еритроцитів на ≥ 4 одиниці (з поправкою на 56 днів) відносно вихідного рівня трансфузійного навантаження не перестане бути достовірним, а потім з використанням попередньої дати. Кінцева дата – за 1 день до переливання. Якщо перша реакція не закінчилася або дата закінчення першої реакції виходила за межі дати закінчення лікування, використовували дату закінчення лікування.

Час до прогресування гострої мієлоїдної лейкемії (ГМЛ) оцінювали, використовуючи час між датою рандомізації (суб'єкти в частині 1) або датою початку терапії (суб'єкти в частині 2) до дати встановлення діагнозу ГМЛ. Час до прогресування захворювання оцінювався як час між датою рандомізації (учасники частини 1) або датою початку терапії (учасники частини 2) і датою прогресування захворювання (ГМЛ або МДС високого ризику). Загальну виживаність оцінювали, використовуючи час між початком лікування і датою смерті / цензурованою датою. Зразки крові відбирали для визначення рівня антинуклеарних антитіл (АНА) та РК.

Небажані явища кодувалися відповідно до Медичного словника з регуляторної діяльності (MedDRA) версії 21.0. Інтенсивність небажаних явищ оцінювали відповідно до Загальноприйнятої термінології Національного інституту раку для позначення небажаних явищ (NCI-CTCAE) версії 4.0. Клінічні лабораторні показники оцінювали відповідно до NCI CTCAE версії 4.0 для відповідних тестів. Для окремих лабораторних показників були надані зрушення від

	початкового рівня до найгіршого значення, що спостерігалось під час лікування. Post-hoc аналіз включав час до усунення гіпертензії.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Демографічні характеристики та базові характеристики захворювання були загалом добре збалансовані між групами лікування. Більшість учасників були чоловіками (62,2 %), білими (64,9 %), віком ≥ 65 років (77,0 %) із середнім віком 71 рік (діапазон від 47 до 86 років). Медіана вихідної маси тіла становила 76,5 кг (діапазон від 45,8 до 118,9 кг). Середній рівень ЕРО становив 286,0 ОД/л (діапазон від 24,6 до 4319,0 ОД/л), а середній рівень трансфузійного навантаження на еритроцити за 56 днів до початку лікування становив 6 одиниць при діапазоні від 0 до 16 одиниць. Майже всі суб'єкти (72 [97,3 %] осіб) отримували попередню терапію ЕСП з приводу МДС, а 29 (39,2 %) осіб приймали хелатори заліза до вступу в дослідження. Загалом, у 20 (27,0 %) суб'єктів діагноз МДС був встановлений 2 роки тому або менше, а у 28 (37,8 %) – від 2 років до 5 років. Всі учасники, окрім 2, мали статус Східної кооперативної онкологічної групи (ECOG) 0 (44,6 %) або 1 (52,7 %) до включення в дослідження.
20. Результати ефективності	<u>Первинна кінцева точка ефективності:</u> З 74 суб'єктів, які потребували переливання < 4 одиниць або ≥ 4 одиниць еритроцитарної маси протягом 8 тижнів до рандомізації або початку терапії (популяція з нетрансфузійно-залежною ефективністю (NTDE) та трансфузійно-залежною ефективністю (TDE)), у 36 (48,6 %) спостерігалось або підвищення Hgb на $\geq 1,5$ г/дл протягом ≥ 8 тижнів, або зниження на ≥ 4 одиниць еритроцитів протягом 8 тижнів. З 35 суб'єктів у групі лікування 1,0 мг/кг у 21 (60,0 %) спостерігалось або підвищення Hgb $\geq 1,5$ г/дл протягом ≥ 8 тижнів, або зниження ≥ 4 одиниць еритроцитів протягом 8 тижнів. Для суб'єктів, які потребували переливання < 4 одиниць еритроцитарної маси протягом 8 тижнів до рандомізації або початку терапії, НІ-Е визначався як підвищення $\geq 1,5$ г/дл Hgb, що зберігалось протягом ≥ 8 тижнів. З 12 суб'єктів цієї категорії (NTDE) у 7 (58,3 %) спостерігалось підвищення рівня Hgb $\geq 1,5$ г/дл протягом ≥ 8 тижнів. У цих суб'єктів середнє (стандартне відхилення [SD]) максимальне підвищення Hgb становило 3,4 (1,30) г/дл. З 8 суб'єктів у групі лікування 1,0 мг/кг у 5 (62,5 %) спостерігалось рівня Hgb $\geq 1,5$ г/дл протягом ≥ 8 тижнів із середнім (SD) максимальним підвищенням рівня Hgb 3,3 (1,08) г/дл. Для суб'єктів, які потребували переливання ≥ 4 одиниць еритроцитарної маси протягом 8 тижнів до рандомізації або початку терапії, НІ-Е визначався як зниження ≥ 4 одиниць еритроцитів, перелитих протягом 8 тижнів. З 62 суб'єктів цієї категорії (TDE) у 29 (46,8 %) спостерігалось зниження на 4 одиниці або

більше за 8 тижнів. З 27 осіб у групі лікування 1,0 мг/кг у 16 (59,3 %) зменшилася кількість еритроцитів на 4 або більше одиниць протягом 8 тижнів. У суб'єктів з позитивними кільцевими сидеробластами, > 57 % суб'єктів досягли НІ-Е-відповіді. Крім того, суб'єкти досягли НІ-Е-відповіді незалежно від рівня сироваткового ЕПО.

Вторинна кінцева точка ефективності:

- Еритроцитарно-трансфузійна незалежність: Загалом, 20 (27,0 %) суб'єктів у популяції NTDE та TDE разом узятих, 8 (66,7 %) суб'єктів у популяції NTDE та 12 (19,4 %) суб'єктів у популяції TDE досягли незалежності від трансфузії еритроцитів протягом 56-денного інтервалу. У групі 1,0 мг/кг у 15 (42,9 %) суб'єктів з популяції NTDE та TDE разом, у 6 (75,0 %) суб'єктів з популяції NTDE та у 9 (33,3 %) суб'єктів з популяції TDE протягом 56-денного інтервалу спостерігалася незалежність від трансфузії еритроцитів. У суб'єктів з позитивними кільцевими сидеробластами, ≥ 50 % суб'єктів у групі лікування 1,0 мг/кг досягли незалежності від трансфузії еритроцитів. Крім того, суб'єкти досягали незалежності від трансфузії еритроцитів незалежно від вихідного рівня ЕПО в сироватці крові.

- Час до реакції еритроїдного гематологічного покращення: Більшість суб'єктів досягли відповіді в перший можливий період оцінки. Для об'єднаної популяції NTDE і TDE загальна медіана часу до першої відповіді становила 2,0 дні (діапазон від 1 до 87 днів). У популяції NTDE загальна медіана часу до першої відповіді становила 1,0 день (діапазон від 1 до 52 днів). У популяції TDE загальна медіана часу до першої відповіді становила 2,0 дні (діапазон від 1 до 87 днів). Для суб'єктів у групі 1,0 мг/кг загальна медіана часу до першої відповіді становила 1,0 день (діапазон від 1 до 86 днів) як для популяції NTDE, так і для популяції TDE разом узятих, 1,0 день (діапазон від 1 до 52 днів) у популяції NTDE та 1,5 днів (діапазон від 1 до 86 днів) у популяції TDE.

- Тривалість реакції еритроїдного гематологічного покращення: Для об'єднаної популяції NTDE і TDE медіана тривалості відповіді становила 96,5 днів (діапазон від 56 до 1794 днів). У популяції NTDE медіана тривалості відповіді становила 175,0 днів (діапазон від 69 до 1554 днів). У популяції TDE медіана тривалості відповіді становила 91,0 день (діапазон від 56 до 1794 днів). Для суб'єктів у групі 1,0 мг/кг медіана тривалості відповіді становила 133,0 дні (діапазон від 58 до 1554 днів) у NTDE та TDE разом узятих, 1043,0 дні (діапазон від 69 до 1554 днів) у популяції NTDE та 96,5 днів (діапазон від 58 до 1033 днів) у популяції TDE.

- Час до прогресування ГМЛ: Загалом у 2 (2,7 % [2,50 на 100 суб'єкт-років]) суб'єктів спостерігалася

	прогресування захворювання до ГМЛ: 1 суб'єкт у групі 0,5 мг/кг прогресував до ГМЛ через 45,6 тижнів після початку терапії та 1 суб'єкт у групі 1,0 мг/кг прогресував до ГМЛ і помер від рефрактерної анемії через 78,0 тижнів після початку терапії. - Час до прогресування до МДС вищого ризику: загалом у 3 суб'єктів спостерігалось прогресування до МДС вищого ризику: у 1 суб'єкта в групі 0,1 мг/кг прогресування до МДС вищого ризику відбулося через 15,1 тижня після початку терапії, у 1 суб'єкта в групі 0,5 мг/кг прогресування до МДС вищого ризику відбулося через 24,7 тижня після початку терапії, і у 1 суб'єкта в групі 1,0 мг/кг прогресування до МДС вищого ризику відбулося через 67,4 тижня після початку терапії. В обох суб'єктів у групах 0,5 мг/кг та 1,0 мг/кг також прогресував ГМЛ. - Виживаність без прогресування захворювання: загалом у 17 (23,0 %) суб'єктів спостерігалось прогресування захворювання або вони померли, з них 6 (17,1 %) суб'єктів були в групі лікування 1,0 мг/кг. - Загальна виживаність: загалом померло 15 (20,3 %) суб'єктів, з них 6 (17,1 %) – у групі лікування препаратом 1,0 мг/кг. З 15 померлих суб'єктів 1 суб'єкт у групі лікування 0,3 мг/кг помер під час лікування через субдуральну гематому, яка, за оцінкою дослідника, не була пов'язана з прийомом досліджуваного лікарського засобу. - Фармакокінетика (ФК): На основі візуального огляду індивідуальних даних, профіль ФК відповідав профілю, про який повідомлялося раніше для суб'єктів з ММ. Формальний аналіз ФК не проводився у зв'язку з відсутністю плану подальшого розвитку застосування сотатерцепту за показаннями до лікування МДС.
21. Результати безпеки	- Загалом медіана експозиції становила 5,5 циклів (діапазон від 2 до 57 циклів). Медіана експозиції в групах лікування 1,0 мг/кг і 2,0 мг/кг становила 8,0 циклів, а медіана експозиції для кожної з решти груп лікування – 5,0 циклів. Двадцять дев'ять (39,2 %) суб'єктів мали затримку дози, а 10 (13,5 %) суб'єктів мали зниження дози під час дослідження. Серед причин відміни дози найчастіше зустрічалися ПР (21,6 %), далі йшли показники Hgb > 11 г/дл до ≤ 12 г/дл (17,6 %). - Під час дослідження 93,2 % суб'єктів повідомили про щонайменше 1 ПР, пов'язану з лікуванням (ПРЛ). Найчастіше (≥ 15 %) повідомлялося про периферичні набряки (21 [28,4 %] осіб), діарею (20 [27,0 %] осіб), втоми (19 [25,7 %] осіб), нудоту (15 [20,3 %] осіб), головний біль та блювання (по 14 [18,9 %] осіб), зниження апетиту (13 [17,6 %] осіб) та запаморочення (12 [16,2 %] осіб). - Найчастіше повідомлялося про явища, пов'язані з прийомом препарату (про які повідомляли ≥ 2 осіб), переважно з боку шлунково-кишкового тракту (14

[18,9 %] осіб). Більшість досліджуваних повідомляли про ПРЛ 1-го або 2-го ступеня тяжкості. У ≥ 2 осіб спостерігалися ПРЛ 3 та 4 ступеня тяжкості, які супроводжувалися анемією, підвищенням рівня ліпази, колітом, переломом стегна та зниженням кількості тромбоцитів. Серед суб'єктів, у яких спостерігалися ПРЛ 3 або 4 ступеня, які, на думку дослідника, були пов'язані з прийомом досліджуваного препарату, у 1 суб'єкта в групі лікування 0,5 мг/кг спостерігалася гіпертензія 3 ступеня та по 1 суб'єкту в групах лікування 2,0 мг/кг спостерігалася нейтропенія 3 ступеня та зниження кількості нейтрофілів 4 ступеня.

- Чотирнадцять учасників померли після закінчення лікування, а в одного учасника з групи, що отримувала 0,3 мг/кг препарату, на тлі лікування виникла субдуральна гематома (637-й день дослідження), що призвела до смерті. Останню дозу досліджуваного препарату суб'єкт отримав на 604-й день дослідження. Дослідник оцінив ПРЛ як не пов'язану з прийомом досліджуваного лікарського засобу.

- Загалом, 21 (28,4 %) суб'єкт повідомив про серйозні побічні реакції, пов'язані з лікуванням, під час дослідження. Серйозні побічні реакції, пов'язані з лікуванням, про які повідомлялося більш ніж у одного суб'єкта, включали коліт, який виник у 3 осіб, а також пневмонію, перелом стегна та анемію, які виникли у 2 осіб кожна. Підвищення артеріального тиску 2 ступеня, яке спостерігалася в 1 суб'єкта, було єдиною СПР, яка підозрювалася як пов'язана з прийомом досліджуваного лікарського засобу.

- Загалом, у 9 (12,2 %) осіб спостерігалися ПРЛ, що призвели до відміни досліджуваного препарату. У групі лікування 0,1 мг/кг у жодної особи не було ПРЛ, що призвело до відміни досліджуваного препарату. У групі лікування препаратом 2,0 мг/кг спостерігався найвищий відсоток суб'єктів з ПРЛ, що призвели до відміни досліджуваного препарату (2 [40 %] осіб).

- Частка суб'єктів, у яких ПРЛ, що призводили до відміни досліджуваного препарату, не збільшувалася залежно від дози. Найчастіше (загалом ≥ 5 % суб'єктів) повідомлялося про ПРЛ, що призводили до відміни досліджуваного препарату, – це інфекції та інвазії (целюліт, перитонеальний абсцес, синусит та інфекція верхніх дихальних шляхів).

- Щодо ПР, пов'язаних з лікуванням, у 19 (25,7 %) суб'єктів спостерігалася втома, з яких 7 (9,5 %) були пов'язані з лікуванням, а у 11 (14,9 %) – астенія, з яких 2 (2,7 %) були пов'язані з лікуванням. Ні втоми, ні астенія не були серйозними.

- У небагатьох суб'єктів лабораторні показники функціональних печінкових тестів становили ≥ 3 балів. Загалом у 10 (13,5 %) суб'єктів були виявлені антитіла, що зв'язують сотатерцепт: По 1 суб'єкту в групах лікування 0,1 мг/кг та 0,3 мг/кг, 3 суб'єкти в групі

лікування 0,5 мг/кг та 5 суб'єктів у групі лікування 1,0 мг/кг.

- Про дозообмежуючі токсичні ефекти, засновані на зміні САТ і ДАТ від вихідного рівня та часу до усунення гіпертензії, повідомлялося у 36 суб'єктів під час дослідження, причому більшість DLT виникали у групі лікування 1,0 мг/кг (21 суб'єкт). У ≥ 10 % суб'єктів підвищення САТ до ≥ 140 мм рт.ст.; підвищення САТ до ≥ 140 мм рт.ст. та ДАТ > 20 мм рт.ст. (систоличного або діастолічного) порівняно з вихідним рівнем; призначення нових антигіпертензивних препаратів під час лікування; гіпертензія ≥ 2 ступеня, про яку повідомлялося як про ПР.

- Під час дослідження не спостерігалось клінічно значущих середніх змін ваги та частоти пульсу. У групі лікування 2,0 мг/кг спостерігалось кілька разів середнє збільшення частоти пульсу більше ніж на 100 уд/хв у групі лікування після початкового рівня (слід зазначити, що ця група була представлена лише 3 суб'єктами під час подій). Не спостерігалось значного середнього підвищення ДАТ після початкового рівня та відмічалось декілька поодиноких випадків підвищення САТ у суб'єктів з усіма групами доз. В одного суб'єкта спостерігався 1 епізод підвищення САТ до 163 мм рт.ст. Максимальне підвищення САТ від вихідного рівня ≥ 20 мм рт.ст. спостерігалось у 27 (36,5 %) суб'єктів загалом та у 14 (40,0 %) суб'єктів у групі лікування 1,0 мг/кг. Максимальне підвищення САТ на ≥ 20 мм рт.ст. від вихідного рівня спостерігалось у 14 (18,9 %) суб'єктів загалом та у 8 (22,9 %) суб'єктів у групі лікування 1,0 мг/кг.

- Аналізуючи дані життєвих показників, гіпертензія ≥ 2 ступеня спостерігалася у 34 (45,9 %) осіб медіаною початку 26,0 днів (діапазон від 8,0 до 65,0 днів). У всіх суб'єктів (100 %) спостерігалось зниження артеріальної гіпертензії зі ступеня ≥ 2 до ступеня ≤ 1 з медіаною часу до зниження артеріальної гіпертензії 9,0 днів (діапазон від 8,0 до 15,0 днів). Лише у 3 (8,8 %) суб'єктів спостерігалось зниження артеріального тиску до ступеня ≤ 1 після прийому останньої дози.

- Як і очікувалося від цієї демографічної групи, 27 (36,5 %) осіб повідомили про наявність в анамнезі гіпертензії. Загалом, у 8 (10,8 %) осіб спостерігалася артеріальна гіпертензія ПРЛ, і лише у 2 осіб спостерігалася артеріальна гіпертензія 3 ступеня: по 1 особі в групі 0,3 мг/кг та групі 0,5 мг/кг. Гіпертензія 3 ступеня в учасника, який отримував сотатерцепт 0,5 мг/кг, була єдиним випадком гіпертензії, який дослідник вважав підозріло пов'язаним із застосуванням досліджуваного препарату, і учасник був виведений з дослідження відповідно до інструкцій протоколу.

	- У більшості суб'єктів, для яких були доступні результати ЕКГ на початку та наприкінці лікування, не було клінічно значущих змін в оцінці ЕКГ від початку до кінця лікування (наприклад, нормальні показники на початку та наприкінці лікування, аномальні, але не клінічно значущі показники на початку та наприкінці лікування).
22. Висновок (заключення)	Дані з безпеки в цьому дослідженні загалом відповідали відомому профілю безпеки сотатерцепту. Сотатерцепт (АСЕ-011), що вводився у дозі 1,0 мг/кг підшкірно кожні 3 тижні (Q3W) для лікування анемії ($Hgb \leq 9,0$ г/дл), добре переносився суб'єктами з МДС низького та проміжного-1 ризику або непроліферативною ХМЛ.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	(підпис) <u>Одрі А. Еган (Audrey A. Egan)</u> <u>(П. І. Б.)</u>