

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 № 1

1. Name of medicinal product (if available - number of registration certificate):	Winrevair
2. MA applicant	Merck Sharp & Dohme IDEA GmbH, Switzerland
3. Manufacturer	- Merck Sharp and Dohme B.V., Netherlands; - Patheon Italia S.p.A, Italy; - Eurofins Lancaster Laboratories, LLC, USA; - MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Carlow), Ireland; - Nuvisan GmbH, Germany; - Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Germany (Langenargen); - Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Germany (Ravensburg, Schuetzenstrasse 87); - Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Germany (Ravensburg, Mooswiesen 2); - Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Germany (Ravensburg, Helmut-Vetter-Strasse 10)
4. Trials	☒ Yes ☐ No If no, please justify
1) type of medical product, for which registration was done or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier). New active substance.
5. Full name of clinical trial, clinical trial code	A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of Sotatercept (ACE-011) Versus Placebo When Added to Standard of Care for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). Clinical trial code: P001
6. Clinical trial phase	2
7. Clinical trial period	from 27-Jun-2018 to 9-Mar-2022
8. Countries of clinical trial sites	Australia Brazil France Germany Israel Spain United Kingdom United States
9. Number of subjects	scheduled: 100 participants

	actual: In the Placebo-controlled Period, 106 participants were randomized (42 in the sotatercept 0.7 mg/kg group, 32 in the sotatercept 0.3 mg/kg group, and 32 in the placebo group). Of these, 97 entered the Extension Period; 67 (0.7 mg/kg and 0.3 mg/kg groups combined) continued to receive sotatercept and 30 (0.7 mg/kg and 0.3 mg/kg groups combined) received placebo in the Placebo-controlled Period and crossed to sotatercept in the Extension Period.
10. Objective and secondary goals of clinical trial	<u>Placebo-controlled period:</u> <i>Primary Objective:</i> To evaluate the effect on pulmonary vascular resistance (PVR) in WHO Functional Class (FC) II-III PAH participants treated with sotatercept plus Standard of Care (SOC) compared with placebo plus SOC. <i>Primary Endpoint:</i> Change in PVR at 24 weeks (C9D1A*) vs screening PVR. <i>Secondary Objectives:</i> - To assess the effects of sotatercept plus SOC on functional and pharmacodynamic endpoints in participants with PAH compared with placebo plus SOC; - To assess the safety and tolerability of sotatercept in participants with PAH; - To assess the PK of sotatercept in participants with PAH. <i>Secondary Endpoints:</i> Key Secondary Endpoint: - Change from baseline (screening or C1D1*) in 6-minute walk distance (6MWD) at 24 weeks (C9D1A*). Other Secondary Endpoints: - Change in WHO FC at 24 weeks (C9D1A1) vs screening; - Change from baseline (C1D1*) in NT-proBNP at 24 weeks (C9D1A*); - Change from baseline (C1D1*) in TAPSE at 24 weeks (C9D1A*); - Clinical worsening (eg, hospitalizations, change in WHO FC, and as defined in Protocol Sec. 8.5.4) from C1D1* to C9D1A*; - Change from baseline (C1D1*) in QoL (CAMPHOR, SF-36) at 24 weeks (C9D1A*); - Safety and tolerability assessments based on AEs, clinical laboratory values, vital signs, immunogenicity, and electrocardiogram (ECGs); - Population PK parameters of sotatercept. * Timepoints: Baseline=C1D1; Week 24=C9D1A. <u>Extension Period:</u> <i>Primary Objectives:</i>

	- To evaluate the disease modifying effect of sotatercept and additional efficacy analysis: To compare postbaseline (Month 18-24) vs baseline (Month 0) values of efficacy endpoints within the placebo-crossed treatment group using placebo-crossed efficacy analysis; To compare the efficacy endpoints between the continued sotatercept treatment group and placebo-crossed treatment group in the Extension Period using delayed-start efficacy analysis. - To evaluate the long-term safety of sotatercept in WHO FC II-III PAH participants. <i>Primary Endpoints:</i> - Change from baseline in PVR at Months 18-24¹ for the Placebo-Crossed efficacy analysis; - Change from baseline in PVR at Months 18-24¹ for the Delayed-Start efficacy analysis; - Safety and tolerability assessments based on AEs, clinical laboratory values, vital signs, immunogenicity, and ECGs. <i>Secondary Objectives:</i> - To evaluate the disease modifying effect of sotatercept and additional efficacy analysis: To assess the longterm effects on patients with PAH continuing sotatercept plus SOC on functional and pharmacodynamic endpoints compared with those transitioning from placebo plus SOC to sotatercept plus SOC. - To assess the PK of sotatercept in patients with PAH. <i>Secondary Endpoints:</i> Key Secondary Endpoints: - Change from baseline in 6MWD at Months 18-24¹ for the Placebo-Crossed efficacy analysis; - Change from baseline in 6MWD at Months 18-24¹ for the Delayed-Start efficacy analysis; Other Secondary Endpoints: - Change from baseline in WHO FC at Months 18-24¹ for the Placebo-crossed efficacy analysis; - Change from baseline in WHO FC at Months 18-24¹ for the Delayed-start efficacy analysis; - Change in NT-proBNP from baseline at Month 12 and aligned with 3rd RHC Months 18-24¹; - Mortality Risk Assessment, at Month 12 and aligned with 3rd RHC Months 18-24^{1, 2}; - Change from baseline in the following ECHO parameters: TAPSE, PAP, PASP, RV PA coupling, RV ESA, RV EDA, RV FAC at 12-Months and aligned with 3rd RHC Months 18-24¹; - Clinical worsening at Month 12 and aligned with 3rd RHC Months 18-24¹;
--	--

	- Change in QoL (CAMPHOR, SF-36) at Month 12 and aligned with 3rd RHC Months 18-24 vs Baseline at Month 12 and aligned with 3rd RHC Months 18-24¹; - Population PK Parameters. ¹Timepoints: Baseline = C1D1; Months 18-24 = C25 (or any cycle up to C33). This window corresponds to the per protocol timeframe when the 3rd RHC can be completed. This range of time is equivalent to Month 18 (up to Month 24) or Week 72 (up to Week 96) and is referred to as Months 18-24 in the text. ²The simplified French risk scoring system was used to evaluate mortality risk.																					
11. Design of clinical trial	<u>Placebo-controlled period:</u> Double-blind, placebo-controlled, randomized, parallel group <u>Extension period:</u> Open-label, randomized																					
12. Main inclusion criteria	Eligible participants were adults ≥18 years of age with PAH (WHO Group 1, FC II or III). WHO Group 1 PAH consists of idiopathic PAH, heritable PAH, drug-induced PAH, PAH associated with connective tissue disease, and post-shunt correction PAH. Participants were required to be on stable PAH therapy for at least 90 days before enrollment and continued to receive the treatment during the course of the study.																					
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	<u>Placebo-controlled Period (24 weeks):</u> <i>Sotatercept 0.7 mg/kg subcutaneous every 3 weeks:</i> 42 were randomized and treated, 6 discontinued treatment and withdrew from the study, 36 continued into the Extension Period. <i>Sotatercept 0.3 mg/kg subcutaneous every 3 weeks:</i> 32 were randomized and treated, 1 discontinued treatment and withdrew from the study, 31 continued into the Extension Period. <u>Extension Period (Q21 days, 30 months):</u> Sotatercept 0.7 mg/kg subcutaneous every 3 weeks Sotatercept 0.3 mg/kg subcutaneous every 3 weeks <table><tr><th>Treatment Name</th><th>Drug</th><th>Dose Strength</th><th>Dose Frequency</th><th>Route of Administration</th><th>Regimen/ Treatment Period</th><th>Use</th></tr><tr><td>Sotatercept</td><td>Sotatercept</td><td>0.7 mg/kg</td><td>Every 21 days</td><td>SC injection</td><td>Placebo-controlled Period: 24 weeks Extension Period: 30 months</td><td>Test Product</td></tr><tr><td>Sotatercept</td><td>Sotatercept</td><td>0.3 mg/kg</td><td>Every 21 days</td><td>SC injection</td><td>Placebo-controlled Period: 24 weeks Extension Period: 30 months</td><td>Test Product</td></tr></table> <i>Combined continuing sotatercept group</i> (ie, randomized to sotatercept in the Placebo-controlled Period and subsequently continued to receive sotatercept in the Extension Period): 67 (0.7 mg/kg and 0.3 mg/kg combined) entered the Extension Period, 8 discontinued treatment and withdrew from the study, 59 completed. SC – subcutaneous.	Treatment Name	Drug	Dose Strength	Dose Frequency	Route of Administration	Regimen/ Treatment Period	Use	Sotatercept	Sotatercept	0.7 mg/kg	Every 21 days	SC injection	Placebo-controlled Period: 24 weeks Extension Period: 30 months	Test Product	Sotatercept	Sotatercept	0.3 mg/kg	Every 21 days	SC injection	Placebo-controlled Period: 24 weeks Extension Period: 30 months	Test Product
Treatment Name	Drug	Dose Strength	Dose Frequency	Route of Administration	Regimen/ Treatment Period	Use																
Sotatercept	Sotatercept	0.7 mg/kg	Every 21 days	SC injection	Placebo-controlled Period: 24 weeks Extension Period: 30 months	Test Product																
Sotatercept	Sotatercept	0.3 mg/kg	Every 21 days	SC injection	Placebo-controlled Period: 24 weeks Extension Period: 30 months	Test Product																

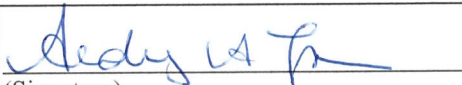
14. Comparator medicinal product, dosage, method of administration, strength	<u>Placebo-controlled Period (24 weeks):</u> Placebo subcutaneous every 3 weeks <table><tr><td>Placebo</td><td>Matching Placebo</td><td>0 mg/kg</td><td>Every 21 days</td><td>SC injection</td><td>Placebo-controlled Period: 24 weeks</td><td>Placebo</td></tr><tr><td colspan="6">Extension Period: N/A</td><td></td></tr></table> 32 were randomized and treated, 2 discontinued treatment and withdrew from the study, 30 continued into the Extension Period. SC – subcutaneous. <u>Extension Period:</u> Combined placebo-crossed group (ie, randomized to placebo in the Placebo-controlled Period and subsequently randomized to sotatercept in the Extension Period): 30 (0.7 mg/kg and 0.3 mg/kg combined) entered the Extension Period, 2 discontinued treatment and withdrew from the study, 28 completed.	Placebo	Matching Placebo	0 mg/kg	Every 21 days	SC injection	Placebo-controlled Period: 24 weeks	Placebo	Extension Period: N/A						
Placebo	Matching Placebo	0 mg/kg	Every 21 days	SC injection	Placebo-controlled Period: 24 weeks	Placebo									
Extension Period: N/A															
15. Concomitant therapy	The most common (>40% participants) concomitant medications (ATC classes) were antihypertensives (100%), diuretics (78.3%), antithrombotic agents (74.5%), analgesics (45.3%), and drugs for acid related disorders (47.2%). Oxygen (20.8%) was commonly used as supportive therapy for PAH. <u>Concomitant Background PAH Therapy</u> Concomitant background PAH therapy use was generally balanced across the treatment groups in the FAS. In the FAS overall, concomitant background PAH therapy in the form of triple therapy (55.7%) was most commonly used, followed by double therapy (34.9%) and monotherapy (9.4%). More than a third of participants (36.8%) were receiving prostacyclin infusion therapy. The most common triple therapy received included PDE5 inhibitor + ERA + prostacyclin.														
16. Efficacy evaluation criteria	During the study, efficacy was assessed throughout the study at protocol-specified timepoints. Efficacy criteria: PVR (primary efficacy endpoint), 6MWD (key secondary endpoint), WHO FC (secondary endpoint), N-Terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide, ECHO Parameters (TAPSE and Others), Clinical worsening, Mortality risk assessment; TGF-β Ligands and Other PAH-Related Biomarkers; Other ECHO Parameters; Sex Hormone Levels; Composite Endpoint Improvement/Multi-Component Improvement; Renal Risk Assessment; Change in Cardiac Index; Hematocrit-Adjusted PVR; Genetic Testing.														
17. Safety evaluation criteria	Adverse events; Serious Adverse Events and Other Clinically Meaningful Adverse Events; Clinical laboratory evaluation; Vital signs, ECGs, blood pressure, and other observations Related to safety; Antidrug antibody.														

18. Statistical methods	The efficacy analyses for the Placebo-controlled Period were conducted in the Evaluable Population (primary analysis population). The Evaluable Population consisted of all participants in the Full Analysis Set (FAS) who received at least 6 doses of the same dose strength during the Placebo-controlled Period and had a baseline and a post-Placebo-controlled Period PVR assessment or end of trial PVR assessment. The FAS consisted of all randomized participants who dosed with the treatment assigned at randomization. Efficacy endpoints for the Extension Period were analyzed in the Extension Period FAS (FAS-E, primary analysis population). The FAS-E included all FAS participants who transitioned to the Extension Period. The primary efficacy endpoint was analyzed with an ANCOVA model with a term for treatment group and baseline value as a covariate. Multiplicity was controlled using a hierarchical testing procedure. Analyses of the primary endpoint (PVR) and then the key secondary endpoint (6MWD) were each performed in the following order: the sotatercept 0.7 mg/kg group was compared with the placebo group, followed by a comparison of the sotatercept 0.3 mg/kg group with the placebo group. Multiple imputation was used to handle missing data for all primary and secondary efficacy endpoints that were assessed as continuous variables. Other endpoints were summarized with the use of descriptive statistics and analyzed with an ANCOVA model, as appropriate. Conventional two-sided p-values are presented for the primary and key secondary endpoints; no p-values are presented for other endpoints. Sensitivity analyses of the primary and key secondary endpoints were performed. The underlying normality assumption for ANCOVA was tested with the use of the Shapiro-Wilk test. If the assumption of normality was rejected, the Hodges-Lehmann analysis was used to present the location shift value. Results are reported as point estimates and 95% confidence intervals (CIs). The widths of the CIs were not adjusted for multiple comparisons, so the intervals should not be used to infer definitive treatment effects for the secondary outcomes or subgroup analyses. Safety results for the Placebo-controlled Safety Population (all participants who received at least 1 dose of study intervention in the Placebo-controlled Period) and the All Sotatercept-treated Population (all participants who received sotatercept in either study period). Adverse events (AEs) were coded according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 25.0. The severity/intensity of AEs were graded according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0.
-------------------------	---

19. Demographic characteristics of the study population (sex, age, race, etc.)	Overall Median Age (range): 48 years (19 to 80 years); Sex: 14 (13.2 %) male, 92 (86.8 %) female; Ethnicity: 68 (64.2 %) not Hispanic or Latino, 32 (30.2 %) Hispanic or Latino, 5 (4.7 %) not reported, 1 (0.9 %) unknown; Race: 98 (92.5 %) white, 4 (3.8 %) Black or African American, 2 (1.9 %) multiple races, 1 (0.9 %) Native Hawaiian or Other Pacific Islander, 1 (0.9 %) other.
20. Efficacy results	<u>Placebo-controlled Treatment Period:</u> <i>PVR (primary efficacy endpoint), 6MWD (key secondary endpoint), WHO FC (secondary endpoint)</i> At Week 24 relative to baseline, treatment with sotatercept 0.7 mg/kg and 0.3 mg/kg plus background PAH therapy resulted in: - Significant improvement in PVR compared with placebo; - Significant improvement in 6MWD compared with placebo; - A higher proportion of participants with ≥ 1 class improvement in WHO FC in the sotatercept 0.7 mg/kg and 0.3 mg/kg groups compared with the placebo group; - Generally consistent effects on PVR, 6MWD, and WHO FC across the prespecified subgroups, including those defined according to background PAH therapy, prostacyclin infusion therapy, WHO FC, and cardiac index. <u>Other secondary endpoints:</u> At Week 24 relative to baseline, treatment with sotatercept 0.7 mg/kg and 0.3 mg/kg plus background PAH therapy resulted in: - Clinically meaningful reductions in NT-proBNP compared with placebo; - A clinically meaningful improvement in TAPSE (ECHO parameter) compared with placebo; - Lower mortality risk as assessed by the French Risk Score over placebo; - Minimal impacts in CAMPHOR and SF-36 overall scores and subscale scores compared with placebo. <u>Extension Period:</u> <i>PVR (primary efficacy endpoint), 6MWD (key secondary endpoint), WHO FC (secondary endpoint)</i> In the placebo-crossed analysis at Months 18-24 relative to baseline, treatment with sotatercept resulted in: - Significant improvement in PVR in the combined placebo-crossed group; - Significant improvement in 6MWD in the combined placebo-crossed group; - Significant improvement in WHO FC in the combined placebo-crossed group. In the delayed-start analysis at Months 18-24 relative to baseline: - The improvement in PVR was not significantly different between the combined continuing sotatercept and the combined placebo-crossed groups. The improvement in PVR between the

	groups was not statistically significant, therefore sequential testing stopped; - The improvement in 6MWD was not different between the combined continuing sotatercept and the combined placebo-crossed groups. The delayed-start analysis for 6MWD was not tested given that the delayed-start analysis in PVR was not significant; - The proportion of participants with improvement in WHO FC was not different between the combined continuing sotatercept and the combined placebo-crossed groups. The delayed-start analysis for WHO FC was not tested given that the delayed-start analysis in PVR was not significant; - The effect of sotatercept on PVR, 6MWD, and WHO FC was generally consistent across the prespecified subgroups, including those defined according to background PAH therapy, prostacyclin infusion therapy, WHO FC, and cardiac index. <u>Other secondary endpoints:</u> At Months 18-24 relative to baseline, treatment with sotatercept resulted in: - Clinically meaningful reductions in NT-proBNP in the combined placebo-crossed group in the placebo-crossed analysis; - Reductions in NT-proBNP in the combined continuing sotatercept and the combined placebo-crossed groups in the delayed-start analysis were not different; - Improvements in the following ECHO parameters: PASP, RV PA coupling, RV ESA, RV EDA, and RV FAC in the combined placebo-crossed and combined continuing sotatercept groups; - Meaningful decreases in mPAP, an RHC parameter, in the combined placebo-crossed and combined continuing sotatercept groups; - Improvements in TAPSE in the combined placebo-crossed and combined continuing sotatercept groups; - Similar effect on mortality risk as assessed by the French Risk Score in the combined placebo-crossed and the combined continuing sotatercept groups; - No meaningful differences in CAMPHOR and SF-36 overall scores and subscale scores in the combined placebo-crossed and combined continuing sotatercept groups.
21. Safety results	<u>Placebo-controlled Safety Population – Baseline through Week 24:</u> - The mean duration of exposure (162.7 days) and the mean number of treatment cycles administered (7.4 cycles) were similar across the sotatercept 0.7 mg/kg, sotatercept 0.3 mg/kg, and placebo groups; - The overall incidences of TEAEs were similar across the sotatercept 0.7 mg/kg, sotatercept 0.3 mg/kg, and placebo groups;

	- The incidence of fatal TEAEs was low, with 1 death reported in the sotatercept 0.7 mg/kg group and none in the sotatercept 0.3 mg/kg and placebo groups; - The incidence of SAEs was higher in the sotatercept 0.7 mg/kg group compared with the sotatercept 0.3 mg/kg and placebo groups. The SAEs generally reflected the underlying disease and comorbidities. No specific SAE occurred in more than 1 participant in any intervention group; - TEAEs that occurred most commonly ($\geq 10\%$) in either the sotatercept 0.7 mg/kg or 0.3 mg/kg group and with a higher incidence than in the placebo group were hemoglobin increased, headache, diarrhea, thrombocytopenia, epistaxis, pain in extremity, dizziness, and upper respiratory tract infection; - TEAEs leading to discontinuation of study intervention and TEAEs leading to study discontinuation were higher in the sotatercept 0.7 mg/kg group than in the sotatercept 0.3 mg/kg and placebo groups; - Thrombocytopenia had the highest incidence of AESIs and occurred more commonly in the sotatercept 0.7 mg/kg group compared with the sotatercept 0.3 mg/kg and placebo groups. There were no meaningful changes from baseline in mean platelet counts; - Mean changes from baseline in hemoglobin and hematocrit were higher in the sotatercept groups compared with no change in the placebo group. Other hematology parameters showed no clinically meaningful changes from baseline. <u>All Sotatercept-Treated Population – Baseline through ~ Month 36.</u> - The patterns of TEAEs observed in the sotatercept groups in the All Sotatercept-treated Population were generally consistent with those observed in the Placebo-controlled Safety Population, including the most commonly reported TEAEs and most commonly reported AESIs. However, telangiectasia was identified as a late-onset TEAE for sotatercept in the All Sotatercept-treated Population; - Five deaths (1 death in the Placebo-controlled Period and 4 deaths in the Extension Period) were reported in the All Sotatercept-treated Population; - The incidences of TEAEs leading to treatment and study discontinuation were higher in the combined sotatercept 0.7 mg/kg group than in the combined sotatercept 0.3 mg/kg group; - Over time, the mean change from aligned baseline in hemoglobin and hematocrit showed an increase from baseline through the end of the study. Other hematology parameters, including mean platelet counts, showed no notable mean changes over time;
--	--

	- Telangiectasia was reported only in the Extension Period. Almost all TEAEs of telangiectasia were assessed as Grade 1 with a few assessed as Grade 2. No participants discontinued study intervention or the study due to telangiectasia; - No safety effect based on ADA status was identified.
22. Conclusion	<u>Efficacy:</u> In adults with PAH (WHO Group 1, FC II or III), treatment with sotalercept 0.7 mg/kg or 0.3 mg/kg plus background PAH therapy: - Improved PVR and 6MWD at Week 24 relative to baseline compared with placebo; - Improved PVR, 6MWD, and WHO FC at Months 18-24 relative to baseline when sotalercept treatment was initiated at Month 6. The following key efficacy results were also observed: - Treatment with sotalercept resulted in clinically meaningful improvement in NT-proBNP compared with placebo; - The effects of sotalercept on PVR, 6MWD, and WHO FC were generally consistent across the prespecified subgroups, including those defined according to background PAH therapy, prostacyclin infusion therapy, WHO FC, and cardiac index. The effect of sotalercept 0.7 mg/kg relative to placebo on 6MWD at Week 24 was greater in participants with a baseline PVR > 800 dynes*sec/cm⁵ than in participants with a baseline PVR ≤ 800 dynes*sec/cm⁵. <u>Safety:</u> In adults with PAH (WHO Group 1, FC II or III), treatment with sotalercept 0.7 mg/kg or 0.3 mg/kg plus background PAH therapy: - Is generally well-tolerated with an acceptable safety profile; - Is associated with increases in hemoglobin levels. These events are mostly mild in intensity, reversible, and manageable via dose modification.
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 № 1

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Вінревейр
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія
3. Виробник	- Патеон Італія С.п.А., Італія; - Еурофінс Ланкастер Лабораторіз, ЛЛС, США; - МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Карлоу), Ірландія; - Нувісан ГмбХ, Німеччина; - Мерк Шарп і Доум Б.В., Нідерланди; - Веттер Фарма-Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина (Лангенарген); - Веттер Фарма-Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина (Равенсбург, Шутценштрассе 87); - Веттер Фарма-Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина (Равенсбург, Моосвайсен 2); - Веттер Фарма-Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина (Равенсбург, Хельмут-Веттер-Штрассе 10)
4. Проведені дослідження:	☒ Так ☐ Ні Якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє). Нова діюча речовина.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, рандомізоване дослідження фази 2 для порівняння ефективності та безпеки сотатерцепту (АСЕ-011) з плацебо при додаванні до стандарту лікування при лікуванні легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ). Кодований номер клінічного випробування: P001
6. Фаза клінічного випробування	2
7. Період проведення клінічного випробування	3 27 червня 2018 року по 9 березня 2022 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австралія Бразилія Франція

	Німеччина Ізраїль Іспанія Сполучене Королівство Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 100 учасників Фактична: у плацебо-контрольований період було рандомізовано 106 учасників (42 у групі сотатерцепту 0,7 мг/кг, 32 у групі сотатерцепту 0,3 мг/кг і 32 у групі плацебо). З них 97 увійшли в період продовження; 67 (групи 0,7 мг/кг і 0,3 мг/кг об'єднані) продовжували отримувати сотатерцепт, а 30 (групи 0,7 мг/кг і 0,3 мг/кг об'єднані) отримували плацебо в плацебо-контрольований період і перейшли на сотатерцепт в період продовження.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Плацебо-контрольований період:</u> <i>Основна мета:</i> оцінити вплив на легеневий судинний опір (ЛСО) в учасників з ЛАГ II-III функціонального класу (ФК) за ВООЗ, які отримували лікування сотатерцептом плюс стандарт лікування (СЛ) у порівнянні з плацебо плюс СЛ. <i>Первинна кінцева точка:</i> зміна ЛСО через 24 тижні (C9D1A*) порівняно зі скринінгом ЛСО. <i>Другорядні цілі:</i> - Оцінити вплив сотатерцепту плюс СЛ на функціональні та фармакодинамічні кінцеві точки в учасників з ЛАГ порівняно з плацебо плюс СЛ; - Оцінити безпеку та переносимість сотатерцепту в учасників з ЛАГ; - Оцінити фармакокінетику сотатерцепту в учасників з ЛАГ. <i>Вторинні кінцеві точки:</i> Ключова вторинна кінцева точка: - Зміна порівняно з початковим рівнем (скринінг або C1D1*) у 6-хвилинній дистанції ходьби (6MWD) через 24 тижні (C9D1A*). Інші вторинні кінцеві точки: - Зміна ФК за ВООЗ через 24 тижні (C9D1A1) порівняно зі скринінгом; - Зміна порівняно з початковим рівнем (C1D1*) у NT-proBNP через 24 тижні (C9D1A*); - Зміна порівняно з початковим рівнем (C1D1*) у TAPSE через 24 тижні (C9D1A*); - Клінічне погіршення (наприклад, госпіталізація, зміна ФК за ВООЗ, і як визначено в розд. 8.5.4 протоколу) від C1D1* до C9D1A*; - Зміна якості життя порівняно з початковим рівнем (C1D1*) (CAMPHOR, SF-36) через 24 тижні (C9D1A*); - Оцінка безпеки та переносимості на основі побічних реакцій, клінічних лабораторних показників, показників життєдіяльності, імуногенності та електрокардіограми (ЕКГ); - Популяційні параметри фармакокінетики сотатерцепту. *Часові точки: початковий рівень=C1D1; тиждень 24=C9D1A.

Період продовження:

Основні цілі:

- Оцінити ефект модифікації захворювання сотатерцептом і додатковий аналіз ефективності;
- Порівняти значення кінцевих точок ефективності після початкового рівня (18-24 місяці) з початковим (місяць 0) у групі лікування, що перехресно приймала плацебо, використовуючи аналіз ефективності перехресного плацебо;
- Порівняти кінцеві точки ефективності між групою тривалого лікування сотатерцептом і групою лікування з перехресним прийомом плацебо в період подовження за допомогою аналізу ефективності відстроченого старту.
- Оцінити довгострокову безпеку сотатерцепту в учасників з ЛАГ II-III ФК за ВООЗ.

Первинні кінцеві точки:

- Зміна порівняно з початковим рівнем у ЛСО на 18-24¹ місяці для аналізу ефективності перехресного плацебо;
- Зміна порівняно з початковим рівнем у ЛСО на 18-24¹ місяці для аналізу ефективності відкладеного старту;
- Оцінка безпеки та переносимості на основі побічних реакцій, клінічних лабораторних показників, показників життєдіяльності, імуногенності та ЕКГ.

Другорядні цілі:

- Оцінити ефект модифікації захворювання сотатерцептом і додатковий аналіз ефективності;
- Оцінити довгострокові ефекти у суб'єктів із ЛАГ, які продовжують приймати сотатерцепт плюс СЛ, на функціональні та фармакодинамічні кінцеві точки порівняно з тими, хто переходить з плацебо плюс СЛ на сотатерцепт плюс СЛ.
- Оцінити фармакокінетику сотатерцепту у суб'єктів з ЛАГ.

Вторинні кінцеві точки:

Ключові вторинні кінцеві точки:

- Зміна порівняно з початковим рівнем у 6MWD на 18-24¹ місяці для аналізу ефективності перехресного плацебо;
- Зміна порівняно з початковим рівнем у 6MWD на 18-24¹ місяці для аналізу ефективності відкладеного старту;

Інші вторинні кінцеві точки:

- Зміна порівняно з початковим рівнем ФК за ВООЗ на 18-24¹ місяці для аналізу ефективності перехресного плацебо;
- Зміна порівняно з початковим рівнем ФК за ВООЗ на 18-24¹ місяці для аналізу ефективності відкладеного старту;
- Зміна NT-proBNP порівняно з початковим рівнем на 12-му місяці та узгодження з 3-м КПВС (катетеризація правих відділів серця) на 18-24¹ місяці;
- Оцінка ризику смертності на 12-му місяці та узгодження з 3-м КПВС, місяці 18-24^{1, 2};
- Зміни порівняно з початковим рівнем у таких параметрах ЕхоКГ: TAPSE, PAP, PASP, RV PA coupling, RV ESA, RV EDA, RV FAC через 12 місяців і узгодження з 3 КПВС, місяці 18-24¹;

	- Клінічне погіршення на 12-му місяці та узгодження з 3 КПВС, місяці 18-24¹; - Зміна якості життя (CAMPHOR, SF-36) на 12-му місяці та узгодження з 3-м КПВС, місяці 18-24, порівняно з початковим рівнем на 12-му місяці та узгодженням з 3-м КПВС на 18-24¹ місяці; - Популяційні параметри фармакокінетики. ¹ Часові точки: Базовий рівень = C1D1; Місяці 18-24 = C25 (або будь-який цикл до C33). Це вікно відповідає часовому проміжку протоколу, коли може бути завершено 3 КПВС. Цей проміжок часу еквівалентний 18-му місяцю (до 24-го місяця) або 72-му тижню (до 96-го тижня) і в тексті згадується як 18-24 місяці. ² Для оцінки ризику смертності використовувалася спрощена французька система оцінки ризику.																				
11. Дизайн клінічного випробування	<u>Плацебо-контрольований період:</u> Подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, рандомізоване, з паралельними групами <u>Період продовження:</u> З відкритою етикеткою, рандомізоване																				
12. Основні критерії включення	Прийнятними учасниками були дорослі віком ≥18 років з ЛАГ (група 1 за ВООЗ, ФК II або III). ЛАГ 1 групи за ВООЗ складається з ідіопатичної ЛАГ, спадкової ЛАГ, медикаментозної ЛАГ, ЛАГ, пов'язаної із захворюванням сполучної тканини, та ЛАГ після шунтування. Учасники повинні були отримувати стабільну терапію ЛАГ протягом принаймні 90 днів до зарахування, та продовжувати отримувати лікування протягом усього дослідження.																				
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<u>Плацебо-контрольований період (24 тижні):</u> <i>Сотатерцепт 0,7 мг/кг підшкірно раз на 3 тижні:</i> 42 були рандомізовані та отримували лікування, 6 припинили лікування та вибули з дослідження, 36 продовжили участь в період продовження. <i>Сотатерцепт 0,3 мг/кг підшкірно раз на 3 тижні:</i> 32 були рандомізовані та отримували лікування, 1 припинив лікування та вибув із дослідження, 31 продовжили участь у період продовження. <u>Період продовження (Q21 день, 30 місяців):</u> Сотатерцепт 0,7 мг/кг підшкірно раз на 3 тижні Сотатерцепт 0,3 мг/кг підшкірно раз на 3 тижні <table><tr><th>Назва лікування</th><th>ЛЗ</th><th>Сила дози</th><th>Частота дозування</th><th>Шлях введення</th><th>Схема/Період лікування</th><th>Використання</th></tr><tr><td>Сотатерцепт</td><td>Сотатерцепт</td><td>0,7 мг/кг</td><td>Раз у 21 день</td><td>Підшкірна ін'єкція</td><td>Плацебо-контрольований період: 24 тижні Період продовження: 30 місяців</td><td rowspan="2">Досліджуваний препарат</td></tr><tr><td>Сотатерцепт</td><td>Сотатерцепт</td><td>0,3 мг/кг</td><td>Раз у 21 день</td><td>Підшкірна ін'єкція</td><td>Плацебо-контрольований період: 24 тижні Період продовження: 30 місяців</td></tr></table>	Назва лікування	ЛЗ	Сила дози	Частота дозування	Шлях введення	Схема/Період лікування	Використання	Сотатерцепт	Сотатерцепт	0,7 мг/кг	Раз у 21 день	Підшкірна ін'єкція	Плацебо-контрольований період: 24 тижні Період продовження: 30 місяців	Досліджуваний препарат	Сотатерцепт	Сотатерцепт	0,3 мг/кг	Раз у 21 день	Підшкірна ін'єкція	Плацебо-контрольований період: 24 тижні Період продовження: 30 місяців
Назва лікування	ЛЗ	Сила дози	Частота дозування	Шлях введення	Схема/Період лікування	Використання															
Сотатерцепт	Сотатерцепт	0,7 мг/кг	Раз у 21 день	Підшкірна ін'єкція	Плацебо-контрольований період: 24 тижні Період продовження: 30 місяців	Досліджуваний препарат															
Сотатерцепт	Сотатерцепт	0,3 мг/кг	Раз у 21 день	Підшкірна ін'єкція	Плацебо-контрольований період: 24 тижні Період продовження: 30 місяців																

	Комбінована група триваючого сотатерцепта (тобто рандомізовані на сотатерцепт під час плацебо-контрольованого періоду, що потім продовжили отримання сотатерцепту в період продовження): 67 (0,7 мг/кг і 0,3 мг/кг разом) увійшли в період продовження, 8 припинили лікування та вибули з дослідження, 59 завершили.													
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо-контрольований період (24 тижні): Плацебо підшкірно раз на 3 тижні <table><tr><td>Плацебо</td><td>Відповідне плацебо</td><td>0 мг/кг</td><td>Раз у 21 день</td><td>Підшкірна ін'єкція</td><td>Плацебо-контрольований період: 24 тижні</td><td rowspan="2">Плацебо</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>Термін продовження: НД</td></tr></table> 32 були рандомізовані та отримували лікування, 2 припинили лікування та вибули з дослідження, 30 продовжили в період продовження. Період продовження: Комбінована група перехресного плацебо (тобто рандомізована на плацебо в плацебо-контрольований період і згодом рандомізована на сотатерцепт в період продовження): 30 (0,7 мг/кг і 0,3 мг/кг разом) увійшли в період продовження, 2 припинили лікування та вибули з дослідження, 28 завершили.	Плацебо	Відповідне плацебо	0 мг/кг	Раз у 21 день	Підшкірна ін'єкція	Плацебо-контрольований період: 24 тижні	Плацебо						Термін продовження: НД
Плацебо	Відповідне плацебо	0 мг/кг	Раз у 21 день	Підшкірна ін'єкція	Плацебо-контрольований період: 24 тижні	Плацебо								
					Термін продовження: НД									
15. Супутня терапія	Найпоширенішими (> 40 % учасників) супутніми препаратами (класи АТС) були антигіпертензивні засоби (100%), діуретики (78,3 %), антитромботичні засоби (74,5%), анальгетики (45,3 %) та препарати для лікування захворювань, пов'язаних із кислотністю (47,2 %). Кисень (20,8%) зазвичай застосовувався як підтримуюча терапія при ЛАГ. Супутня фонові терапія ЛАГ Застосування супутньої фонові терапії ЛАГ було загалом збалансованим між групами лікування в FAS (повна множина для аналізу). У загальному дослідженні FAS найчастіше застосовувалася супутня фонові терапія ЛАГ у формі потрібної терапії (55,7 %), потім подвійна терапія (34,9 %) і монотерапія (9,4 %). Більше третини учасників (36,8 %) отримували інфузійну терапію простагліном. Найпоширеніша потрібна терапія включала інгібітор ФДЕ5 + АРЕ + простаглілін.													
16. Критерії оцінки ефективності	Під час дослідження ефективність оцінювалася впродовж усього дослідження у визначені протоколом часові точки. Критерії ефективності: ЛСО (первинна кінцева точка ефективності), 6MWD (ключова вторинна кінцева точка), ФК за ВООЗ (вторинна кінцева точка), N-термінальний фрагмент прогормону мозкового натрійуретичного пептиду, параметри ЕХО (TAPSE та інші), клінічне погіршення, оцінка ризику смертності; ліганди TGF-β та інші біомаркери, пов'язані з ЛАГ; інші параметри ЕХО; рівень статевих гормонів; композитне покращення кінцевої точки/багатокомпонентне покращення; оцінка ризику для нирок; зміна серцевого індексу; ЛСО з поправкою на гематокрит; генетичне тестування.													
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні реакції;													

	Серйозні побічні реакції та інші клінічно значущі побічні реакції; Клінічна лабораторна оцінка; Показники життєдіяльності, ЕКГ, артеріальний тиск та інші спостереження, що стосуються безпеки; Антитіла до лікарського засобу.
18. Статистичні методи	Аналіз ефективності для плацебо-контрольованого періоду проводився в популяції, що підлягає оцінці (популяція первинного аналізу). Популяція, що підлягала оцінці, складалася з усіх учасників повної множини для аналізу (FAS), які отримали принаймні 6 доз однакової сили дози протягом плацебо-контрольованого періоду та мали оцінку ЛСО на початковому рівні та після плацебо-контрольованого періоду, або оцінку ЛСО наприкінці дослідження. FAS складалася з усіх рандомізованих учасників, які отримували дози лікування, призначеного під час рандомізації. Кінцеві точки ефективності для періоду продовження були проаналізовані в FAS періоду продовження (FAS-E, популяція первинного аналізу). FAS-E включала усіх учасників FAS, які перейшли у період продовження. Первинну кінцеву точку ефективності аналізували за допомогою моделі ANCOVA з терміном для групи лікування та вихідним значенням як коваріатом. Множинність контролювали за допомогою процедури багаторівневого тестування. Аналіз первинної кінцевої точки (ЛСО), а потім ключової вторинної кінцевої точки (6MWD) проводили в такому порядку: групу сотатерцепту 0,7 мг/кг порівнювали з групою плацебо, після чого порівнювали групу сотатерцепту 0,3 мг/кг з групою плацебо. Для обробки відсутніх даних для всіх первинних і вторинних кінцевих точок ефективності, які оцінювалися як безперервні змінні, було використано метод множинного відновлення. Інші кінцеві точки були узагальнені з використанням описової статистики та проаналізовані за допомогою моделі ANCOVA, відповідно. Для первинних і ключових вторинних кінцевих точок наведено звичайні двосторонні р-значення; для інших кінцевих точок р-значення не представлено. Було проведено аналіз чутливості первинних і ключових вторинних кінцевих точок. Основне припущення про нормальність для ANCOVA було перевірено за допомогою тесту Шапіро-Вілка. Якщо припущення про нормальність було відхилено, для представлення значення зміщення положення використовувався аналіз Ходжеса-Лемана. Результати представлені як точкові оцінки та 95 % довірчі інтервали (ДІ). Ширина ДІ не була скоригована для множинних порівнянь, тому інтервали не слід використовувати для визначення остаточних ефектів лікування для вторинних результатів або аналізу підгруп. Результати щодо безпеки для плацебо-контрольованої популяції безпеки (всі учасники, які отримали принаймні 1 дозу досліджуваного втручання в плацебо-контрольований період) і всієї популяції, яка отримувала сотатерцепт (усі учасники, які отримували сотатерцепт протягом будь-якого

	періоду дослідження). Побічні реакції (ПР) були закодовані відповідно до Медичного словника термінології для регуляторної діяльності (MedDRA) версії 25.0. Тяжкість/інтенсивність побічних реакцій оцінювали відповідно до Загальних термінологічних критеріїв для побічних реакцій, версія 4.0.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Середній вік (діапазон): 48 років (від 19 до 80 років); Стать: 14 (13,2%) чоловіків, 92 (86,8%) жінок; Етнічна приналежність: 68 (64,2 %) не іспаномовні чи латиноамериканці, 32 (30,2 %) іспаномовні чи латиноамериканці, 5 (4,7 %) не вказано, 1 (0,9 %) невідомо; Раса: 98 (92,5 %) представників європеїдної раси, 4 (3,8 %) негроїдної раси або афроамериканці, 2 (1,9 %) кількох рас, 1 (0,9 %) корінний гаваєць або житель інших островів Тихого океану, 1 (0,9 %) іншої раси.
20. Результати ефективності	<u>Плацебо-контрольований період лікування:</u> <i>ЛСО (первинна кінцева точка ефективності), 6MWD (ключова вторинна кінцева точка), ФК за ВООЗ (вторинна кінцева точка)</i> На 24-му тижні порівняно з початковим рівнем лікування сотатерцептом у дозах 0,7 мг/кг і 0,3 мг/кг плюс фонові терапія ЛАГ призвела до: - Значного покращення ЛСО порівняно з плацебо; - Значного покращення 6MWD порівняно з плацебо; - Більшої частки учасників із покращенням ФК за ВООЗ ≥ 1 класу в групах сотатерцепту 0,7 мг/кг і 0,3 мг/кг порівняно з групою плацебо; - Загалом узгоджені ефекти для ЛСО, 6MWD і ФК за ВООЗ у попередньо визначених підгрупах, включаючи ті, що визначені відповідно до фонові терапії ЛАГ, інфузійної терапії простацикліном, ФК за ВООЗ та серцевого індексу. <u>Інші вторинні кінцеві точки:</u> На 24-му тижні порівняно з початковим рівнем лікування сотатерцептом у дозах 0,7 мг/кг і 0,3 мг/кг плюс фонові терапія ЛАГ призвела до: - Клінічно значущого зниження NT-proBNP порівняно з плацебо; - клінічно значущого покращення TAPSE (параметр ЕХО) порівняно з плацебо; - Нижчого ризику смертності за оцінкою французької шкали оцінки ризику порівняно з плацебо; - Мінімального впливу на CAMPHOR і SF-36 за загальними балами та балами підшкали порівняно з плацебо. <u>Період продовження:</u> <i>ЛСО (первинна кінцева точка ефективності), 6MWD (ключова вторинна кінцева точка), ФК за ВООЗ (вторинна кінцева точка)</i> У аналізі перехресного плацебо через 18-24 місяці відносно початкового рівня лікування сотатерцептом призвело до: - Значного покращення ЛСО в комбінованій групі з перехресним прийомом плацебо;

	- Значного покращення 6MWD у комбінованій групі з перехресним прийомом плацебо; - Значного покращення ФК за ВООЗ у комбінованій групі з перехресним прийомом плацебо. У аналізі відстроченого старту на 18-24 місяці відносно вихідного рівня: - Покращення ЛСО не відрізнялося суттєво в групах комбінованого безперервного прийому сотатерцепту та комбінованого лікування з перехресним прийомом плацебо. Покращення ЛСО між групами не було статистично значущим, тому послідовне тестування припинили; - Покращення 6MWD не відрізнялося в групах комбінованого безперервного прийому сотатерцепту та комбінованого плацебо. Аналіз відкладеного старту для 6MWD не перевірявся, враховуючи, що аналіз відкладеного старту в ЛСО не був значущим; - Частка учасників із покращенням ФК за ВООЗ не відрізнялася в групах комбінованого безперервного лікування сотатерцептом і комбінованого перехресного плацебо. Аналіз відкладеного старту для ФК ВООЗ не перевірявся, оскільки аналіз відкладеного старту в ЛСО не був значущим; - Вплив сотатерцепту на ЛСО, 6MWD та ФК за ВООЗ був загалом узгодженим у попередньо визначених підгрупах, включаючи ті, що визначені відповідно до фонові терапії ЛАГ, інфузійної терапії простацикліном, ФК за ВООЗ та серцевого індексу. <u>Інші вторинні кінцеві точки:</u> Через 18-24 місяці лікування сотатерцептом призвело до: - Клінічно значущого зниження NT-proBNP у комбінованій групі з перехресним прийомом плацебо аналізу перехресного плацебо; - Зниження NT-proBNP у групах комбінованого безперервного сотатерцепту та комбінованого аналізу перехресного плацебо не відрізнялися; - Покращення наступних параметрів ЕХО: PASP, RV PA coupling, RV ESA, RV EDA та RV FAC у групах комбінованого перехресного плацебо та комбінованого безперервного сотатерцепту; - Значного зниження mPAP, параметра КПВС, у групах комбінованого перехресного плацебо та групах комбінованого безперервного сотатерцепту; - Покращення TAPSE у групах комбінованого перехресного плацебо та комбінованого безперервного сотатерцепту; - Подібний вплив на ризик смертності за оцінкою Французької системи оцінки ризику у комбінованих групах перехресного плацебо та комбінованій групі безперервного сотатерцепту; - Немає суттєвих відмінностей у загальних балах CAMPHOR і SF-36 і балах підшкали в комбінованих групах перехресного плацебо та безперервного сотатерцепту.
21. Результати безпеки	<u>Плацебо-контрольована популяція для оцінки безпеки – від початкового рівня до 24 тижня:</u>

- Середня тривалість експозиції (162,7 дня) і середня кількість проведених циклів лікування (7,4 циклу) були подібними в групах сотатерцепту 0,7 мг/кг, сотатерцепту 0,3 мг/кг і плацебо;
- Загальна частота ПРЛ (побічних реакцій, пов'язаних з лікуванням) була подібною в групах сотатерцепту 0,7 мг/кг, сотатерцепту 0,3 мг/кг і плацебо;
- Частота летальних ПРЛ була низькою, зареєстровано 1 смерть у групі сотатерцепту 0,7 мг/кг і жодного випадку в групах сотатерцепту 0,3 мг/кг і плацебо;
- Частота СПР (серйозних побічних реакцій) була вищою в групі сотатерцепту 0,7 мг/кг порівняно з групами сотатерцепту 0,3 мг/кг і плацебо. СПР загалом відображали основне захворювання та супутні захворювання. Більш ніж у 1 учасника в будь-якій групі втручання не спостерігалось жодної специфічної СПР;
- ПРЛ, які виникали найчастіше ($\geq 10\%$) у групі сотатерцепту 0,7 мг/кг або 0,3 мг/кг і з вищою частотою, ніж у групі плацебо, були підвищення гемоглобіну, головний біль, діарея, тромбоцитопенія, носова кровотеча, біль у кінцівках, запаморочення та інфекції верхніх дихальних шляхів;
- ПРЛ, що призвели до припинення досліджуваного втручання, і ПРЛ, що призвели до вибування з дослідження, були вищими в групі сотатерцепту 0,7 мг/кг, ніж у групах сотатерцепту 0,3 мг/кг і плацебо;
- Тромбоцитопенія мала найвищу частоту серед побічних реакцій, що становлять особливий інтерес, і частіше зустрічалася в групі сотатерцепту 0,7 мг/кг порівняно з групами сотатерцепту 0,3 мг/кг і плацебо. Не було значущих змін у середній кількості тромбоцитів порівняно з початковим рівнем;
- Середні зміни від початкового рівня гемоглобіну та гематокриту були вищими в групах сотатерцепту порівняно з відсутністю змін у групі плацебо. Інші гематологічні параметри не показали клінічно значущих змін порівняно з початковим рівнем.

Уся популяція, яка отримувала лікування сотатерцептом – від початкового рівня до ~ 36 місяця.

- Моделі ПРЛ, що спостерігалися в групах сотатерцепту у всій популяції, яка отримувала лікування сотатерцептом, загалом відповідали тим, що спостерігалися в плацебо-контрольованій популяції для оцінки безпеки, включаючи ПРЛ, про які найчастіше повідомлялося, і побічні реакції, що становлять особливий інтерес, про які найчастіше повідомлялося. Однак телеангіоектазію було ідентифіковано як ПРЛ з пізнім початком для сотатерцепту в усіх групах, які отримували лікування сотатерцептом;
- Повідомлено про п'ять смертей (1 смерть у плацебо-контрольований період і 4 смерті в період продовження) у всій популяції, яка отримувала сотатерцепт;
- Частота ПРЛ, що призвели до припинення лікування та участі у дослідженні, була вищою в групі комбінованого

	сотатерцепту 0,7 мг/кг, ніж у групі комбінованого сотатерцепту 0,3 мг/кг; - 3 часом середня зміна гемоглобіну та гематокриту порівняно з початковим рівнем показала збільшення порівняно з початковим рівнем до кінця дослідження. Інші гематологічні параметри, включаючи середню кількість тромбоцитів, не показали помітних середніх змін з часом; - Повідомлялося про телеангіоектазії лише в період продовження. Майже всі НЯВЛ телеангіоектазії були оцінені як 1 ступня, а деякі – як 2 ступня. Жоден учасник не припинив участь у дослідженні через телеангіоектазію; - Жодного впливу на безпеку на основі статусу антитіл до лікарського препарату (АТП) не виявлено.
22. Висновок (заклучення)	<u>Ефективність:</u> У дорослих із ЛАГ (група 1 за ВООЗ, ФК II або III) лікування сотатерцептом 0,7 мг/кг або 0,3 мг/кг плюс фонове лікування ЛАГ: - Покращення ЛСО та 6MWD на 24-му тижні порівняно з початковим рівнем у порівнянні з плацебо; - Покращення ЛСО, 6MWD і ФК за ВООЗ на 18-24 місяці порівняно з початковим рівнем, коли лікування сотатерцептом було розпочато на 6 місяці. Також спостерігалися наступні ключові результати ефективності: - Лікування сотатерцептом призвело до клінічно значущого покращення NT-proBNP порівняно з плацебо; - Вплив сотатерцепту на ЛСО, 6MWD і ФК за ВООЗ був загалом узгодженим у попередньо визначених підгрупах, включаючи ті, що визначені відповідно до фонові терапії ЛАГ, інфузійної терапії простагліном, ФК за ВООЗ та серцевого індексу. Ефект сотатерцепту 0,7 мг/кг порівняно з плацебо на 6MWD на 24-му тижні був більшим в учасників із початковим ЛСО > 800 дин*с/см⁵, ніж в учасників із початковим ЛСО ≤ 800 дин*с/см⁵. <u>Безпека:</u> У дорослих із ЛАГ (група 1 за ВООЗ, ФК II або III) лікування сотатерцептом 0,7 мг/кг або 0,3 мг/кг плюс фонове лікування ЛАГ: - загалом добре переноситься з прийнятним профілем безпеки; - пов'язане з підвищенням рівня гемоглобіну. Ці реакції переважно слабкі за інтенсивністю, оборотні та контрольовані шляхом модифікації дози.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	_____ (підпис) <u>Одрі А. Еган (Audrey A. Egan)</u> (П. І. Б.)