

Non-Clinical Trial Reports

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available):	ONTRUZANT
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Biosimilar medicinal product
2) Trials conducted	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate
2. Pharmacology:	
1) primary pharmacodynamics	<p><u>Primary pharmacodynamics</u></p> <p>Pharmacodynamically, trastuzumab exerts its effects by binding to extracellular domain (ECD) IV of HER2 and inducing regression of HER2-overexpressing tumours, which are found in 20-30% of primary breast cancers. Several possible mechanisms by which trastuzumab decrease signaling include prevention of HER2 receptor dimerisation, increased endocytotic destruction of the receptor, inhibition of shedding of the extracellular domain and immune activation.</p> <p>It is well known that trastuzumab reduces HER2- mediated signalling through the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt pathway and mitogen-activated protein kinase (MAPK) cascade, which leads to an increase in cell cycle arrest, and the suppression of tumour cell growth and proliferation (Vu and Claret, 2012). In addition, trastuzumab triggers HER2 internalisation and degradation through promoting the activity of tyrosine kinase-ubiquitin ligase c-Cbl (Klapper et al. 2000). The binding of trastuzumab to HER2 recruits c-Cbl to its docking site, Tyr1112 where c-Cbl ubiquitinases HER2 and leads to its degradation. As an antibody, trastuzumab is able to attract immune cells to tumour sites that overexpress HER2 and induce cell death via antibody dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC). Preclinical models suggest that trastuzumab recruits immune effector cells that are responsible for ADCC (Gennari et al. 2004). The finding that animals deficient in immune-cell-activating Fc-receptors (on effector cells) do not respond to trastuzumab provides support for the importance of this mechanism for trastuzumab clinical efficacy.</p> <p>Trastuzumab has also been shown to inhibit angiogenesis, resulting in normalisation and regression of the vasculature by modulating proangiogenic and antiangiogenic factors. Combined treatment with the chemotherapeutic agent, paclitaxel, actually inhibited angiogenesis more potently than trastuzumab alone (Klos et al. 2003) due to trastuzumab-mediated normalization of the</p>



ЗГІЛНО З ОРІГІНАЛОМ
 Н.В. КИНАХІС

tumour vasculature allowing for better drug delivery (Izumi et al. 2002).

A series of *in vitro* PD studies were conducted to demonstrate the biological activity of SB3 compared to EU or US Herceptin® using various cell-based and binding assays. Results from cell-based assays including anti-proliferation assay and ADCC assay showed that SB3 was similar to EU Herceptin® in terms of biological properties (cellular potency). Also, results from binding assays including HER2 binding, Fc receptors (FcγRIa, FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRIIIa, FcγRIIIb and FcRn) binding and C1q binding assay showed similar immunochemical properties between SB3 and EU Herceptin®. Moreover, results from additional biological assays including surface HER2 expression level measurement, HER2 ECD shedding, inhibition of AKT phosphorylation, *in vitro* angiogenesis and combination treatment with chemotherapy, demonstrated similarity between SB3 and EU Herceptin® in terms of additional MoA of trastuzumab. (for detailed information, refer to CTD Section 3.2.R.5). All of *in vitro* PD assay results with biological properties (cellular potency), immunochemical properties (binding activity) and additional biological assays clearly revealed that there were no significant differences between SB3 and EU or US Herceptin®.

In addition, an *in vivo* PD study was also conducted to demonstrate to similarity between SB3 and Herceptin®, using orthotopic BT-474 human breast cancer cell xenograft mice model (Study No. BIOEP-CP-Y001).

BT-474 human breast carcinoma cells are characterised by overexpression of HER2 and estrogen receptors (ER). Due to those expression profiles, this model was used as a prevalent model to establish therapeutic effects of new drugs for the treatment of breast cancers which overexpresses HER2 since BT-474 human breast cancer cells grow in response to estradiol, but show resistance to ER antagonist tamoxifen.

To evaluate the anti-tumour efficacy of SB3 in the orthotopic BT-474 human breast cancer cell xenograft model, 10 groups of BT-474 xenograft mice, each consisting of 12 females (9 weeks of age) received intravenously SB3 formulation buffer (hereinafter, vehicle), SB3 or EU or US Herceptin® at dose levels of 1, 5, and 15 mg/kg weekly for 4 weeks.

The efficacy of SB3 and Herceptin® was assessed based on changes in tumour volume and tumour weight of individual mice (determined twice per week) and further evaluated based on tumour growth inhibition (TGI) rate (%) at the terminal day (on Day 36). All treated groups showed inhibition of tumour growth and there were no significant differences in the anti-tumour activity between the SB3 and EU Herceptin® or US Herceptin® treated groups (refer to Table 3 in CTD Section 2.4).



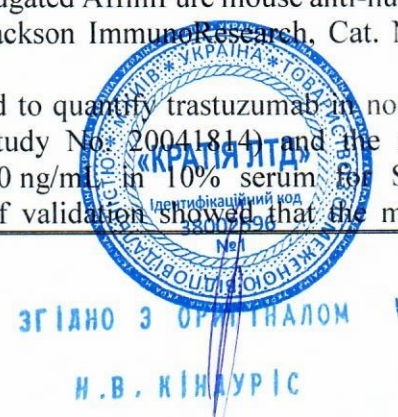
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ

Н.В. КІНАХУРІС

	Therefore, both <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> studies provided evidence for the similarity of SB3 and Herceptin® with respect to pharmacological activity.
2) secondary pharmacodynamics	No secondary PD studies have been conducted based on Scientific Advices from EU national regulatory agencies (MHRA, PEI, and MPA) and the EMA guideline “ <i>Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues</i> ” (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010).
3) safety pharmacology	No safety pharmacology studies have been conducted based on Scientific Advices from EU national regulatory agencies (MHRA, PEI, and MPA) and the EMA guideline “ <i>Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues</i> ” (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010).
4) pharmacodynamic interactions	No pharmacodynamic drug interaction studies have been conducted based on Scientific Advices from EU national regulatory agencies (MHRA, PEI, and MPA) and the EMA guideline “ <i>Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues</i> ” (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010).

3. Pharmacokinetics:

1) analytical procedures and reports on their validation	<p>Single dose pharmacokinetics</p> <p>A single dose pharmacokinetic study has not been conducted based on Scientific Advices from EU national regulatory agencies (MHRA, PEI, and MPA) and the EMA guideline “<i>Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues</i>” (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010).</p> <p>Multiple dose pharmacokinetic (PK)/toxicokinetics (TK) were evaluated as part of the 4-week repeat-dose toxicity study in cynomolgus monkeys at a dose level of 25 mg/kg to demonstrate the similarity between SB3 and EU or US Herceptin®.</p> <p>Method of Analysis</p> <p>For the determination of serum concentration of trastuzumab following repeat administration of SB3, EU or US Herceptin® in the cynomolgus monkeys, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to quantify the levels of trastuzumab in monkey serum using a Human anti-trastuzumab (AbD Serotec, Batch No. 1112) and peroxidase-conjugated AffiniPure mouse anti-human IgG Fcγ Fragment Specific (Jackson ImmunoResearch, Cat. No. 209-035-098).</p> <p>This method was validated to quantify trastuzumab in non-human primate (NHP) serum (Study No. 20041814) and the range of quantification was 10-200 ng/ml in 10% serum for SB3 and Herceptin®. The results of validation showed that the method is</p>
--	---



ЗГІДАНО З ОПРАТНОМ

Н.В. КІНАУРІС

	sensitive, selective, accurate, precise, and reproducible to measure SB3 and Herceptin® in NHP serum. All samples were shown to be stable during storage and processing.
2) absorption	<p>Multiple dose pharmacokinetics/toxicokinetics</p> <p><u>Study No. 523870: A 4 Week Repeat Dose Toxicity Study of SB3/BIIB604 by Intravenous in Cynomolgus Monkeys</u></p> <p>Similarity in the PK/TK profiles between SB3 and Herceptin® was assessed following repeated administrations as part of the 4-week repeat-dose toxicity study in cynomolgus monkeys. Each group of 3 male and 3 female cynomolgus monkeys was treated with 25 mg/kg of either SB3 or EU or US Herceptin®. The vehicle and SB3, EU Herceptin® and US Herceptin® administered intravenously (via the tail vein) once per week on Days 1, 8, 15, and 22.</p> <p>For the determination of the serum concentrations and PK/TK evaluation of SB3, EU Herceptin®, and US Herceptin®, cynomolgus monkey serum samples were collected at the following time points: pre-dose, immediate post dose (IPD), 2, 4, 8, 12, 24, 96, and 168 hours on Day 1 and Day 22.</p> <p>PK/TK similarity between SB3 and Herceptin® was assessed by means of maximum observed concentration at T_{max} (C_{max}) and the area under the concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration (AUC_{0-t}). The PK/TK parameters of SB3 including AUC_(0-t) and C_{max} on Day 1 and Day 22 was similar to those of EU Herceptin® and US Herceptin® treated groups (refer to Table 6 in CTD Section 2.4).</p>
3) distribution	No PK studies on distribution have been performed which is in line with the EMA guideline “Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues” (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010).
4) metabolism	No PK studies on metabolism have been performed which is in line with the EMA guideline “Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues” (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010).
5) excretion	No PK studies on excretion have been performed which is in line with the EMA guideline “Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues” (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010).
6) pharmacokinetic interactions (non-clinical)	No PK studies on pharmacokinetic drug interactions have been performed which is in line with the EMA guideline “Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues” (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010).
7) other pharmacokinetic studies	-
4. Toxicology:	



ЗГІАНО З ОР
 Н.В. КІНАУРІС

1) Single dose toxicity	<p>Single-dose toxicity study on distribution have not been performed which is in line with the EMA guideline “<i>Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues</i>” (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010) and the Scientific Advices from EU national regulatory agencies (MHRA, PEI, and MPA).</p>
2) Repeated dose toxicity	<p>It was agreed with a number of EU regulatory agencies that <i>in vivo</i> PD studies and <i>in vivo</i> toxicity studies for SB3 were not required if the quality comparability exercise and the non-clinical <i>in vitro</i> studies are considered satisfactory and no critical issues are identified.</p> <p>However, for the globally harmonised development of SB3, a GLP-compliant 4-week comparative repeat-dose toxicity study using cynomolgus monkeys was conducted to demonstrate similarity in toxicity, toxicokinetic, and immunogenicity profiles of SB3, EU Herceptin® and US Herceptin®. Local tolerance was further examined as part of the 4-week repeat-dose toxicity study.</p> <p>Cynomolgus monkeys were selected because it was the relevant species used in the non-clinical studies with the reference product. Four treatment groups each consisting of 3 male and 3 female cynomolgus monkeys received vehicle, SB3 or EU or US Herceptin® (25 mg/kg) by a weekly intravenous infusion (Day 1, 8, 15, and 22) at volume of 5 mL/kg over a 60 minute period (via tail vein) to evaluate potential toxicity.</p> <p>The selected dose of 25 mg/kg was based on previous results of non-clinical study of the reference product (Herceptin®, SmPC). When 1, 5 and 25 mg/kg of Herceptin® were administered for 4-26 weeks in cynomolgus monkeys, Herceptin® were well tolerated and produced no evidence of systemic toxicity at any given dose tested.</p> <p>All animals treated with SB3, EU Herceptin® and US Herceptin® were observed for morbidity, mortality, injury, and the availability of food and water. Clinical observations were recorded, body weight, and food consumption were measured. Ophthalmoscopic and electrocardiographic (ECG) examinations were further conducted to assess to demonstrate the similar toxicity profiles between SB3 and Herceptin®. For clinical pathology evaluations and peripheral blood leukocyte analysis, blood samples were collected from all surviving animals at pre-test and prior to termination.</p> <p>To evaluate PK/TK profiles of SB3, EU Herceptin®, and US Herceptin®, cynomolgus monkey serum samples were collected at the following time points: pre-dose, IPD, 2, 4, 8, 12, 24, 96, and 168 hours on Day 1 and Day 22.</p> <p>At the end of the study, necropsy and histopathological examinations were performed. Serum concentrations and ADA development were determined by validated methods.</p>



31 ІАНО 3

Н.В. КІНАУРІС

	<p>All animals survived to the scheduled necropsy. SB3, EU Herceptin[®], and US Herceptin[®] were well tolerated in animals with no remarkable findings in the aforementioned test subjects, which was consistent with the results of previous non-clinical studies with Herceptin[®]. Minor observations were noted, but these were expected findings for animals of this age of species. Similar observations were made for the vehicle treated animals or treatment naïve animals in the test facility.</p> <p>In addition, there were no significant macroscopic or microscopic findings, or organ weight changes attributed to SB3 or Herceptin[®].</p> <p><u>Toxicokinetics</u></p> <p>There were no detectable levels of SB3, EU Herceptin[®] or US Herceptin[®] in serum samples obtained from vehicle treated animals on Day 1 and 22. Systemic exposure to trastuzumab was comparable between males and females and was similar following SB3 administration to exposure after dosing either EU or US Herceptin[®]. The mean C_{max} and AUC_(0-t) values were similar between animals receiving SB3, EU Herceptin[®], or US Herceptin[®].</p> <p><u>Immunogenicity</u></p> <p>Anti-trastuzumab antibodies in NHP serum were evaluated according to a validated method (Study No. 315714). All analysed samples were negative for anti-trastuzumab antibodies. Therefore, there was no difference detected in immunogenicity profiles between SB3 and EU or US Herceptin[®] treated groups.</p> <p><u>Conclusion / Summary</u></p> <p>The administration of SB3, EU Herceptin[®] or US Herceptin[®] at a dose level of 25 mg/kg via intravenous infusion once a week for 4 consecutive weeks was well tolerated in cynomolgus monkeys. There were no differences detected for immunogenic, toxicokinetic, or toxicity parameters between the test-article treated groups.</p> <p>Therefore, the toxicity, toxicokinetic and immunogenicity profiles of SB3 are similar to those of EU Herceptin[®] and US Herceptin[®].</p>
3) Genotoxicity: <i>in vitro</i>	Genotoxicity studies were not performed in line with the EMA guideline “ <i>Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues</i> ” (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010).
<i>in vivo</i> (including additional assessment on toxicokinetics)	-
4) Carcinogenicity:	Carcinogenicity studies were not performed in line with the EMA guideline “ <i>Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues</i> ” (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010).
long-term studies	-
short-term studies or mid-term studies	-
additional studies	-



ЗГІДНО З ОУМТРАЛОМ
 Н.В. КИНАУРІС

5) Reproductive and developmental toxicity:	Reproductive and developmental toxicity studies were not performed in line with the EMA guideline “ <i>Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues</i> ” (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010).
effects on fertility and early embryonic development	-
embryotoxicity	-
prenatal and postnatal toxicity	-
studies in which medication is administered to the offspring (immature animals) and/or long-term effects are assessed	-
6) local tolerance	No separate local tolerance studies have been performed. Histopathological assessments of local (injection site) tolerance were carried out in the 4-week repeat-dose toxicity study in cynomolgus monkeys (see Study No. 523870). There were no significant differences in local tolerance between SB3 and the reference products.
7) additional toxicity studies:	Other toxicity studies (i.e. immunotoxicity) were not performed in line with the EMA guideline “ <i>Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues</i> ” (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010).
antigenicity (antibody response)	-
immunotoxicity	-
study of the mechanisms of action	-
drug dependence	-
toxicity of metabolites	-
toxicity of impurities	-
other	-
5. Conclusions on non-clinical study	<p>The non-clinical programme for SB3, which has been developed as a biosimilar to Herceptin[®], having trastuzumab as the active substance, included a series of <i>in vitro</i> studies including binding and cell-based assays in order to demonstrate similarity between SB3 and Herceptin[®]. In addition, an efficacy study in orthotopic BT-474 human breast cancer cell xenograft mice, a repeat-dose toxicity study in cynomolgus monkeys, including a toxicokinetic assessment and an evaluation of potential anti-drug antibody formation, were performed to demonstrate similarity between SB3 and Herceptin[®].</p> <p>In accordance with the EMA “<i>Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues</i>” (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1) and “<i>Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues</i>”</p>



ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
Н.В. КІНАХРІС

(EMA/CHMP/BMWP/403543/2010), further studies regarding non-clinical pharmacology, pharmacokinetics, genotoxicity, reproduction toxicology and carcinogenicity have not been performed.

A series of *in vitro* PD studies were conducted to demonstrate the biological activity of SB3 compared to EU or US Herceptin® using various cell-based and binding assays. Results from cell-based assays including anti-proliferation assay and ADCC assay showed that SB3 was similar to EU Herceptin® in terms of biological properties (cellular potency). Also, results from binding assays including HER2 binding, Fc receptors (FcγRIa, FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRIIIa, FcγRIIIb and FcRn) binding and C1q binding assay showed similar immunochemical properties between SB3 and EU Herceptin®. Moreover, results from additional biological assays including surface HER2 expression level measurement, HER2 ECD shedding, inhibition of AKT phosphorylation, *in vitro* angiogenesis and combination treatment with chemotherapy, demonstrated similarity between SB3 and EU Herceptin® in terms of additional MoA of trastuzumab. Overall, all of *in vitro* PD assay results with biological properties (cellular potency), immunochemical properties (binding activity) and additional biological assays clearly revealed that there were no significant differences between SB3 and EU or US Herceptin®.

The similarity results of *in vitro* studies were complemented by an orthotopic BT-474 human breast cancer cell xenograft mice study. The efficacy of SB3 and Herceptin® was assessed based on the changes in tumour growth of individual mice with TGI rate (%). All treated articles inhibited tumour growth in a dose-dependent manner (1, 5, and 10 mg/kg) and there were no significant differences in anti-tumour activity between the SB3 and EU or US Herceptin®.

A 4-week repeat-dose toxicity study was conducted in cynomolgus monkeys, which was the relevant species used in the previous toxicological studies of reference product. Overall, the results showed that toxicity, toxicokinetic, and immunogenicity profiles of SB3 were similar to those of EU Herceptin® and US Herceptin®. Consistent with previous non-clinical studies with Herceptin®, no test article-related effects were observed on mean body weight, electrocardiogram, clinical pathology parameters, and ophthalmoscopic examination. There were no significant macroscopic or microscopic findings, or organ weight changes attributed to SB3 or Herceptin®.

In the PK/TK evaluation, the mean of C_{max} and AUC_{0-t} among treated groups was similar.

Regarding anti-drug antibody formation (ADA), none of the animals treated with SB3 or EU or US Herceptin® developed ADAs.



ЗГІДНО З

Н.В. КИНАУРІС

	Overall, thorough non-clinical similarity assessments have been conducted and demonstrated that the efficacy, pharmacokinetic and toxicity profiles of SB3 were similar to those of Herceptin®.
--	---

Applicant (Marketing Authorization Holder)

SAMSUNG BIOEPIS Co., Ltd

Handwritten signature of Christopher Hansung Ko



Christopher Hansung Ko CEO



ЗГІЛНО З ОРМ
Н.В. КИНАУРІ

Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	ОНТРУЗАНТ
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Подібний біологічний лікарський засіб
2) проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	<p><u>Первинна фармакодинаміка</u></p> <p>Трастузумаб проявляє свої фармакодинамічні ефекти шляхом зв'язування з позаклітинним доменом (ECD) IV рецептора епідермального фактора росту людини 2 типу (HER2) та індукуючи регресію пухлин з гіперекспресією HER2, які виявляються у 20–30 % випадків первинного раку молочної залози. Декілька можливих механізмів, за допомогою яких трастузумаб знижує передачу сигналів, включають запобігання димеризації рецептора HER2, посилення ендцитотичної деструкції рецептора, пригнічення вивільнення позаклітинного домену та активацію імунної відповіді.</p> <p>Добре відомо, що трастузумаб знижує HER2-опосередковану передачу сигналів через шлях фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K)/Akt та каскад протеїнкінази, що активується мітогеном (MAPK). Це призводить до посилення зупинки клітинного циклу та супресії росту та проліферації пухлинних клітин (Vu and Claret, 2012). Крім того, трастузумаб викликає інтерналізацію та деградацію HER2, стимулюючи активність тирозинкінази-убіквітин-лігази c-Cbl (Klapper et al., 2000). Зв'язування трастузумабу з HER2 залучає c-Cbl до його ділянки закріплення, Tyr1112, де c-Cbl піддає HER2 убіквітинації та призводить до його деградації. Як антитіло, трастузумаб здатний притягувати імунні клітини до ділянок пухлини з гіперекспресією HER2 і викликати загибель клітин шляхом антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (АЗЦТ). Доклінічні моделі дозволяють припустити, що трастузумаб залучає імунні ефекторні клітини, які відповідають за АЗЦТ (Geman et al. 2004). Висновок про те, що тварини з дефіцитом c-Cbl, що активують імунні клітини (на ефекторних клітинах), не реагують на трастузумаб, підтверджує важливість цього механізму для клінічної ефективності трастузумабу.</p> <p>Також продемонстровано, що трастузумаб пригнічує ангиогенез, що призводить до нормалізації та регресії судинної системи</p>



ДОВІРИТЬСЯ
 ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУ
 КІНАУРІС Н.В.

шляхом модуляції проангіогенних та антиангіогенних факторів. Комбіноване лікування з хіміотерапевтичним препаратом паклітакселом фактично пригнічувало ангіогенез потужніше, ніж лише трастузумаб (Klos et al., 2003), внаслідок опосередкованої трастузумабом нормалізації судин пухлини, що забезпечує кращу доставку препарату (Izumi et al. 2002).

Для демонстрації біологічної активності SB3 порівняно з препаратом Герцептин® ЕС або США було проведено серію фармакодинамічних (ФД) досліджень *in vitro* із використанням різних аналізів на клітинах та аналізів зв'язування. Результати аналізів на клітинах, включаючи аналіз антипроліферативної дії та аналіз АЗЦТ, продемонстрували, що SB3 був подібним до препарату Герцептин® ЕС щодо біологічних властивостей (клітинна потенція). Також результати аналізів зв'язування, включаючи зв'язування з HER2, з рецепторами Fc (FcγRIa, FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRIIIa, FcγRIIIb та FcRn) та з Clq продемонстрували подібні імунохімічні властивості SB3 і препарату Герцептин® ЕС. Більше того, результати додаткових біологічних аналізів, включаючи визначення рівня поверхневої експресії HER2, вивільнення ECD рецептора HER2, пригнічення фосфорилування АКТ, ангіогенез *in vitro* та комбіноване з хіміотерапією лікування, продемонстрували подібність між SB3 та препаратом Герцептин® ЕС щодо додаткового механізму дії трастузумабу (детальну інформацію див. у розділі 3.2.R.5 ЗТД). Усі результати ФД аналізів *in vitro* щодо біологічних властивостей (клітинна потенція), імунохімічних властивостей (активність зв'язування) та додаткових біологічних аналізів чітко виявили відсутність суттєвих відмінностей між SB3 і препаратом Герцептин® ЕС або США.

Крім того, для демонстрації подібності між SB3 та препаратом Герцептин® також було проведено ФД дослідження *in vivo* з використанням ортотопічної мишачої моделі ксенотрансплантата клітин раку молочної залози людини BT-474 (дослідження ВІОЕР-СР-У001).

Клітинна лінія карциноми молочної залози BT-474 характеризується гіперекспресією HER2 і естрогенних рецепторів (ER). З огляду на такі профілі експресії, ця модель була використана як поширена модель для встановлення терапевтичних ефектів нових препаратів для лікування раку молочної залози з гіперекспресією HER2, оскільки клітини раку молочної залози людини BT-474 ростуть у відповідь на естрадіол, але проявляють стійкість до антагоніста ER тамоксифену.

Для оцінки протипухлинної дії SB3 в ортотопічній моделі ксенотрансплантата клітин раку молочної залози людини BT-474 10 груп мишей з ксенотрансплантатом BT-474, кожна з яких складалася з 12 самок (віком 9 тижнів), отримували внутрішньовенно буферний розчин для реєстрації SB3 (залі у

ДОСТОВІРІВІТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ

КІНАУРІС Н. В.



	<p>тексті – носій), SB3 або препарат Герцептин® ЄС чи США дозою на рівні 1, 5 та 15 мг/кг щотижня протягом 4 тижнів.</p> <p>Ефективність SB3 та препарату Герцептин® оцінювали на основі змін об'єму пухлини та маси пухлини окремих мишей (визначали двічі на тиждень) та додатково оцінювали на основі ступеня пригнічення росту пухлини (TGI) (%) в останній день (на 36 день). В усіх групах, які отримували лікування, виявлено пригнічення росту пухлини та відсутність значущих відмінностей у протипухлинній активності між групами, які отримували SB3 і препарат Герцептин® ЄС або препарат Герцептин® США (див. таблицю 3 у розділі 2.4 ЗТД).</p> <p>Таким чином, у дослідженнях <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i> надано докази подібності SB3 та препарату Герцептин® щодо фармакологічної дії.</p>
2) вторинна фармакодинаміка	<p>Дослідження вторинної фармакодинаміки не проводилися на підставі Наукових рекомендацій національних регуляторних органів ЄС (MHRA, PEI та MPA) та керівництва ЕМА «Керівництво щодо подібних біологічних лікарських засобів, що містять моноклональні антитіла: неклінічні та клінічні питання» (ЕМА/CHMP/BMWP/403543/2010).</p>
3) фармакологія безпеки	<p>Дослідження з фармакології безпеки не проводилися на підставі Наукових рекомендацій національних регуляторних органів ЄС (MHRA, PEI та MPA) та керівництва ЕМА «Керівництво щодо подібних біологічних лікарських засобів, що містять моноклональні антитіла: неклінічні та клінічні питання» (ЕМА/CHMP/BMWP/403543/2010).</p>
4) фармакодинамічні взаємодії	<p>Дослідження фармакодинамічної взаємодії лікарських засобів не проводилися на підставі Наукових рекомендацій національних регуляторних органів ЄС (MHRA, PEI та MPA) та керівництва ЕМА «Керівництво щодо подібних біологічних лікарських засобів, що містять моноклональні антитіла: неклінічні та клінічні питання» (ЕМА/CHMP/BMWP/403543/2010).</p>
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	<p>Фармакокінетика при введенні одноразової дози</p> <p>Дослідження фармакокінетики при введенні одноразової дози не проводилися на підставі Наукових рекомендацій національних регуляторних органів ЄС (MHRA, PEI та MPA) та керівництва ЕМА «Керівництво щодо подібних біологічних лікарських засобів, що містять моноклональні антитіла: неклінічні та клінічні питання» (ЕМА/CHMP/BMWP/403543/2010).</p> <p>Фармакокінетику (ФК)/токсикокінетику при багаторазовому введенні оцінювали у рамках 4-тижневого дослідження токсичності у разі повторних введеннях дозою на рівні 25 мг/кг яванським макакам з метою демонстрації подібності SB3 і препарату Герцептин® ЄС або США.</p>



	<p>Метод аналізу</p> <p>Для визначення концентрації трастузумабу в сироватці крові після повторного введення SB3, препарату Герцептин® ЄС або США яванським макакам застосовували метод імуноферментного аналізу (ІФА) для кількісної оцінки рівнів трастузумабу в сироватці крові мавп із використанням антитіла людини до трастузумабу (AbD Serotec, партія № 1112) та кон'югованого з пероксидазою AffiniPure специфічного антитіла миші до Fcγ-фрагменту IgG людини (Jackson ImmunoResearch, № за каталогом 209-035-098).</p> <p>Цей метод був валідований для кількісного визначення трастузумабу в сироватці крові приматів, які відрізняються від людини (NHP) (дослідження № 20041814), та діапазон кількісної оцінки для SB3 і препарату Герцептин® становив 10–200 нг/мл у 10 % сироватці крові. Результати валідації показали, що метод є чутливим, селективним, достовірним, точним та відтворюваним для вимірювання SB3 і препарату Герцептин® у сироватці крові NHP. Усі зразки виявилися стабільними під час зберігання та обробки.</p>
<p>2) всмоктування</p>	<p>Фармакокінетика/токсикокінетика при багаторазовому введенні</p> <p><u>Дослідження № 523870: 4-тижневе дослідження токсичності у разі повторних введень SB3/ВІВ604 внутрішньовенно яванським макакам</u></p> <p>Подібність профілей ФК/ТК SB3 і препарату Герцептин® оцінювали після повторних введень як частину 4-тижневого дослідження токсичності у разі повторних введень на яванських макаках. Кожній групі з 3 самців та 3 самок яванських макак вводили або SB3, або препарат Герцептин® ЄС чи США дозою 25 мг/кг. Носій та SB3, препарат Герцептин® ЄС і препарат Герцептин® США вводили внутрішньовенно (у хвостову вену) один раз на тиждень у дні 1, 8, 15 та 22.</p> <p>Для визначення концентрацій у сироватці крові та оцінки ФК/ТК SB3, препарату Герцептин® ЄС і препарату Герцептин® США зразки сироватки крові яванських макак збирали у такі моменти часу: перед введенням, безпосередньо після введення (IPD), через 2, 4, 8, 12, 24, 96 та 168 годин у день 1 та день 22.</p> <p>Подібність ФК/ТК SB3 і препарату Герцептин® оцінювали шляхом визначення максимальної концентрації, що спостерігалась у час T_{max} (C_{max}) та площі під кривою концентрація-час від нуля до останньої концентрації, що кількісно визначається (AUC_{0-t}). Параметри ФК/ТК SB3, включаючи AUC_{0-t} та C_{max}, у дні 1 та 22 були подібними до цих показників у групах, які отримували препарат Герцептин® ЄС та препарат Герцептин® США (див. таблицю 6 у розділі 2.4 ЗІД).</p>



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
 ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
 ДОСТОВІРНІСТЬ
 ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
 КІНАУРІС Н.В.

3) розподіл	Фармакокінетичні дослідження щодо розподілу не проводилися, що відповідає керівництву ЕМА «Керівництво щодо подібних біологічних лікарських засобів, що містять моноклональні антитіла: неклінічні та клінічні питання» (ЕМА/СНМР/ВМВР/403543/2010).
4) метаболізм	Фармакокінетичні дослідження щодо метаболізму не проводилися, що відповідає керівництву ЕМА «Керівництво щодо подібних біологічних лікарських засобів, що містять моноклональні антитіла: неклінічні та клінічні питання» (ЕМА/СНМР/ВМВР/403543/2010).
5) виведення	Фармакокінетичні дослідження щодо виведення не проводилися, що відповідає керівництву ЕМА «Керівництво щодо подібних біологічних лікарських засобів, що містять моноклональні антитіла: неклінічні та клінічні питання» (ЕМА/СНМР/ВМВР/403543/2010).
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Фармакокінетичні дослідження щодо фармакокінетичної взаємодії не проводилися, що відповідає керівництву ЕМА «Керівництво щодо подібних біологічних лікарських засобів, що містять моноклональні антитіла: неклінічні та клінічні питання» (ЕМА/СНМР/ВМВР/403543/2010).
7) інші фармакокінетичні дослідження	-
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Дослідження токсичності у разі одноразового введення не проводилися, що відповідає керівництву ЕМА «Керівництво щодо подібних біологічних лікарських засобів, що містять моноклональні антитіла: неклінічні та клінічні питання» (ЕМА/СНМР/ВМВР/403543/2010) та Науковим рекомендаціям національних регуляторних органів ЄС (MHRA, PEI та MPA).
2) токсичність у разі повторних введень	<p>З рядом регуляторних органів ЄС було узгоджено, що дослідження ФД <i>in vivo</i> та дослідження токсичності <i>in vivo</i> для SB3 не потрібні, якщо дослідження порівнянності якості та доклінічні дослідження <i>in vitro</i> вважаються задовільними та не виявлено критичних проблем.</p> <p>Однак для глобально гармонізованої розробки SB3 було проведено 4-тижневе порівняльне дослідження токсичності у разі повторних введень на яванських макаках, що відповідає вимогам GLP, з метою демонстрації подібності профілей токсичності, токсикокінетики та імуногенності SB3, препарату Герцептин® ЄС і препарату Герцептин® США. Додатково досліджували місцеву переносимість як частину 4-тижневого дослідження токсичності у разі повторних введень.</p> <p>Яванські макаки були вибрані, оскільки це був відповідний вид, який використовувався у доклінічних дослідженнях референтного лікарського засобу. Для оцінки потенційної</p>

ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
Кінауріс Н. В.

токсичності 4 експериментальні групи, кожна з яких складалася з 3 самців і 3 самок яванських макак, отримували носій, SB3 або препарат Герцептин® ЄС чи США (25 мг/кг) у вигляді щотижневої внутрішньовенної інфузії (день 1, 8, 15 та 22) об'ємом 5 мл/кг протягом 60 хвилин (у хвостову вену).

Доза 25 мг/кг була вибрана на підставі попередніх результатів доклінічного дослідження референтного лікарського засобу (препарат Герцептин®, КХЛЗ). При введенні яванським макакам препарату Герцептин® дозою 1, 5 та 25 мг/кг протягом 4–26 тижнів препарат Герцептин® переносився добре і не викликав ознак системної токсичності при введенні будь-якої досліджуваної дози.

У всіх тварин, які отримували SB3, препарат Герцептин® ЄС і препарат Герцептин® США, спостерігали щодо захворюваності, смертності, ураження та засвоєння їжі та води. Фіксували клінічні спостереження, вимірювали масу тіла та споживання їжі. Додатково проводились офтальмоскопічні та електрокардіографічні дослідження (ЕКГ), щоб продемонструвати подібні профілі токсичності SB3 і препарату Герцептин®. Для оцінки клінічної патології та аналізу лейкоцитів периферичної крові збирали зразки крові в усіх тварин, що вижили, до проведення тесту і перед завершенням.

Для оцінки профілів ФК/ТК SB3, препарату Герцептин® ЄС і препарату Герцептин® США, зразки сироватки крові яванських макак збирали в такі моменти часу: перед введенням, IPD, 2, 4, 8, 12, 24, 96 та 168 годин у день 1 і день 22.

Наприкінці дослідження було проведено аутопсію та гістопатологічне дослідження. Концентрації в сироватці крові та утворення ADA визначали за допомогою валідованих методів.

Усі тварини вижили до запланованої аутопсії. SB3, препарат Герцептин® ЄС і препарат Герцептин® США добре переносилися тваринами, з відсутністю значних відхилень у вищезазначених піддослідних, що узгоджувалося з результатами попередніх доклінічних досліджень препарату Герцептин®. Були відзначені незначні дані спостереження, однак це були очікувані результати для тварин цього віку. Було отримано подібні дані спостереження щодо тварин, які отримували носій, або тварин, які не отримували лікування у дослідницькому центрі.

Крім того, не було виявлено значних макроскопічних чи мікроскопічних ознак, а також зміни маси тіла, пов'язаних із SB3 або препаратом Герцептин®.

Токсикокінетика

У зразках сироватки крові, відібраних у тварин, які отримували носій, у день 1 і 22 не виявлено рівнів, що піддаються визначенню. SB3, препарату Герцептин® ЄС або препарату Герцептин® США. Системна експозиція трастузумабу була порівняною у самців та самок і після введення SB3 була подібною до експозиції або



ДОСТОВІРІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
Кінауріс Н. В.

	<p>препарату Герцептин® ЄС, або препарату Герцептин® США. Середні значення C_{max} та $AUC_{(0-t)}$ були подібними у тварин, які отримували SB3, препарат Герцептин® ЄС або препарат Герцептин® США.</p> <p><u>Імуногенність</u> Антитіла до трастузумабу в сироватці крові NHP оцінювали за допомогою валідованого методу (дослідження № 315714). Усі проаналізовані зразки були негативними щодо антитіл до трастузумабу. Таким чином, не було виявлено різниці в профілях імуногенності між групами, які отримували SB3 і препарат Герцептин® ЄС або США.</p> <p><u>Висновок/Резюме</u> Введення SB3, препарату Герцептин® ЄС або препарату Герцептин® США дозою на рівні 25 мг/кг шляхом внутрішньовенної інфузії один раз на тиждень протягом 4 тижнів поспіль добре переносилось яванськими макаками. Не виявлено відмінностей щодо параметрів імуногенності, токсикокінетики або токсичності між групами, які отримували досліджуваний лікарський засіб.</p> <p>Таким чином, профілі токсичності, токсикокінетики та імуногенності SB3 є подібними до таких препарату Герцептин® ЄС і препарату Герцептин® США.</p>
<p>3) Генотоксичність: <i>in vitro</i></p>	<p>Дослідження генотоксичності не проводилися відповідно до керівництва ЕМА «Керівництво щодо подібних біологічних лікарських засобів, що містять моноклональні антитіла: неклінічні та клінічні питання» (ЕМА/СНМР/ВМWP/403543/2010).</p>
<p><i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)</p>	<p>-</p>
<p>4) Канцерогенність:</p>	<p>Дослідження канцерогенності не проводилися відповідно до керівництва ЕМА «Керівництво щодо подібних біологічних лікарських засобів, що містять моноклональні антитіла: неклінічні та клінічні питання» (ЕМА/СНМР/ВМWP/403543/2010).</p>
<p>довгострокові дослідження</p>	<p>-</p>
<p>короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості</p>	<p>-</p>
<p>додаткові дослідження</p>	<p>-</p>
<p>5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:</p>	<p>Дослідження репродуктивної токсичності та токсичного впливу на розвиток потомства не проводилися відповідно до керівництва ЕМА «Керівництво щодо подібних біологічних лікарських засобів, що містять моноклональні антитіла: неклінічні та клінічні питання» (ЕМА/СНМР/ВМWP/403543/2010).</p>



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.

питання» (ЕМЕА/СНМР/ВМWP/42832/2005 Rev.1) та «Керівництво щодо подібних біологічних лікарських засобів, що містять моноклональні антитіла: неклінічні та клінічні питання» (ЕМЕА/СНМР/ВМWP/403543/2010) додаткові дослідження доклінічної фармакології, фармакокінетики, генотоксичності, репродуктивної токсикології та канцерогенності не проводилися.

Для демонстрації біологічної активності SB3 порівняно з препаратом Герцептин® ЕС або США було проведено серію фармакодинамічних досліджень *in vitro* із використанням різних аналізів на клітинах та зв'язування. Результати аналізів на клітинах, включаючи аналіз антипроліферативної дії та аналіз АЗЦТ, продемонстрували, що SB3 був подібним до препарату Герцептин® ЕС щодо біологічних властивостей (клітинна потенція). Крім того, результати аналізів зв'язування, включаючи зв'язування з HER2, зв'язування з рецепторами Fc (FcγRIa, FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRIIIa, FcγRIIIb та FcRn) та зв'язування з C1q, показали подібні імунохімічні властивості SB3 і препарату Герцептин® ЕС. Більше того, результати додаткових біологічних аналізів, включаючи визначення рівня поверхневої експресії HER2, вивільнення ECD HER2, пригнічення фосфорилування АКТ, ангиогенез *in vitro* та комбіноване лікування з хіміотерапією, продемонстрували подібність між SB3 та препаратом Герцептин® ЕС щодо додаткового механізму дії трастузумабу. Загалом, усі результати аналізів ФД *in vitro* щодо біологічних властивостей (клітинна потенція), імунохімічних властивостей (активність зв'язування) та додаткових біологічних досліджень чітко показали, що між SB3 та препаратом Герцептин® ЕС або США відсутні суттєві відмінності.

Результати подібності досліджень *in vitro* були доповнені дослідженням з використанням ортотопічної мишачої моделі ксенотрансплантата клітин раку молочної залози людини BT-474. Ефективність SB3 і препарату Герцептин® оцінювали на основі зміни росту пухлини в окремих мишей із визначенням частоти TGI (%). Усі досліджувані препарати пригнічували ріст пухлини залежним від дози чином (1, 5 та 10 мг/кг), і не було виявлено значних відмінностей протипухлинної активності між SB3 та препаратом Герцептин® ЕС або США.

Було проведено 4-тижневе дослідження токсичності у разі повторних введень на яванських макаках, які були відповідним видом, що використовувався у попередніх токсикологічних дослідженнях референтного лікарського засобу. Загалом, результати продемонстрували, що профілі токсичності, токсикокінетики та імуногенності SB3 були подібними до профілів препарату Герцептин® ЕС та препарату Герцептин® США. Не спостерігалось будь-якого пов'язаного із досліджуваними препаратами впливу щодо середнього значення

ДОСТОВІРНИСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ

КІНАУРІС Н.В.

	<p>маси тіла, показників електрокардіограми, параметрів клінічної патології та офтальмоскопічного обстеження, що узгоджувалося з попередніми доклінічними дослідженнями препарату Герцептин®. Не виявлено значних макроскопічних чи мікроскопічних відхилень, а також зміни маси тіла, пов'язаних із SB3 або препаратом Герцептин®.</p> <p>При оцінці ФК/ТК середнє значення C_{max} та AUC_{0-t} у експериментальних групах було подібним.</p> <p>Щодо утворення антитіл до лікарського засобу (ADA), то у жодної з тварин, які отримували SB3 або препарат Герцептин® ЄС чи США, ADA не утворились.</p> <p>Загалом, були проведені ретельні доклінічні дослідження подібності та продемонстровано, що профілі ефективності, фармакокінетики та токсичності SB3 були подібними до таких препарату Герцептин®.</p>
--	--

Заявник
(власник реєстраційного посвідчення)

_____ (підпис)

_____ (П.І.Б.)


 ПЕРЕКЛАД
 ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
 ДОСТОВІРНІЙ
 ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
 КІНАУРІС Н. В.

Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	ONTRUZANT
2. Applicant	Samsung Bioepis Co., Ltd. 76, Songdogyoyuk-ro, Yeonsu-gu, Incheon, 21987, Republic of Korea
3. Manufacturer	Samsung Bioepis NL B.V. Olof Palmestraat 10, Delft, 2616 LR, Netherlands
4. Trials conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Biosimilar medicinal product
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Protocol Number SB3-G11-NHV. EudraCT Number 2013-004112-21. A Randomised, Double-blind, Three-arm, Parallel Group, Single-dose Study to Compare the Pharmacokinetics (PK), Safety, Tolerability, and Immunogenicity of Three Formulations of Trastuzumab (SB3, European Union [EU] sourced Herceptin® and United States of America [US] sourced Herceptin®) in Healthy Male Subjects. Date of Report: Jun 23, 2014.
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	First subject signed informed consent: Jan 28, 2014 Last subject last visit: Apr 24, 2014
8. Countries where the clinical trial was conducted	1 centre in Germany
9. Number of study participants	Planned for inclusion: 108 subjects Enrolled and randomised: 109 subjects Excluded: One subject withdrew informed consent right before start of infusion after randomisation and was replaced by a new subject. This subject was excluded from the Safety set and from the PK population. Analyzed: 108 subjects in the Safety set and in the PK population (i.e., 36 subjects in each treatment group [SB3, EU sourced Herceptin®, US sourced Herceptin®]).
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	<u>Primary objectives:</u> For the European Medicines Agency (EMA) review: The primary objective was to investigate and compare the PK profiles between SB3 and EU sourced Herceptin® in healthy male subjects. For the Food and Drug Administration (FDA) review:

Л. ЛАБОЗ ОРГІНАЛОМ
Н.В.КІНАУРІС



	<p>The primary objective was to investigate and compare the PK profiles between SB3 and EU sourced Herceptin[®], between SB3 and US sourced Herceptin[®] and between EU sourced Herceptin[®] and US sourced Herceptin[®] in healthy male subjects.</p> <p><u>Secondary objectives:</u></p> <p>For the EMA review:</p> <p>The secondary objectives were to investigate and compare the safety, tolerability, and immunogenicity between SB3 and EU sourced Herceptin[®] in healthy male subjects.</p> <p>For the FDA review:</p> <p>The secondary objectives were to investigate and compare the safety, tolerability, and immunogenicity between SB3 and EU sourced Herceptin[®], between SB3 and US sourced Herceptin[®] and between EU sourced Herceptin[®] and US sourced Herceptin[®] in healthy male subjects.</p>								
<p>11. Design of the clinical trial</p>	<p>This was a double-blind, three-arm, parallel group, single-dose study in healthy male subjects. In each arm, all subjects received a single dose of either SB3, EU sourced Herceptin[®], or US sourced Herceptin[®] by intravenous (IV) infusion for 90 minutes.</p> <table border="1" data-bbox="759 1115 1465 1265"> <thead> <tr> <th>Arm</th> <th>Treatment</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 (n=36)</td> <td>SB3</td> </tr> <tr> <td>2 (n=36)</td> <td>EU sourced Herceptin[®]</td> </tr> <tr> <td>3 (n=36)</td> <td>US sourced Herceptin[®]</td> </tr> </tbody> </table> <p>On Day 1 in Cohort 1, five subjects were randomised to receive either SB3, EU sourced Herceptin[®] or US sourced Herceptin[®] (1:2:2). Provided there were no serious or unexpected safety issues as determined by the Investigator and Sponsor, two days later, seven subjects in Cohort 2 received either SB3, EU sourced Herceptin[®] or US sourced Herceptin[®] (3:2:2) on Day 3 (refer to Cohort 1). Provided there were no serious or unexpected safety issues as determined by the Investigator and Sponsor, from Day 5 (refer to Cohort 1), the remainder of the subjects were randomised to receive SB3, EU sourced Herceptin[®] or US sourced Herceptin[®] in equal proportion.</p> <p>Blood samples for PK analysis were collected prior to start of infusion and at 0.75, 1.5 (end of infusion), 3, 6, 12, 24, 48, 72, 96, 168, 336, 672, 1008 and 1344 hours after start of infusion.</p> <p>The duration of the study was a maximum of 8 weeks during which the PK, safety, and immunogenicity</p>	Arm	Treatment	1 (n=36)	SB3	2 (n=36)	EU sourced Herceptin [®]	3 (n=36)	US sourced Herceptin [®]
Arm	Treatment								
1 (n=36)	SB3								
2 (n=36)	EU sourced Herceptin [®]								
3 (n=36)	US sourced Herceptin [®]								

ЗГ. ДАВОЗ ОРГІНАЛОМ

Н.В.КІНАУРІС



	<p>measurements were made following a single dose administration of SB3, EU sourced Herceptin® or US sourced Herceptin®.</p>
<p>12. Main inclusion criteria</p>	<p><u>Inclusion Criteria</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Healthy male subjects aged 18-55 years, inclusive. 2. Had body weight between 60.0-94.9 kg and body mass index between 18.0-29.9 kg/m², inclusive. 3. Had clinical laboratory results within the normal range or outside the normal range but assessed as clinically non-significant by the Investigator. 4. Had systolic blood pressure ≤ 140 and ≥ 90 mmHg, diastolic blood pressure ≤ 90 and ≥ 50 mmHg and heart rate ≥ 50 and ≤ 90 beats per minute. 5. Had physical examination results without clinically significant findings. 6. Had 12-lead electrocardiogram (ECG) results without clinically significant findings. 7. Had echocardiogram results without clinically significant findings and left ventricular ejection fraction (LVEF) > 55% at Screening. 8. Who did not smoke or smoked less than 10 cigarettes, 2 cigars or 2 pipes per day (and agreed to abstain from smoking while resident at the clinical study site). 9. Had to be willing to abstain from sexual intercourse or willing to use a condom in addition to having their female partner use another effective form of contraception. Effective methods of contraception were defined as those alone or in combination, that result in a low failure rate (i.e., less than 1% per year) when used. These included methods such as certain intra-uterine devices (the exact failure rate for the device being used had to be checked as they can vary), barrier methods with spermicide, oral hormonal contraceptive, injectable progesterone, sub-dermal implant or tubal ligation from the time of the first administration of investigational product (IP) until completion of study procedures. 10. Had to be willing and able to comply with scheduled visits, treatment plan, laboratory tests, and other study procedures including standardised meal. 11. Had to be able to provide written informed consent which had to be obtained prior to any study related procedures. <p><u>Exclusion Criteria</u></p> <p>The exclusion criteria is provided in Section 9.3.2 of the clinical study report for Study SB3-G11-NHV.</p>

ОГ. ЛАБОЗ ОРНГ ІНАЛОМ
В.В.КІНАУРІС




13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	<p>Test product: SB3 (trastuzumab) Presentation: 150 mg lyophilized sterile powder for concentrate for solution for infusion Batch number: P51703A Mode of administration: IV infusion for 90 minutes Dose: 6 mg/kg</p>
14. Comparator, dose, method of administration, strength	<p>Reference product: EU sourced Herceptin® (trastuzumab) Presentation: 150 mg lyophilized sterile powder for concentrate for solution for infusion Batch number: H4259B01 Mode of administration: IV infusion for 90 minutes Dose: 6 mg/kg</p> <p>Reference product: US sourced Herceptin® (trastuzumab) Presentation: 440 mg lyophilized sterile powder for concentrate for solution for infusion Batch number: 554761 Mode of administration: IV infusion for 90 minutes Dose: 6 mg/kg</p>
15. Concomitant therapy	<p>Subjects were permitted to take paracetamol (acetaminophen) at single doses up to 1 g and at maximum daily doses of up to 4 g. Except for emergency situations, approval had to be obtained from the Investigator and/or Sponsor prior to the subject taking any other concomitant medication. If an emergency situation occurred, the Investigator was to be notified as soon as possible of what the situation was and which concomitant medications were administered.</p>
16. Efficacy evaluation criteria	<p>Not applicable, as Study SB3-G11-NHV did not evaluate efficacy of SB3, EU sourced Herceptin® and US sourced Herceptin®.</p> <p><u>Pharmacokinetic Evaluation Criteria</u> <u>Primary pharmacokinetic endpoints</u> For the EMA review:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Area under the concentration-time curve from time zero to infinity (AUC_{inf}) <p>AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration (AUC_{last}) + last observed concentration (C_t)/terminal rate constant (λ_z)</p> <p>For the FDA review:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AUC_{inf}

ЗГІДАНО З ОРГАНІЗАЦІЄЮ
Н.В.КІНАУРІС




	<ul style="list-style-type: none"> • Area under the concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration (AUC_{last}) • Maximum serum concentration (C_{max}) <p><u>Secondary pharmacokinetic endpoints</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • AUC_{last} (for the EMA review only) • C_{max} (for the EMA review only) • Time to C_{max} (T_{max}) • Volume of distribution during the terminal phase (V_z) • Terminal rate constant (λ_z). The parameter was calculated by linear least squares regression analysis using the last 3 (or more) non-zero concentrations. • Terminal half-life ($t_{1/2}$) calculated by $\ln(2)/\lambda_z$ • Total body clearance (CL) • Area under the concentration-time curve extrapolated from time t to infinity as a percentage of total AUC ($\%AUC_{extrap}$)
17. Safety evaluation criteria	<p><u>Safety endpoints</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vital signs • Physical examination • Clinical laboratory tests including haematology, chemistry, urinalysis and cardiac marker • 12-lead ECG • Adverse events (AEs) and serious adverse events (SAEs) <p><u>Immunogenicity endpoints</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Incidence of anti-drug antibody (ADA) to trastuzumab • Incidence of neutralising antibody (NAb) to trastuzumab
18. Statistical methods	<p><u>Pharmacokinetic analysis</u></p> <p>The statistical analysis of the \log_e-transformed primary endpoint was based on an analysis of variance (ANOVA) model. The difference in least squares means (LSMeans) between the SB3 and EU sourced Herceptin[®], SB3 and US sourced Herceptin[®] or EU sourced Herceptin[®] and US sourced Herceptin[®] and the associated 90% confidence intervals (CIs) were estimated. Back transformation provided the ratio of geometric LSMeans and 90% CIs for these ratios.</p> <p>For the EMA review, equivalence for the primary endpoint was determined if the 90% CI for the ratio of geometric LSMeans of SB3 to EU sourced Herceptin[®] was within the acceptance interval of 0.8 to 1.25.</p> <p>For the FDA review, equivalence for the primary endpoints was determined if the 90% CI for the ratio of geometric LSMeans of SB3 to US sourced Herceptin[®]</p>

Г. АНДРІЙЧУК
Г.В.ЖИНАУРІС



	<p>SB3 to EU sourced Herceptin[®], and EU sourced Herceptin[®] to US sourced Herceptin[®] was within the acceptance interval of 0.8 to 1.25, respectively.</p> <p><u>Safety analysis</u></p> <p>All reported terms for AEs were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA[®]). No statistical testing was performed for AEs. For all AE and SAE tables, subjects were counted at most once for each preferred term (PT) and each system organ class (SOC).</p> <p>Laboratory data by treatment were summarised by presenting shift tables and summary statistics of raw data and change from Baseline (mean, median, standard deviation [SD], range).</p> <p>Data from other tests (e.g., vital signs, echocardiogram, 12-lead ECG) were listed and abnormal values were flagged. Any other information collected was listed as appropriate.</p> <p><u>Immunogenicity analysis</u></p> <p>Incidence of ADA and NAb to trastuzumab at Day 1 (pre-dose), Day 29 and Day 57 was summarized by treatment.</p>
<p>19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)</p>	<p>Healthy male subjects. The average age, height, weight and BMI were generally comparable across the 3 treatment groups. The ethnicity was also comparable across the 3 treatment groups. The majority of subjects were White.</p>
<p>20. Efficacy results</p>	<p><u>Not applicable, as Study SB3-G11-NHV did not evaluate efficacy of SB3, EU sourced Herceptin[®] and US sourced Herceptin[®].</u></p> <p><u>Primary Pharmacokinetic Results:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • The geometric LSMean ratios for the comparison of SB3/EU sourced Herceptin[®] for AUC_{inf}, AUC_{last} and C_{max} were 0.969, 0.971, and 1.001, respectively, and the corresponding 90% C_{is} were within the pre-defined equivalence margin of 0.8 to 1.25, indicating that the two treatments were bioequivalent. • The geometric LSMean ratios for the comparison of SB3/US sourced Herceptin[®] for AUC_{inf}, AUC_{last} and C_{max} were 0.930, 0.934, and 0.988, respectively, and the corresponding 90% C_{is} were within the pre-defined equivalence margin of 0.8 to 1.25, indicating that the two treatments were bioequivalent. • The geometric LSMean ratios for the comparison of EU sourced Herceptin[®]/US sourced Herceptin[®] for

Г. АБО З ОРГАНІЗАЦІОМ

Н.В.КІНАУРІС

[Handwritten signature]



	<p>AUC_{inf}, AUC_{last} and C_{max} were 0.959, 0.963, and 0.987, respectively, and the corresponding 90% CIs were within the pre-defined equivalence margin of 0.8 to 1.25, indicating that the two treatments were bioequivalent.</p>
<p>21. Safety results</p>	<p><u>Safety Results</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • There were no deaths or discontinuation due to AEs during the study. • One SAE (chondropathy) occurred in 1 subject in the SB3 treatment group; the event was assessed by the Investigator not to be related to the IP. • The proportion of subjects who experienced treatment-emergent adverse events (TEAEs) were similar between the SB3, EU sourced Herceptin[®] and US sourced Herceptin[®] treatment groups. The most frequent TEAEs were infusion-related reaction (IRR), headache and nasopharyngitis. The majority of TEAEs were Grade 1 (mild) to Grade 2 (moderate) in severity. Laboratory data, vital signs, and ECG parameters did not show any significant changes over time which might be considered to be related to the IPs. <p><u>Immunogenicity Results</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • No subjects had positive results for ADA after administration of SB3, EU sourced Herceptin[®] or US sourced Herceptin[®].
<p>22. Conclusion</p>	<p><u>Comparison of SB3 and EU sourced Herceptin[®]</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • The geometric LSMean ratios for the comparison of SB3/EU sourced Herceptin[®] for AUC_{inf}, AUC_{last} and C_{max} were 0.969, 0.971, and 1.001, respectively, and the corresponding 90% CIs were within the pre-defined equivalence margin of 0.8 to 1.25, indicating that the two treatments were bioequivalent. • The proportion of subjects who experienced TEAEs were similar between the SB3 and EU sourced Herceptin[®] treatment groups. The most frequent TEAEs were IRR, headache and nasopharyngitis. The majority of TEAEs were Grade 1 (mild) to Grade 2 (moderate) in severity. Laboratory data, vital signs, and ECG parameters did not show any significant changes over time which might be considered to be related to the IPs. • No subjects had positive results for ADA when given a single IV infusion of SB3 or EU sourced Herceptin[®]. <p><u>Comparison of SB3 and US sourced Herceptin[®]</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • The geometric LSMean ratios for the comparison of SB3/US sourced Herceptin[®] for AUC_{inf}, AUC_{last} and C_{max} were 0.930, 0.934, and 0.988, respectively, and the

КОЛЛЕКТИВНО-ПРАВОВА ОРГАНІЗАЦІЯ
Д.В.ЖИГАРИС



corresponding 90% CIs were within the pre-defined equivalence margin of 0.8 to 1.25, indicating that the two treatments were bioequivalent.

- The proportion of subjects who experienced TEAEs were similar between the SB3 and US sourced Herceptin® treatment groups. The most frequent TEAEs were IRR, headache, nasopharyngitis, fatigue, back pain and rhinitis. The majority of TEAEs were Grade 1 (mild) to Grade 2 (moderate) in severity. Laboratory data, vital signs, and ECG parameters did not show any significant changes over time which might be considered to be related to the IPs.

- No subjects had positive results for ADA when given a single IV infusion of SB3 or US sourced Herceptin®.

Comparison of EU sourced Herceptin® and US sourced Herceptin®

- The geometric LSMeans ratios for the comparison of EU sourced Herceptin®/US sourced Herceptin® for AUC_{inf}, AUC_{last} and C_{max} were 0.959, 0.963, and 0.987, respectively, and the corresponding 90% CIs were within the pre-defined equivalence margin of 0.8 to 1.25, indicating that the two treatments were bioequivalent.

- The proportion of subjects who experienced TEAEs were similar between the EU sourced Herceptin® and US sourced Herceptin® treatment groups. The most frequent TEAEs were IRR, headache, nasopharyngitis and oral herpes. All TEAEs were Grade 1 (mild) to Grade 2 (moderate) in severity. Laboratory data, vital signs, and ECG parameters did not show any significant changes over time which might be considered to be related to the IPs.

- No subjects had positive results for ADA when given a single IV infusion of EU sourced Herceptin® or US sourced Herceptin®.

Applicant (Marketing Authorization Holder)

SAMSUNG BIOEPIS Co., Ltd

Handwritten signature



Christopher Hansung Ko CEO

ВІДБІВ ОРИГІНАЛОМ

Н.В.КІНАУРІС



Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ОНТРУЗАНТ
2. Заявник	Самсунг Біоепіс Ко., Лтд. 76, Сонгдогіюк-ро, Єонсу-гу, Інчхон, 21987, Республіка Корея
3. Виробник	Самсунг Біоепіс НЛ Б.В. Олоф Палмештраат 10, Делфт, 2616 LR, Нідерланди
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Подібний біологічний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Протокол № SB3-G11-NHV. EudraCT № 2013-004112-21. Рандомізоване, подвійно сліпе, у трьох паралельних групах дослідження одноразової дози з метою порівняння фармакокінетики (ФК), безпеки, переносимості та імуногенності трьох препаратів трастузумабу (SB3, препарату Герцептин [®] , що постачається з Європейського Союзу [ЄС] та препарату Герцептин [®] , що постачається зі Сполучених Штатів Америки [США]), за участю здорових добровольців чоловічої статі. Дата звіту 23 червня 2014 р.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	Перший досліджуваний підписав інформовану згоду: 28 січня 2014 р. Останній візит останнього досліджуваного: 24 квітня 2014 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	1 центр у Німеччині
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 108 досліджуваних. Включено та рандомізовано: 109 досліджуваних. Виключено: 1 досліджуваний відкликав інформовану згоду безпосередньо перед початком інфузії після рандомізації та був замінений новим досліджуваним. Цей досліджуваний був виключений із вибірки для аналізу безпеки та з популяції для аналізу ФК. Проаналізовано: 108 досліджуваних у вибірці для аналізу безпеки та у популяції для аналізу ФК (тобто 36 досліджуваних у кожній групі лікування [SB3,

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІВАУРІС Н.В.



	<p>препарат Герцептин[®], що постачається з ЄС, препарат Герцептин[®], що постачається зі США)].</p>						
<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p><u>Основна мета:</u> Для огляду Європейського агентства з лікарських засобів (EMA): Основною метою було дослідити та порівняти профілі ФК SB3 та препарату Герцептин[®] що постачається з ЄС, у здорових добровольців чоловічої статі. Для огляду Управління з контролю за якістю харчових продуктів та лікарських засобів (FDA): Основною метою було дослідити та порівняти профілі ФК SB3 і препарату Герцептин[®], що постачається з ЄС, SB3 і препарату Герцептин[®], що постачається зі США, та препарату Герцептин[®], що постачається з ЄС і препарату Герцептин[®], що постачається зі США, у здорових добровольців чоловічої статі. <u>Вторинні цілі:</u> Для огляду EMA: Вторинними цілями було дослідити та порівняти безпеку, переносимість та імуногенність SB3 і препарату Герцептин[®], що постачається з ЄС, при застосуванні здоровим добровольцям чоловічої статі. Для огляду FDA: Вторинними цілями було дослідити та порівняти безпеку, переносимість та імуногенність SB3 і препарату Герцептин[®], що постачається з ЄС, SB3 і препарату Герцептин[®], що постачається зі США, та препарату Герцептин[®], що постачається з ЄС і препарату Герцептин[®], що постачається зі США, при застосуванні здоровим добровольцям чоловічої статі.</p>						
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було подвійно сліпе у трьох паралельних групах дослідження одноразової дози за участю здорових добровольців чоловічої статі. У кожній групі всі досліджувані отримували одноразову дозу або SB3, або препарату Герцептин[®], що постачається з ЄС, або препарату Герцептин[®], що постачається зі США, шляхом внутрішньовенної (в/в) інфузії протягом 90 хвилин.</p> <table border="1" data-bbox="754 1731 1465 1877"> <thead> <tr> <th>Група</th> <th>Лікування</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 (n = 36)</td> <td>SB3</td> </tr> <tr> <td>2 (n = 36)</td> <td>Препарат Герцептин, що постачається з ЄС[®]</td> </tr> </tbody> </table>	Група	Лікування	1 (n = 36)	SB3	2 (n = 36)	Препарат Герцептин, що постачається з ЄС [®]
Група	Лікування						
1 (n = 36)	SB3						
2 (n = 36)	Препарат Герцептин, що постачається з ЄС [®]						

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІВАЛІС Н.В.



	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%; padding: 5px;">3 (n = 36)</td> <td style="padding: 5px;">Препарат Герцептин[®], що постачається зі США</td> </tr> </table> <p>У день 1 у когорті 1 п'ять досліджуваних були рандомізовані для отримання або SB3, або препарату Герцептин[®], що постачається з ЄС, або препарату Герцептин[®], що постачається зі США (1:2:2). За умови відсутності серйозних або несподіваних проблем щодо безпеки за визначенням дослідника та спонсора, через два дні 7 досліджуваних у когорті 2 отримували або SB3, або препарат Герцептин[®], що постачається з ЄС, або препарат Герцептин[®], що постачається зі США (3:2:2) у день 3 (посилання на когорті 1). За умови відсутності серйозних або несподіваних проблем щодо безпеки за визначенням дослідника та спонсора, з дня 5 (посилання на когорті 1) решта досліджуваних була рандомізована для отримання SB3, препарату Герцептин[®], що постачається з ЄС, або препарату Герцептин[®], що постачається зі США, у рівній пропорції.</p> <p>Зразки крові для аналізу ФК збирали перед початком інфузії та через 0,75, 1,5 (закінчення інфузії), 3, 6, 12, 24, 48, 72, 96, 168, 336, 672, 1008 та 1344 годин після початку інфузії.</p> <p>Максимальна Тривалість дослідження становила щонайбільше 8 тижнів, протягом яких проводилось визначення показників ФК, безпеки та імуногенності після введення одноразової дози SB3, препарату Герцептин[®], що постачається з ЄС, або препарату Герцептин[®], що постачається зі США.</p>	3 (n = 36)	Препарат Герцептин [®] , що постачається зі США
3 (n = 36)	Препарат Герцептин [®] , що постачається зі США		
12. Основні критерії включення	<p><u>Критерії включення</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Здорові чоловіки віком 18–55 років включно. 2. Маса тіла у межах 60,0–94,9 кг та індекс маси тіла у межах 18,0–29,9 кг/м² включно. 3. Результати клінічних лабораторних досліджень у межах норми або поза межами норми, але оцінені дослідником як клінічно незначущі. 4. Систолічний артеріальний тиск ≤ 140 та ≥ 90 мм рт. ст., діастолічний артеріальний тиск ≤ 90 та ≥ 50 мм рт. ст. і частота серцевих скорочень ≥ 50 та ≤ 90 ударів на хвилину. 5. Результати фізикального обстеження без клінічно значущих відхилень. 6. Результати електрокардіограми з 12 відведень (ЕКГ) без клінічно значущих відхилень. 		

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІВАУРС Н.В.



	<p>7. Результати ехокардіограми без клінічно значущих відхилень, а фракція викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) > 55 % під час скринінгу.</p> <p>8. Не курці або особи, які викаркують менше 10 сигарет, 2 сигар або 2 люльок на день (і погоджуються утриматися від куріння під час участі у клінічному дослідженні).</p> <p>9. Особи, згодні утриматися від статевих контактів або використовувати презерватив на додаток до використання їх партнеркою іншого ефективного засобу контрацепції. Ефективні методи контрацепції визначені як такі, що при застосуванні окремо або в комбінації мають низьку частоту неефективності (тобто менше 1 % на рік). Вони включають такі методи, як певні внутрішньоматкові пристрої (необхідно перевірити точну частоту неефективності застосованого пристрою, оскільки вона може варіюватися), бар'єрні методи зі сперміцидом, пероральні гормональні контрацептиви, ін'єкційний прогестерон, підшкірний імплантат або перев'язування маткових труб, починаючи від часу першого введення досліджуваного лікарського засобу (ДЛЗ) до завершення дослідження.</p> <p>10. Бажання та можливість виконувати заплановані візити, план лікування, лабораторні дослідження та інші процедури дослідження, включаючи стандартизоване харчування.</p> <p>11. Спроможність надати письмову інформовану згоду, яку потрібно було отримати до будь-яких процедур, пов'язаних з дослідженням.</p> <p><u>Критерії виключення</u> Критерії виключення наведені в розділі 9.3.2 звіту про клінічне дослідження SB3-G11-NHV.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Досліджуваний лікарський засіб: SB3 (трастузумаб). Лікарська форма: 150 мг ліофілізованого стерильного порошку для концентрату для розчину для інфузій. Номер серії: P51703A. Спосіб застосування: в/в інфузія протягом 90 хвилин. Доза: 6 мг/кг.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Референтний лікарський засіб: препарат Герцептин[®], що постачається з ЄС (трастузумаб).</p>

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
МІШАКОВСЬКА Н.В.



	<p>Лікарська форма: 150 мг ліофілізованого стерильного порошку для концентрату для розчину для інфузій. Номер серії: H4259B01. Спосіб застосування: в/в інфузія протягом 90 хвилин. Доза: 6 мг/кг.</p> <p>Референтний лікарський засіб: препарат Герцептин[®], що постачається зі США (трастузумаб). Лікарська форма: 440 мг ліофілізованого стерильного порошку для концентрату для розчину для інфузій. Номер серії: 554761. Спосіб застосування: в/в інфузія протягом 90 хвилин. Доза: 6 мг/кг.</p>
15. Супутня терапія	<p>Досліджуваним було дозволено приймати парацетамол (ацетамінофен) одноразовою дозою до 1 г та максимальною добовою дозою до 4 г. За винятком невідкладних ситуацій, необхідно було отримати дозвіл дослідника та/або спонсора, перш ніж приймати будь-які інші супутні лікарські засоби. У випадку невідкладної ситуації слід було якомога швидше повідомити досліднику про ситуацію та які супутні лікарські засоби приймалися.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Не застосовне, оскільки у дослідженні SB3-G11-NHV не оцінювали ефективність SB3, препарату Герцептин[®], що постачається з ЄС, та препарату Герцептин[®], що постачається зі США.</u></p> <p><u>Критерії оцінки фармакокінетики</u> <u>Первинні кінцеві точки аналізу фармакокінетики</u> Для огляду ЕМА</p> <ul style="list-style-type: none"> Площа під кривою концентрація-час від нуля до нескінченності (AUC_{inf}). <p>AUC_{inf} = площа під кривою концентрація-час від нуля до часу досягнення останньої концентрації, що кількісно визначається (AUC_{last}) + остання концентрація, що спостерігається (C_t)/константа швидкості елімінації (λ_z)</p> <p>Для огляду FDA</p> <ul style="list-style-type: none"> AUC_{inf}

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
 ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
 ДОСТОВІРНІСТЬ
 ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУВ
 КИНАУРІС Н.В.



	<ul style="list-style-type: none"> • Площа під кривою концентрація-час від нуля до часу досягнення останньої концентрації, що кількісно визначається (AUC_{last}) • Максимальна концентрація в сироватці крові (C_{max}) <p><u>Вторинні кінцеві точки</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • AUC_{last} (лише для огляду ЕМА) • C_{max} (лише для огляду ЕМА) • Час до досягнення C_{max} (T_{max}) • Об'єм розподілу в кінцевій фазі (V_z) • Константа швидкості елімінації (λ_z). Параметр розраховували за допомогою лінійного регресійного аналізу методом найменших квадратів з використанням останніх 3 (або більше) ненульових концентрацій • Кінцевий період напіввиведення ($t_{1/2}$) розрахований за допомогою $\ln(2)/\lambda_z$ • Загальний кліренс (CL) • Площа під кривою концентрація-час, екстрапольована з моменту t до нескінченності, як відсоток від загальної AUC ($\%AUC_{extrap}$)
17. Критерії оцінки безпеки	<p><u>Кінцеві точки оцінки безпеки</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Показники життєво важливих функцій • Фізикальне обстеження • Клінічні лабораторні дослідження, включаючи аналіз крові, біохімічне дослідження, аналіз сечі та кардіальний маркер • ЕКГ з 12 відведень • Побічні ефекти (ПЕ) та серйозні побічні ефекти (СПЕ) <p><u>Кінцеві точки оцінки імуногенності</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Частота утворення антитіл до трастузумабу • Частота утворення нейтралізуючих антитіл (НАТ) до трастузумабу
18. Статистичні методи	<p><u>Аналіз фармакокінетики</u></p> <p>Статистичний аналіз первинної логарифмічно перетвореної кінцевої точки ґрунтувався на моделі дисперсійного аналізу (ANOVA). Були розраховані різниця середніх значень за методом найменших квадратів (LSMeans) між SB3 і препаратом Герцептин[®], що постачається з ЄС, SB3 і препаратом Герцептин[®], що постачається зі США, або між препаратом Герцептин[®], що постачається з ЄС і препаратом Герцептин[®], що постачається зі США, та відповідні 90% довірчі інтервали (DI). У результаті</p>

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІВАУРІС Н.В.



	<p>зворотного перетворення отримано співвідношення геометричних LSMeans та 90 % ДІ для цих співвідношень.</p> <p>Для огляду ЕМА еквівалентність первинної кінцевої точки визначалась, якщо 90 % ДІ для співвідношення геометричного LSMean SB3 до такого показника препарату Герцептин[®], що постачається з ЄС, знаходився в межах інтервалу прийнятності від 0,8 до 1,25.</p> <p>Для огляду FDA еквівалентність первинних кінцевих точок визначалась, якщо 90 % ДІ для співвідношення геометричного LSMean SB3 до такого показника препарату Герцептин[®], що постачається зі США, SB3 до препарату Герцептин[®], що постачається з ЄС, і препарату Герцептин[®], що постачається з ЄС до препарату Герцептин[®], що постачається зі США, знаходилися в межах інтервалу прийнятності від 0,8 до 1,25 відповідно.</p> <p><u>Аналіз безпеки</u></p> <p>Усі зареєстровані терміни ПЕ кодувалися за допомогою Медичного словника для регуляторної діяльності (MedDRA[®]). Статистичний аналіз щодо ПЕ не проводився. Для всіх таблиць ПЕ та СПЕ кількість досліджуваних підраховували не більше одного разу для кожного терміну переважного використання та кожного класу системи органів (КСО).</p> <p>Лабораторні дані відповідно лікуванню були узагальнені шляхом представлення таблиць динаміки та зведеної статистики вихідних даних і змін від вихідного рівня (середнє значення, медіана, стандартне відхилення [СВ], діапазон).</p> <p>Дані інших тестів (наприклад, показники життєво важливих функцій, ехокардіограма, ЕКГ з 12 відведень) були перераховані, та позначені відхилення від норми. Будь-яка інша зібрана інформація була перерахована відповідним чином.</p> <p><u>Аналіз імуногенності</u></p> <p>Частота утворення ADA та НАТ до трастузумабу в день 1 (перед введенням дози), день 29 та день 57 була узагальнена відповідно лікуванню.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Здорові добровольці чоловічої статі. Середній вік, зріст, маса тіла та ІМТ загалом були порівнянними у 3 групах лікування. Етнічна приналежність також була порівнянною у 3 групах лікування. Більшість досліджуваних належали до європейської раси.</p>

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
МІШУКІС Н.В.



20. Результати ефективності

Не застосовне, оскільки у дослідженні SB3-G11-NHV не оцінювали ефективність SB3, препарату Герцептин[®], що постачається з ЄС, і препарату Герцептин[®], що постачається зі США.

Первинні результати оцінки фармакокінетики:

- Співвідношення геометричних LSMean для порівняння SB3/препарат Герцептин[®], що постачається з ЄС, щодо AUC_{inf} , AUC_{last} та C_{max} становили відповідно 0,969, 0,971 та 1,001, а відповідні ДІ знаходились у межах попередньо визначеного рівня еквівалентності від 0,8 до 1,25, що свідчить про біоеквівалентність двох препаратів.
- Співвідношення геометричних LSMean для порівняння SB3/препарат Герцептин[®], що постачається зі США, щодо AUC_{inf} , AUC_{last} та C_{max} становили відповідно 0,930, 0,934 та 0,988, а відповідні 90 % ДІ знаходились у межах попередньо визначеного рівня еквівалентності від 0,8 до 1,25, що свідчить про біоеквівалентність двох препаратів.
- Співвідношення геометричних LSMean для порівняння препарат Герцептин[®], що постачається з ЄС/препарат Герцептин[®], що постачається зі США, щодо AUC_{inf} , AUC_{last} та C_{max} становили відповідно 0,959, 0,963 та 0,987, а відповідні 90 % ДІ знаходились у межах попередньо визначеного рівня еквівалентності від 0,8 до 1,25, що свідчить про біоеквівалентність двох препаратів.

21. Результати безпеки

Результати оцінки безпеки

- Протягом дослідження не спостерігалось летальних випадків або припинення дослідження внаслідок ПЕ.
- Один СПЕ (хондропатія) виник у 1 досліджуваного в групі лікування SB3; явище було оцінено дослідником як не пов'язане з ДЛЗ.
- Частка досліджуваних, у яких спостерігалися побічні ефекти, що виникли під час лікування (ПЕПЛ), була подібною між групами лікування SB3, препаратом Герцептин[®], що постачається з ЄС і препаратом Герцептин[®], що постачається зі США. Найбільш частими ПЕПЛ були інфузійні реакції (ІР), головний біль та назофарингіт. Більшість ПЕПЛ були 1 ступеня (легкий) та 2 (помірний) ступеня тяжкості. Не виявлено суттєвих змін із часом, які можна вважати пов'язаними з ДЛЗ, у лабораторних даних.

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІШКУРС Н.В.



	<p>показниках життєво важливих функцій та параметрах ЕКГ.</p> <p><u>Результати імуногенності</u></p> <ul style="list-style-type: none"> У жодного досліджуваного не отримано позитивних результатів щодо утворення ADA після введення SB3, препарату Герцептин[®], що постачається з ЄС, або препарату Герцептин[®], що постачається зі США.
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p><u>Порівняння SB3 і препарату Герцептин[®], що постачається з ЄС</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Співвідношення геометричних LSMean для порівняння SB3/препарат Герцептин[®], що постачається з ЄС, щодо AUC_{inf}, AUC_{last} та C_{max} становили відповідно 0,969, 0,971 та 1,001, а відповідні ДІ знаходились у межах попередньо визначеного рівня еквівалентності від 0,8 до 1,25, що свідчить про біоеквівалентність двох препаратів. Частка досліджуваних, у яких спостерігалися ПЕПЛ, була подібною між групами лікування SB3 і препаратом Герцептин[®], що постачається з ЄС. Найбільш частими ПЕПЛ були IP, головний біль та назофарингіт. Більшість ПЕПЛ були 1 (легкий) ступеня та 2 (помірний) ступеня тяжкості. Не виявлено суттєвих змін із часом, які можна вважати пов'язаними з ДЛЗ, у лабораторних даних, показниках життєво важливих функцій та параметрах ЕКГ. У жодного досліджуваного не отримано позитивних результатів щодо утворення ADA після одноразової в/в інфузії SB3 або препарату Герцептин[®], що постачається з ЄС. <p><u>Порівняння SB3 і препарату Герцептин[®], що постачається зі США</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Співвідношення геометричних LSMean для порівняння SB3/препарат Герцептин[®], що постачається зі США, щодо AUC_{inf}, AUC_{last} та C_{max} становили відповідно 0,930, 0,934 та 0,988, а відповідні 90 % ДІ знаходились у межах попередньо визначеного рівня еквівалентності від 0,8 до 1,25, що свідчить про біоеквівалентність двох препаратів. Частка досліджуваних, у яких спостерігалися ПЕПЛ, була подібною між групами лікування SB3 і препаратом Герцептин[®], що постачається зі США. Найбільш частими ПЕПЛ були IP, головний біль, назофарингіт, втомлюваність, біль у спині та риніт. Більшість ПЕПЛ були 1 (легкий) ступеня та 2 (помірний) ступеня тяжкості. Не виявлено суттєвих

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІВАЛЮК Н. В.



змін із часом, які можна вважати пов'язаними з ДЛЗ, у лабораторних даних, показниках життєво важливих функцій та параметрах ЕКГ.

- У жодного досліджуваного не отримано позитивних результатів щодо утворення ADA після одноразової в/в інфузії SB3 або препарату Герцептин[®], що постачається зі США.

Порівняння препарату Герцептин[®], що постачається з ЄС, і препарату Герцептин[®], що постачається зі США

- Співвідношення геометричних LSMean для порівняння препарат Герцептин[®], що постачається з ЄС/препарат Герцептин[®], що постачається зі США, щодо AUC_{inf} , AUC_{last} та C_{max} становили відповідно 0,959, 0,963 та 0,987, а відповідні 90 % ДІ знаходились у межах попередньо визначеного рівня еквівалентності від 0,8 до 1,25, що свідчить про біоеквівалентність двох препаратів.

- Частка досліджуваних, у яких спостерігалися ПЕПЛ, була подібною між групами лікування препаратом Герцептин[®], що постачається з ЄС, і препаратом Герцептин[®], що постачається зі США. Найбільш частими ПЕПЛ були IP, головний біль, назофарингіт і герпес ротової порожнини. Усі ПЕПЛ були 1 (легкий) ступеня та 2 (помірний) ступеня тяжкості. Не виявлено суттєвих змін із часом, які можна вважати пов'язаними з ДЛЗ, у лабораторних даних, показниках життєво важливих функцій та параметрах ЕКГ.

- У жодного досліджуваного не отримано позитивних результатів щодо утворення ADA після одноразової в/в інфузії препарату Герцептин[®], що постачається з ЄС або препарату Герцептин[®], що постачається зі США.

Заявник
(власник реєстраційного
посвідчення)

(підпис)

(П.І.Б.)

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЄ
КІВАУРІС Н.В.



Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	ONTRUZANT												
2. Applicant	Samsung Bioepis Co., Ltd. 76, Songdogyoyuk-ro, Yeonsu-gu, Incheon, 21987, Republic of Korea												
3. Manufacturer	Samsung Bioepis NL B.V. Olof Palmestraat 10, Delft, 2616 LR, Netherlands												
4. Trials conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate												
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Biosimilar medicinal product												
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Protocol Number SB3-G31-BC. EudraCT Number 2013-004172-35. A Phase III Randomised, Double-Blind, Parallel Group, Multicentre Study to Compare the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Immunogenicity between SB3 (proposed trastuzumab biosimilar) and Herceptin® in Women with Newly Diagnosed HER2 Positive Early or Locally Advanced Breast Cancer in Neoadjuvant Setting. Date of Report: Jun 09, 2017.												
6. Clinical trial phase	Phase III												
7. Period of the clinical trial	First subject signed informed consent: Apr 14, 2014 Last subject/last visit: Feb 14, 2017												
8. Countries where the clinical trial was conducted	This study was conducted in 97 study centres: 5 centres in Korea, 3 centres in Malaysia, 1 centre in Mexico, 6 centres in the Philippines, 4 centres in Vietnam, 2 centres in Bosnia and Herzegovina, 15 centres in Ukraine, 3 centres in Bulgaria, 2 centres in the Czech Republic, 2 centres in France, 9 centres in Romania, 10 centres in Poland, 16 centres in India and 19 centres in the Russian Federation.												
9. Number of study participants	<p>Planned for inclusion: 806 Screened and randomized: 1254 and 875 Analyzed:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>SB3</th> <th>Herceptin®</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Randomised Set</td> <td style="text-align: center;">437</td> <td style="text-align: center;">438</td> <td style="text-align: center;">875</td> </tr> <tr> <td>Full Analysis Set</td> <td style="text-align: center;">437</td> <td style="text-align: center;">438</td> <td style="text-align: center;">875</td> </tr> </tbody> </table>		SB3	Herceptin®	Total	Randomised Set	437	438	875	Full Analysis Set	437	438	875
	SB3	Herceptin®	Total										
Randomised Set	437	438	875										
Full Analysis Set	437	438	875										

КОПІЯ З ОРІГІНАЛОМ
Н.В.КІНАУРСЬКА



	<table border="1"> <tr> <td>Per-protocol Set</td> <td>402</td> <td>398</td> <td>800</td> </tr> <tr> <td>Safety Analysis Set</td> <td>437</td> <td>438</td> <td>875</td> </tr> <tr> <td>PK Population</td> <td>161</td> <td>152</td> <td>313</td> </tr> </table>	Per-protocol Set	402	398	800	Safety Analysis Set	437	438	875	PK Population	161	152	313
Per-protocol Set	402	398	800										
Safety Analysis Set	437	438	875										
PK Population	161	152	313										
<p>10. Goal and secondary objectives of the clinical trial</p>	<p><u>Primary objectives:</u> The primary objective was to demonstrate comparable clinical efficacy of SB3 and Herceptin[®], in terms of pathological complete response (pCR) rate of the primary breast tumor in women with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positive early or locally advanced breast cancer (LABC) in neoadjuvant setting. (pCR was defined as no histological evidence of residual invasive tumor cells in the breast specimen removed at surgery [breast pCR; bpCR]. Non-invasive breast residuals were allowed and the pathological examination of axillary lymph nodes was not to be considered; ypT0/is, ypN0/+).</p> <p><u>Secondary objectives:</u> The secondary objectives were:</p> <ul style="list-style-type: none"> • To evaluate the efficacy of SB3 compared to Herceptin[®] by <ul style="list-style-type: none"> - total pathological complete response (tpCR) rate - overall clinical response rate - event-free survival - overall survival • To evaluate safety and tolerability of SB3 compared to Herceptin[®] • To evaluate pharmacokinetics (PK) of SB3 compared to Herceptin[®] • To evaluate immunogenicity of SB3 compared to Herceptin[®] 												
<p>11. Design of the clinical trial</p>	<p>This was a randomized phase III, double-blind, parallel group, multicentre study to compare the efficacy, safety, PK and immunogenicity between SB3 and Herceptin[®] in women with HER2-positive early breast cancer (EBC) or LABC. Subjects were randomized in a 1:1 ratio to receive either SB3 or Herceptin[®] in a neoadjuvant setting for 8 cycles concurrently with 8 cycles of chemotherapy (4 cycles of docetaxel followed by 4 cycles of 5-fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide). Subjects then underwent surgery. After surgery, subjects received</p>												

ЗГІАНОЗ ОРГІНАЛО

Н.В.КИВАУРІС



	<p>a further 10 cycles of adjuvant SB3 or Herceptin[®] as per randomization to complete 1 year of therapy.</p> <p>The duration of the study was 54 weeks of active treatment and 4 weeks of safety follow-up</p>
12. Main inclusion criteria	<p><u>Inclusion Criteria</u></p> <p>Subjects had to meet all of the following criteria to be eligible for the study:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Female aged 18-65 years old • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0-1 • Non-metastatic, unilateral newly diagnosed primary breast cancer of clinical stage II to III including inflammatory breast cancer with: <ul style="list-style-type: none"> - tumor size \geq 2 cm - historically confirmed primary invasive adenocarcinoma of the breast - HER2-positivity confirmed by a central laboratory or an accredited local laboratory and defined as immunohistochemistry 3+ or fluorescence in situ hybridisation (FISH) + • Known hormone receptor (oestrogen receptor and progesterone receptor) status • Baseline left ventricular ejection fraction (LVEF) \geq 55% measured by echocardiography or multiple gated acquisition (MUGA) scan • Subject had to be able to provide informed consent, which had to be obtained prior to any study-related procedures <p><u>Exclusion Criteria</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • The exclusion criteria is provided in Section 9.3.2 of the clinical study report for Study SB3-G31-BC.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	<p>Name: SB3</p> <p>Dose regimen: 8 mg/kg (loading dose), then 6 mg/kg (maintenance dose) every 3 weeks</p> <p>Mode of administration: intravenous infusion</p> <p>Cycle: a total of 18 cycles (8 cycles of neoadjuvant therapy and 10 cycles of adjuvant therapy)</p>
14. Comparator, dose, method of administration, strength	<p>Name: EU-sourced Herceptin[®]</p> <p>Dose regimen: 8 mg/kg (loading dose), then 6 mg/kg (maintenance dose) every 3 weeks</p> <p>Mode of administration: Intravenous infusion</p> <p>Cycle: a total of 18 cycles (8 cycles of neoadjuvant therapy and 10 cycles of adjuvant therapy)</p>

ЗГІАНО З ОРИГІНАЛОМ

Н.В.КІНАУРІС



15. Concomitant therapy	<p><u>Non-investigational Products, Dose and Mode of Administration</u></p> <p>Both treatment groups received SB3 or Herceptin® concurrently with 75 mg/m² docetaxel given intravenously every 3 weeks for 4 cycles followed by 5-fluorouracil 500 mg/m², epirubicin 75 mg/m² and cyclophosphamide 500 mg/m² given intravenously every 3 weeks for 4 cycles as a neoadjuvant therapy.</p> <p>Adjuvant hormonal therapy could be administered to hormone receptor-positive subjects according to local practice.</p> <p>Detailed information on prior and concomitant therapy is provided in Section 9.4.7 of the clinical study report for Study SB3-G31-BC.</p>
16. Efficacy evaluation criteria	<p><u>Primary efficacy endpoint</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pathological complete response rate of the primary breast tumor <p>(pCR was defined as no histological evidence of residual invasive tumor cells in the breast specimen removed at surgery [bpCR]. Non-invasive breast residuals were allowed and the pathological examination of axillary lymph nodes was not to be considered; ypT0/is, ypN0/+.)</p> <p><u>Secondary efficacy endpoints</u></p> <p>The secondary efficacy endpoints were:</p> <ul style="list-style-type: none"> Total pathological complete response (defined as the absence of invasive residual tumor cells in both breast and lymph nodes) Overall clinical response rate during neoadjuvant therapy (tumor size was measured by ultrasound or calliper) Event-free survival, defined as the time from the date of randomization to the date where an event occurred. An event was disease recurrence or progression (local, regional, distant or contralateral) or death due to any cause. Overall survival, defined as the time from the date of randomization to the date of death, regardless of the cause of death. Subjects who were alive at the time of analysis were censored at the date of the last follow-up assessment.
17. Safety evaluation criteria	<p><u>Safety</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Incidence of adverse events (AEs) and serious adverse events (SAEs)

ЗГІДНО З ОРМІ ІНАЛОМ

В.В.КІНАУРІС



	<ul style="list-style-type: none"> • Incidence of symptomatic cardiac events and asymptomatic left ventricular dysfunction • Incidence of infusion-related reactions • Laboratory value abnormalities. <p>Safety of subjects was monitored by physical examination, performance status and vital signs assessment. Biochemical and haematological laboratory parameters were also measured. Cardiac function was evaluated by 2D echocardiography or MUGA scan and ECG.</p> <p>Adverse events were collected and classified according to NCI-CTCAE v4.0 with the exception of CHF which was graded according to NCI-CTCAE v4.0 and NYHA functional classification; left ventricular dysfunction which was graded according to NCI-CTCAE v3.0; and febrile neutropenia which was graded according to NCI-CTCAE v4.03.</p> <p><u>Pharmacokinetics</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Trough serum concentration (C_{trough}) at pre-dose of Cycle 1, 3, 5, 7 and 8 <p><u>Immunogenicity</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Incidence of anti-drug antibodies (ADAs) and neutralising antibodies (NABs) at pre-dose of Cycle 1, 5, 9, 14 and 30 days after the last dose of IP.
18. Statistical methods	<p><u>Efficacy analyses</u></p> <p>The primary efficacy analysis aimed to show the equivalence in terms of the bpCR rate between SB3 and Herceptin® within the pre-defined equivalence margin.</p> <p>To demonstrate equivalence in the bpCR rate between the two treatment groups, the ratio and the difference of bpCR rate were analysed for the primary analysis. Equivalence was declared if the 90% confidence interval (CI) of the ratio in the bpCR rate between treatments was entirely contained within the equivalence margin of [0.785, 1.546], or if the 95% CI of the difference in the bpCR rate between treatments was entirely contained within the equivalence margin of [-13%, 13%].</p> <p>The two-sided 90% CI of the ratio and 95% CI of the difference in the bpCR rate were estimated for the Per-protocol Set (PPS) as primary analysis and for the Full Analysis Set (FAS) as supportive analysis. In addition, two-sided 95% CI for the ratio was estimated for the PPS and FAS as supportive analysis. Sensitivity analyses were performed.</p>

СТІАНОЗ ОРГІНАЛОМ

Д.В.КІНАУПІС



Pharmacokinetic analyses

The statistical analysis of the loge-transformed C_{trough} at pre-dose of Cycle 8 was performed using the analysis of variance model (ANOVA). The difference in least squares means of the loge-transformed C_{trough} at pre-dose of Cycle 8 between SB3 and Herceptin[®] and the associated 90% CI was estimated from the ANOVA model. Back transformation of those values provided the ratio of geometric least squares means and 90% CI for the ratio. Equivalence for C_{trough} was concluded if the 90% CI for the ratio of geometric least squares means of SB3 to Herceptin[®] was completely within the acceptance interval of 80% to 125%.

Trough serum concentrations at pre-dose of Cycle 1, 3, 5, 7 and 8 were summarized by treatment group and cycle.

The number and percentage of subjects exceeding C_{trough} concentration of 20 $\mu\text{g/mL}$ at pre-dose were summarized by treatment group and cycle.

Safety analyses

All reported terms for AEs were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities and the grade was reported according to NCI-CTCAE v4.0 (except CHF which was graded according to both NCI-CTCAE v4.0 and NYHA functional classification; left ventricular dysfunction which was graded according to NCI-CTCAE v3.0; and febrile neutropenia which was graded according to NCI-CTCAE v4.03). Adverse events were summarized descriptively by treatment group. Changes in vital signs were summarised descriptively by treatment group and cycle, clinical laboratory measurements and cardiac function were summarized descriptively by treatment group and time period.

All other variables were summarized descriptively by treatment group and also listed.

Immunogenicity analyses

The immunogenicity analyses were performed for the Safety Set. The incidence of ADAs and NABs was summarized by treatment group and cycle.

Sample size calculation

With the expected bpCR rate of 37.5%, 358 subjects per treatment group should be evaluable in terms of bpCR to meet 80% power to detect the equivalence within the margin of [0.785, 1.546] under the assumption of no difference between the two treatments in bpCR rate.

ВІДНОЗ ОРИГІНАЛОМ
. В . К І Н А У Р І С



	<p>Considering the non-evaluable cases for bpCR (e.g., inoperable cases), 403 subjects per treatment group were to be randomised into the study incorporating approximately 11% of dropout rate and overall 806 subjects were to be randomised with 1:1 ratio.</p> <p>Pharmacokinetic blood samples were to be collected in a total of 300 of the randomised subjects (150 per treatment group). This assumed an inter-subject coefficient variation (CV%) of 52% of C_{trough} at pre-dose of Cycle 8 based upon previously published data. This was a two one-sided t-test with 5% significance level and 90% power to detect a 20% difference in PK between SB3 and Herceptin[®]. The non-evaluable cases were anticipated to be 30%.</p>
<p>19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)</p>	<p>The mean age was 49.5 years (range 24–65 years) in the SB3 and 49.6 years (range 22–65 years) in the Herceptin[®] treatment groups. The mean weight was 68.71 kg (range 35.1–128.0 kg) in the SB3 treatment group and 69.64 kg (range 35.0–150.0 kg) in the Herceptin[®] treatment group. All subjects were female and the majority of subjects were white (67.3% and 66.0%, respectively). The proportion of subjects who were of childbearing potential was 45.3% in the SB3 treatment group and 44.1% in the Herceptin[®] treatment group. The proportion of subjects who were post-menopausal was 50.3% and 49.3%, respectively. The majority of subjects had an ECOG status of 0 at baseline (83.8% and 83.3%, respectively). The mean LVEF level at baseline was 65.29% in the SB3 treatment group and 65.18% in the Herceptin[®] treatment group. There were also no marked differences in demographic details between the two treatment groups in the PPS and the PK Population.</p>
<p>20. Efficacy results</p>	<p>In the PPS, the bpCR rate was 51.7% (208/402) in the SB3 treatment group and 42.0% (167/398) in the Herceptin[®] treatment group. Equivalence between SB3 and Herceptin[®] was demonstrated with an adjusted ratio in bpCR rate (SB3/Herceptin[®]) of 1.259 and 90% CI of the ratio [1.112, 1.426], which was entirely contained within the pre-defined equivalence margin [0.785, 1.546]. The adjusted difference in bpCR rate (SB3/Herceptin[®]) was 10.70% and the 95% CI of the difference was [4.13%, 17.26%]. The upper limit of the 95% CI was outside the pre-defined equivalence margin [-13%, 13%]. These results were reflected in the sensitivity analyses, including the analysis in the FAS.</p>

ЗГ. ЛАБОЗ ОРГІНАЛОМ

Н.В.КІНАУРІС



	<p>With regard to the secondary efficacy variables, the tpCR rate in the SB3 and Herceptin[®] treatment groups was 45.8% and 35.8%, respectively, for the PPS. The adjusted ratio of tpCR rate was 1.315 and the 90% CI was [1.137, 1.520]. The adjusted difference of tpCR rate was 11.05% and the 95% CI was [4.44%, 17.66%]. The overall response rate in the SB3 and Herceptin[®] treatment groups was 96.3% and 91.2%, respectively. The adjusted ratio of overall response rate was 1.055 and the 90% CI was [1.023, 1.088]. The adjusted difference of overall response rate was 5.03% and the 95% CI was [1.74%, 8.31%]. The tpCR and overall response rate analysis results reflected the bpCR analysis results.</p> <p>The median follow-up duration was 437 days (range 94-593 days) in the SB3 treatment group and 438 days (range 24-651 days) in the Herceptin[®] treatment group. Event-free survival and overall survival were similar between the SB3 and Herceptin[®] treatment groups.</p> <p>As the overall incidence of ADA was markedly low in both SB3 and Herceptin[®] treatment groups, the relationship between immunogenicity and treatment efficacy could not be statistically analyzed.</p>
21. Safety results	<p><u>Safety Results</u></p> <p>During the overall study period, the incidences of treatment-emergent adverse events (TEAEs) and SAEs were comparable between the SB3 and Herceptin[®] treatment groups. A total of 426 (97.5%) subjects in the SB3 treatment group and 421 (96.1%) in the Herceptin[®] treatment group reported at least one TEAE. The system organ classes with the most TEAEs were blood and lymphatic system disorders, skin and subcutaneous tissue disorders and gastrointestinal disorders. The most frequently occurring TEAEs were alopecia, neutropenia, nausea, leukopenia, anaemia and diarrhoea. Proportions were similar across the two treatment groups for the events.</p> <p>The incidences of severe TEAEs (325 [74.4%] subjects in the SB3 treatment group and 315 [71.9%] subjects in the Herceptin[®] treatment group) and TEAEs that were considered to be related to IP (146 [33.4%] subjects and 145 [33.1%] subjects, respectively) were comparable between the SB3 and the Herceptin[®] treatment group. The incidence of TEAEs leading to IP discontinuation was comparable between the two treatment groups (15 [3.4%] subjects and 14 [3.2%] subjects, respectively).</p>

КОПИЯ З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНАУРІС



	<p>A total of 177 SAEs were reported in 114 (13.0%) subjects, all of which were treatment-emergent. In the SB3 treatment group, 98 SAEs were reported in 56 (12.8%) subjects and in the Herceptin® treatment group, 79 SAEs were reported in 58 (13.2%) subjects.</p> <p>There were 6 deaths reported during the study (1 subject in the SB3 treatment group and 5 subjects in the Herceptin® treatment group); none were related to IP.</p> <p>Incidences of TEAEs of special interest (infusion-related reaction, CHF, left ventricular systolic dysfunction) were comparable between the SB3 treatment group (48 [11.0%] subjects) and the Herceptin® treatment group (53 [12.1%] subjects).</p> <p>Clinical laboratory data, vital signs and other safety parameters did not show any unexpected safety issues.</p> <p><u>Pharmacokinetic Results</u></p> <p>The mean serum trough concentration profiles from Cycle 3 to Cycle 8 were similar between the SB3 and Herceptin® treatment groups.</p> <p>The 90% CI for the geometric least squares mean ratio of SB3 to Herceptin® in C_{trough} at Cycle 8 was within the pre-defined equivalence margin of [80%, 125%] which demonstrated that steady-state trough levels following SB3 were equivalent to those of Herceptin® PK.</p> <p>The proportion of subjects who had serum C_{trough} greater than 20 µg/mL was similar at each cycle in both treatment groups. A total of 99.2% of subjects in the SB3 treatment group and 97.3% in the Herceptin® treatment group had C_{trough} greater than 20 µg/mL at pre-dose of Cycle 8.</p> <p><u>Immunogenicity Results</u></p> <p>The overall incidence of ADA to trastuzumab was low in both treatment groups up to the end of study (3 [0.7%] subjects in each group).</p>
22. Conclusion	<p>The bpCR rate of SB3 and Herceptin® demonstrated equivalence in the aspect of ratio (90% CI of the adjusted ratio in bpCR rate for the PPS between the two treatment groups [1.112, 1.426] was within the pre-defined equivalence margin [0.785, 1.546]). In the aspect of difference, the upper limit of the 95% CI of the adjusted difference in bpCR rate [4.13%, 17.26%] was outside the pre-defined equivalence margin [-13%, 13%].</p> <p>Regarding the secondary efficacy variables, the tpCR and overall response rate analysis results reflected the bpCR analysis results. The event-free survival and</p>

ОБЗОР ОРГІНАЛОМ
Д.В.КІНАУРІЄ



overall survival were similar between the SB3 and Herceptin® treatment groups.

During the overall study period, the incidences of treatment-emergent adverse events (TEAEs), TEAEs related to IP, SAEs, and TEAEs of special interest (infusion-related reactions, CHF, left ventricular systolic dysfunction) were comparable between the SB3 and Herceptin® treatment groups

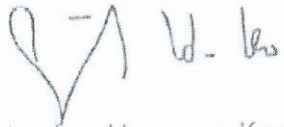
*****The mean serum trough concentration profiles from Cycle 3 to Cycle 8 were similar between the SB3 and Herceptin® treatment groups.

The overall incidence of ADA to trastuzumab up to the end of the study was low and comparable between the SB3 and Herceptin® treatment groups (3 [0.7% subjects in each group]).

This study was conducted in compliance with International Council for Harmonisation Good Clinical Practice guidelines and the Declaration of Helsinki.

Applicant (Marketing Authorization Holder)

SAMSUNG BIOEPIS Co., Ltd



Christopher Hansung Ko CEO



ЗГІННО З ОРІГІНАЛОМ
Н.В.МІЦАВІС



Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ОНТРУЗАНТ
2. Заявник	Самсунг Біоепіс Ко., Лтд. 76, Сонгдогіюк-ро, Сонсу-гу, Інчхон, 21987, Республіка Корея
3. Виробник	Самсунг Біоепіс НЛ Б.В. Олоф Палмештраат 10, Делфт, 2616 LR, Нідерланди
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Подібний біологічний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Протокол № SB3-G31-BC. EudraCT № 2013-004172-35. Рандомізоване подвійно сліпе у паралельних групах багатоцентрове дослідження III фази з метою порівняння ефективності, безпеки, фармакокінетики та імуногенності SB3 (запропонованого біосиміляру трастузумабу) і препарату Герцептин® при лікуванні жінок з вперше діагностованим HER2-позитивним раннім або місцевопоширеним раком молочної залози у неoad'ювантному режимі. Дата звіту 9 червня 2017 р.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	Перший досліджуваний підписав інформовану згоду: 14 квітня 2014 р. Останній візит останнього досліджуваного: 14 лютого 2017 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Дослідження було проведено у 97 дослідницьких центрах: 5 центрів у Кореї, 3 центри у Малайзії, 1 центр у Мексиці, 6 центрів на Філіппінах, 4 центри у В'єтнамі, 2 центри у Боснії і Герцеговині, 15 центрів в Україні, 3 центри у Болгарії, 2 центри у Чеській Республіці, 2 центри у Франції, 9 центрів у Румунії, 10 центрів у Польщі, 16 центрів у Індії та 19 центрів у Російській Федерації.
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 806. Включено за результатами скринінгу та рандомізовано: 1254 і 875. Проаналізовано:

**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІАЧУВ
МІШАУРСЬКА Н.В.**



	SB3	Препарат Герцептин®	Всього
Рандомізована вибірка	437	438	875
Вибірка для повного аналізу	437	438	875
Вибірка пацієнтів, які виконали вимоги протоколу	402	398	800
Вибірка для аналізу безпеки	437	438	875
Популяція для аналізу фармакокінетики	161	152	313

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування

Основна мета:

Основною метою було продемонструвати порівнянню клінічну ефективність SB3 і препарату Герцептин® з точки зору патоморфологічної повної відповіді (pCR) первинної пухлини молочної залози у жінок із раннім або місцевопоширеним раком молочної залози (МПРМЗ) з позитивним статусом рецептора епідермального фактора росту людини 2 типу (HER2) при застосуванні в неоад'ювантному режимі.

(pCR визначали як відсутність гістологічних ознак залишкових інвазивних пухлинних клітин у зразку тканини молочної залози, видаленої під час операції [pCR молочної залози; bpCR]. Допускалися неінвазивні залишки тканини молочної залози, а патоморфологічне дослідження пахвових лімфатичних вузлів не розглядалося; ypT0/is, ypN0/+).

Вторинні цілі:

Вторинними цілями було:

- оцінити ефективність SB3 порівняно з препаратом Герцептин® за
 - частотою загальної патоморфологічної повної відповіді (tpCR);
 - частотою загальної клінічної відповіді;
 - виживаністю без подій;
 - загальною виживаністю;
- оцінити безпеку та переносимість SB3 порівняно з препаратом Герцептин®;
- оцінити фармакокінетику (ФК) SB3 порівняно з препаратом Герцептин®.

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІВАУРІС Н.В.



	<ul style="list-style-type: none"> оцінити імуногенність SB3 порівняно з препаратом Герцептин®.
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Рандомізоване подвійно сліпе у паралельних групах багатоцентрове дослідження III фази з метою порівняння ефективності, безпеки, ФК та імуногенності SB3 і препарату Герцептин® при лікуванні жінок з HER2-позитивним раннім раком молочної залози (РРМЗ) або МПРМЗ. Пацієнток рандомізували у співвідношенні 1:1 для отримання або SB3, або препарату Герцептин® у неoad'ювантному режимі протягом 8 циклів одночасно з 8 циклами хіміотерапії (4 цикли доцетакселу з наступними 4 циклами 5-фторурацилу/епірубіцину/циклофосфаміду). Потім пацієнтки підлягали операції. Після операції пацієнтки отримували ще 10 циклів ад'ювантної терапії SB3 або препаратом Герцептин® згідно з рандомізацією до завершення 1 року терапії. Тривалість дослідження становила 54 тижні активного лікування та 4 тижні спостереження щодо безпеки.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p><u>Критерії включення</u></p> <p>Для включення у дослідження пацієнти повинні були відповідати всім наведеним нижче критеріям.</p> <ul style="list-style-type: none"> Жінки віком 18–65 років. Показник загального стану за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG) – 0–1. Неметастатичний односторонній вперше діагностований первинний рак молочної залози клінічної стадії II–III, включаючи запальний рак молочної залози з: <ul style="list-style-type: none"> розміром пухлини ≥ 2 см; підтвердженою даними анамнезу первинною інвазивною аденокарциномою молочної залози; позитивним статусом HER2, підтвердженим центральною лабораторією або акредитованою місцевою лабораторією і визначеним як 3+ за результатами імуногістохімічного дослідження або як позитивний результат (+) флуоресцентної гібридизації in situ (FISH). Відомий статус гормональних рецепторів (естрогенних рецепторів і прогестеронових рецепторів). Фракція викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) ≥ 55 % на вихідному рівні, визначена за допомогою

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
КІВАЛЮК Н.В.



	<p>ехокардіографії або багатоканального сканування (MUGA).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пацієнти повинні бути спроможними надати інформовану згоду, яку потрібно отримати до проведення будь-яких процедур, пов'язаних з дослідженням. <p><u>Критерії виключення</u> Критерії виключення наведено в розділі 9.3.2 звіту про клінічне дослідження SB3-G31-BC.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Назва: SB3. Режим дозування: 8 мг/кг (навантажувальна доза), надалі – 6 мг/кг (підтримувальна доза) кожні 3 тижні. Спосіб застосування: внутрішньовенна інфузія. Цикл: загалом 18 циклів (8 циклів неоад'ювантної терапії та 10 циклів ад'ювантної терапії)</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Назва: препарат Герцептин[®], що постачається з ЄС. Режим дозування: 8 мг/кг (навантажувальна доза), надалі – 6 мг/кг (підтримувальна доза) кожні 3 тижні. Спосіб застосування: внутрішньовенна інфузія. Цикл: загалом 18 циклів (8 циклів неоад'ювантної терапії та 10 циклів ад'ювантної терапії).</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p><u>Недосліджувані лікарські засоби, доза та спосіб застосування</u> Обидві групи лікування отримували SB3 або препарат Герцептин[®] одночасно з доцетакселом дозою 75 мг/м² внутрішньовенно кожні 3 тижні протягом 4 циклів з наступним внутрішньовенним введенням 5-фторурацилу 500 мг/м², епірубіцину 75 мг/м² та циклофосфаміду 500 мг/м² кожні 3 тижні протягом 4 циклів у якості неоад'ювантної терапії. Відповідно до місцевої практики пацієнтам з позитивним статусом гормональних рецепторів можна було призначати ад'ювантну гормональну терапію. Детальна інформація щодо попередньої та супутньої терапії наведена у розділі 9.4.7 звіту про клінічне дослідження SB3-G31-BC.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p><u>Первинна кінцева точка</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Частота патоморфологічної повної відповіді первинної пухлини молочної залози

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧЕНО
КІНДІУРСЬ Н.В.



	<p>(pCR визначали як відсутність гістологічних ознак залишкових інвазивних пухлинних клітин у зразку тканини молочної залози, видаленої під час операції [bpCR]. Допускалися неінвазивні залишки тканини молочної залози, а патоморфологічне дослідження пахвових лімфатичних вузлів не розглядалося; ypT0/is, ypN0/+).</p> <p><u>Вторинні кінцеві точки ефективності</u> Вторинними кінцевими точками ефективності були:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Загальна патоморфологічна повна відповідь (визначали як відсутність інвазивних залишкових пухлинних клітин як у молочної залозі, так і в лімфатичних вузлах). • Частота загальної клінічної відповіді під час неоад'ювантної терапії (розмір пухлини вимірювали за допомогою ультразвукового дослідження або каліпера). • Вживаність без подій, яку визначали як час від дати рандомізації до дати, коли сталася подія. Подією були рецидив або прогресування захворювання (місцевий, регіональний, віддалений або контралатеральний), або смерть з будь-якої причини. • Загальна вживаність, яку визначали як час від дати рандомізації до дати смерті, незалежно від причини смерті. Дані пацієнтів, які були живими на момент аналізу, цензурували на дату останнього обстеження в період спостереження.
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p><u>Безпека</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Частота побічних ефектів (ПЕ) та серйозних побічних ефектів (СПЕ). • Частота симптомних кардіальних подій та безсимптомної дисфункції лівого шлуночка. • Частота інфузійних реакцій. • Відхилення лабораторних показників. <p>Безпеку пацієнтів контролювали за допомогою фізикального обстеження, оцінки загального стану та показників життєво важливих функцій. Також визначали біохімічні та гематологічні лабораторні параметри. Функцію серця оцінювали за допомогою 2D ехокардіографії або сканування MUGA та ЕКГ.</p> <p>Побічні ефекти були зібрані та класифіковані відповідно до загальних термінологічних критеріїв побічних ефектів Національного інституту раку</p>

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
КІВАРИС Н.В.



	<p>(NCI-CTCAE) v4.0, за винятком застійної серцевої недостатності (ЗСН), яку класифікували за NCI-CTCAE v4.0 та функціональною класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA); дисфункції лівого шлуночка, яку класифікували за NCI-CTCAE v3.0; та фебрильної нейтропенії, яку класифікували за NCI-CTCAE v4.03.</p> <p><u>Фармакокінетика</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Мінімальна концентрація в сироватці крові (C_{trough}) перед введенням препаратів у циклах 1, 3, 5, 7 та 8. <p><u>Імуногенність</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Частота утворення антитіл до лікарського засобу (ADA) та нейтралізуючих антитіл (НАТ) перед введенням препарату у циклах 1, 5, 9, 14 та через 30 днів після останнього введення досліджуваного лікарського засобу (ДЛЗ).
<p>18. Статистичні методи</p>	<p><u>Аналіз ефективності</u></p> <p>Первинний аналіз ефективності мав на меті продемонструвати еквівалентність між SB3 і препаратом Герцептин® щодо частоти brCR у межах попередньо визначеного рівня еквівалентності.</p> <p>Для демонстрації еквівалентності частоти brCR між двома групами лікування під час первинного аналізу були проаналізовані співвідношення та різниця частоти brCR. Еквівалентність визнавали, якщо 90 % довірчий інтервал (ДІ) для співвідношення частоти brCR між препаратами повністю знаходився в межах рівня еквівалентності [0,785, 1,546], або якщо 95 % ДІ різниці частот brCR між препаратами повністю знаходився в межах рівня еквівалентності [-13 %, 13 %].</p> <p>Двосторонні 90 % ДІ для співвідношення та 95 % ДІ для різниці частот brCR оцінювали у вибірці пацієнтів, які виконали вимоги протоколу (PPS), як первинний аналіз, а у вибірці для повного аналізу (FAS) – як додатковий аналіз. Крім того, двосторонній 95 % ДІ для співвідношення оцінювали у PPS та FAS як додатковий аналіз. Були проведені аналізи чутливості.</p> <p><u>Аналіз фармакокінетики</u></p> <p>Статистичний аналіз логарифмічно перетвореної C_{trough} перед введенням препаратів у циклі 8 проводили з використанням моделі дисперсійного аналізу (ANOVA). Різницю середніх значень за</p>

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІВАЛІС Н.В.



методом найменших квадратів логарифмічно перетвореної C_{trough} SB3 і препарату Герцептин® перед введенням препаратів у циклі 8 та відповідний 90 % ДІ оцінювали за моделлю ANOVA. У результаті зворотного перетворення цих значень отримано співвідношення геометричних середніх значень за методом найменших квадратів та 90 % ДІ для співвідношення. Висновок про еквівалентність C_{trough} робили, якщо 90 % ДІ для співвідношення геометричних середніх значень за методом найменших квадратів SB3 до препарату Герцептин® повністю знаходився в межах інтервалу прийнятності від 80 % до 125 %.

Мінімальні концентрації в сироватці крові перед введенням препаратів у циклах 1, 3, 5, 7 та 8 було узагальнено за групами та циклом лікування.

Кількість та відсоток пацієнтів, у яких концентрація C_{trough} перевищувала 20 мкг/мл перед введенням препаратів, були узагальнені за групами та циклом лікування.

Аналіз безпеки

Усі зареєстровані терміни для ПЕ кодували за допомогою Медичного словника для регуляторної діяльності, а ступінь реєстрували згідно з NCI-CTCAE v4.0 (за винятком ЗСН, яку класифікували як за NCI-CTCAE v4.0, так і за функціональною класифікацією NYHA; дисфункції лівого шлуночка, яку класифікували за NCI-CTCAE v3.0; та фебрильної нейтропенії, яку класифікували за NCI-CTCAE v4.03). Побічні ефекти були узагальнені описово за групами лікування. Зміни показників життєво важливих функцій узагальнені описово за групами та циклом лікування, клінічні лабораторні показники та серцева функція узагальнені описово за групами лікування та часовим періодом.

Усі інші змінні узагальнені описово за групами лікування і також перераховані.

Аналіз імуногенності

Аналіз імуногенності проводили у вибірці для аналізу безпеки. Частота утворення ADA і NAT узагальнена за групами та циклом лікування.

Розрахунок розміру вибірки

При очікуваній частоті bpCR 37,5 %, 358 пацієнтів у кожній групі лікування повинні бути оцінені щодо bpCR, щоб задовольнити 80 % потужності для виявлення еквівалентності у межах інтервалу

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ВЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
МІШАУРСЬКА Н.В.



	<p>[0,785, 1,546] у разі припущення відсутності різниці між двома препаратами щодо частоти bpCR.</p> <p>Беручи до уваги випадки, що не підлягають оцінці bpCR (наприклад, неоперабельні випадки), 403 пацієнти у кожній групі лікування мали бути рандомізовані у дослідження, враховуючи приблизно 11 % коефіцієнт відсіву, і загалом 806 пацієнтів мали бути рандомізовані у співвідношенні 1:1.</p> <p>Зразки крові для оцінки фармакокінетики мали бути відібрані загалом у 300 рандомізованих пацієнтів (150 на групу лікування). Виходячи з раніше опублікованих даних, це передбачало міжсуб'єктний коефіцієнт варіабельності (CV%) C_{trough} 52 % перед введенням препаратів у циклі 8. Було два односторонніх t-критерії з 5 % рівнем значущості та потужністю 90 % для виявлення 20 % різниці ФК між SB3 і препаратом Герцептин®. Очікувалося, що випадки, які не підлягають оцінці, становитимуть 30 %.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Середній вік становив 49,5 років (діапазон 24–65 років) у групі лікування SB3 та 49,6 років (діапазон 22–65 років) у групі лікування препаратом Герцептин®. Середня маса тіла становила 68,71 кг (діапазон 35,1–128,0 кг) у групі лікування SB3 та 69,64 кг (діапазон 35,0–150,0 кг) у групі лікування препаратом Герцептин®. Усі пацієнти були жіночої статі, і більшість пацієнтів належали до європеїдної раси (67,3 % та 66,0 % відповідно). Частка пацієток репродуктивного віку становила 45,3 % у групі лікування SB3 та 44,1 % у групі лікування препаратом Герцептин®. Частка пацієток у постменопаузі становила 50,3 % та 49,3 % відповідно. У більшості пацієток статус за ECOG на вихідному рівні був 0 (83,8 % та 83,3 % відповідно). Середній рівень ФВЛШ на вихідному рівні становив 65,29 % у групі лікування SB3 та 65,18 % у групі лікування препаратом Герцептин®. Також не було значних відмінностей у демографічних даних між двома групами лікування у PPS та популяції для аналізу ФК.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>У PPS частота bpCR становила 51,7 % (208/402) у групі лікування SB3 та 42,0 % (167/398) у групі лікування препаратом Герцептин®. Еквівалентність між SB3 і препаратом Герцептин® була продемонстрована при скоригованому</p>

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІАЧУВ
КІВАУРІС Н.В.



	<p>співвідношенні частот bpCR (SB3/Герцептин®) 1,259 і 90 % ДІ для співвідношення [1,112, 1,426], який повністю знаходився у межах попередньо визначеного рівня еквівалентності [0,785, 1,546]. Скоригована різниця частот bpCR (SB3/Герцептин®) становила 10,70 %, а 95 % ДІ для різниці становив [4,13%, 17,26%]. Верхня межа 95 % ДІ виходила за межі попередньо визначеного рівня еквівалентності [-13%, 13%]. Ці результати були відображені в аналізі чутливості, включаючи аналіз у FAS.</p> <p>Щодо вторинних змінних ефективності, частота tpCR у групах лікування SB3 і препаратом Герцептин® у PPS становила 45,8 % та 35,8 % відповідно. Скориговане співвідношення частот tpCR становило 1,315, а 90 % ДІ становив [1,137, 1,520]. Скоригована різниця частот tpCR становила 11,05 %, а 95 % ДІ – [4,44%, 17,66%]. Частота загальної відповіді у групах лікування SB3 та препаратом Герцептин® становила 96,3 % та 91,2 % відповідно. Скориговане співвідношення частот загальної відповіді становило 1,055, а 90 % ДІ становив [1,023, 1,088]. Скоригована різниця частот загальної відповіді становила 5,03 %, а 95 % ДІ становив [1,74%, 8,31%]. Результати аналізу tpCR і частоти загальної відповіді відображали результати аналізу bpCR.</p> <p>Медіана тривалості періоду спостереження становила 437 днів (діапазон 94–593 днів) у групі лікування SB3 та 438 днів (діапазон 24–651 день) у групі лікування препаратом Герцептин®. Виживаність без подій та загальна виживаність були подібними у групах лікування SB3 та препаратом Герцептин®.</p> <p>Оскільки загальна частота утворення ADA була дуже низькою як у групі лікування SB3, так і у групі лікування препаратом Герцептин®, зв'язок між імуногенністю та ефективністю лікування неможливо статистично проаналізувати.</p>
21. Результати безпеки	<p><u>Результати оцінки безпеки</u></p> <p>Протягом загального періоду дослідження частота побічних ефектів, що виникли під час лікування (ПЕПЛ), та СПЕ була порівнянною між групами лікування SB3 і препаратом Герцептин®. Загалом 426 (97,5 %) пацієнтів у групі лікування SB3 та 421 (96,1 %) у групі лікування препаратом Герцептин®</p>

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІАЧУВ
МІНДЖУРС Н.В.



повідомили про принаймні один ПЕПЛ. Класами системи органів з найбільшою кількістю ПЕПЛ були розлади крові та лімфатичної системи, розлади шкіри та підшкірної клітковини та розлади травної системи. ПЕПЛ, що виникали найчастіше, були алопеція, нейтропенія, нудота, лейкопенія, анемія та діарея. Пропорції явищ були подібними у двох групах лікування.

Частота тяжких ПЕПЛ (325 [74,4 %] пацієнтів у групі лікування SB3 та 315 [71,9 %] пацієнтів у групі лікування препаратом Герцептин®) і ПЕПЛ, які вважалися пов'язаними з ДЛЗ (146 [33,4 %] пацієнтів та 145 [33,1 %] пацієнтів відповідно) були порівнянними між групами лікування SB3 і препаратом Герцептин®. Частота ПЕПЛ, що призвели до припинення застосування ДЛЗ, була порівнянною між двома групами лікування (15 [3,4 %] пацієнтів та 14 [3,2 %] пацієнтів відповідно).

Загалом було зареєстровано 177 СПЕ у 114 (13,0 %) пацієнтів, усі з них виникли під час лікування. У групі лікування SB3 було зареєстровано 98 СПЕ у 56 (12,8 %) пацієнтів, а в групі лікування препаратом Герцептин® було зареєстровано 79 СПЕ у 58 (13,2 %) пацієнтів.

Протягом дослідження було зареєстровано 6 летальних випадків (1 пацієнт у групі лікування SB3 та 5 пацієнтів у групі лікування препаратом Герцептин®); жоден з них не був пов'язаний з ДЛЗ.

Частота ПЕПЛ, що становлять особливий інтерес (інфузійна реакція, ЗСН, систолічна дисфункція лівого шлуночка), була порівнянною між групою лікування SB3 (48 [11,0 %] пацієнтів) і групою лікування препаратом Герцептин® (53 [12,1 %] пацієнтів).

Клінічні лабораторні дані, показники життєво важливих функцій та інші параметри безпеки не виявили будь-яких несподіваних проблем щодо безпеки.

Результати оцінки фармакокінетики

Профілі середньої мінімальної концентрації у сироватці крові від циклу 3 до циклу 8 були подібними між групами лікування SB3 і препаратом Герцептин®.

90 % ДІ для співвідношення геометричних середніх значень за методом найменших квадратів C_{trough} SB3 до препарату Герцептин® у циклі 8.

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІРИЛЛО ІВ



	<p>знаходився в межах попередньо визначеного рівня еквівалентності [80%, 125%]. Це продемонструвало, що мінімальні рівні у рівноважному стані після введення SB3 еквівалентні таким препарату Герцептин®.</p> <p>Частка пацієнтів, у яких C_{trough} у сироватці крові перевищувала 20 мкг/мл, була подібною в кожному циклі в обох групах лікування. Загалом у 99,2 % пацієнтів у групі лікування SB3 та у 97,3 % у групі лікування препаратом Герцептин® C_{trough} у сироватці крові перевищувала 20 мкг/мл перед введенням препаратів у циклі 8.</p> <p><u>Результати оцінки імуногенності</u></p> <p>Загальна частота утворення ADA до трастузумабу була низькою в обох групах лікування до кінця дослідження (3 [0,7 %] пацієнти у кожній групі).</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>За частотою brCR на SB3 і препарат Герцептин® продемонстровано еквівалентність в аспекті співвідношення (у PPS 90 % ДІ для скоригованого співвідношення частот brCR між двома групами лікування [1,112, 1,426] знаходився у межах попередньо визначеного рівня еквівалентності [0,785, 1,546]). В аспекті різниці, верхня межа 95 % ДІ для скоригованої різниці частот brCR [4,13 %, 17,26 %] знаходилась поза межами попередньо визначеного рівня еквівалентності [-13 %, 13 %].</p> <p>Щодо вторинних змінних ефективності, результати аналізу trCR та частоти загальної відповіді відображали результати аналізу brCR. Вживаність без подій та загальна вживаність були подібними між групами лікування SB3 і препаратом Герцептин®.</p> <p>Протягом загального періоду дослідження частота побічних ефектів, що виникли під час лікування (ПЕПЛ), ПЕПЛ, пов'язаних з ДЛЗ, СПЕ та ПЕПЛ, що становлять особливий інтерес (інфузійні реакції, ЗСН, систолічна дисфункція лівого шлуночка), була порівнянною між групами лікування SB3 і препаратом Герцептин®.</p> <p>Профілі середньої мінімальної концентрації в сироватці крові від циклу 3 до циклу 8 були подібними між групами лікування SB3 і препаратом Герцептин®.</p> <p>Загальна частота утворення ADA до трастузумабу до закінчення дослідження була низькою та порівнянною між групами лікування SB3 і</p>

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНОСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЄ
КИЙДУРС Н.В.



	<p>препаратом Герцептин® (3 [0,7%] пацієнти у кожній групі).</p> <p>Це дослідження було проведено відповідно до вимог належної клінічної практики, встановлених Міжнародною радою з гармонізації, та принципів Гельсінської декларації.</p>
--	---

Заявник
(власник реєстраційного
посвідчення)

(підпис)

(повне ім'я)

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
НІКІТЧУК Н.В.

