

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 № 9

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 2 Multicenter, Randomized, Open Label, Multiple Dose Study of Intravenous and Subcutaneous Administration of Sotatercept (ACE-011) in Subjects With End-Stage Kidney Disease on Hemodialysis Switched From Erythropoiesis Stimulating Agents With Staggered Dose Group Escalation in Part 1 Followed by a Parallel Group, Active Controlled Study of Selected Dose(s) and Regimen(s) in Part 2: to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability, Efficacy, Dosing Regimen, and Pharmacodynamics of Sotatercept. Clinical trial code: ACE-011-REN-002
6. Clinical trial phase	2
7. Clinical trial period	from 26-Nov-2013 to 23-Aug-2016
8. Countries of clinical trial sites	Belgium, Germany, Portugal, Spain, and the United Kingdom
9. Number of subjects	scheduled: 42 to 63 (24 to 36 intravenous (IV) + 18 to 27 subcutaneous (SQ)) actual: 50 (28 IV, 22 SQ)

10. Objective and secondary goals of clinical trial	<u>Primary:</u> - To determine the multiple-dose pharmacokinetics (PK), safety, and tolerability of intravenous (IV) and subcutaneous (SQ) dosing of sotatercept administered at each dose level. <u>Secondary:</u> - To determine hemoglobin (Hb) response at different dose levels; - To determine pharmacodynamic (PD) relationship between IV and SQ doses of sotatercept at different dose levels; - To select a starting dose(s) and route(s) of sotatercept administration for switching subjects from erythropoiesis-stimulating agent (ESA) for Part 2 (Note: Part 2 of this study was not conducted). <u>Safety:</u> - To determine the overall safety of sotatercept dosing in end-stage kidney disease (ESKD) subjects, including the effect on blood pressure (BP) by switching from ESA to sotatercept. <u>Exploratory:</u> - To assess the effect of IV and SQ dosing of sotatercept on biomarkers of bone remodeling and mineral metabolism.
11. Design of clinical trial	This study was originally designed to be conducted in 2 parts. Part 2 of the study was not conducted; therefore, only the design of Part 1 of this study is presented. Note that subjects who were randomized in Part 1 of the study would not have been allowed to be randomized into Part 2 of the study. Part 1 of the study was the first Phase 2 multicenter, randomized, open-label, multiple-dose study of IV and SQ administration of sotatercept in subjects with ESKD on maintenance hemodialysis switched from ESA therapy.
12. Main inclusion criteria	The main study eligibility criteria were male or female subjects who were ≥ 18 years of age at the time of signing informed consent document and were clinically stable in the judgment of the Investigator. Subjects were to be on at least 6 hours of hemodialysis per week, for at least 12 weeks before screening and during the study. Subjects must have been on a stable IV or SQ dose of ESA (excluding methoxy polyethylene glycol epoetin-beta) to maintain Hb. Each subject must have had a mean Hb concentration ≥ 10 g/dL to ≤ 12 g/dL (≥ 100 g/L to ≤ 120 g/L) obtained from 3 consecutive (each done on different days) predialysis Hb concentrations, with the last Hb concentration done within the 7 days prior to randomization. Subjects must have also had adequate iron status, defined as one transferrin saturation ≥ 20 % prior to randomization. Subjects were not eligible for inclusion in the study if they were on peritoneal dialysis, or if they had ESKD due to malignancy; non-renal causes of anemia due to active inflammatory disease; systemic hematological disease; high-sensitivity C-reactive protein > 50 mg/L at screening; alanine transaminase or aspartate

	transaminase laboratory values > 2 times the upper limit of normal at screening; uncontrolled diabetes mellitus (glycosylated hemoglobin > 9 %) at screening; uncontrolled hypertension (defined as mean of home systolic BP > 160 mm Hg or mean of home diastolic BP > 90 mm Hg calculated once during the screening period prior to randomization); or had compromised venous access for the purpose of hemodialysis or obtaining blood samples for the study.
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	<u>Dose Groups for Sotatercept IV Dosing:</u> - IV Dose Group 1 (0,1 mg/kg IV every 14 days); - IV Dose Group 2 (0,2 mg/kg IV every 14 days); - IV Dose Group 3 (0,1 to 0.4 mg/kg IV every 14 days); <u>Dose Groups for Sotatercept SQ Dosing:</u> - SQ Dose Group 1 (0,13 mg/kg SQ every 14 days); - SQ Dose Group 2 (0,26 mg/kg SQ every 14 days); - SQ Dose Group 3 (0,4 to 0,5 mg/kg SQ every 14 days); Duration of treatment: 99 ($\pm$ 1) days.
14. Comparator medicinal product, dosage, method of administration, strength	Not applicable
15. Concomitant therapy	During the study, subjects could take stable doses of medications for chronic conditions that were not specifically excluded by the protocol. Subjects with inadequate iron (defined as transferrin saturation [TSAT] < 20 %) were to begin a new course of IV iron therapy or have a pre-existing regimen increased. Inadequate iron status identified during screening was to be corrected prior to randomization and subjects must have had a serum transferrin saturation $\geq$ 20 % by the day of randomization. Subjects could continue to be dosed to maintain serum TSAT between 20 % and 50 %. It was permitted to stop maintenance iron if the serum TSAT was > 50%. A vitamin B12 or folate deficiency was to be corrected by administration of supplements during the screening period. Supplementation could be initiated or maintained during the course of the study to maintain adequate levels. A vitamin D (25-OH-vit D) deficiency (< 30 ng/mL [$<$ 74,88 nmol/L]) was to be corrected by administration of supplements during the screening period. Supplementation could be initiated or maintained during the course of the study to maintain adequate levels. Supplementation was to be discontinued if 25-OH-vitamin D levels were $\geq$ 50 ng/mL ($\geq$ 124,8 nmol/L). Abnormalities of parathyroid hormone (PTH), phosphorus, and total albumin-corrected calcium detected in the central screening laboratory values could be modified by medication adjustment and/or counseling regarding compliance and/or dietary modifications. Subjects must have had 1 parathyroid hormone (PTH) value, 1 phosphorus value, and 1 total albumin-corrected

	calcium value that met inclusion criterion number 8 prior to randomization. Concurrent therapy with ESAs or RBC transfusion for anemia during the course of the study (including the ESA-free Period) was considered rescue therapy. During the Treatment Phase, in the event that a subject's Hb level decreased below 9 g/dL (< 90 g/L), they could be given rescue ESA treatment or blood transfusions at the discretion of the investigator. During the Follow-up Phase, subjects could be given rescue therapy at the discretion of the investigator. Changes in antihypertensive therapy and dialysis prescription (eg, estimated dry weight) in response to increasing BP were allowed during the study.
16. Efficacy evaluation criteria	<u>Primary endpoints:</u> The following PK parameters were primary endpoints in Part 1 of this study: - Observed maximum concentration (C_{max}); - Time to C_{max} (t_{max}); - Area under the concentration-time curve over the 28-day dosing interval (AUC_{28d}); - Terminal half-life (t_{1/2}). <u>Secondary endpoints:</u> The following PD parameters were considered secondary endpoints in Part 1: - Proportion of subjects able to maintain a mean (Visit 14 to 17) Hb concentration ≥ 10 g/dL to ≤ 12 g/dL (≥ 100 g/L to ≤ 120 g/L) without the need for rescue at each dose level (mean Hb value is a mean of Hb concentrations from Day 99 $\pm$ 1 day [Visit 14] to Day 113 $\pm$ 2 days [Visit 17]); - Change in mean Hb concentration between baseline and Visit 14 to 17 at each dose level (baseline Hb value is mean of 3 consecutive Hb concentrations with the last Hb concentration done within the 7 days prior to randomization and the value obtained on the day of randomization. Visit 14 to 17 Hb value was a mean of Hb concentrations from Day 99 $\pm$ 1 day [Visit 14] to 113 $\pm$ 2 days [Visit 17]). <u>Exploratory endpoints:</u> The exploratory endpoints in Part 1 were the biomarkers of bone remodeling and mineral metabolism, as assessed by the change from baseline in bone turnover measured by serum bone biomarkers, such as the following: - Bone-specific alkaline phosphatase (BSAP); - C-terminal type 1 collagen telopeptide (CTx); - Cross-linked N-telopeptides of type I collagen (NTx); - Tartrate-resistant acid phosphatase isoform-5b (TRACP-5b); - Albumin-corrected calcium; - Phosphate; - Fibroblast growth factor 23 (FGF23); - Parathyroid hormone (PTH).
17. Safety evaluation criteria	<u>Safety endpoints:</u> The safety endpoints for Part 1 of the study were as follows:

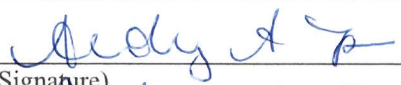
	- Treatment-emergent adverse events (AEs); - Proportion of subjects with Hb > 12 g/dL (> 120 g/L) after first dose; - Proportion of subjects with rise in Hb > 2 g/dL (> 20 g/L) during a 4-week period; - Proportion of subjects with Hb $\geq$ 13 g/dL ($\geq$ 130 g/L) leading to discontinuations from investigational product (IP); - Frequency of clinically significant changes in laboratory values from baseline; - Proportion of subjects with BP changes from baseline (a mean of 4 days of home systolic BP measurements > 160 mm Hg and is accompanied by a > 20 mm Hg systolic increase from baseline or a > 10 mm Hg diastolic increase from baseline) leading to discontinuations from IP; - Proportion of subjects with a 5 mm Hg decrease in BP from baseline over the 28 days after the first dose and after the final dose; - Changes in antihypertension medications; - Changes in follicle-stimulating hormone (FSH) and sex steroid concentrations and potential related AEs; - Monitoring anti-sotatercept antibody; - Change from baseline in residual renal function to Day 113 $\pm$ 2 days (Visit 17) comparing dose groups and comparing anti-sotatercept antibody positive subjects with those without antibodies.
18. Statistical methods	Note that this study was originally designed to be conducted in 2 parts; however, due to a shift in the sotatercept clinical development strategy, Part 2 of the study was not conducted. Therefore, only the statistical methods for Part 1 of this study are presented. <u>Study population definitions:</u> - Full analysis set (FAS): Included all randomized subjects who received at least one dose of IP. The analysis of efficacy data in Part 1 was based on the FAS population, and subjects were included in the treatment group to which they were randomized; - Safety population: Included all subjects who were randomized and received at least one dose of IP. If a subject received IP other than the subject's randomized treatment assignment, then the subject was assigned to the treatment arm that the subject actually received during the study; - Pharmacokinetics population: Included all subjects in the safety population with at least one non-missing plasma concentration. All analyses of PK data were based on the PK population, and subjects were analyzed according to the treatment group to which they were randomized; - Pharmacodynamic population: Included all subjects in the safety population with at least one non-missing postbaseline biomarker

	assessment. All analyses of PD data were based on the PD population, and subjects were analyzed according to the treatment group to which they were randomized. <u>Pharmacokinetic parameters:</u> Serum concentrations were listed by dose group, subject, and scheduled times. Serum concentrations were summarized for the first 2 doses (Days 1 to 28), excluding subjects who had dose delays/modifications for the second dose by dose group and scheduled times, including N, mean, standard deviation (SD), coefficient of variation (CV %), geometric mean, geometric CV%, minimum, median, and maximum. Mean ($\pm$ SD) and individual plots of plasma concentrations were presented on both linear and semilogarithmic scales. The following PK parameters of sotatercept were derived from serum concentrations using noncompartmental analysis using the Phoenix™ WinNonlin™ (Version 6.2 or higher) software program: - AUC_{14d}: area under the serum concentration-time curve over the dosing interval (14 days), calculated by the linear trapezoidal method; - AUC_{28d}: area under the serum concentration-time curve over from Day 1 to Day 28, calculated by the linear trapezoidal method (combining the profiles for the first 2 doses); - C_{max14d}: maximum observed serum concentration, obtained directly from the observed concentration-time data from the first dose; - C_{max28d}: maximum observed serum concentration, obtained directly from the observed concentration-time data combining the profiles following the first 2 doses; - t_{max}: time to reach maximum observed serum concentration, obtained directly from the observed concentration-time data; - t_{1/2,z}: estimate of the terminal elimination half-life in serum (final dose only), calculated as $[(\ln 2) / \lambda_z]$. The terminal elimination half-life was only calculated when a reliable estimate for λ_z could be obtained; - λ_z: apparent terminal rate constant (final dose only), calculated by linear regression of the terminal portion of the log-concentration-time curve in plasma. Visual assessment could be used to identify the terminal linear phase of the log-concentration-time profile. A minimum of 3 data points (does not include C_{max}) were used for the calculation. The λ_z was not estimated when the terminal phase of the log-concentration-time profile did not exhibit a linear decline phase, or when the regression coefficient was less than 0.8. <u>Secondary endpoint 1:</u> The proportion of subjects able to maintain a mean (Visit 14 [Day 99 $\pm$ 1 day] to Visit 17 [Day 113 $\pm$ 2 days]) Hb concentration $\geq$ 100 g/L to $\leq$ 120 g/L without the need for rescue at each dose level (mean Hb value is a mean of Hb
--	---

	concentrations from Visit 14 [Day 99 ± 1 day] to Visit 17 [Day 113 ± 2 days]) was summarized by treatment group. <u>Secondary endpoint 2:</u> Descriptive statistics for the change in mean Hb concentration between baseline and Visit 14 (Day 99 ± 1 day) to Visit 17 (Day 113 ± 2 days) at each dose level were provided. <u>Exploratory endpoints:</u> Descriptive statistics were provided for biomarkers analyses at baseline and at each visit, as well as change from baseline over time (% and absolute values). Serum biomarkers included in the analyses were: - BSAP; - CTx; - NTx; - TRACP-5b; - Albumin-corrected calcium; - Phosphate; - FGF23; - PTH; - Erythropoietin; - Cortisol; - Follicle-stimulating hormone (FSH); - Sex steroids: free testosterone (males only) and estradiol (females only). Descriptive summaries of biomarkers were also provided, based on subgroups of Hb response. Hemoglobin response was defined as Hb ≥ 100 g/L and ≤ 120 g/L without rescue from Visit 14 (Day 99 ± 1 day) to Visit 17 (Day 113 ± 2 days). <u>Safety Analysis:</u> <i>Anti-sotatercept antibody:</i> Anti-sotatercept antibodies, including frequency counts of subjects with positive or negative anti-sotatercept antibodies, and antibody titers were summarized by descriptive statistics by visit. <i>Adverse events:</i> All AEs were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 19.0. All summaries of AEs were based on the safety population. For this study, ESKD and lack of efficacy (anemia due ESKD requiring rescue with ESA or blood transfusion) were not considered AEs and therefore not captured as AEs or serious AEs (SAEs). Adverse events were analyzed in terms of being treatment emergent. A treatment-emergent adverse event (TEAE) was any AE that began or worsened on or after the start of IP through 115 days after the last dose of IP. All summaries of TEAEs included all data for the safety population, regardless of rescue. A summary table of all deaths within 115 days of last dose of IP was provided. The summary of TEAEs for subjects with increases in Hb above 120 g/L and the summary of TEAEs for subjects with
--	---

	increase in Hb greater than or equal to 20 g/L between 2 visits were provided. <i>Adverse events of special interest:</i> Hypertension was an AE of special interest in this study. A summary of the number of subjects with hypertension, based on a prespecified list of preferred terms, was provided. Adverse events were also summarized by subgroups based on Hb values: - AEs for subjects with increase in Hb > 120 g/L; - AEs for subjects with increase in Hb ≥ 20 g/L between 2 visits. <i>Clinical laboratory values (blood chemistry and hematology):</i> A small number of laboratory parameters were collected at multiple time points per visit. An additional summary of subjects with Hb levels meeting discrete criteria were summarized: - Number of subjects with Hb > 120 g/L after first dose; - Number of subjects with Hb > 130 g/L leading to discontinuation from IP; - Number of subjects with Hb > 130 g/L without discontinuation from IP; - Number of subjects with Hb > 140 g/L; - Number of subjects with an increase in Hb > 10 g/L. An additional summary table of subjects with at least one increase in Hb of at least 20 g/L in a 4-week period was also provided, based on the safety population and all data regardless of rescue. Additionally, the following continuous safety endpoints were summarized descriptively, by treatment group: - Change from baseline in FSH (based on females in the safety population); - Change from baseline in sex steroid concentrations: testosterone (males), estradiol (females). <i>Vital sign measurements:</i> Summary statistics of observed and change from baseline in vital signs values, including all data regardless of rescue, were presented. A summary table with counts of subjects with BP meeting discrete criteria was produced, including a summary of observed and change from baseline values in home systolic and diastolic BP by visit and treatment group, including data regardless of rescue. Additionally, a summary of subjects with postbaseline home BP meeting discrete criteria, by treatment group, was provided. <i>Electrocardiogram:</i> Summary statistics for observed values and changes from baseline were provided by treatment group and visit for QT, Bazett correction (QTcB), Fridericia correction (QTcF), PR, RR, QRS intervals, ST deviation, QRS axis, and heart rate. For the IV dose groups, predose and postdose ECGs were summarized separately. Summaries of ECGs included all data, regardless of rescue. Shifts from baseline category (normal,
--	--

	abnormal, unable to evaluate) to the minimum postbaseline value, maximum postbaseline value, and by visit (separately for predose and postdose values) were summarized descriptively. <u>Interim Analysis:</u> For Dose Groups 1 and 2, when approximately 6 subjects in each treatment arm completed PK sampling for at least 14 days after the third IV/SQ dose, an interim analysis for PK data was conducted, for PK parameters such as t_{max}, C_{max}, AUC_{28d}, and, if data allowed, $t_{1/2,z}$.
19. Demographic characteristics of the study population (sex, age, race, etc.)	The study population in Part 1 was predominantly male (56 %) and white (80 %). The mean age was 60 years (range: 27 to 84 years), and the majority of subjects (62 %) were < 65 years of age. The mean predialysis weight was 78,7 kg, and the mean postdialysis weight was 76,6 kg.
20. Efficacy results	<u>Primary endpoints:</u> - The increase in AUC and C_{max} was approximately proportional to dose from 0,1 to 0,2 mg/kg for the IV dosing. A dose-dependent increase in AUC and C_{max} was not obvious for the SQ dosing, likely due to the small sample size and higher intersubject variability; - In ESKD subjects, sotatercept displayed slow elimination with a mean elimination half-life of 18 to 26 days, regardless of dosing routes. <u>Secondary endpoints:</u> - Overall, 16 (32 %) subjects maintained a mean Hb concentration ≥ 100 g/L to ≤ 120 g/L from Visit 14 (Day 99 ± 1 day) to Visit 17 (Day 113 ± 2 days) without the need for rescue. Due to the small sample sizes in each dose group, comparisons between dose groups were not meaningful; - The overall mean changes from baseline between baseline and Visit 14 (Day 99 ± 1 day) to Visit 17 (Day 113 ± 2 days) were -5,2 g/L for all subjects regardless of rescue and -4,7 g/L for subjects not rescued prior to Day 115. There were no meaningful trends between dose groups in the changes from baseline in Hb concentrations.
21. Safety results	- The incidence of subjects experiencing at least 1 TEAE was 82 %. Treatment-related AEs occurred in 8 % of subjects, 26 % of subjects experienced SAEs, and 8 % of subjects had a TEAE leading to treatment discontinuation; - The most commonly reported TEAEs included hypertension (18 %), muscle spasms (12 %), headache (10 %), arteriovenous fistula site complication (10 %), and influenza (10 %); - Forty percent of subjects had an Hb value > 120 g/L after the first dose, 44 % of subjects had a change from baseline in Hb of > 10 g/L, and 2 % of subjects had an Hb value > 140 g/L. Eight percent of subjects had an Hb value > 130 g/L without discontinuation of IP, and 2,0 % of subjects had an Hb value > 130 g/L that led to discontinuation of IP;

	- Mean changes from baseline in home systolic and diastolic BP values across all subjects showed considerable variability within and across dose groups, with no clear trend; - There was 1 death during the study. The subject who died was a 70-year-old male from SQ Dose Group 3 (0,4 to 0,5 mg/kg SQ); the event occurred within 115 days of the last dose of IP. The event causing death, severe cardiac failure, was not considered by the investigator to be treatment related.
22. Conclusion	- Increase in AUC and Cmax was approximately proportional to dose from 0,1 to 0,2 mg/kg for the IV dosing. A dose-dependent increase in AUC and Cmax was not obvious for the SQ dosing, likely due to the small sample size and higher intersubject variability; - In ESKD subjects, sotatercept displayed slow elimination with a mean elimination half-life of 18 to 26 days, regardless of dosing route; - Overall, at the doses tested, approximately one-third of subjects were Hb responders, defined as subjects who had Hb levels ≥ 100 g/L and ≤ 120 g/L without rescue from Visit 14 (Day 99 ± 1 day) to Visit 17 (Day 113 ± 2 days); - Although 35/50 subjects (70 %) received rescue therapy (ESA or blood transfusion) during the study, 21 of these subjects received rescue therapy after the last dose, and 5 subjects discontinued treatment due to lack of efficacy (anemia due to ESKD requiring rescue therapy); - For most treatment groups, there was no overall trend in change in FSH values. The mean changes from baseline in FSH values decreased from baseline to Visits 6, 12, and 17, and increased from baseline to Visit 22. - Blood pressure values were highly variable, as is expected for this patient population, and overall, did not appear to change over time; however, the small sample sizes make it difficult to make conclusions; - The safety profile was as expected in this highly comorbid population, with no remarkable changes in laboratory values. Serious AEs and AEs were captured up to 115 days postdose due to the long half-life of sotatercept. One subject died during the study (from SQ Dose Group 3 [0,4 to 0,5 mg/kg SQ]); the event, severe cardiac failure, occurred within 115 days of the last dose of IP and was not considered by the investigator to be treatment related.
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 № 9**

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	Багатоцентрове, рандомізоване, відкрите, багатодозове дослідження фази 2 внутрішньовенного та підшкірного введення препарату Сотатерцепт (АСЕ-011) суб'єктам з термінальною стадією захворювання нирок, які перебувають на гемодіалізі та переведені з препаратів, що стимулюють еритропоез, з поетапним збільшенням групи доз у частині 1 з подальшим паралельним груповим, активним контрольованим дослідженням обраних доз та режимів лікування у частині 2: Оцінка фармакокінетики, безпеки, переносимості, ефективності, режиму дозування та фармакодинаміки сотатерцепту. Кодовий номер клінічного випробування: ACE-011-REN-002
6. Фаза клінічного випробування	2
7. Період проведення клінічного випробування	з 26 листопада 2013 року по 23 серпня 2016 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Бельгія, Німеччина, Португалія, Іспанія та Велика Британія

9. Кількість досліджуваних	запланована: 42 - 63 (24 - 36 внутрішньовенно (в/в) + 18 - 27 підшкірно (п/ш)) фактична: 50 (28 в/в, 22 п/ш)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Первинні:</u> - Визначити фармакокінетику (ФК) багаторазових доз, безпеку та переносимість сотатерцепту при внутрішньовенному (в/в) та підшкірному (п/ш) введенні на кожному рівні дози. <u>Вторинні:</u> - Визначити реакцію гемоглобіну (Hb) на різні рівні дози; - Визначити фармакодинамічний (ФД) зв'язок між в/в та п/ш дозами сотатерцепту на різних рівнях дозування; - Підібрати початкову(і) дозу(и) та шлях(и) введення сотатерцепту для переведення суб'єктів стимулятора еритропоезу (ESA) для частини 2 (Примітка: частина 2 цього дослідження не проводилася). <u>Безпека:</u> - Визначити загальну безпеку дозування сотатерцепту у суб'єктів з термінальною стадією хвороби нирок (ТСХН), включаючи вплив на артеріальний тиск (АТ) при переході з ESA на сотатерцепт. <u>Дослідниця:</u> - Оцінити вплив в/в та п/ш введення сотатерцепту на біомаркери кісткового ремоделювання та мінерального обміну.
11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження спочатку було заплановано у 2 частинах. Частина 2 дослідження не проводилася, тому тут представлено лише дизайн частини 1 цього дослідження. Зауважте, що учасники, які були рандомізовані в Частині 1 дослідження, не були б допущені до участі в Частині 2 дослідження. Частина 1 дослідження була першим багатоцентровим, рандомізованим, відкритим, багатодозовим дослідженням фази 2 з в/в та п/ш введенням сотатерцепту у суб'єктів з ТСХН, які перебувають на підтримуючому гемодіалізі та перейшли з терапії ESA.
12. Основні критерії включення	Основними критеріями включення в дослідження були суб'єкти чоловічої або жіночої статі віком ≥ 18 років на момент підписання інформованої згоди та клінічно стабільні, на думку дослідника. Суб'єкти повинні були перебувати на гемодіалізі щонайменше 6 годин на тиждень протягом щонайменше 12 тижнів до скринінгу та під час дослідження. Суб'єкти повинні були отримувати стабільну в/в або п/ш дозу ESA (за винятком метоксиполіетиленгліколю епоетину-бета) для підтримання рівня гемоглобіну. Кожен учасник повинен мати середню концентрацію Hb 10 г/дл до ≤ 12 г/дл (від ≥ 100 г/л до ≤ 120 г/л), отриману за результатами 3 послідовних (кожна з яких проводилася в різні дні) вимірювань концентрації Hb перед діалізом, причому останнє вимірювання концентрації Hb проводилося протягом 7 днів до рандомізації. Суб'єкти також повинні були мати адекватний статус заліза, визначений як один рівень насичення трансферину ≥ 20 % до рандомізації. Суб'єкти не підлягали включенню в дослідження, якщо вони перебували на перитонеальному діалізі, або якщо вони мали ТСХН

	внаслідок злоякісних новоутворень; нениркові причини анемії внаслідок активного запального захворювання; системні гематологічні захворювання; високочутливий С-реактивний білок > 50 мг/л під час скринінгу; лабораторні показники аланінамінотрансферази або аспартатамінотрансферази у > 2 рази перевищували верхню межу норми під час скринінгу; неконтрольований цукровий діабет (глікозильований гемоглобін > 9 %) під час скринінгу; неконтрольована артеріальна гіпертензія (визначається як середнє значення домашнього систолічного АТ > 160 мм рт.ст. або середнє значення домашнього діастолічного АТ > 90 мм рт.ст., розраховане одноразово під час скринінгу перед рандомізацією); або ускладнений венозний доступ з метою проведення гемодіалізу або отримання зразків крові для дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<u>Групи доз для дозування Сотатерцепту внутрішньовенно:</u> - в/в група доз 1 (0,1 мг/кг в/в кожні 14 днів); - в/в група доз 2 (0,2 мг/кг в/в кожні 14 днів); - в/в група доз 3 (від 0,1 до 0,4 мг/кг внутрішньовенно кожні 14 днів); <u>Групи доз для дозування Сотатерцепту підшкірно:</u> - п/ш група доз 1 (0,13 мг/кг п/ш кожні 14 днів); - п/ш група доз 2 (0,26 мг/кг п/ш кожні 14 днів); - п/ш група доз 3 (від 0,4 до 0,5 мг/кг п/ш кожні 14 днів); Тривалість лікування: 99 (± 1) днів.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	Під час дослідження учасники могли приймати стабільні дози ліків від хронічних захворювань, які не були спеціально виключені протоколом. Суб'єкти з недостатнім рівнем заліза (визначеним як насичення трансферину [TSAT] < 20 %) повинні були розпочати новий курс внутрішньовенної терапії залізом або збільшити дозу вже існуючої терапії. Недостатній рівень заліза, виявлений під час скринінгу, повинен був бути скоригований до рандомізації, і суб'єкти повинні були мати насичення трансферину в сироватці крові $\geq$ 20 % на день рандомізації. Суб'єкти могли продовжувати отримувати дозу для підтримання сироваткового TSAT між 20 % та 50 %. Дозволялося припинити підтримувальну терапію залізом, якщо сироваткове значення TSAT становило > 50 %. Дефіцит вітаміну B12 або фолієвої кислоти мав бути відшкодований шляхом введення добавок під скринінгового періоду. Прийом добавок можна було розпочати або продовжувати протягом дослідження для підтримання адекватних рівнів. Дефіцит вітаміну D (25-ОН-віт D) (< 30 нг/мл [< 74,88 нмоль/л]) мав бути скоригований шляхом введення добавок протягом періоду скринінгу. Прийом добавок можна було розпочати або продовжувати протягом дослідження для підтримання адекватних рівнів. Прийом добавок було припинити, якщо рівень 25-ОН-вітаміну D становив $\geq$ 50 нг/мл ($\geq$ 124,8 нмоль/л). Відхилення від норми показників паратгормону (ПТГ), фосфору та загального кальцію з поправкою на альбумін,

	виявлені під час центрального скринінгового лабораторного дослідження, можна було усунути шляхом корекції медикаментозного лікування та/або консультування щодо дотримання режиму прийому ліків та/або модифікації дієти. Перед рандомізацією учасники повинні були мати 1 показник паратгормону (ПТГ), 1 показник фосфору та 1 показник загального кальцію з поправкою на альбумін, які відповідали критерію включення № 8. Одночасна терапія ESA або переливання еритроцитарної маси для лікування анемії під час дослідження (включаючи період без ESA) вважалася рятувальною терапією. Під час фази лікування, якщо рівень гемоглобіну знижувався нижче 9 г/дл (< 90 г/л), на розсуд дослідника суб'єктам могли призначати рятувну терапію ESA або переливання крові. Під час фази подальшого спостереження суб'єктам може бути призначена рятувальна терапія на розсуд дослідника. Під час дослідження допускалися зміни в призначенні антигіпертензивної терапії та діалізу (наприклад, розрахункова суха маса тіла) у відповідь на підвищення АТ.
16. Критерії оцінки ефективності	<u>Первинні кінцеві точки:</u> Первинними кінцевими точками в Частині 1 цього дослідження були наступні параметри ФК: - Спостережувана максимальна концентрація ($C_{\max}$); - Час до $C_{\max}$ ($t_{\max}$); - Площа під кривою «концентрація-час» протягом 28-денного інтервалу дозування (AUC_{28d}); - Кінцевий період напіврозпаду ($t_{1/2,z}$). <u>Вторинні кінцеві точки:</u> Наступні параметри ФД розглядалися як вторинні кінцеві точки в Частині 1: - Частка суб'єктів, здатних підтримувати середню (візити з 14 по 17) концентрацію Hb від ≥ 10 г/дл до ≤ 12 г/дл (від ≥ 100 г/л до ≤ 120 г/л) без необхідності надання допомоги на кожному рівні дози (середнє значення Hb є середнім значенням концентрації Hb з 99-го дня ± 1 день [візит 14] до 113-го дня ± 2 дні [візит 17]); - Зміна середньої концентрації Hb між початковим рівнем та Візитами 14-17 на кожному рівні дози (початкове значення Hb – це середнє значення 3 послідовних вимірювань концентрації Hb з останнім вимірюванням концентрації Hb протягом 7 днів до рандомізації та значенням, отриманим у день рандомізації). Значення Hb з 14 по 17 візит – це середнє значення концентрації Hb з 99 ± 1 дня [візит 14] до 113 ± 2 днів [візит 17]). <u>Дослідницькі кінцеві точки:</u> Дослідницькими кінцевими точками в Частині 1 були біомаркери ремоделювання кісткової тканини та мінерального метаболізму, що оцінювалися за зміною кісткового обміну порівняно з вихідним рівнем, виміряним за допомогою сироваткових біомаркерів кісткової тканини, таких як наведені нижче: - Кістково-специфічна лужна фосфатаза (BSAP); - С-кінцевий колагеновий телопептид типу 1 (CTX); - Зшиті N-телопептиди колагену I типу (NTx); - Тартрат-резистентна кисла фосфатаза ізоформа-5b (TRACP-5b); - Кальцій, скоригований альбуміном;

	- Фосфат; - Фактор росту фібробластів 23 (FGF23); - Паратиреоїдний гормон (ПТГ).
17. Критерії оцінки безпеки	<u>Кінцеві точки безпеки:</u> Кінцеві точки безпеки для частини 1 дослідження були наступними: - Побічні реакції, пов'язані з лікуванням (ПР); - Частка суб'єктів з рівнем Нб > 12 г/дл (> 120 г/л) після першої дози; - Частка суб'єктів, у яких рівень Нб підвищився на 2 г/дл (> 20 г/л) протягом 4-тижневого періоду; - Частка суб'єктів з рівнем Нб ≥ 13 г/дл (≥ 130 г/л), що призвело до припинення прийому досліджуваного лікарського засобу (ДЛЗ); - Частота клінічно значущих змін лабораторних показників від вихідного рівня; - Відсоток осіб, у яких АТ змінюється порівняно з вихідним рівнем (середнє значення за 4 дні домашніх вимірювань систолічного АТ > 160 мм рт.ст. і супроводжується підвищенням систолічного АТ на > 20 мм рт.ст. порівняно з вихідним рівнем або підвищенням діастолічного АТ на > 10 мм рт.ст. порівняно з вихідним рівнем), що призводить до припинення ДЛЗ; - Частка суб'єктів, у яких знизився на 5 мм рт.ст. порівняно з вихідним рівнем протягом 28 днів після першої дози та після останньої дози; - Зміна антигіпертензивних препаратів; - Зміни концентрації фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) і статевих стероїдів та потенційні пов'язані з ними ПР; - Моніторинг антитіл до сотатерцепту; - Зміна залишкової функції нирок від вихідного рівня до 113-го дня ± 2 дні (візит 17) при порівнянні груп доз і порівнянні суб'єктів з позитивними антитілами до сотатерцепту з суб'єктами без антитіл.
18. Статистичні методи	Зауважимо, що це дослідження спочатку планувалося провести у 2 частинах, однак через зміну стратегії клінічного розвитку сотатерцепту, частина 2 дослідження не проводилася. Тому тут представлені лише статистичні методи для Частини 1 цього дослідження. <u>Визначення досліджуваної популяції:</u> - Повний аналіз (FAS): Включала всіх рандомізованих суб'єктів, які отримали принаймні одну дозу ДЛЗ. Аналіз даних щодо ефективності в Частині 1 базувався на популяції FAS, а суб'єкти включені в групу лікування, до якої вони були рандомізовані; - Популяція вивчення безпеки: Включала всіх учасників, які були рандомізовані та отримали принаймні одну дозу ДЛЗ. Якщо суб'єкт отримував ДЛЗ, відмінний від рандомізованого лікування, то його відносили до тієї групи лікування, в якій він фактично отримував. отриманих під час дослідження; - Популяція вивчення фармакокінетики: Включала всіх суб'єктів з популяції безпеки з принаймні одним показником концентрації в плазмі, що не був пропущений. Всі аналізи даних щодо ФК базувалися на популяції ФК, а суб'єктів

аналізували відповідно до групи лікування, до якої вони були рандомізовані;

- Популяція вивчення фармакодинаміки: Включала всіх суб'єктів з популяції безпеки з принаймні одним не пропущеним дослідженням біомаркерів після початкового рівня. Всі аналізи даних ФД базувалися на популяції безпеки, а суб'єкти аналізувалися відповідно до групи лікування, до якої вони були рандомізовані.

Фармакокінетичні параметри: Концентрація в сироватці крові була вказані за групами доз, суб'єктами та запланованим часом. Сироваткова концентрація була підсумована для перших 2 доз (з 1 по 28 день), за винятком суб'єктів, які мали затримки/зміни дози для другої дози, за групами доз та запланованими періодами часу, включаючи N, середнє значення, стандартне відхилення (SD), коефіцієнт варіації (CV %), середнє геометричне значення, геометричний CV %, мінімум, медіану та максимум. Середні значення ($\pm$ SD) та індивідуальні графіки концентрацій у плазмі були представлені як у лінійній, так і в напівлогарифмічній шкалі. Наведені нижче параметри ФК сотатерцепту були отримані з сироваткових концентрацій крові за допомогою некомпартментного аналізу з використанням програмного забезпечення Phoenix™ WinNonlin™ (версія 6.2 або вище):

- AUC_{14d}: площа під кривою «концентрація-час» у сироватці крові протягом інтервалу дозування (14 днів), розрахована за методом лінійної трапеції;
- AUC_{28d}: площа під кривою «концентрація-час» у сироватці крові з 1-го по 28-й день, розрахована за методом лінійної трапеції (об'єднання профілів для перших 2 доз);
- C_{max14d}: максимальна спостережувана концентрація в сироватці крові, отримана безпосередньо з даних спостережень концентрація-час від першої дози;
- C_{max28d}: максимальна спостережувана концентрація в сироватці крові, отримана безпосередньо зі спостережуваних даних «концентрація-час», які об'єднують профілі після перших 2 доз;
- t_{max}: час досягнення максимальної спостережуваної концентрації в сироватці крові, отриманий безпосередньо з даних спостережень концентрація-час;
- t_{1/2,z}: оцінка кінцевого періоду напіввиведення в сироватці крові (тільки остаточна доза), розраховується як $[(\ln 2) / \lambda_z]$. Кінцевий період напіввиведення розраховували лише тоді, коли можна було отримати надійну оцінку для λ_z ;
- λ_z : уявна кінцева константа швидкості (тільки кінцева доза), розрахована шляхом лінійної регресії термінальної частини кривої «лог-концентрація-час» у плазмі. Візуальна оцінка може бути використана для ідентифікації кінцевої лінійної фази профілю лог-концентрація-час. Для розрахунку використовували 3 точки даних (не включаючи C_{max}). λ_z не оцінювали, коли термінальна фаза профілю лог-концентрація-час не мала лінійної фази спаду, або коли коефіцієнт регресії був меншим за 0,8.

Вторинна кінцева точка 1: Частка суб'єктів, здатних підтримувати середню концентрацію гемоглобіну ≥ 100 г/л до

≤ 120 г/л без необхідності надання допомоги на кожному рівні дози (середнє значення Hb – це середнє значення концентрації гемоглобіну від візиту 14 [день 99 ± 1] до візиту 17 [день 113 ± 2]), була узагальнена за групами лікування.

Вторинна кінцева точка 2: Надано описову статистику зміни середньої концентрації Hb між початковим рівнем та візитом 14 (99-й день ± 1 день) до візиту 17 (113-й день ± 2 дні) для кожного рівня дози.

Дослідницькі кінцеві точки: Для аналізу біомаркерів на початковому рівні та під час кожного візиту, а також зміни від початкового рівня з плином часу були надані описові статистичні дані (% та абсолютні значення). До аналізу були включені такі біомаркери в сироватці крові:

- BSAP;
- СТх;
- NTх;
- TRACP-5b;
- Кальцій, скоригований альбуміном;
- Фосфат;
- FGF23;
- ПТГ;
- Еритропоетин;
- Кортизол;
- Фолікулостимулюючий гормон (ФСГ);
- Статеві стероїди: вільний тестостерон (тільки для чоловіків) та естрадіол (тільки для жінок).

Також, були надані описові зведення біомаркерів, засновані на підгрупах відповіді Hb. Відповідь гемоглобіну визначалася як $Hb \geq 100$ г/л і ≤ 120 г/л без рятувальних заходів від Візиту 14 (99-й день ± 1 день) до Візиту 17 (113-й день ± 2 дні).

Аналіз безпеки:

Антитіла до сотатерцепту: Антитіла до сотатерцепту, включаючи підрахунок частоти суб'єктів з позитивними або негативними антитілами до сотатерцепту та титри антитіл, були узагальнені за допомогою описової статистики за візитами.

Побічні реакції: Усі ПР кодувалися з використанням Медичного словника для регуляторної діяльності (MedDRA) версії 19.0. Всі зведення про ПР базувалися на популяції безпеки. У цьому дослідженні ТСХН та відсутність ефективності (анемія внаслідок ТСХН, що вимагає порятунку за допомогою ESA або переливання крові) не розглядалися як ПР і, отже, не реєструвалися як ПР або серйозні ПР (СПР). Побічні реакції були проаналізовані з точки зору того, чи були вони пов'язані з лікуванням. Побічною реакцією, пов'язаною з лікуванням (ПРЛ), вважали будь-яку ПР, що виникла або погіршилася на початку або після початку прийому ДЛЗ протягом 115 днів після прийому останньої дози ДЛЗ. Усі зведення про ПРЛ, пов'язані з лікуванням, включали всі дані для безпечної популяції, незалежно від того, чи була надана медична допомога.

Надано зведену таблицю всіх випадків смерті протягом 115 днів після останньої дози ДЛЗ. Було надано зведену таблицю ПРЛ для суб'єктів з підвищенням рівня Hb вище 120 г/л та

зведену таблицю ПРЛ для суб'єктів з підвищенням рівня Нб більше або дорівнює 20 г/л між 2 візитами.

Побічні реакції, що становлять особливий інтерес: Артеріальна гіпертензія була побічною реакцією, що представляла особливий інтерес у цьому дослідженні. Підсумок кількості суб'єктів з артеріальною гіпертензією на основі попередньо визначеного переліку бажаних термінів, було надано.

Побічні реакції також були підсумовані за підгрупами на основі значень Нб:

- ПР для суб'єктів з підвищенням рівня Нб > 120 г/л;
- ПР для суб'єктів з підвищенням рівня Нб $\geq$ 20 г/л між 2 візитами.

Клінічні лабораторні показники (біохімія крові та гематологія): Невелика кількість лабораторних показників збиралася в різні моменти часу протягом одного візиту. Додатково було підбито підсумки щодо суб'єктів, рівні Нб яких відповідали дискретним критеріям:

- Кількість суб'єктів з Нб > 120 г/л після першої дози;
- Кількість суб'єктів з рівнем Нб > 130 г/л, що призвело до припинення прийому ДЛЗ;
- Кількість осіб з рівнем Нб > 130 г/л без припинення прийому ДЛЗ;
- Кількість суб'єктів з Нб > 140 г/л;
- Кількість суб'єктів зі збільшенням Нб > 10 г/л.

Також була надана додаткова зведена таблиця суб'єктів з принаймні одним підвищенням Нб щонайменше на 20 г/л протягом 4-тижневого періоду, заснована на безпечній популяції і всіх даних незалежно від порятунку.

Крім того, наступні безперервні кінцеві точки безпеки були узагальнені в описовій формі за групами лікування:

- Зміна від вихідного рівня ФСГ (на основі жінок з безпечної популяції);
- Зміна від початкового рівня концентрації статевих стероїдів: тестостерону (чоловіки), естрадіолу (жінки).

Вимірювання життєво важливих показників: Було представлено зведену статистику спостережуваних і змін від вихідного рівня значень життєво важливих показників, включаючи всі дані незалежно від рятувальних заходів.

Було створено зведену таблицю з підрахунком осіб з АТ, що відповідає дискретним критеріям, включаючи спостережуваних і змін від вихідних значень домашнього систолічного і діастолічного АТ за візитами і групами лікування, включаючи дані незалежно від рятувальних заходів. Крім того, було надано зведену інформацію про осіб з постбазовим домашнім АТ після начального рівня, що відповідав окремим критеріям, за групами лікування.

Електрокардіограма: Зведені статистичні дані щодо спостережуваних показників та змін від вихідного рівня були надані за групами лікування та візитами для QT, поправки Базета (QTcB), поправки Фрідріха (QTcF), інтервалів PR, RR, QRS, відхилення ST, осі QRS та частоти серцевих скорочень. Для груп в/в введення ЕКГ до та після введення дози узагальнювали окремо. Узагальнення ЕКГ включало всі дані,

	незалежно від рятувальних заходів. Зрушення від базової категорії (норма, відхилення від норми, неможливо оцінити) до мінімального значення після початкового рівня, максимального значення після початкового рівня та за візитами (окремо для значень до та після дози) були узагальнені описово. <u>Проміжний аналіз:</u> Для дозових груп 1 і 2, коли приблизно 6 суб'єктів у кожній групі лікування завершили відбір зразків ФК протягом щонайменше 14 днів після третьої дози внутрішньовенно/підшкірно, було проведено проміжний аналіз даних ФК для таких параметрів ФК, як t_{max}, C_{max}, AUC_{28d}, i, якщо дозволяли дані, $t_{1/2}$.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Досліджувана популяція в Частині 1 була переважно чоловічої статі (56 %) і білої раси (80 %). Середній вік 60 років (діапазон від 27 до 84 років), а більшість учасників (62 %) були віком до 65 років. Середня вага до діалізу становила 78,7 кг, а середня вага після діалізу – 76,6 кг.
20. Результати ефективності	<u>Первинні кінцеві точки:</u> - Збільшення AUC та C_{max} було приблизно пропорційним до дози від 0,1 до 0,2 мг/кг при внутрішньовенному введенні. Дозозалежне збільшення AUC та C_{max} не було очевидним для дозування п/ш, ймовірно, через невеликий розмір вибірки та вищу міжсуб'єктну варіабельність; - У суб'єктів з ТСХН сотатерцепт демонстрував повільну елімінацію із середнім періодом напіввиведення від 18 до 26 днів, незалежно від способу дозування. <u>Вторинні кінцеві точки:</u> - Загалом у 16 (32 %) суб'єктів середня концентрація Нб від ≥ 100 г/л до ≤ 120 г/л утримувалася від Візиту 14 (99-й день ± 1 день) до Візиту 17 (113-й день ± 2 дні) без потреби в екстрених заходах. Через невеликі розміри вибірок у кожній групі доз порівняння між групами доз було значущим; - Загальні середні зміни від початкового рівня між початковим рівнем і Візитом 14 (99-й день ± 1 день) до Візиту 17 (113-й день ± 2 дні) становили -5,2 г/л для всіх суб'єктів, незалежно від того, чи була проведена реанімація, і -4,7 г/л для суб'єктів, які не були врятовані до 115-го дня. Не було жодних значущих тенденцій між групами доз у змінах концентрації гемоглобіну від вихідного рівня.
21. Результати безпеки	- Частота виникнення щонайменше 1 ПРЛ становила 82 %. Пов'язані з лікуванням ПР виникли у 8 % суб'єктів, 26 % суб'єктів зазнали СПР, а у 8 % суб'єктів виникла ПРЛ, що призвела до припинення лікування; - Найчастіше повідомлялося про такі ПРЛ, як гіпертензія (18 %), м'язові спазми (12 %), головний біль (10 %), ускладнення ділянці артеріовенозної фістули (10 %) та грип (10 %); - У 40 % суб'єктів після прийому першої дози рівень Нб становив > 120 г/л, у 44 % суб'єктів спостерігалася зміна рівня Нб від початкового рівня > 10 г/л, а у 2 суб'єктів рівень Нб становив > 140 г/л. У 8 % суб'єктів значення Нб > 130 г/л не потребувало припинення прийому ДЛЗ, а 2,0 % суб'єктів значення Нб > 130 г/л призвело до припинення прийому ДЛЗ;

	- Середні зміни від вихідного рівня домашніх значень систолічного та діастолічного АТ у всіх суб'єктів продемонстрували значну варіабельність у межах та між групами доз без чіткої тенденції; - Під час дослідження стався 1 летальний випадок. Помер 70-річний чоловік з групи п/ш дози 3 (від 0,4 до 0,5 мг/кг п/ш); подія сталася протягом 115 днів після прийому останньої дози ДЛЗ. Подія, що призвела до смерті – тяжка серцева недостатність – не вважалася дослідником пов'язаною з лікуванням.
22. Висновок (заклучення)	- Збільшення AUC та C_{max} було приблизно пропорційним до дози від 0,1 до 0,2 мг/кг внутрішньовенному введенні. Дозозалежне збільшення AUC та C_{max} не було очевидним для дозування п/ш, ймовірно, через невеликий розмір вибірки та вищу міжсуб'єктну варіабельність; - У суб'єктів з ТСХН сотатерцепт демонстрував повільну елімінацію із середнім періодом напіввиведення від 18 до 26 днів, незалежно від способу дозування; - Загалом, при застосуванні досліджуваних доз приблизно третина суб'єктів відповідали на лікування Нб, тобто мали рівні $Hb \geq 100$ г/л та ≤ 120 г/л, які не потребували рятувальних заходів, починаючи з Візиту 14 (99-й день ± 1 день) до Візиту 17 (113-й день ± 2 дні); - Незважаючи, що 35/50 суб'єктів (70 %) отримували рятувальну терапію (ESA або переливання крові) під час дослідження, 21 з цих суб'єктів отримували рятувальну терапію після останньої дози, а 5 суб'єктів припинили лікування через недостатню ефективність (анемія внаслідок ТСХН, що потребувала рятувальної терапії); - У більшості груп лікування не було виявлено загальної тенденції до зміни значень ФСГ. Середні зміни показників ФСГ порівняно з початковим рівнем зменшилися від початкового рівня до візитів 6, 12 і 17 і збільшилися від початкового рівня до візиту 22. - Показники артеріального тиску були дуже варіабельними, як і очікувалося для цієї популяції пацієнтів, і в цілому не змінювалися з плином часу; однак невеликий розмір вибірки не дозволяє зробити висновки; - Профіль безпеки був очікуваним у цій популяції з високим рівнем коморбідних захворювань, без помітних змін у лабораторних показниках. Серйозні ПР та ПР були зафіксовані до 115 днів після прийому дози через тривалий період напіввиведення сотатерцепту. Один суб'єкт помер під час дослідження (з групи п/ш дози 3 [від 0,4 до 0,5 мг/кг п/ш]); подія, тяжка серцева недостатність, сталася протягом 115 днів прийому останньої дози ДЛЗ і не розглядалася дослідником як пов'язана з лікуванням.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	_____ (підпис) Одрі А. Еган (Audrey A. Egan) (П. І. Б.)