

10.01.2025

Annex 29
to the Procedure for Conducting Expert
Evaluation of Registration Materials
Pertinent to Medicinal Products
Submitted for the State Registration (Re-
Registration) and for Expert Evaluation
of Materials about Introduction of
Changes to Registration Materials during
the Validity Period of Registration
Certificate (item 4 section IV)

Preclinical study report

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if any):	Enhertu® (Traztuzumab Deruxtecan)
1) type of medicinal product according to which registration has been conducted or is planned to be conducted	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier). Other medicinal product. New active substance
2) studies conducted	x yes no if no, please justify
2. Pharmacology:	DS-8201a, also known as trastuzumab deruxtecan (Enhertu), is a human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-targeted antibody-drug conjugate (ADC) composed of an anti-HER2 antibody, MAAL-9001, and a topoisomerase I inhibitor, MAAA-1181a, bound together by a peptide-based cleavable linker. MAAL-9001 is a monoclonal recombinant and humanized anti-HER2 immunoglobulin G1 (IgG1) antibody that has the same amino acid sequence as trastuzumab. MAAA-1181a is an exatecan derivative which has topoisomerase I inhibitory activity.
1) Primary pharmacodynamics	Trastuzumab deruxtecan binds specifically to the HER2 extracellular domain and does not bind to other HER family proteins. This has been confirmed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using recombinant proteins. In addition, because the binding affinity of trastuzumab deruxtecan to HER2 was comparable to that of MAAL-9001, the conjugation of MAAA-1181a with MAAL-9001 does not appear to have any effect on the binding affinity of MAAL-900. The results of in vitro cell growth inhibition studies conducted using several cancer cell lines have shown that trastuzumab deruxtecan has a more potent growth



	<p>inhibitory effect against HER2-positive cells than MAAL-9001 does, suggesting that the conjugation of MAAA-1181a enhances the growth inhibition of trastuzumab deruxtecan. Moreover, no growth inhibition was observed in HER2-negative cells, confirming the HER2 specificity of trastuzumab deruxtecan.</p> <p>Similarly, when the in vivo antitumor activity of trastuzumab deruxtecan in a tumor-bearing mouse model of a HER2-positive gastric cancer cell line (NCI-N87) was studied, it was confirmed that trastuzumab deruxtecan exhibited potent, dose-dependent antitumor activity with tumor regression and that this activity was even stronger than that of MAAL-9001. Trastuzumab deruxtecan also exhibited antitumor activity in a tumor-bearing mouse model of human breast cancer cell line (KPL-4).</p> <p>Furthermore, trastuzumab deruxtecan demonstrated more potent antitumor activity than trastuzumab emtansine (T-DM1; Kadcyła®), another trastuzumab-based ADC approved in some markets for the treatment of certain HER2-positive breast cancers, in the mouse xenograft models listed below:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. HER2-positive breast cancer patient-derived xenograft (PDX) model, CTG-0708 2. HER2-low breast cancer PDX model, CTG-2308 3. Trastuzumab-resistant HER2-positive breast cancer JIMT-1 cells 4. HER2-positive gastric cancer PDX model, NIBIO G016 5. HER2 heterogeneous gastric cancer xenograft model consisting of HER2-positive (NCI-N87) and HER2-negative (MKN45) gastric cancer cells.
2) Secondary pharmacodynamics	<p>In studies on the mechanism of action of trastuzumab deruxtecan, it was confirmed that trastuzumab deruxtecan has an HER2-mediated Akt phosphorylation</p>



W

	<p>inhibitory effect and an antibody-dependent cellular cytotoxic (ADCC) activity and it was also confirmed to cause deoxyribonucleic acid (DNA) damage and to induce apoptosis—effects that are assumed to be the result of MAAA-1181a, which has topoisomerase I inhibitory activity.</p> <p>Therefore, trastuzumab deruxtecan is considered to exhibit HER2-specific cell growth inhibition and antitumor activity via a novel mechanism of action that combines the pharmacological activities of MAAL-9001, the antibody component, with those of MAAA-1181a, the drug released from trastuzumab deruxtecan.</p>
<p>3) Safety pharmacology</p>	<p>Pivotal safety pharmacology studies are in line with industry standard and conducted as per ICHS6 R(2) guidance.</p> <p><u>Study title/number: Safety Pharmacology Study of MAAA-1181a on hERG Channels in hERG Transfected CHO Cells/ SBL315-029</u></p> <p>In hERG-transfected CHO cells, MAAA-1181a had no effect on hERG channel current at concentrations up to 10 µmol/L (approximately 5000 ng/mL).</p> <p>GLP compliance: Yes</p> <p><u>Study title/number: Safety Pharmacology Study on the Cardiovascular, Respiratory, and Central Nervous Systems in Monkeys Treated Intravenously with DS-8201a\ SBL315-061</u></p> <p>In the safety pharmacology study in monkeys treated with a single IV dose of DS-8201a, no effects on the cardiovascular system, the respiratory system, or the central nervous system were observed at doses up to 78.8 mg/kg, the maximum feasible dose.</p> <p>GLP compliance: Yes</p> <p>Safety pharmacology end points were also assessed in the toxicology studies conducted in the pharmacologically</p>



	<p>relevant species – the cynomolgus monkey.</p> <p><u>Study title/number: Intermittent Dose Toxicity Study in Monkeys Treated Intravenously with DS-8201a Once per 3 Weeks for 6 Weeks Followed by a 6-week Recovery Period\ SBL315-031</u></p> <p>In a 6-week intermittent dose (q3w) toxicity study of DS-8201a in cynomolgus monkeys, the highest dose level selected for this study was the maximum feasible level, taking into account the tolerable range of dosing volume and formulation concentration. The dose levels for intravenous administration in the cynomolgus monkey study were 0, 10, 30, and 78.8 mg/kg. One moribund female was found at 78.8 mg/kg. The major toxicity findings in this moribund animal were intestinal toxicity, hematopoietic organ toxicity, skin toxicity, and renal toxicity. The cause of moribundity appeared to be a result of the deteriorated clinical condition, which was associated with decreased body weight and food consumption, as well as bone marrow toxicity and intestinal toxicity. The major findings in the surviving animals were intestinal toxicity at ≥ 10 mg/kg, and pulmonary, testicular, and skin toxicity at ≥ 30 mg/kg. In addition, hematopoietic organ toxicity and renal toxicity, as well as electrocardiogram (ECG) abnormalities (PR interval shortened and prolongation of QT interval corrected with Bazett's formula [QTc]) were found at 78.8 mg/kg. These findings except for the pulmonary toxicity and skin toxicity (pigmentation) tended to recover after the 6 week recovery period. In the monkey study, it was concluded that the highest non-severely toxic dose (HNSTD) was 30 mg/kg, based on moribundity and critical pulmonary toxicity (eg, interstitial inflammation and/or alveolar edema) in the surviving animals at 78.8 mg/kg.</p> <p>GLP compliance: Yes</p>
4) Pharmacodynamic interactions	N/A
3. Pharmacokinetics:	



1) Analytical Methods and validation reports	<p><u>Study numbers: PRD14-112, PRD14-050, PRD14-051, PRD14-054, PRD14-055, PRD14-247, PRD14-248, PRD14-052, PRD14-053, PRD14-091</u></p> <p>The DS-8201a and total antibody concentrations in mouse, rat, and monkey plasma were determined with validated ligand binding assays. The anti DS-8201a antibody and anti-MAAL-9001 antibody concentrations in rat and monkey plasma were measured with ECLA methods. The MAAA-1181a concentrations in the samples were determined with validated LC-MS/MS methods.</p>
2) Absorption	<p><u>Study title/number: A Pharmacokinetic Study of DS-8201a after Single Intravenous Administration to Male Cynomolgus Monkeys/ SBL315-043</u></p> <p>In cynomolgus monkeys, after single IV administration of DS-8201a (0.1 to 3 mg/kg), the plasma concentration of DS-8201a decreased exponentially and the AUC of DS-8201a increased in a greater than dose-proportional manner. The CL of DS-8201a (14.0 to 55.7 mL/d/kg) was much lower than the hepatic plasma flow, and the CL decreased as the dose increased, suggesting target-mediated elimination. The Vss (30.6 to 55.4 mL/kg) was close to the plasma volume. Both DS-8201a and the total antibody, ie, the sum of conjugated and unconjugated antibodies, exhibited similar PK profiles, indicating that the majority of the administered DS-8201a circulates in plasma as the ADC. The plasma levels of MAAA-1181a were quite low (molar ratio: about 1:400) compared with those of DS-8201a and total antibody. No anti-DS-8201a antibodies were detected in any animals.</p> <p><u>Study title/number: DS-8201a Once per 3 Weeks for 6 Weeks Followed by a 9-Week Recovery Period\ SBL315-030</u></p> <p>The TK of DS-8201a, total antibody, and MAAA-1181a were evaluated in a 6-week intermittent dose (once every 3 weeks [q3w]) toxicity study of DS-8201a by IV</p>



bolus injection. The C_0 and AUC_{21d} values of DS-8201a and total antibody generally increased along with the dose ranged from 20 mg/kg to 197 mg/kg. The C_{max} and AUC_{21d} values of MAAA-1181a also generally increased along with the dose ranged from 20 mg/kg to 197 mg/kg. No apparent changes after repeated dosing nor any apparent sex differences were noted in the toxicokinetic parameters. Anti-DS-8201a antibodies were not detected in any animals during the dosing or recovery period.

Study title/number: Intermittent Dose Toxicity Study in Rats Treated Intravenously with MAAA-1181d Once a Week for 4 Weeks Followed by a 4-Week Recovery Period\ SBL315-026

The TK of MAAA-1181a were evaluated in a GLP-compliant intermittent dose (once weekly) toxicity study of MAAA-1181a by IV bolus injection. The C_0 and AUC_{1d} values of MAAA-1181a generally increased along with the dose ranged from 3 mg/kg to 30 mg/kg. No apparent changes after repeated dosing nor any apparent sex differences were noted in the toxicokinetic parameters.

Study title/number: Intermittent Dose Toxicity Study in Monkeys Treated Intravenously with MAAA-1181d Once a Week for 4 Weeks Followed by a 4-Week Recovery Period\ SBL315-032

The TK of MAAA-1181a were evaluated in a GLP-compliant intermittent dose toxicity (once weekly) study of MAAA-1181a by IV bolus injection. The C_0 and AUC_{1d} values of MAAA-1181a generally increased along with the dose ranged from 1 mg/kg to 12 mg/kg. No apparent changes after repeated dosing nor any apparent sex differences were noted in the toxicokinetic parameters.

Study title/number: Intermittent Dose Toxicity Study in Rats Treated Intravenously with MAAL-9001 (Lot No. MAAL01-1) Once per 3 Weeks for 6 Weeks\ SBL315-144; Intermittent Dose Toxicity Study in Monkeys Treated Intravenously with MAAL-9001 (Lot No. MAAL01-1) Once



	<p><u>per 3 Weeks for 6 Weeks\ SBL315-143</u></p> <p>The TK of MAAL-9001 were evaluated in GLP-compliant 6-week intermittent dose (q3w) toxicity studies of MAAL-9001 in rats and cynomolgus monkeys by intravenous bolus injection. No apparent changes after repeated dosing nor any apparent sex differences were noted in the toxicokinetic parameters. Anti-MAAL-9001 antibodies were not detected in any animals in rat study. While anti-MAAL-9001 antibody was detected in 1 female monkey in the 78.8 mg/kg group on Day 43 of dosing, no effects on TK parameters were seen.</p>
3) Distribution	<p><u>Study title/number: Plasma Concentrations of Radioactivity, Excretion of Radioactivity in Urine and Feces, and Whole-body Autoradiography after a Single Intravenous Administration of [³H]-DS-8201a to Male Monkeys\ AE-7543-G; Plasma Concentrations of Radioactivity, Excretion of Radioactivity in Urine and Feces, and Quantitative Whole-body Autoradiography after a Single Intravenous Administration of [¹⁴C]-DS-8201a to Male Monkeys\ AE-7542-G</u></p> <p>After single IV administration of ³H-DS-8201a (6.4 mg/kg), the antibody component of which was ³H-labeled, or ¹⁴C-DS-8201a (6.4 mg/kg), the drug component of which was ¹⁴C-labeled, to cynomolgus monkeys, the highest radioactivity was observed in the blood during the study period, excluding in the large intestinal contents (an excretion site). Following the blood, radioactivity was distributed in highly perfused organs, such as kidney, lung, and liver; however, the tissue/blood ratios of the radioactivity of these organs were <1.</p> <p><u>Study title/number: In Vitro Plasma Protein Binding of MAAA-1181a in Mice, Rats, Monkeys, and Humans/ B131141</u></p> <p>The in vitro plasma protein binding of MAAA-1181a (10 to 100 ng/mL) was</p>



	<p>90.3% to 92.5% in mice, 94.2% to 96.7% in rats, 86.5% to 89.1% in monkeys, and 96.8% to 98.0% in humans.</p> <p><u>Study title/number: In Vitro Distribution of [¹⁴C]-MAAA-1181a to Blood Cells in Mice, Rats, Cynomolgus Monkeys, and Humans\ AE-8059-G</u></p> <p>The in vitro blood cell distribution of ¹⁴C-MAAA-1181a (10 to 100 ng/mL) radioactivity was 31.6% to 33.8% in mice, 27.8% to 32.7% in rats, 36.4% to 39.7% in monkeys, and 13.0% to 17.7% in humans.</p>
4) Metabolism	<p><u>Study title/number: Study on DS-8201a stability in mouse, rat, monkey and human plasma and buffer\ PRD14-316</u></p> <p>DS-8201a (10 and 100 µg/mL) was incubated with mouse, rat, monkey, and human plasma and phosphate buffered saline (pH 7.0 to pH 7.3) containing 1% bovine serum albumin in vitro at 37°C through 21 days (at 0, 1, 3, 7, 14, and 21 days), after which the released MAAA-1181a was measured by LC-MS/MS.</p> <p>The release rates of MAAA-1181a from DS-8201a were almost the same at 10 and 100 µg/mL, were similar across species, and were 3.9% or less in all species.</p> <p><u>Study title/number: Structure elucidation of metabolites of DS-8201a with cryopreserved hepatocytes from rats, monkeys and humans/ AM13-H0073-R01</u></p> <p>DS-8201a was incubated with cryopreserved hepatocytes of rats, monkeys, and humans at 37°C for 6 hours to elucidate the low-molecular-weight drug related metabolite profile of DS-8201a. The metabolite peaks were detected by fluorescence-HPLC and analyzed by LC-MS.</p> <p>Six metabolite peaks were characterized in all species. No human-specific metabolites were detected. The major peaks detected were identified as MAAA-1181a, a methylglycinamide form</p>



of MAAA-1181a (MAAA-1430a), a cysteine conjugate form of the drug and linker moieties of DS-8201a (MAAA-1431a), an isomeric form of MAAA-1431a (MAAA-1458a), a succinimide form of the drug and linker moieties of DS-8201a (MAAA-1438a), and a thiomethylate form of the drug and linker moieties of DS-8201a (MAAA-1437a). The most representative peak, MAAA-1181a, which was released from DS-8201a after a 6-hour incubation with human cryopreserved hepatocytes, was estimated to account for roughly 0.1% of the total amount of MAAA-1181a that is conjugated to DS-8201a. This indicates that DS-8201a is metabolically stable in the in vitro cryopreserved hepatocyte incubation system.

Study title/number: Elucidation of Metabolite Profiles in Plasma, Urine and Feces After Intravenous Administration of a Single Dose of [¹⁴C]-DS-8201a to a Monkey/ AM16-H0113-R01

After single intravenous administration of ¹⁴C-DS-8201a at 6.4 mg/kg to a nonfasted male cynomolgus monkey, plasma was obtained at 5 min and 1, 3, 5, 7, 9, 11, and 13 days postdose, and urine and feces were collected every 2 days through 6 days postdose. The metabolites were detected using radio-HPLC and LC-MS.

In plasma, the percentage of acetonitrile extractable radioactivity, which should correspond to the level of low-molecular-weight drug related metabolites, was less than 1.1% in whole plasma at all tested time points. This suggested that most of the radioactivity in whole plasma was precipitated in the high-molecular-weight fraction and the majority of MAAA-1181a was conjugated to the antibody in plasma. The low percentage of acetonitrile extractable radioactivity led to the determination that metabolite profiling of plasma extracts by radio-HPLC is not feasible. In urine and feces, the only detectable catabolite was MAAA-1181a.

Study title/number: Metabolic Profiles in Urine, Feces, and Bile After Single



	<p><u>Intravenous Administration of [¹⁴C]-MAAA-1181a to Rats/ AE-7869-G</u></p> <p>After single intravenous administration of ¹⁴C-MAAA-1181a at 1 mg/kg to non-fasted male rats (n = 3), the urine and feces (from non-cannulated rats) and bile (from bile duct-cannulated rats) were collected through 2 days postdose, pooled, and analyzed using LC-MS coupled with radioactivity detection.</p> <p>The most abundant radioactive component in urine, feces, and bile was MAAA-1181a. No metabolite peak accounting for more than 1.1% of the dose was detected in the radiochromatograms of any of the samples.</p>
5) Excretion	<p><u>Study title/number: Plasma Concentrations of Radioactivity, Excretion of Radioactivity in Urine and Feces, and Quantitative Whole-body Autoradiography after a Single Intravenous Administration of [¹⁴C]-DS-8201a to Male Monkeys/ AE-7542-G</u></p> <p>After single intravenous administration of ¹⁴C-DS-8201a at 6.4 mg/kg to a nonfasted male cynomolgus monkey, the excretion of radioactivity in urine and feces through 14 days postdose was measured by LSC.</p> <p>By 14 days postdose, 86.0% of the dose had been excreted from the body in total (18.7% in urine and 67.3% in feces), indicating that feces is the major excretion route of administered ¹⁴C-DS-8201a.</p> <p><u>Study title/number: Excretion of Radioactivity in Urine, Feces, and Expired Air after a Single Intravenous Administration of [¹⁴C]-MAAA-1181a to Male Rats/ AE-7790-G</u></p> <p>After single intravenous administration of ¹⁴C-MAAA-1181a at 1 mg/kg to non-fasted male rats (n = 3), the excretion of radioactivity in urine, feces, and expired air through 7 days postdose was measured by LSC.</p>



	<p>By 2 days postdose, 96.9% of the administered radioactivity had been excreted from the body in total (27.1% in urine, 69.7% in feces, and 0.1% in expired air). By 7 days postdose, 97.6% of the dose had been excreted in total (27.2% in urine, 70.4% in feces, and 0.1% in expired air). The results indicate that feces is the major excretion route of administered ^{14}C-MAAA-1181a.</p> <p><u>Study title/number: Excretion of Radioactivity in Urine, Feces, and Expired Air after a Single Intravenous Administration of [^{14}C]-MAAA-1181a to Male Rats/ AE-7791-G</u></p> <p>After single intravenous administration of ^{14}C-MAAA-1181a at 1 mg/kg to bile duct-cannulated non-fasted male rats (n = 3), the excretion of radioactivity in bile, urine, and feces through 2 days postdose was measured by LSC.</p> <p>By 1 day postdose, 92.3% of the administered radioactivity had been excreted from the body in total (71.5% in bile, 19.8% in urine, and 1.0% in feces). By 2 days postdose, 96.3% of the dose had been excreted in total (71.6% in bile, 21.9% in urine, and 2.7% in feces). The results indicate that bile is the major excretion route of administered ^{14}C-MAAA-1181a.</p>
6) Pharmacokinetic Interactions (preclinical)	In vitro pharmacokinetic drug interactions have been studied using human biomaterials and are not described preclinically
7) Other Pharmacokinetic Studies	<p><u>Study title/number: Pharmacokinetic Study for DS-8201a (Lot No. HA202) After Single Intravenous Administration to Male Cynomolgus Monkeys/ SBL315-376; Pharmacokinetic Study for DS-8201a (Lot No. HA202) After Single Intravenous Administration to Male Cynomolgus Monkeys/ SBL315-532</u></p> <p>The PK of DS-8201a, total antibody, and MAAA-1181a were investigated after single intravenous administration of DS-8201a or DS-8201a at 8.0 mg/kg to male fasted cynomolgus monkeys (n = 12/group). The plasma DS-8201a, total antibody, anti-DS-8201a antibody,</p>



	<p>and MAAA-1181a concentrations were measured predose and at designated time points (0.083, 1, 7 hours, 1, 3, 7, 14, and 21 days postdose).</p> <p>The geometric mean ratios of DS-8201a (Process 2)/DS-8201a (Process 1) for the C_{max}, AUC_{inf}, and AUC_{21d} of DS-8201a were 0.865 (90% confidence interval [CI]: 0.809 to 0.925), 0.779 (90% CI: 0.700 to 0.867), and 0.784 (90% CI: 0.709 to 0.867), respectively. Anti-DS-8201a antibodies for both drug substances were not detected through 21 days after administration in any animals.</p>
<p>4. Toxicology:</p> <p>Pivotal toxicology studies are in line with industry standard and conducted in accordance with ICHS6 R(2) guidance.</p>	
<p>1) Single-Dose Toxicity</p>	<p>No pivotal single dose toxicity studies have been conducted.</p>
<p>2) Repeat-Dose Toxicity</p>	<p><u>Study title/number: Intermittent Dose Toxicity Study in Rats Treated Intravenously with DS-8201a Once per 3 Weeks for 6 Weeks Followed by a 9-Week Recovery Period/ SBL315-030</u></p> <p><u>A 6-week intermittent dose toxicity study of DS-8201a was conducted in male and female CrI:CD(SD) rats to investigate its toxicity. Furthermore, the reversibility of the toxic changes was assessed in a subsequent 9-week recovery period. DS-8201a was intravenously administered intermittently at 3-week intervals over a 6-week period (Days 1, 22, and 43 of dosing) at dose levels of 0 (control), 20, 60, and 197 mg/kg. Each group consisted of 10 animals of each sex for the investigation of toxicity. Additional animals (5 animals/sex) were treated at dose levels of 0, 60, and 197 mg/kg, and used for the assessment of reversibility of toxic changes. An additional satellite group of 4 animals of each sex was established for the evaluation of DS-8201a, total antibody, and MAAA-1181a (free form of MAAA-1181d, component of DS-8201a) toxicokinetics.</u></p>





No animal died or became moribund, and no test article-related toxic changes were noted in ophthalmology at any dose level.

Reduced body weight accompanying reduced food consumption was noted in both sexes at 197 mg/kg. In urinalysis, an increase in protein in males at 60 mg/kg and in both sexes at 197 mg/kg, and a decrease in sperm (no sperm: 14 of 15 males) in males at 197 mg/kg were noted.

In hematology, the following changes were noted: a decrease in reticulocyte ratio in males at 20 mg/kg and in both sexes at 60 mg/kg and greater; decreases in leukocyte, lymphocyte, basophil, and neutrophil counts in both sexes, and a decrease in eosinophil count and an increase in platelet count in males at 60 mg/kg and greater; a decrease in large unstained cell count in females at 60 mg/kg and in both sexes at 197 mg/kg, and a decrease in monocyte count in both sexes at 197 mg/kg.

In blood chemistry, the following changes were noted: increases in urea nitrogen and inorganic phosphorus in both sexes and increases in creatinine and potassium and decreases in sodium and chloride in males at 197 mg/kg and an increase in inorganic phosphorus in males at 60 mg/kg.

In clinical signs and pathological examinations, the following changes were observed at 20 mg/kg and greater. As effects on the hematopoietic system, small-sized thymus accompanying low organ weight (females) was observed in both sexes at 197 mg/kg. In histopathology, the following changes were observed in both sexes: decreased erythroblasts at 60 mg/kg and greater and decreased myelocytes at 197 mg/kg in the bone marrow, single cell necrosis of the lymphocytes at 60 mg/kg and greater and atrophy at 197 mg/kg in the thymus and atrophy of the follicles at 60 mg/kg

and greater in the submandibular lymph nodes and Peyer's patches (ileum). As effects on the alimentary system, the following changes were observed in histopathology: single cell necrosis of the epithelial cells in the crypt in the small and large intestines in both sexes at 20 mg/kg and greater, focal atrophy of the villi in both sexes at 197 mg/kg and 1 female at 60 mg/kg, inflammatory cell infiltration in the lamina propria in both sexes at 197 mg/kg, and erosion in the mucosa in 1 male at 197 mg/kg in the duodenum. As effects on the urinary system, tubular basophilia and hyaline casts in both sexes at 197 mg/kg and in males at 60 mg/kg were observed in histopathology of the kidney. As effects on the genital system, the following changes were noted in males: small-sized testes and epididymides accompanying reduced organ weights at 197 mg/kg and tubular degeneration/atrophy at 197 mg/kg and spermatid retention at 20 and 60 mg/kg in the testis and luminal cell debris and reduced sperm at 197 mg/kg in the epididymis. As effects on the integumentary system, the following changes were observed in clinical signs: trauma and/or crust in 1 female at 20 mg/kg and both sexes at 60 mg/kg and greater and sparse fur and/or loss of fur in both sexes at 197 mg/kg. In necropsy, corresponding findings were observed at 60 mg/kg and greater. In histopathology, the following changes were observed at 60 mg/kg and greater: single cell necrosis in the hair follicles and ulcer, crust, epidermal thickening, and/or fibrosis and inflammatory cell infiltration in the dermis in the skin in both sexes and atrophy of the mammary gland in males. As effects on the incisor, whitening of the teeth in both sexes at 60 mg/kg and defect of the teeth in 1 male at 20 mg/kg were observed. In necropsy, white discoloration of the incisor was observed at 60 mg/kg. In histopathology, the following changes were observed: single cell necrosis in the base area and unifocal/multifocal degeneration of the enamel organ in both sexes at 60 mg/kg.



and greater and abnormal dentin formation, hemorrhage in the sub-enamel organ tissue, focal lack of the cementum and hypoplasia of the dentin in both sexes and gingivitis in 1 male at 197 mg/kg.

At the end of the recovery period, an increase in platelet count in males and decreases leukocyte and monocyte counts in females were noted at 197 mg/kg when compared with the control group. In addition, the following changes persisted during or at the end of the recovery period: tooth abnormalities in clinical signs and necropsy at 60 mg/kg and greater, no sperm in urinalysis and small-sized testes and epididymides accompanying reduced organ weights at 197 mg/kg, and histopathological changes in the testis (tubular degeneration/atrophy), epididymis (luminal cell debris and reduced sperm), and incisor (unifocal/multifocal degeneration of the enamel organ, abnormal dentin formation, hemorrhage in the sub-enamel organ tissue, focal lack of the cementum, and root fracture) in males and/or females at 197 mg/kg. The histopathological changes excluding those in the testis and incisor observed at the end of the dosing period showed reversibility. Tooth abnormalities observed in the present study were considered to be rat-specific changes.

In the toxicokinetic evaluation of DS-8201a and total antibody, C_0 and AUC values generally increased with dose. No apparent changes were noted after repeated dosing and no apparent sex differences were noted in these parameters. In the toxicokinetic evaluation of MAAA-1181a, C_{max} and AUC values generally increased with dose. No apparent changes were noted after repeated dosing and no apparent sex differences were noted in these parameters.

In anti-drug antibody analysis, anti-DS-8201a antibodies were not detected at any dose during the dosing or recovery



period.

In conclusion, under the conditions of this study, tubular degeneration/atrophy was observed in the testis at 197 mg/kg and was not confirmed to show reversibility in the present study, but no animal died, there was no test article-related severe change, and general condition showed reversibility for other changes observed in the dosing period by the end of the 9-week recovery period. Therefore, the severely toxic dose in 10% (STD10) of the animals was considered to be greater than 197 mg/kg.

GLP compliance: Yes

Study title/number: Intermittent Dose Toxicity Study in Monkeys Treated Intravenously with MAAA-1181a Once a Week for 4 Weeks Followed by a 4-Week Recovery Period/ SBL315-032

MAAA-1181a monohydrate (payload) was intravenously administered once weekly (Days 1, 8, 15, 22, and 29 of dosing, 5 times in total) to cynomolgus monkeys (3 animals/sex/group) at a dose level of 0 (vehicle: physiological saline), 1, 3, or 12 mg/kg. Additional animals (2 animals/sex) were treated with MAAA-1181a at a dose level of 12 mg/kg for 4 weeks and used to assess the reversibility of the toxic changes after a 4-week recovery period.

In the 12 mg/kg group, 1 male was euthanized due to moribundity on Day 12 of dosing and 1 female died on Day 23 of dosing. Clinical observations in these animals included vomiting, diarrhea, lateral position, hypothermia, pale oral mucosa, and/or suppression of touch response. Additionally, decreased body weight and food consumption and/or no consumption of food were noted. The abnormal findings were observed in hematology (decreased in hematocrit value and lymphocyte count), and blood chemistry (increases in aspartate



transaminase and alanine transaminase; decreases in sodium and chloride).

The following histopathological changes were observed in these animals: degeneration/necrosis of cardiac myocytes in the heart (only in the male), decreased erythroblasts and myelocytes in the bone marrow, atrophy of the follicles and the periarterial lymphatic sheath in the spleen, atrophy of the follicles in the mesenteric lymph nodes and ileac Peyer's patches, single cell necrosis, focal necrosis, and increased mitosis of hepatocytes, bile thrombus and dilatation of the bile canaliculus, brown pigment deposition in Kupffer cells in the liver, and regeneration of the crypt epithelial cells, single cell necrosis of the crypt epithelial cells and/or dilatation of crypt in the small and large intestines. The cause of moribundity was considered related to the animal's deteriorated clinical condition resulted from decreased body weight and/or food consumption as well as lesions of the intestine and bone marrow.

In the surviving animals, the following changes that were similar to those noted in the animals that died prematurely were noted: decreases in reticulocyte ratio, atrophy of the follicles in the spleen, mesenteric lymph nodes, and ileac Peyer's patches, and single cell necrosis of lymphocytes in the thymus at ≥ 1 mg/kg; vomiting, decreases in body weight, and increases in aspartate transaminase at ≥ 3 mg/kg. At 12 mg/kg, abnormal stool, increases in alanine transaminase, single cell necrosis in the hepatocytes, and single cell necrosis of the crypt epithelial cells in the small intestine were observed. Additional changes in the animals in the 12 mg/kg group included decreases in erythrocyte parameters (erythrocyte count, hemoglobin concentration, and hematocrit value) and lymphocyte count, an increase in platelet count, prolongation and shortening of activated partial thromboplastin time, increases in inorganic phosphorus and potassium, and single cell necrosis in the corneal



epithelium.

No test article-related abnormalities were noted in urinalysis in any group.

The test article-related changes noted during the dosing period showed recovery by the end of the recovery period.

Under the conditions of this study, the target organs/tissues of MAAA-1181a included the heart, bone marrow, lymphatic organs, liver, intestines, and cornea. The HNSTD was determined to be 3 mg/kg in both sexes based on the moribundity or death observed at 12 mg/kg

GLP compliance: Yes

Study title/number: Intermittent Dose Toxicity Study in Monkeys Treated Intravenously with DS-8201a (Lot No. HA202) Once per 3 Weeks for 6 Weeks\ SBL315-553

DS8201a (Enhertu, ADC) was intravenously administered once every 3 weeks (q3w) for 6 weeks (Days 1, 22, and 43 of dosing, 3 times in total) to cynomolgus monkeys

(3 animals/sex/group) at a dose level of 0 (vehicle: 25 mmol/L histidine buffer [pH 5.5], 9 w/v% sucrose), 10, or 30 mg/kg.

No animals died or became moribund at any dose level. No test article-related toxic changes were noted in clinical signs, body weight, food consumption, ophthalmology, electrocardiography, urinalysis, necropsy, or organ weight.

In hematology, decreases in erythrocyte count, hematocrit value, and hemoglobin concentration were noted at 30 mg/kg.

In blood chemistry, increases in aspartate transaminase, lactate dehydrogenase, and creatine kinase were noted in males and/or females at ≥ 10 mg/kg.

In histopathological examination, the following changes were noted: single cell necrosis of the crypt epithelial cells in the small and large intestines at ≥ 10 mg/kg, single cell necrosis in the hair follicle in



the skin and at the injection sites; decreased erythroblasts in the sternal bone marrow at 30 mg/kg.

Under the conditions of this study, target organs/tissues of DS-8201a were bone marrow, intestines, and skin. The HNSTD was considered to be 30 mg/kg in both sexes because no severe toxicity was seen at up to 30 mg/kg.

GLP compliance: Yes

Study title/number: Intermittent Dose Toxicity Study in Monkeys Treated Intravenously with MAAL-9001 (Lot No. MAAL01-1) Once per 3 Weeks for 6 Weeks/ SBL315-143

MAAL9001 (unconjugated antibody) was intravenously administered q3w for 6 weeks (Days 1, 22, and 43 of dosing, 3 times in total) to cynomolgus monkeys at dose levels of 0 (vehicle: 4.2 mmol/L histidine buffer [pH 6.0], 10 w/v% trehalose, 0.0085 w/v% polysorbate 20), and 78.8 mg/kg. Each group consisted of 3 animals of each sex.

There was no test article-related death or moribundity, and no test article-related abnormalities were noted in the investigations of clinical signs, body weight, food consumption, ophthalmology, electrocardiography, urinalysis, hematology, blood chemistry, necropsy, organ weight, or histopathology. Therefore, NOAEL was determined to be 78.8 mg/kg.

GLP compliance: Yes

Study title/number: Intermittent Dose Toxicity Study in Monkeys treated Intravenously with DS-8201a Once per 3 Weeks for 3 Months Followed by a 3-Month Recovery Period/ SBL315-526

In a 3-month intermittent-dose (Q3W) toxicity study of DS-8201a in monkeys (dose levels: 0, 3, 10, and 30 mg/kg), no animal died or became moribund at any dose level. A decrease in reticulocyte ratio



	<p>and increases in AST, lactate dehydrogenase, and creatine kinase were noted at 30 mg/kg. The target organs/tissues of DS-8201a were the bone marrow, kidneys, small and large intestines, testes, skin, and lungs, similar to those in the 6-week intermittent-dose toxicity study. No deterioration of toxic changes or no newly observed changes were seen by the extension of the dosing duration.</p> <p>All changes observed during the 3-month dosing period, except for those in the skin (epidermal pigmentation) and kidney (changes in the proximal tubules), showed recovery or a tendency toward recovery by the end of the 3-month recovery period. None of the test article-related changes suggested severe toxicity, and the HNSTD of DS-8201a was determined to be 30 mg/kg in both the 6-week and 3-month studies, which was the same as that in the 6-week intermittent dose toxicity study of MAAA-1181a (DS1).</p> <p>GLP compliance: Yes</p>
3) Genotoxicity: in vitro	<p><u>Study title/number: Bacterial Reverse Mutation Study of MAAA-1181a) SBL315-617</u></p> <p>A bacterial reverse mutation study of MAAA-1181a was performed with 4 Salmonella typhimurium strains (TA100, TA1535, TA98, and TA1537) and an Escherichia coli strain (WP2uvrA). MAAA-1181a monohydrate was dissolved in dimethyl sulfoxide (DMSO). On the basis of the results in a dose range-finding test, 5 dose levels were set for each bacterial strain in either the absence or presence of a metabolic activation system (rat liver 9000 g supernatant [S9] mix) in the main test; the overall dose levels ranged from 313 µg to 5000 µg per plate (calculated as MAAA-1181a). In addition, a negative control (DMSO) and positive controls (4 nitroquinoline 1-oxide, sodium azide, 9-aminoacridine hydrochloride monohydrate, or 2 aminoanthracene) were included.</p>



The results showed no increases in the number of revertant colonies in any group treated with MAAA 1181a for any bacterial strain tested, regardless of the absence or presence of the S9 mix. In conclusion, MAAA 1181a was considered to have no potential to induce gene mutation in this test system.

GLP compliance: Yes

Study title/number: Chromosome Aberration Study of MAAA-1181a with Mammalian Cultured Cells\ SBL315-618

A chromosome aberration study of MAAA-1181a was conducted using mammalian Chinese hamster lung cells. MAAA-1181a monohydrate was dissolved in DMSO. On the basis of the results from the dose range-finding test, cells were treated with 0.0125 μg to 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ of MAAA-1181a in either the absence or presence of a metabolic activation system (S9 mix). In addition, a vehicle control (DMSO) and positive controls (mitomycin C and cyclophosphamide monohydrate) were included. In the short-term treatment groups, the cells were treated for 6 hours followed by an 18-hour recovery period, and in the continuous treatment group, the cells were treated for 24 hours. Based on the results of the cell proliferation ratio, chromosome aberrations were evaluated in cells treated with 0.05, 0.1, 0.2, and 0.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for short-term treatment in the absence of the S9 mix, 0.05, 0.1, 0.2, 0.4, and 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for short term treatment in the presence of the S9 mix, and 0.0125, 0.025, 0.05, 0.1, and 0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for continuous treatment.

MAAA-1181a did not increase the number of cells with numerical chromosome aberrations in any treatment condition. However, MAAA 1181a increased the number of cells with structural chromosome aberrations in a dose-dependent manner in all treatment conditions.



	<p>In conclusion, MAAA 1181a was considered to have the potential to induce structural chromosome aberrations in this test system.</p> <p>GLP compliance: Yes</p>
in vivo (including supportive toxicokinetics evaluation)	<p>Study title/number: <u>Micronucleus Study in Bone Marrow of Rats Treated Intravenously with MAAA-1181a\ SBL315-756</u></p> <p>A micronucleus study of MAAA-1181a was performed in male Crl:CD(SD) rats. Based on the results of a preliminary test, MAAA 1181a monohydrate dissolved in physiological saline was intravenously administered once at dose levels of 0, 0.025, 0.05, 0.1, and 0.2 mg/kg (calculated as MAAA 1181a). Bone marrow was obtained for the evaluation of micronucleated immature erythrocytes (MNIes) at 24 hours after administration. Five male animals were used for each group. The number of MNIes and the proportion of immature erythrocytes (IEs) were examined. In addition, a negative control group (treated with physiological saline) was included, and preserved positive control specimens were used as the positive control.</p> <p>No abnormal clinical signs were observed at any dose levels. No statistically significant change in the body weight was observed in any group treated with MAAA-1181a when compared with the negative control group. A statistically significant increase in the number of MNIes was observed at ≥ 0.05 mg/kg when compared with the negative control group. No statistically significant change in the proportion of IEs was observed in any group when compared with the negative control group. In conclusion, MAAA 1181a was considered to have potential to induce micronuclei in this test system.</p> <p>GLP compliance: Yes</p>
4) Carcinogenicity:	<p>In compliance with ICHS6 R(1) and ICHS9, and based on the mode of action of the cytotoxic payload, carcinogenicity studies</p>



	have not been conducted and are considered not required for this patient population.
Long-term studies	N/A
Short- or medium-term studies	N/A
Additional studies	
5) Reproductive and Developmental Toxicity:	Reproductive and developmental toxicity studies have not been conducted and are not considered necessary in accordance with industry standards and ICHS6R(1), ICHS5R(3) and ICHS9. Since the MOA of the payload is cytotoxicity to actively dividing cells, then it is considered that Enhertu will be reprotoxic without the need to conduct confirming studies.
Fertility and early embryonic development	N/A – see above
Embryotoxicity	N/A – see above
Prenatal and postnatal toxicity	N/A – see above
Studies in which the offspring (juvenile animals) are dosed and/or further evaluated	N/A
6) Local Tolerance	No local tolerance studies have been conducted. Local irritation following the intravenous administration of DS 8201a was evaluated in intermittent dose toxicity study in the pivotal cynomolgus monkey study (and non-pivotal rat studies). As a result of macro- and microscopic examinations at the injection sites, there were no DS-8201a related findings suggestive of irritative effects at up to the highest dose levels tested.
7) Additional Toxicity Studies:	
Antigenicity (production of antibodies)	N/A
Immunotoxicity	N/A
Mechanistic studies	N/A
Dependence	N/A
Metabolites toxicity	N/A
Impurities toxicity	N/A
Other	<p>Tissue Cross-reactivity</p> <p>Study title/number: A Tissue Cross-Reactivity Study of DS-8201a with Human Tissues\ 20064734</p> <p>The potential tissue cross-reactivity of DS-8201a was evaluated using a normal human tissue panel (38 tissues). DS-8201a or a human IgG1κ (isotype control article) was applied to a full panel</p>



of normal human tissues from at least 3 separate individuals at 2 concentrations (1 and 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$) and immunohistochemically detected using a biotinylated anti-human IgG precomplex method. An NCI-N87 (human gastric cancer) cell xenograft was used as a positive control sample and an MDA-MB-468 (human breast adenocarcinoma) cell xenograft was used as a negative control sample.

Specific DS-8201a staining was observed in the cytoplasm and/or cell membrane of syncytiotrophoblasts and decidual cells in the placenta at 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ or more. Specific staining was also observed in the cytoplasm of epithelial cells in multiple human tissues including the breast, cervix, colon, fallopian tube, kidney, ocular lens fibers, pancreas, parathyroid, pituitary, prostate, salivary gland, skin, small intestine, stomach, thymus, thyroid, tonsil, ureter, urinary bladder, and uterus-endometrium. However, the biological relevance of cytoplasmic staining is low because the antibody is not able to access to the cytoplasmic compartment directly in vivo.

GLP compliance: Yes

Study title/number: A Tissue Cross-Reactivity Study of DS-8201a with Cynomolgus Monkey Tissues\ 20069107

The potential tissue cross-reactivity of DS-8201a was evaluated using selected cynomolgus monkey tissues (bone marrow, brain, heart, intestines, kidney, liver, lung, skin, spleen, and testis).

DS-8201a or a human IgG1 κ (isotype control article) was applied to the cynomolgus monkey tissues from 3 separate individuals at 2 concentrations (1 and 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$) and immunohistochemically detected using a biotinylated anti-human IgG precomplex method. An NCI-N87 cell xenograft was used as a positive control sample and an MDA-MB-468 cell xenograft was used as a negative control sample.

Neither membranous nor cytoplasmic



staining was noted in the cynomolgus monkey tissues tested. No staining on the cell membrane in the selected cynomolgus monkey tissues was consistent with the results obtained for the corresponding human tissues.

GLP compliance: Yes

Phototoxicity

Study title/number: In vitro 3T3 NRU Phototoxicity Test with MAAA-1181a\ SBL315-101

The potential phototoxicity of MAAA-1181a was evaluated using in vitro Balb/c 3T3 mouse fibroblasts. The highest concentration was determined to be 25 µg/mL based on the results of the dose range-finding test, and 8 concentrations of MAAA-1181a ranging from 0.195 µg/mL to 25 µg/mL were tested. For evaluation of phototoxicity, the cells were exposed to 5 J/cm² of ultraviolet A (UVA) irradiation using sunlamps (1.70 mW/cm² for 50 minutes). Chlorpromazine hydrochloride was used as a positive control.

In cells treated with the test substance, the half maximal inhibitory concentration (IC₅₀) for cell viability could not be determined in the absence of irradiation, and the IC₅₀ value was determined to be 2.356 µg/mL in the presence of irradiation. Therefore, the photo irritation factor could not be calculated.

MAAA-1181a was categorized as having phototoxicity because the mean photo effect was 0.432, which was greater than 0.15 as the positive criteria.

In conclusion, MAAA-1181a is considered to be phototoxic under this study conditions.

GLP compliance: Yes

Study title/number: Single Dose Phototoxicity Study m Pigmented Rats Treated Intravenously with MAAA-1181a\ SBL315-450

The potential phototoxicity of MAAA-



1181a was evaluated in an in vivo phototoxicity study using male lar:Long-Evans pigmented rats (5 rats/group). The high dose level was set at 3 mg/kg, at which there was a sufficient margin of exposure compared to the expected clinical dose. MAAA-1181a monohydrate was intravenously administered at dose levels of 0, 1 and 3 mg/kg (calculated as MAAA-1181a) followed by a single exposure to UVA irradiation (10 J/cm²) at 0.5 hours after dosing. The animals in the positive control group received 8-methoxypsoralen by oral gavage at a dose of 20 mg/kg. The animals in the negative control group received physiological saline in the same manner as the test article. Two additional groups (4 rats/group) were established for the evaluation of plasma concentration levels of MAAA-1181a at 0.5 hours after dosing (at the beginning of UVA irradiation). The animals were observed for clinical signs, and the following investigations were conducted: body weight measurements, macroscopic examinations of skin reactions, auricular thickness measurements, and macroscopic examinations of the eyes.

In the negative control group, no phototoxic reaction was noted in any of the examinations. There were no MAAA-1181a treatment-related abnormalities in clinical signs or body weight change during the 3-day observation period. No abnormalities related to treatment with MAAA-1181a and UVA irradiation were observed in the macroscopic examinations of skin reactions, the auricular thickness measurements, or the macroscopic examinations of the eyes. The evaluation of plasma concentration levels demonstrated that the rats had been adequately exposed to MAAA-1181a at the time of UVA exposure. The highest dose (3 mg/kg) provided a plasma concentration of MAAA-1181a (90.5 ng/mL), at which there was a sufficient margin of exposure



	<p>(approximately 13) compared to the recommended clinical dose {Study DS8201-A-U201, maximum plasma concentration [C_{max}] at 5.4 mg/kg: 7.2 ng/mL). In the positive control group, clear signs of phototoxicity were observed in the clinical signs, the macroscopic examinations of skin reactions, the auricular thickness measurements, and he macroscopic examinations of the eyes.</p> <p>In conclusion, MAAA-1181 a had no phototoxic potential in pigmented rats under the conditions of this study.</p> <p>GLP compliance: Yes</p>
<p>5. Preclinical study conclusions</p>	<p>In conclusion, DS-8201/Enhertu, has shown the anticipated toxicity profile of a opoisomerase I enzyme inhibitor on actively dividing cells in the pharmacologically relevant cynomolgus monkey. Reversible heamatology effects and testicular changes are commonly reported with this class of cytotoxic agent. No effects have been observed on any safety pharamcology parameters such as CNS, CV, respiratory or renal function.</p> <p>Lung histopathology findings have been identified in monkeys and although safety margins and a NOAEL were determined in the monkey, they are considered to be similar to ILD reported in patients. Based on the cytotoxicity mode of action of the payload (MAAA1181a) DS-8201/Enhertu is considered to be reproxic /embryo toxic. However a clear benefit vs risk exists for the intent to treat cancer population.</p>
<p>Applicant (registration certificate holder)</p>	<p style="text-align: right;">19th DEC 2024</p> <p>(signature) _____</p> <p style="text-align: center;">JAYNE HARRIS</p> <p>(full name) _____</p>

{Procedure amended by new annex 29 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }



Додаток 29
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення (пункт 4 розділу IV)

Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності, номер реєстраційного посвідчення):	Енхерту® (Трастузумаб дерукстекан)
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб із повним досьє (самостійне досьє). Інший лікарський засіб. Нова діюча речовина
2) проведені дослідження	x Так Ні якщо Ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	DS-8201a, також відомий як трастузумаб дерукстекан (Енгерту), є кон'югатом антитіла з лікарським засобом (ADC), націленим на рецептор людського епідермального фактора росту 2 (HER2), що складається з anti-HER2 антитіла, MAAL-9001 і інгібітора топоізомерази I, MAAA-1181a, зв'язаного між собою розщеплюваним лінкером на основі пептиду. MAAL-9001 – це моноклональне рекомбінантне гуманізоване антитіло проти імуноглобуліну HER2 G1 (IgG1)K, яке має таку ж амінокислотну послідовність, що й трастузумаб. MAAA-1181a є похідним екзатекану, який чинить інгібіторну дію на топоізомеразу I.
1) Первинна фармакодинаміка	Трастузумаб дерукстекан специфічно зв'язується з позаклітинним доменом HER2 і не зв'язується з іншими білками родини HER. Це було підтверджено імуноферментним аналізом (ELISA) з використанням рекомбінантних білків. Крім того, оскільки здатність зв'язування дерукстекану трастузумабу з HER2 була порівнянна зі здатністю зв'язування MAAL-9001, кон'югація MAAA-1181a з MAAL-9001, очевидно, не впливає на здатність зв'язування MAAL-900. Результати <i>in vitro</i> досліджень пригнічення росту клітин, проведених з використанням кількох ліній ракових клітин, показали, що трастузумаб дерукстекан має більш потужний ефект пригнічення росту HER2-позитивних клітин, ніж MAAL-9001, що свідчить про те, що кон'югація MAAA-1181a посилює пригнічення росту трастузумаб дерукстеканом. Крім того, не спостерігалось пригнічення росту HER2-негативних клітин, що підтверджує специфічність трастузумабу дерукстекану.

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО



	<p>Так само, коли досліджували протипухлинну дію трастузумаб дерукстекану <i>in vivo</i> на моделі миші з пухлиною HER2-позитивної клітинної лінії раку шлунка (NCI-N87), було підтверджено, що трастузумаб дерукстекан демонструє потужну, дозозалежну протипухлинну дію з регресією пухлини і, що ця дія була навіть сильнішою, ніж у MAAL-9001. Трастузумаб дерукстекан також виявив протипухлинну дію у моделі миші з пухлиною клітинної лінії раку молочної залози людини (KPL-4).</p> <p>Крім того, трастузумаб дерукстекан продемонстрував більш потужну протипухлинну дію, ніж трастузумаб емтанзин (T-DM1; Кадцила[®]), інший ADC на основі трастузумабу, схвалений на деяких ринках для лікування певних HER2-позитивних видів раку молочної залози, у наведених нижче моделях ксенотрансплантата мишей:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. HER2-позитивна модель ксенотрансплантата (PDX) пацієнта з раком молочної залози, CTG-0708; 2. Модель ксенотрансплантата пацієнта з раком молочної залози з низьким рівнем експресії HER2, CTG-2308; 3. Трастузумаб-резистентні HER2-позитивні клітини раку молочної залози JMT-1; 4. HER2-позитивна модель ксенотрансплантата (PDX) пацієнта з раком шлунка, NIBIO G016; 5. HER2-гетерогенна модель ксенотрансплантата раку шлунка, що складається з HER2-позитивних (NCI-N87) і HER2-негативних (MKN45) клітин раку.
2) Вторинна фармакодинаміка	<p>У дослідженнях механізму дії трастузумаб дерукстекану було підтверджено, що трастузумаб дерукстекан має опосередковану HER2 інгібіторну дію на фосфорилування Akt і антитілозалежну клітинну цитотоксичну (ADCC) активність, а також було підтверджено, що він спричиняє пошкодження дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) і індукує апоптоз – ефекти, які, як припускають, є результатом MAAA-1181 а, що чинить інгібіторну дію на топоізомеразу I.</p>

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО

Handwritten signature



	<p>Таким чином, вважається, що трастузумаб дерукстекан демонструє HER2-специфічне пригнічення росту клітин і протипухлинну дію завдяки новому механізму дії, який поєднує фармакологічну активність MAAL-9001, компонента антитіла, з активністю MAAA-1181a, препарату, що вивільняється з трастузумаб дерукстекану.</p>
3) Фармакологія безпеки	<p>Основні фармакологічні дослідження безпеки відповідають галузевим стандартам і проводяться згідно з рекомендаціями ICHS6 R(2).</p> <p><u>Назва/номер дослідження: Фармакологічне дослідження безпеки MAAA-1181a на каналах hERG у клітинах CHO, трансфікованих hERG/SBL315-029</u></p> <p>У клітинах CHO, трансфікованих hERG, MAAA-1181a не впливав на струм каналу hERG у концентраціях до 10 мкмоль/л (приблизно 5000 нг/мл).</p> <p>Відповідність вимогам НЛП: Так</p> <p><u>Назва/номер дослідження: Фармакологічне дослідження безпеки для серцево-судинної, дихальної системи та ЦНС у мавп, які отримували в/в лікування DS-8201a\ SBL315-061</u></p> <p>У фармакологічному дослідженні безпеки на мавпах, які отримували одноразову в/в дозу DS-8201a, не спостерігалось впливу на серцево-судинну систему, дихальну систему або ЦНС при дозах до 78,8 мг/кг, максимально допустима доза.</p> <p>Відповідність вимогам НЛП: Так</p> <p>Фармакологічні кінцеві точки безпеки також вивчали в токсикологічних дослідженнях, проведених на фармакологічно значущому виді тварин – Макака крабоїдний.</p>

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО

Handwritten signature



	<p>Назва/номер дослідження: Дослідження токсичності інтервальної дози на мавпах, яким вводили DS-8201a в/в, один раз на 3 тижні протягом 6 тижнів з наступним 6-тижневим періодом відновлення\ SBL315-031</p> <p>У 6-тижневому дослідженні токсичності інтервальної дози (q3w) DS-8201a на мавпах (Макака крабодіний), був обраний найвищий, максимально допустимий рівень дози, з врахуванням переносимого об'єму дозування та концентрації препарату. Відтак, дози для в/в введення препарату вказаному виду мавп становили 0, 10, 30 і 78,8 мг/кг. Одна самка померла при дозі 78,8 мг/кг. У цієї мавпи виявили кишкову токсичність, токсичність для кровотворних органів, шкіри та нирок. Причиною смерті виявилось погіршення клінічного стану, яке було пов'язане зі зниженням маси тіла та споживання їжі, а також токсичністю кісткового мозку та кишковою токсичністю. У тварин, що вижили, була виявлена кишкова токсичність при ≥ 10 мг/кг і токсичність для легень, яєчок і шкіри при ≥ 30 мг/кг. Крім того, токсичність для органів кровотворення та ниркова токсичність, а також порушення показників ЕКГ (скорочення інтервалу PR та подовження інтервалу QT, скориговані за формулою Базетта [QTc]) були виявлені при дозі 78,8 мг/кг. Ці порушення, за винятком легеневої та шкірної токсичності (пігментації), зникали після 6-тижневого періоду відновлення. Таким чином, виходячи з летального стану та критичної легеневої токсичності (наприклад, інтерстиціального запалення та/або альвеолярного набряку) у тварин, що вижили, при дозі 78,8 мг/кг, у дослідженні мавп було зроблено висновок, що найвища не дуже токсична доза (HNSTD) препарату становила 30 мг/кг.</p> <p>Відповідність вимогам НЛП: Так</p>
4) Фармакодинамічні взаємодії	Н/З
3. Фармакокінетика:	

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО

lee



1) Аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	<p>Номери досліджень: PRD14-112, PRD14-050, PRD14-051, PRD14-054, PRD14-055, PRD14-247, PRD14-248, PRD14-052, PRD14-053, PRD14-091</p> <p>DS-8201a та загальні концентрації антитіл у плазмі мишей, шурів і мавп визначали за допомогою валідованих аналізів зв'язування ліганду. Концентрації антитіл проти DS-8201a та антитіл проти MAAL-9001 у плазмі шурів і мавп вимірювали методами електрохемілюмінесцентного аналізу (ECLA). Концентрації MAAA-1181a у зразках визначали валідованими методами рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрометрією (LC-MS/MS).</p>
2) Всмоктування	<p><u>Назва/номер дослідження: Фармакокінетичне дослідження DS-8201a після одноразового в/в введення самцям мавп виду Макака крабоїдний/SBL315-043</u></p> <p>У мавп виду Макака крабоїдний, після одноразового в/в введення DS-8201a (від 0,1 до 3 мг/кг) концентрація DS-8201a в плазмі знижувалася експоненціально, а площа під кривою «концентрація-час» (AUC) DS-8201a збільшувалася більш ніж пропорційно дозі. CL DS-8201a (від 14,0 до 55,7 мл/добу/кг) був значно нижчим, ніж плазмовий потік у печінці, і CL зменшувався зі збільшенням дози, що свідчить про ціль-опосередковане виведення. Обсяг розподілу у рівноважному стані (Vss) (від 30,6 до 55,4 мл/кг) був близьким до об'єму плазми. Як DS-8201a, так і загальне антитіло, тобто сума кон'югованих і некон'югованих антитіл, показали схожі ФК профілі, що вказує на те, що більшість введеного DS-8201a циркулює в плазмі як кон'югат антитіла з лікарською речовиною (ADC). Рівні MAAA-1181a в плазмі крові були досить низькими (молярне співвідношення: приблизно 1:400) порівняно з рівнями DS-8201a та загальних антитіл. Жодних антитіл до DS-8201a у жодної тварини виявлено не було.</p> <p><u>Назва/номер дослідження: DS-8201a 1 раз на 3 тижні, протягом 6 тижнів з подальшим 9-тижневим періодом відновлення\ SBL315-030</u></p> <p>Токсикокінетичні параметри (TK) DS-8201a, загального антитіла та MAAA-1181a оцінювали в дослідженні токсичності DS-8201a з інтервальним введенням 6-тижневої дози (один раз на 3 тижні [q3w]) шляхом проведення в/в болюсної ін'єкції. Значення C_0 та AUC_{21d} DS-8201a та загального антитіла загалом збільшувалися разом із дозуванням у діапазоні від 20 мг/кг до 197 мг/кг. Значення C_{max} і AUC_{21d} для MAAA-1181a також зазвичай збільшувалися разом із дозуванням у діапазоні 20 мг/кг до 197 мг/кг.</p>

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО



Жодних явних змін після повторного введення дози та будь-яких явних статевих відмінностей у токсикокінетичних параметрах тварин не спостерігалось. Антитіла до DS-8201a протягом періоду дозування або відновлення у жодної тварини виявлені не були.

Назва/номер дослідження: Дослідження токсичності інтервальної дози на щурах, яким в/в вводили МААА-1181d один раз на тиждень, протягом 4 тижнів з подальшим 4-тижневим періодом відновлення\ SBL315-026

ТК параметри МААА-1181a оцінювали в відповідному НЛП дослідженні токсичності інтервальної дози (один раз на тиждень) МААА-1181a шляхом проведення в/в болюсної ін'єкції. Значення C_0 та AUC_{1d} для МААА-1181a зазвичай збільшувалися разом із коливанням дози від 3 мг/кг до 30 мг/кг. У токсикокінетичних параметрах тварин не спостерігалось жодних явних змін чи статевих відмінностей після повторного введення дози.

Назва/номер дослідження: Дослідження токсичності інтервальної дози на мавпах, яким в/в вводили МААА-1181d один раз на тиждень, протягом 4 тижнів з наступним 4-тижневим періодом відновлення\ SBL315-032

ТК параметри МААА-1181a оцінювали в відповідному НЛП дослідженні періодичної токсичності (один раз на тиждень) МААА-1181a шляхом проведення в/в болюсної ін'єкції. Значення C_0 та AUC_{1d} для МААА-1181a зазвичай збільшувалися разом із коливанням дози від 1 мг/кг до 12 мг/кг. У токсикокінетичних параметрах тварин не спостерігалось жодних явних змін після повторного введення дози та будь-яких явних статевих відмінностей.

Назва/номер дослідження: Дослідження токсичності інтервальної дози на щурах, яким в/в вводили МААL-9001 (номер партії МАА101-1) один раз на 3 тижні, протягом 6 тижнів\ SBL315-144; Дослідження токсичності інтервальної дози на мавпах, яким в/в вводили МААL-9001 (номер партії МАА101-1) один раз на 3 тижні, протягом 6 тижнів\ SBL315-143

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО

est



	<p>ТК параметри МААL-9001 оцінювали в відповідних НЛП 6-тижневих дослідженнях токсичності інтервальної дози (q3w) МААL-9001 у щурів і мавп виду Макака крабоїдний шляхом проведення в/в болюсної ін'єкції. Жодних явних змін після повторного введення дози та будь-яких явних статевих відмінностей у токсикокінетичних параметрах тварин не спостерігалось.</p> <p>Під час дослідження на щурах, антитіла до МААL-9001 не були виявлені у жодної тварини. У той час як антитіло anti-МААL-9001 було виявлено в 1 самки мавпи в групі 78,8 мг/кг на 43-й день дозування; жодного впливу на ТК параметри не спостерігалось.</p>
3) Розподіл	<p><u>Назва/номер дослідження: Концентрація радіоактивності в плазмі, виділення радіоактивності з сечею та фекаліями та авторадіографія всього тіла після одноразового в/в введення [³H]-DS-8201a самцям мавп\ AE-7543-G; Концентрація радіоактивності в плазмі, виділення радіоактивності з сечею та фекаліями та кількісна авторадіографія всього тіла після одноразового в/в введення [¹⁴C]-DS-8201a самцям мавп\ AE-7542-G</u></p> <p>Після одноразового в/в введення ³H-DS-8201a (6,4 мг/кг), компонент антитіл якого був ³H-мічений, або ¹⁴C-DS-8201a (6,4 мг/кг), лікарський компонент якого був ¹⁴C-мічений, у виду Макака крабоїдний найвища радіоактивність спостерігалась в крові протягом періоду дослідження, за винятком вмісту товстого кишечника (місця виділення). Слідом за кров'ю, радіоактивність поширювалася в органи з високою перфузією, а саме нирки, легені та печінка; при цьому, співвідношення радіоактивності цих органів тканина/кров було <1.</p> <p><u>Назва/номер дослідження: Зв'язування МААА-1181a з білками плазми <i>in vitro</i> у мишей, щурів, мавп і людей/ B131141</u></p> <p>Зв'язування МААА-1181a з білками плазми крові <i>in vitro</i> (від 10 до 100 нг/мл) становило від 90,3 % до 92,5 % у мишей, від 94,2 % до 96,7 % у щурів, від 86,5 % до 89,1 % у мавп і від 96,8 % до 98,0 % у людей.</p>

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО

сет



	<p>Назва/номер дослідження: <i>In vitro</i> розподіл [¹⁴C]-MAAA-1181a в клітинах крові мишей, щурів, мавп виду Макака краббідний і людей\ AE-8059-G</p> <p>Розподіл радіоактивності ¹⁴C-MAAA-1181a (від 10 до 100 нг/мл) у клітинах крові <i>in vitro</i> становив від 31,6 % до 33,8 % у мишей, від 27,8 % до 32,7 % у щурів, від 36,4 % до 39,7 % у мавп і від 13,0 % до 17,7 % у людей.</p>
4) Метаболізм	<p>Назва/номер дослідження: Дослідження стабільності DS-8201a в плазмі та буфері миші, щура, мавпи та людини\ PRD14-316</p> <p>DS-8201a (10 і 100 мкг/мл) інкубували з плазмою миші, щура, мавпи та людини та забуференим фосфатом фізіологічним розчином (pH від 7,0 до pH 7,3), що містить 1 % бичачого сироваткового альбуміну <i>in vitro</i> при 37 °C протягом 21 дня (через 0, 1, 3, 7, 14 і 21 день), після чого вивільнений MAAA-1181a вимірювали за допомогою рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрометрією (LC-MS/MS).</p> <p>Швидкість вивільнення MAAA-1181a з DS-8201a була майже однаковою при 10 і 100 мкг/мл, однаковою для різних видів і становила 3,9 % або менше для всіх видів.</p> <p>Назва/номер дослідження: Визначення структури метаболітів DS-8201a з кріоконсервованими гепатоцитами щурів, мавп і людини/ AM13-H0073-R01</p> <p>DS-8201a інкубували з кріоконсервованими гепатоцитами щурів, мавп і людей при 37 °C протягом 6 годин, щоб з'ясувати профіль метаболіту DS-8201a, пов'язаного з низькомолекулярним препаратом. Піки метаболіту виявляли за допомогою флуоресцентної ВЕРХ і аналізували за допомогою РХ-МС.</p> <p>У всіх видів було охарактеризовано шість піків метаболіту. Специфічних для людини метаболітів виявлено не було. Основні виявлені піки були ідентифіковані як MAAA-1181a, метилгліцинамідна форма MAAA-1181a (MAAA-1430a), форма лікарського засобу, що є кон'югатом цистеїну, і лінкерні фрагменти DS-8201a (MAAA-1431a), ізомерна форма MAAA-1431a (MAAA-1458a), сукцинімідна форма лікарського засобу та лінкерних фрагментів DS-8201a (MAAA-1438a) і тіометилатна форма лікарського засобу та лінкерних фрагментів DS-8201a (MAAA-1437a).</p>

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО

lee



Найбільш репрезентативний пік, МААА-1181а, який вивільнився з DS-8201а після 6-годинної інкубації з кріоконсервованими гепатоцитами людини, за оцінками, становив приблизно 0,1 % від загальної кількості МААА-1181а, яка кон'югована з DS-8201а. Це вказує на те, що DS-8201а є метаболічно стабільним у системі інкубації кріоконсервованих гепатоцитів *in vitro*.

Назва/номер дослідження: Визначення профілів метаболітів у плазмі, сечі та фекаліях після в/в введення одноразової дози [¹⁴C]-DS-8201а мавпі/ AM16-H0113-R01

Після одноразового в/в введення ¹⁴C-DS-8201 а у дозі 6,4 мг/кг самцю мавп виду Макака крабоїдний, не натщесерце, плазму отримували через 5 хвилин і через 1, 3, 5, 7, 9, 11 і 13 днів після введення дози, а сечу та кал збирали кожні 2 дні через 6 днів після введення дози. Метаболіти виявляли за допомогою радіо-ВЕРХ та РХ-МС.

У плазмі, відсоток радіоактивності, що екстрагується ацетонітрилом, який повинен відповідати рівню низькомолекулярних метаболітів, пов'язаних з лікарським засобом, становив менше 1,1 % у всій плазмі в усі перевірені моменти часу. Це свідчить про те, що більша частина радіоактивності в цілій плазмі осідала у фракції з високою молекулярною масою, а більшість МААА-1181а у плазмі була кон'югована з антитілом. Низький відсоток радіоактивності, що екстрагується ацетонітрилом, показав, що профілювання метаболітів екстрактів плазми за допомогою радіо-ВЕРХ є неможливим. У сечі та фекаліях єдиним виявленим катаболітом був МААА-1181а.

Назва/номер дослідження: Метаболічні профілі в сечі, калі та жовчі після одноразового в/в введення [¹⁴C]-МААА-1181а щурам/ АЕ-7869-G

Після одноразового в/в введення ¹⁴C-МААА-1181а у дозі 1 мг/кг щурам-самцям, не натщесерце (n = 3), сечу та фекалії (від шурів без канюлі) та жовч (від шурів із канюлею жовчних протоків) збирали через 2 дні після введення дози, об'єднували та аналізували за допомогою РХ-МС у поєднанні з виявленням радіоактивності.

Найбільш поширеним радіоактивним компонентом у сечі, калі та жовчі був МААА-1181а. На радіохроматограмах жодного із зразків не виявлено жодного піку метаболіту, що становив би більше ніж 1,1 % дози.

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО



5) Виведення	<p><u>Назва/номер дослідження: Концентрація радіоактивності в плазмі, виділення радіоактивності з сечею та фекаліями та кількісна авторадіографія всього тіла після одноразового в/в введення [¹⁴C]-DS-8201a самцям мавп/ AE-7542-G</u></p> <p>Після одноразового в/в введення ¹⁴C-DS-8201a у дозі 6,4 мг/кг самцям мавп виду Макака крабодійний, не натщесерце, виділення радіоактивності із сечею та калом через 14 днів після введення дози вимірювали за допомогою рідинної твердофазної хроматографії (LSC).</p> <p>Через 14 днів після введення дози, 86,0 % дози було виведено з організму в цілому (18, 7% із сечею та 67,3 % з калом), що вказує на те, що кал є основним шляхом виведення введеного ¹⁴C-DS-8201a.</p> <p><u>Назва/номер дослідження: Виділення радіоактивності в сечі, фекаліях і видихуваному повітрі після одноразового в/в введення [¹⁴C]-MAAA-1181a самцям щурів/ AE-7790-G</u></p> <p>Після одноразового в/в введення ¹⁴C-MAAA-1181a у дозі 1 мг/кг самцям щурів, не натщесерце (n = 3), за допомогою LSC вимірювали виділення радіоактивності з сечею, калом і видихуваним повітрям через 7 днів після введення дози.</p> <p>Через 2 дні після введення дози, 96,9 % введеної радіоактивності було виведено з організму в цілому (27,1 % із сечею, 69,7 % з калом і 0,1 % із видихуваним повітрям). Через 7 днів після введення дози, було виведено 97,6 % дози (27,2 % із сечею, 70,4 % з калом і 0,1 % із видихуваним повітрям). Результати показують, що кал є основним шляхом виведення введеного ¹⁴C-MAAA-1181a.</p>
--------------	---

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО

ew



	<p>Назва/номер дослідження: Виділення радіоактивності з сечею, фекаліями та видихуваним повітрям після одноразового в/в введення [¹⁴C]-MAAA-1181a самцям шурів/ AE-7791-G</p> <p>Після одноразового в/в введення ¹⁴C-MAAA-1181a в дозі 1 мг/кг шурам-самцям, з канюлею в жовчних протоках, не натщесерце (n = 3), виділення радіоактивності з жовчю, сечею та фекаліями через 2 дні після введення дози вимірювали за допомогою LSC.</p> <p>Через 1 день після введення дози, 92,3 % введеної радіоактивності було виведено з організму в цілому (71,5 % з жовчю, 19,8 % з сечею та 1,0 % з калом). Через 2 дні після введення дози, 96,3 % дози було виведено загалом (71,6 % із жовчю, 21,9 % із сечею та 2,7 % із калом). Результати показують, що жовч є основним шляхом виведення введеного ¹⁴C-MAAA-1181a.</p>
6) Фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	<p>Фармакокінетичні взаємодії лікарського засобу вивчали <i>in vitro</i> з використанням біоматеріалів людини. У доклінічних дослідженнях вони не описані.</p>
7) Інші фармакокінетичні дослідження	<p>Назва/номер дослідження: Фармакокінетичне дослідження DS-8201a (партія № HA202) після одноразового в/в введення самцям мавп виду Макака крабоїдний/SBL315-376;</p> <p>Фармакокінетичне дослідження DS-8201a (партія № HA202) після одноразового в/в введення самцям мавп виду Макака крабоїдний/SBL315-532</p> <p>ФК властивості DS-8201a, загального антитіла та MAAA-1181a досліджували після одноразового в/в введення DS-8201a або DS-8201a у дозі 8,0 мг/кг самцям мавп виду Макака крабоїдний, натщесерце (n = 12/групу). Концентрації в плазмі DS-8201a, загального антитіла, антитіла до DS-8201a та MAAA-1181a вимірювали до введення дози та у визначені моменти часу (0,083, 1, 7 години, 1, 3, 7, 14 та 21 день після введення дози).</p> <p>Середнє геометричне співвідношення DS-8201a (Процес 2)/DS-8201a (Процес 1) для C_{max}, AUC_{inf} і AUC_{21d} DS-8201a становило 0,865 (90 % довірчий інтервал [ДІ]: 0,809 до 0,925), 0,779 (90 % ДІ: від 0,700 до 0,867) і 0,784 (90 % ДІ: від 0,709 до 0,867) відповідно. Через 21 день після введення дози обох речовин, антитіла до DS-8201a не були виявлені у жодної тварини.</p>

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО



4. Токсикологія:

Основні токсикологічні дослідження відповідають галузевим стандартам і проводяться згідно з рекомендаціями ICHS6 R(2).

1) Токсичність у разі одноразового введення	Основні дослідження токсичності у разі одноразового введення лікарського засобу не проводились.
2) Токсичність у разі повторних введень	<p>Назва/номер дослідження: Дослідження токсичності інтервальної дози на щурах, яким в/в вводили DS-8201a один раз на три тижні, протягом 6 тижнів з наступним 9-тижневим періодом відновлення/ SBL315-030</p> <p>6-тижневе дослідження токсичності інтервальної дози DS-8201a було проведено на самцях і самках щурів Crl:CD(SD) для вивчення його токсичності. Крім того, оборотність токсичних змін оцінювали під час наступного 9-тижневого періоду відновлення. DS-8201a вводили внутрішньовенно періодично з 3-тижневими інтервалами протягом 6-тижневого періоду (1, 22 і 43 дні введення) у дозах 0 (контроль), 20, 60 і 197 мг/кг. До кожної групи входили 10 тварин кожної статі для дослідження токсичності. Додаткових тварин (5 тварин на статі) лікували в дозі 0, 60 і 197 мг/кг і використовували для оцінки оборотності токсичних змін. Для оцінки токсикокінетики DS-8201a, загального антитіла та MAAA-1181a (вільна форма MAAA-1181d, компоненту DS-8201a) була створена додаткова допоміжна група з 4 тварин кожної статі.</p> <p>Жодна тварина не загинула або не стала більш хворою, і жодних токсичних змін, пов'язаних із досліджуваним препаратом, в офтальмології не було помічено при будь-якому рівні дози.</p> <p>Зменшення маси тіла, що супроводжувалося зменшенням споживання їжі, спостерігалось в обох статей при дозі 197 мг/кг. У аналізі сечі спостерігалось збільшення рівня білка у самців при дозі 60 мг/кг і в обох статей при дозі 197 мг/кг, а також зменшення кількості сперми (відсутність сперми: 14 із 15 самців) у самців при дозі 197 мг/кг.</p> <p>З точки зору гематології відзначені такі зміни: зниження ретикулоцитарного індексу у самців при дозі 20 мг/кг і в обох статей при дозі 60 мг/кг і більше; зниження кількості лейкоцитів, лімфоцитів, базофілів і нейтрофілів в обох статей, а також зниження кількості еозинофілів і підвищення кількості тромбоцитів у самців при дозі 60 мг/кг і більше; зменшення кількості великих незабарвлених клітин у самок при дозі 60 мг/кг і в обох статей при 197 мг/кг, а також зниження кількості моноцитів у обох статей при дозі 197 мг/кг.</p>

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО



У біохімічному аналізі крові були помічені наступні зміни: підвищення рівня азоту сечовини та неорганічного фосфору в обох статей та підвищення рівня креатиніну та калію та зниження натрію та хлоридів у самців при дозі 197 мг/кг та підвищення рівня неорганічного фосфору у самців при 60 мг/кг.

У клінічних ознаках і патогістологічних дослідженнях спостерігалися наступні зміни при дозі 20 мг/кг і більше. Що стосується впливу на систему кровотворення, малий розмір тимуса, що супроводжується низькою вагою органу (у самок), спостерігався в обох статей при дозі 197 мг/кг. У гістопатологічному дослідженні спостерігалися наступні зміни в обох статей: зниження еритроblastів при дозі 60 мг/кг і більше та зниження мієлоцитів у кістковому мозку при дозі 197 мг/кг, одноклітинний некроз лімфоцитів при дозі 60 мг/кг і більше та атрофія тимусу при дозі 197 мг/кг та атрофія фолікулів у підщелепних лімфатичних вузлах при 60 мг/кг і більше та пейєрові бляшки (клубова кишка). Що стосується впливу на травну систему, при гістопатологічному дослідженні спостерігалися наступні зміни: одноклітинний некроз епітеліальних клітин крипт тонкого та товстого кишечника в обох статей при дозі 20 мг/кг і більше, вогнищева атрофія ворсинок у обох статей при 197 мг/кг і 1 самки при 60 мг/кг, запальна клітинна інфільтрація власної пластинки у обох статей при дозі 197 мг/кг, ерозія на слизовій дванадцятипалої кишки у 1 самця при дозі 197 мг/кг. Як вплив на сечовидільну систему, при гістопатології нирок спостерігалися тубулярна базофілія та гіалінові циліндри в обох статей при дозі 197 мг/кг і у самців при дозі 60 мг/кг. Що стосується впливу на статеву систему, у самців спостерігалися такі зміни: маленькі яєчка та епідидимід, що супроводжувався зменшенням маси органу, при дозі 197 мг/кг, дегенерація/атрофія каналців при дозі 197 мг/кг і затримка сперматидів у яєчках при дозах 20 і 60 мг/кг і дебрисах люмінальних епітеліальних клітин та зниження кількості сперматозоїдів у придатку яєчка при дозі 197 мг/кг. Що стосується впливу на систему шкірного покриву, спостерігалися наступні зміни клінічних ознак: травма та/або поява кірочки в 1 самки при дозі 20 мг/кг та в обох статей при дозі 60 мг/кг.

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО



а також більша та негуста шерсть та/або втрата шерсті в обох статей при дозі 197 мг/кг. При аутопсії відповідні результати спостерігалися при дозі 60 мг/кг і більше. У гістопатологічному дослідженні наступні зміни спостерігалися при дозі 60 мг/кг і більше: некроз окремих клітин у волосяних фолікулах і виразки, кірки, потовщення епідермісу та/або фіброз і запальна клітинна інфільтрація в дермі шкіри в обох статей і атрофія молочної залози у самців. Як вплив на різці спостерігалось побіління зубів у обох статей при дозі 60 мг/кг і дефект зубів у 1 самця при дозі 20 мг/кг. При аутопсії спостерігалось біле знебарвлення різця при дозі 60 мг/кг. При гістопатологічному дослідженні спостерігалися наступні зміни: одноклітинний некроз у ділянці основи та уніфокальна/мультифокальна дегенерація емалевого органу в обох статей при дозі 60 мг/кг і більше та аномальне утворення дентину, крововилив у тканину підемалевого органу, вогнищева недостатність цементу та гіпоплазія дентину в обох статей та гінгівіт у 1 самця при дозі 197 мг/кг.

Наприкінці періоду відновлення відмічено збільшення кількості тромбоцитів у самців і зниження кількості лейкоцитів і моноцитів у самок на рівні дози 197 мг/кг порівняно з контрольною групою. Крім того, наступні зміни зберігалися під час або в кінці періоду відновлення: аномалії зубів у клінічних ознаках і аутопсії при дозі 60 мг/кг і більше, відсутність сперми в аналізі сечі та маленькі яєчка і придатки яєчок, що супроводжуються зменшенням маси органів при дозі 197 мг/кг, а також гістопатологічні зміни яєчка (тубулярна дегенерація/атрофія), придатка яєчка (дебрис люмінальних епітеліальних клітин і зменшення кількості сперматозоїдів) і різців (уніфокальна/мультифокальна дегенерація емалевого органу, аномальне утворення дентину, крововилив у тканину підемалевого органу, вогнищева недостатність цементу та перелом кореня) у самців та/або самок у дозі 197 мг/кг. Гістопатологічні зміни, за винятком яєчок і різців, які спостерігалися наприкінці періоду введення препарату, продемонстрували оборотність. Аномалії зубів, які спостерігалися в цьому дослідженні, вважалися змінами, характерними для щурів.

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО



У токсикокінетичній оцінці DS-8201a та загального антитіла значення C_0 та AUC зазвичай збільшувалися з дозою. Жодних явних змін після повторного введення дози не спостерігалось, а також явних статевих відмінностей у цих параметрах. У токсикокінетичній оцінці MAAA-1181a значення C_{max} і AUC зазвичай збільшувалися з дозою. Жодних явних змін після повторного введення дози не спостерігалось, а також явних статевих відмінностей у цих параметрах.

Під час аналізу антитіл до препарату антитіла до DS-8201a не були виявлені в жодній дозі протягом періоду лікування або відновлення.

Висновок: за умов цього дослідження спостерігалася дегенерація/атрофія каналців у яєчках при дозі 197 мг/кг і не було підтверджено оборотність у цьому дослідженні, але жодна тварина не померла, не було серйозних змін, пов'язаних із досліджуваним препаратом, і загальний стан показав оборотність інших змін, що спостерігалися в період введення препарату до кінця 9-тижневого періоду відновлення. Таким чином, небезпечна токсична доза у 10 % (STD10) тварин вважалася більшою за 197 мг/кг.

Відповідність вимогам НЛП: Так

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО



Handwritten signature

	<p>Назва/номер дослідження: <u>Дослідження токсичності інтервальної дози на мавпах, яким в/в вводили МААА-1181а один раз на тиждень, протягом 4 тижнів з наступним 4-тижневим періодом відновлення/ SBL315-032</u></p> <p>Моногідрат МААА-1181а (корисне навантаження) вводили в/в один раз на тиждень (1, 8, 15, 22 і 29 дні дозування, загалом 5 разів) мавпам виду Макака крабоїдний (3 тварини на стать/групу) у дозі 0 (носій: фізіологічний розчин), 1, 3 або 12 мг/кг. Додаткових тварин (2 тварини на стать) лікували МААА-1181а в дозі 12 мг/кг протягом 4 тижнів і використовували для оцінки оборотності токсичних змін після 4-тижневого періоду відновлення.</p> <p>У групі, яка отримувала 12 мг/кг, 1 самця піддали евтаназії, через вмирання на 12-й день введення дози, а 1 самка померла на 23-й день введення дози. Дані клінічних спостережень за цими тваринами: блювання, діарея, положення на боці, гіпотермія, блідість слизової ротової порожнини та/або пригнічення реакції на дотик. Крім того, спостерігалось зниження маси тіла та споживання їжі та/або абсолютна відсутність споживання їжі. Аномальні показники спостерігалися в гематології (зниження гематокриту та кількості лімфоцитів) і біохімічному аналізі крові (підвищення АСТ та АЛТ; зниження вмісту натрію та хлориду).</p> <p>У цих тварин спостерігалися такі гістопатологічні зміни: дегенерація/некроз серцевих міоцитів у серці (тільки у самців), зменшення кількості еритробластів та мієлоцитів у кістковому мозку, атрофія фолікулів та періартеріальної лімфатичної оболонки селезінки, атрофія фолікули в мезентеріальних лімфатичних вузлах і клубових ділянках Пейера, одноклітинний некроз, вогнищевий некроз і посилений мітоз гепатоцитів, жовчний тромб і розширення жовчних каналців, відкладення коричневого пігменту в клітинах Купфера в печінці та регенерація епітелію крипт клітин, одноклітинний некроз епітеліальних клітин крипт та/або розширення крипт у тонкому та товстому кишечнику. Причиною завмирання тварин вважали погіршення їх клінічного стану внаслідок зниження маси тіла та/або споживання їжі, а також ураження кишечника та кісткового мозку.</p>
--	---

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО

Handwritten signature



У тварин, що вижили, спостерігалися зміни, подібні до тих, що спостерігалися у передчасно загиблих тварин: зменшення кількості ретикулоцитів, атрофія фолікулів селезінки, мезентеріальних лімфатичних вузлів, пейєрові плями клубової кишки, одноклітинний некроз лімфоцити в тимусі ≥ 1 мг/кг; блювання, зниження маси тіла та підвищення АСТ на ≥ 3 мг/кг. При дозі 12 мг/кг, спостерігалися порушення стулу, підвищення рівня АЛТ, некроз окремих клітин у гепатоцитах і некроз окремих клітин епітеліальних клітин крипт у тонкій кишці. Додаткові зміни у тварин у групі 12 мг/кг включали зниження параметрів еритроцитів (кількість еритроцитів, концентрація гемоглобіну та значення гематокриту) та кількість лімфоцитів, збільшення кількості тромбоцитів, подовження та скорочення активованого часткового тромбопластинового часу, збільшення неорганічних фосфору і калію, а також некроз поодиноких клітин в епітелії рогівки.

У аналізі сечі в жодній групі не було виявлено аномалій, пов'язаних із досліджуваним препаратом.

Зміни, пов'язані з досліджуваним препаратом, помічені під час періоду дозування, продемонстрували відновлення до кінця періоду відновлення.

В умовах цього дослідження, цільовими органами/тканинами МAAA-1181a були серце, кістковий мозок, лімфатичні органи, печінка, кишечник і рогівка. Найвища безпечна токсична доза (HNSTD) була визначена у розмірі 3 мг/кг в обох статей, на основі даних про вмирання або смерті, що спостерігалися при дозі 12 мг/кг.

Відповідність вимогам НЛП: Так

Назва/номер дослідження: Дослідження токсичності інтервальної дози на мавпах, яким в/в вводили DS-8201a (номер партії HA202) один раз на 3 тижні, протягом 6 тижнів/SBL315-553

DS8201a (Енгерту, ADC) вводили в/в один раз кожні 3 тижні (q3w), протягом 6 тижнів (1, 22 і 43 дні введення дози, загалом 3 рази) мавпам виду Макака крабоїдний (3 тварини на стать/групу) у дозі 0 (носії: 25 ммоль/л гістидинового буфера [pH 5,5], 9 мас./об.% сахарози), 10 або 30 мг/кг.

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО

mt



Жодна тварина не загинула та не стала патологічно хворою при будь-якому рівні дози. Не було помічено жодних токсичних змін, пов'язаних із досліджуваним препаратом, щодо клінічних ознак, маси тіла, споживання їжі, офтальмології, електрокардіографії, аналізу сечі, аутопсії чи маси органів.

У гематології, при дозі 30 мг/кг, відзначено зниження кількості еритроцитів, гематокриту та концентрації гемоглобіну.

У біохімічному аналізі крові, спостерігалось підвищення АСТ, АЛТ та креатинкінази у самців та/або самок при дозі ≥ 10 мг/кг.

При гістопатологічному дослідженні, відзначені такі зміни: одноклітинний некроз епітеліальних клітин крипт тонкої та товстої кишок при дозі ≥ 10 мг/кг; некроз поодиноких клітин у волосяному фолікулі на шкірі та в місцях ін'єкцій; зниження еритробластів у кістковому мозку груднини при дозі 30 мг/кг.

В умовах цього дослідження, цільовими органами/тканинами DS-8201a були кістковий мозок, кишечник і шкіра. Вважалося, що найвищою безпечною токсичною дозою (HNSTD) є доза 30 мг/кг для обох статей, оскільки серйозної токсичності при такій дозі не спостерігалось.

Відповідність вимогам НЛП: Так

Назва/номер дослідження: Дослідження токсичності інтервальної дози на мавпах, яким в/в вводили MAAL-9001 (номер партії MAAL01-1) один раз на 3 тижні, протягом 6 тижнів/SBL315-143

MAAL9001 (некон'юговане антитіло) вводили в/в кожні 3 тижні, протягом 6 тижнів (1, 22 і 43 дні введення, загалом 3 рази) мавпам виду Макака крабодійний у дозах 0 (носій: 4,2 ммоль/л гістидинового буфера [pH 6,0]), 10 мас./об.% трегалози, 0,0085 мас./об.% полісорбату 20) і 78,8 мг/кг. Кожна група складалася з 3 тварин кожної статі.

Жодна тварина не загинула та не стала патологічно хворою через введення досліджуваного препарату, і жодних аномалій, пов'язаних з досліджуваним препаратом, не було виявлено під час вивчення клінічних ознак, показників маси тіла, споживання їжі, офтальмології, електрокардіографії, аналізу сечі, гематології, біохімічного аналізу крові, аутопсії, ваги органів або гістопатології.

Тому було визначено, що максимальна доза, котра не викликає шкідливого впливу на здоров'я (NOAEL), складає 78,8 мг/кг.

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО

est



	<p>Відповідність вимогам НЛП: Так</p> <p><u>Назва/номер дослідження: Дослідження токсичності інтервальної дози на мавпах, яким в/в вводили DS-8201a один раз на 3 тижні, протягом 3 місяців з наступним 3-місячним періодом відновлення/SBL315-526</u></p> <p>У дослідженні токсичності DS-8201a протягом 3 місяців (Q3W) на мавпах (дози: 0, 3, 10 і 30 мг/кг) жодна тварина не загинула та не стала патологічно хворою при будь-якому рівні дози. Зменшення співвідношення ретикулоцитів і збільшення АСТ, лактатдегідрогенази та креатинкінази спостерігалися при дозі 30 мг/кг. Цільовими органами/тканинами DS-8201a були кістковий мозок, нирки, тонкий і товстий кишечник, яєчка, шкіра та легені, подібні до тих, що були в 6-тижневому дослідженні токсичності інтервальної дози. Жодного погіршення токсичних змін або нових спостережуваних змін не було виявлено при подовженні тривалості дозування.</p> <p>Усі зміни, що спостерігалися протягом 3-місячного періоду дозування, за винятком змін на шкірі (епідермальна пігментація) і у нирках (зміни в проксимальних канальцях), продемонстрували відновлення або тенденцію до відновлення до кінця 3-місячного періоду відновлення. Жодна зі змін, пов'язаних із досліджуваним препаратом, не вказувала на серйозну токсичність, і HNSTD DS-8201a була визначена у дозі 30 мг/кг як у 6-тижневому, так і в 3-місячному дослідженнях, що також відповідало максимальній дозі, котра не викликає шкідливого впливу, з 6-тижневого дослідження токсичності інтервальної дози МAAA-1181a (DS1).</p> <p>Відповідність вимогам НЛП: Так</p>
--	--

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО



<p>3) Генотоксичність: <i>in vitro</i></p>	<p>Назва/номер дослідження: Дослідження бактеріальної зворотної мутації МААА-1181а\ SBL315-617</p> <p>Дослідження бактеріальної зворотної мутації МААА-1181а було проведено з 4 штамми <i>Salmonella typhimurium</i> (TA100, TA1535, TA98 і TA1537) і штамом <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA).</p> <p>Моногідрат МААА-1181а розчиняли в диметилсульфоксиді (DMSO). На основі результатів тесту на визначення діапазону доз було встановлено 5 рівнів дозування для кожного бактеріального штаму за відсутності або присутності системи метаболічної активації (суміш супернатанта печінки щура 9000 г [S9]) в основному тесті; рівні загальної дози коливалися від 313 мкг до 5000 мкг на планшет (розраховується як МААА-1181а). Крім того, були включені негативний контроль (DMSO) і позитивний контроль (4 нітрохінолін-1-оксиду, азид натрію, 9-аміноакридину гідрохлорид моногідрат або 2 аміноантрацену).</p> <p>Результати не показали збільшення кількості ревертантних колоній у жодній групі, де вводили МААА 1181а, по жодному з протестованих штамів бактерій, незалежно від відсутності або присутності суміші S9. Було зроблено висновок, що МААА 1181а не має потенціалу індукувати генну мутацію в цій тест-системі.</p> <p>Відповідність вимогам НЛП: Так</p> <p>Назва/номер дослідження: Дослідження хромосомних аберацій МААА-1181а з культивованими клітинами свавців\ SBL315-618</p> <p>Дослідження хромосомної аберації МААА-1181а проводилося з використанням клітин легень свавців китайського хом'яка. Моногідрат МААА-1181а розчиняли в DMSO. На основі результатів тесту визначення діапазону доз, клітини обробляли 0,0125 мкг до 3 мкг/мл МААА-1181а за відсутності або присутності системи метаболічної активації (суміш S9). Крім того, були включені контрольний носій (DMSO) і позитивні контролю (мітоміцин С і моногідрат циклофосфаміду). У групах короткотривалого лікування, клітини обробляли протягом 6 годин з наступним 18-годинним періодом відновлення, а в групі безперервного лікування, клітини обробляли протягом 24 годин.</p>
--	---

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО



Handwritten signature

	<p>На основі результатів встановлення коефіцієнта проліферації клітин, оцінювали хромосомні аберації в клітинах, оброблених 0,05, 0,1, 0,2 і 0,4 мкг/мл препарату у групі короткотривалого лікування за відсутності суміші S9; 0,05, 0,1, 0,2, 0,4, та 1 мкг/кг у групі короткотривалого лікування за присутності суміші S9 та 0,0125, 0,025, 0,05, 0,1 і 0,2 мкг/мл у групі тривалого лікування.</p> <p>MAAA-1181a не збільшував кількість клітин з чисельними хромосомними абераціями за жодних умов лікування. Проте MAAA 1181a збільшувало кількість клітин зі структурними хромосомними абераціями залежно від дози у всіх умовах лікування.</p> <p>Тому, було зроблено висновок, що MAAA 1181a потенційно здатний викликати структурні хромосомні аберації в цій тест-системі.</p> <p>Відповідність вимогам НЛП: Так</p>
<p><i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)</p>	<p><u>Назва/номер дослідження: Дослідження мікроядер у кістковому мозку щурів, яким в/в вводили MAAA-1181 a\ SBL315-756</u></p> <p>Мікроядерне дослідження MAAA-1181a проводили на самцях щурів Crl:CD(SD). За результатами попереднього випробування, моногідрат MAAA 1181a, розчинений у фізіологічному розчині, вводили в/в одноразово в дозах 0, 0,025, 0,05, 0,1 і 0,2 мг/кг (розраховано як MAAA 1181a). Кістковий мозок отримували для оцінки мікроядерних незрілих еритроцитів (MNIE) через 24 години після введення дози. Для кожної групи використовували п'ять самців. Досліджували кількість MNIE та частку незрілих еритроцитів (IE). Крім того, була включена група негативного контролю (оброблена фізіологічним розчином), а збережені зразки позитивного контролю, використовувалися як позитивний контроль.</p> <p>Жодних аномальних клінічних змін при будь-яких дозах не спостерігалось. Ніякої статистично значущої зміни маси тіла не спостерігалось в жодній групі, яка отримувала MAAA-1181a, порівняно з групою негативного контролю. Статистично значуще збільшення кількості MNIE спостерігалось при дозі $\geq 0,05$ мг/кг порівняно з групою негативного контролю. Не спостерігалось статистично значущої зміни частки IE в жодній групі порівняно з групою негативного контролю. У підсумку, MAAA 1181a вважався потенційно здатним індукувати мікроядра в цій тест-системі.</p>

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО

me



	Відповідність вимогам НЛП: Так
4) Канцерогенність	Відповідно до ICHS6 R(1) і ICHS9, а також на основі механізму дії цитотоксичної речовини, дослідження канцерогенності не проводились і вважаються непотрібними для цієї групи пацієнтів.
довгострокові дослідження	Н/З
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Н/З
додаткові дослідження	
5) Репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Відповідно до галузевих стандартів і вимог ICHS6R(1), ICHS5R(3) та ICHS9, дослідження репродуктивної токсичності та токсичного впливу на розвиток потомства не проводились і не вважаються необхідними. Оскільки методом аналізу корисного навантаження є визначення цитотоксичності препарату для клітин, що активно діляться, то вважається, що Енгерту буде репрототоксичним без необхідності проведення підтверджуючих досліджень.
вплив на фертильність і ранній ембріотоксичність	Н/З – див. вище
пренатальна і постнатальна токсичність	Н/З – див. вище
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Н/З
6) Місцева переносимість	Дослідження місцевої переносимості не проводились. Місцеве подразнення після в/в введення DS 8201a оцінювалося в дослідженні токсичності інтервальної дози в основному дослідженні на мавпах виду Макака крабоїдний (і в неосновних дослідженнях на щурах). У результаті макро- та мікроскопічних досліджень у місцях проведення ін'єкцій, не було виявлено жодних результатів, пов'язаних із DS-8201a, які б свідчили про подразливу дію препарату при застосуванні найвищих рівнів випробуваної дози.
7) Додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	Н/З
імунотоксичність	Н/З
дослідження механізмів дії	Н/З
лікарська залежність	Н/З
токсичність метаболітів	Н/З
токсичність домішок	Н/З

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО

sw



інше	<p>Перехресна реактивність тканин</p> <p><u>Назва/номер дослідження: Дослідження перехресної реактивності DS-8201a з тканинами людини\ 20064734</u></p> <p>Потенційну тканинну перехресну реактивність DS-8201a оцінювали за допомогою панелі звичайних тканин людини (38 тканин).</p> <p>DS-8201a або людський IgG1к (контроль ізотипу) наносили на повну панель нормальних людських тканин щонайменше 3 окремих індивідуумів у 2 концентраціях (1 і 10 мкг/мл) і імуногістохімічно виявляли за допомогою біотинільованого методу попереднього комплексу проти IgG людини.</p> <p>Ксенотрансплантат клітин NCI-N87 (рак шлунка людини) використовували як зразок позитивного контролю, а ксенотрансплантат клітин MDA-MB-468 (аденокарциноми молочної залози людини) використовували як зразок негативного контролю.</p> <p>Специфічне фарбування DS-8201a спостерігалось в цитоплазмі та/або клітинній мембрані синцитіотрофобластів і децидуальних клітин у плаценті при 1 мкг/мл або більше.</p> <p>Специфічне фарбування також спостерігалось в цитоплазмі епітеліальних клітин у багатьох тканинах людини, включаючи молочну залозу, шийку матки, товсту кишку, маткову трубу, нирки, волокна кристалика, підшлункову залозу, паразитовидну залозу, гіпофіз, простату, слинні залози, шкіру, тонкий кишечник, шлунок, тимус, щитовидну залозу, мигдалини, сечовід, сечовий міхур і ендометрій матки. Однак біологічна значущість фарбування цитоплазми є низькою, оскільки антитіло не має доступу безпосередньо до цитоплазматичного компартменту <i>in vivo</i>.</p> <p>Відповідність вимогам НЛП: Так</p> <p><u>Назва/номер дослідження: Дослідження перехресної реактивності тканин DS-8201a з тканинами мавп виду Макака крабоїдний \ 20069107</u></p> <p>Потенційну тканинну перехресну реактивність DS-8201a оцінювали з використанням відібраних тканин мавп виду Макака крабоїдний (кістковий мозок, мозок, серце, кишечник, нирки, печінка, легені, шкіра, селезінка та яєчка).</p> <p>DS-8201a або IgG1к людини (контроль ізотипу) наносили на тканини мавпи від 3 окремих особин у 2 концентраціях (1 і 10 мкг/мл) та імуногістохімічно визначали за допомогою біотинільованого методу прекомплексу проти IgG людини.</p>
------	---

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО



Ксенотрансплантат клітин NCI-N87 використовували як зразок позитивного контролю, а ксенотрансплантат клітин MDA-MB-468 використовували як зразок негативного контролю.

Ні мембранного, ні цитоплазматичного фарбування в досліджуваних тканинах мавп виду Макака крабодіний виявлено не було. Відсутність фарбування клітинної мембрани у вибраних тканинах мавп не відповідала результатам, отриманим для відповідних тканин людини.

Відповідність вимогам НЛП: Так

Фототоксичність

Назва/номер дослідження: *In vitro* дослідження фототоксичності 3T3 NRU з МААА-1181a\SBL315-101

Потенційну фототоксичність МААА-1181a оцінювали з використанням мишачих фібробластів Balb/c 3T3 *in vitro*. На основі результатів тесту визначення діапазону доз, було визначено, що найвища концентрація складала 25 мкг/мл; було перевірено 8 концентрацій МААА-1181a в діапазоні від 0,195 мкг/мл до 25 мкг/мл. Для оцінки фототоксичності, клітини піддавали впливу ультрафіолетового А (UVA) опромінення у дозі 5 Дж/см², застосовуючи для цього сонячні лампи (1,70 мВт/см² протягом 50 хвилин). Хлорпромазину гідрохлорид використовували як позитивний контроль.

У клітинах, оброблених досліджуваною речовиною, половину максимальної інгібуючої концентрації (IC50) для життєздатності клітин не можна було визначити за відсутності опромінення, а значення IC50 було визначено як 2,356 мкг/мл за наявності опромінення. Таким чином, фактор фотоподрознення розрахувати неможливо.

МААА-1181a було віднесено до категорії фототоксичних, оскільки середній фотоефект становив 0,432, що перевищувало позитивний критерій 0,15.

У підсумку, МААА-1181a вважається фототоксичним за умов цього дослідження.

Відповідність вимогам НЛП: Так

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО



Назва/номер дослідження: Дослідження фототоксичності одноразової дози п'як пігментованих щурів, яким в/в вводили МААА-1181а SBL315-450

Потенційну фототоксичність МААА-1181а оцінювали в дослідженні фототоксичності *in vivo* з використанням самців пігментованих щурів Іар: Long-Evans (5 щурів на групу). Високий рівень дози було встановлено на рівні 3 мг/кг, при якому існував достатній запас експозиції порівняно з очікуваною клінічною дозою. Моногідрат МААА-1181а вводили в/в фототоксичним дозам 0, 1 і 3 мг/кг (розрахованих як МААА-1181а) з подальшим одноразовим опроміненням UVA (10 Дж/см²) через 0,5 години після введення. Тварини групи позитивного контролю отримували 8-метоксипсорален перорально, через зонд у дозі 20 мг/кг. Тварини групи негативного контролю отримували фізіологічний розчин так само, як і досліджуваній препарат. Дві додаткові групи (4 щури на групу) були створені для оцінки рівнів концентрації МААА-1181а в плазмі через 0,5 години після введення дози (на початку UVA-опромінення). За тваринами спостерігали за клінічними ознаками та проводили такі дослідження: вимірювання маси тіла, макроскопічні дослідження шкірних реакцій, вимірювання товщини вушної раковини та макроскопічні дослідження очей.

У групі негативного контролю, фототоксичної реакції не було відмічено в жодному з досліджень. Протягом 3-денного періоду спостереження, не спостерігалось жодних, пов'язаних з лікуванням МААА-1181а, аномалій клінічних ознак або зміни маси тіла. При макроскопічних дослідженнях шкірних реакцій, вимірюванні товщини вушної раковини або макроскопічних дослідженнях очей, не спостерігалось жодних відхилень, пов'язаних із лікуванням МААА-1181а та UVA-опроміненням. Оцінка рівнів концентрації в плазмі показала, що щури адекватно переносили МААА-1181а під час впливу UVA. Найвища доза (3 мг/кг) забезпечувала концентрацію МААА-1181а в плазмі (90,5 нг/мл), за якої існував достатній запас експозиції (приблизно 13) порівняно з рекомендованою клінічною дозою (дослідження DS8201-A-U201), максимальна концентрація в плазмі [C_{max}] при 5,4 мг/кг: 7,2 нг/мл). У групі позитивного контролю, спостерігалися чіткі ознаки фототоксичності в клінічних ознаках, макроскопічних дослідженнях шкірних реакцій, вимірюванні товщини вушної раковини та макроскопічних дослідженнях очей.

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО



	<p>У підсумку, МААА-1181а не мав фототоксичного потенціалу у пігментованих щурів за умов цього дослідження.</p> <p>Відповідність вимогам НЛП: Так</p>
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>Висновок: на клітинах, що активно діляться, у фармакологічно релевантних мавп виду Макака крабоїдний, DS-8201/Енгерту продемонстрував очікуваний профіль токсичності інгібітора ферменту топоізомерази I. При застосуванні цього класу цитотоксичних засобів, зазвичай повідомляли про оборотні гематологічні ефекти та зміни у яєчках. Не спостерігалось впливу на жодні фармакологічні параметри безпеки, такі як ЦНС, серцево-судинна, дихальна або ниркова функція.</p> <p>Незважаючи на встановлення меж безпеки та максимальної дози, котра не викликає шкідливого впливу на здоров'я (NOAEL), у мавп спостерігалася гістопатологія легень, подібна до тієї, що спостерігається при ІЗЛ, про що повідомляли пацієнти. Виходячи з механізму цитотоксичності корисного навантаження (МААА1181а), DS-8201/Енгерту вважається репрототоксичним/ембріотоксичним. При цьому, відмічається очевидна перевага над ризиком застосування препарату для популяції, сформованої відповідно до призначеного лікування раку.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p style="text-align: center;"><i>/підпис/ 19 грудня 2024 р.</i></p> <p style="text-align: center;">(підпис)</p> <p style="text-align: center;"><i>ДЖЕЙН ГАРРИС (JAYNE HARRIS)</i></p> <p style="text-align: center;">(П.І.Б.)</p>

{Порядок доповнено новим Додатком 29 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019 }

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО

eee



Annex 30
 to the Procedure for Conducting Expert
 Evaluation of Registration Materials
 Pertinent to Medicinal Products
 Submitted for the State Registration (Re-
 Registration) and for Expert Evaluation
 of Materials about Introduction of
 Changes to Registration Materials
 during the Validity Period of
 Registration Certificate (item 4 section
 IV)

Clinical study report No. 1

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	Enhertu* (Trastuzumab Deruxtecan)
2. Applicant	AstraZeneca UK Limited 1 Francis Crick Avenue, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge, CB2 0AA, United Kingdom
3. Manufacturer	Batch release Secondary packaging, labeling, and batch release (certification) of finished product Daiichi Sankyo Europe GmbH Luitpoldstrasse 1, 85276 Pfaffenhofen, Germany
4. Studies conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier). Other medicinal product. New active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	A Phase 2, Multicenter, Open-Label, 2-Cohort Study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), an Anti-HER2 Antibody Drug Conjugate (ADC), for HER2-Over-Expressing or -Mutated, Unresectable and/or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [DESTINY-Lung01]
6. Phase of clinical trial	Phase 2
7. Period of clinical trial	From 30 May 2018 (first subject enrolled) till 09 Dec 2020 (last subject enrolled before the primary analysis CSR)
8. Countries, where clinical trial has been conducted	<ul style="list-style-type: none"> • Japan • USA • Netherlands • France



	<ul style="list-style-type: none">Spain
9. Number of trial subjects	planned: 170 actual: 181
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	<p>Primary objective(s):</p> <p>The primary objective was to evaluate the ORR of T-DXd in HER2-overexpressing and/or HER2-mutant advanced NSCLC subjects.</p> <p>Secondary objective(s):</p> <ul style="list-style-type: none">To evaluate duration of response (DoR), DCR, PFS, and OSTo further evaluate the safety of T-DXdTo determine the PK of T-DXd <p>Exploratory objective(s):</p> <ul style="list-style-type: none">To evaluate time to response (TTR) and best percent change in the sum of the diameters for all target lesionsTo evaluate potential biomarkersTo evaluate exposure-response relationships for efficacy and safety endpoints
11. Clinical trial design	<p>This was a multicenter, open-label, nonrandomized, 2-cohort, Phase 2 study to investigate the safety and efficacy of T-DXd in HER2-overexpressing (IHC 3+ or IHC 2+) or HER2-mutant NSCLC subjects.</p> <p>The study was conducted in North America, Japan, and Europe. Eligible subjects were assigned to one of 3 cohorts:</p> <ul style="list-style-type: none">Cohort 1 enrolled subjects with unresectable and/or metastatic HER2-overexpressing NSCLC (defined as IHC 3+ or IHC 2+; determined prospectively by central testing) treated with a 6.4 mg/kg dose Q3WCohort 1a enrolled subjects with unresectable and/or metastatic HER2-overexpressing NSCLC



	<p>(defined as IHC 3+ or IHC 2+; determined prospectively by central testing) treated with a 5.4 mg/kg dose Q3W</p> <ul style="list-style-type: none">• Cohort 2 enrolled subjects with unresectable and/or metastatic HER2-mutant NSCLC (determined by local testing) treated with a 6.4 mg/kg dose Q3W. <p>A total of 181 subjects were enrolled: 49 in Cohort 1, 41 in Cohort 1a, and 91 in Cohort 2. T-DXd was administered as a sterile intravenous (IV) solution.</p> <p>T-DXd was continued according to the dosing criteria to derive clinical benefit in the absence of withdrawal of subject consent, progressive disease (PD), or unacceptable toxicity. If T-DXd was delayed >28 days from the planned date of administration, the subject was withdrawn from T-DXd treatment.</p> <p>Following a screening period of up to 28 days after signing the main ICF, subjects entered the treatment phase. Each cycle of treatment of T-DXd was every 21 days. The number of treatment cycles was not fixed. Regardless of reason for discontinuation from T-DXd, all subjects were to be contacted for follow-up every 3 months (± 14 days) from the date of the 40-Day (+7 days) Follow-up Visit until death, withdrawal of consent, lost to follow-up, or study closure, whichever occurred first, or until follow-up data collection was no longer of scientific value or otherwise needed (at the Sponsor's discretion), to obtain information about subsequent treatment and survival status.</p>
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none">• Must have provided informed consent for study participation before performance of any study-specific procedure or test.• Age ≥ 20 years of age in Japan, ≥ 18 years of age in other countries.• Pathologically documented unresectable and/or metastatic nonsquamous NSCLC.



	<ul style="list-style-type: none">• Had relapsed from or was refractory to standard treatment or for which no standard treatment was available.• For Cohort 1 and Cohort 1a only: HER2-overexpressing status had to be assessed and confirmed by Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA)-certified laboratory or equivalent, from an archival tumor tissue sample.• For Cohort 2 only: subject had any known documented activating HER2 mutation from an archival tumor tissue sample.• Presence of at least one measurable lesion assessed by the investigator based on Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1.• Was willing and able to provide an adequate archival tumor tissue sample and to undergo a tissue biopsy, taken after the completion of the most recent treatment regimen.• Had Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) of 0 to 1.• Had adequate organ function within 14 days before enrollment.
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	T-DXd is an ADC of an anti-HER2 monoclonal antibody conjugated to a drug-linker, deruxtecan. The drug-linker is composed of a cleavable maleimide tetrapeptide and the released drug, DXd. DXd is a potent topoisomerase I inhibitor. On average, the drug-to-antibody ratio of T-DXd is approximately 8. T-DXd is expected to inhibit tumor growth on the basis of the following reasons: it exhibits antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity activities and Akt phosphorylation inhibition similar to those of trastuzumab when it binds to HER2; the DXd that is released from T-DXd after the internalization induces apoptosis by inhibiting topoisomerase I.



	<p>T-DXd was administered at 6.4 mg/kg Q3W or 5.4 mg/kg Q3W.</p> <p>T-DXd (100 mg lyophilized drug product) for injection was provided as a lyophilized powder containing 100 mg of T-DXd in a glass vial. Each single-use glass vial was to be reconstituted with 5 mL water for injection to a concentration of 20 mg/mL and was not to be used to treat >1 subject. T-DXd was administered with 5% dextrose as an IV infusion.</p>
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	Not applicable
15. Concomitant therapy	<p>The following concomitant therapies were allowed: hematopoietic growth factor for prophylaxis or treatment of AEs, dietary supplements, prophylactic or supportive treatment of T-DXd-induced AE. Based on the currently available clinical safety data, it was recommended that subjects receive prophylactic antiemetic agents prior to infusion of T-DXd and on subsequent days.</p> <p>The following medications and products were prohibited during the treatment period: other anticancer therapy, other investigational therapeutic agents, radiotherapy (except for palliative), chronic systemic corticosteroids or other immunosuppressive medications except for managing AEs.</p>
16. Criteria for evaluation efficacy	<p>Primary efficacy endpoint:</p> <p>The primary efficacy endpoint was ORR, defined as the proportion of subjects who achieved best overall response of complete response (CR) or PR as assessed by ICR based on RECIST v1.1. Confirmation of CR/PR by ICR was required for this study.</p> <p>Secondary efficacy endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none">• DoR, defined as the time from initial response (CR or PR) that was subsequently confirmed, until documented tumor progression or death from any cause. DoR was only defined for subjects who achieved confirmed CR or PR. DoR

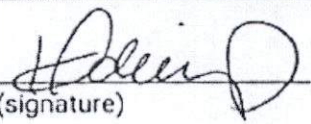


	<p>was calculated based on ICR assessments, and as a separate variable of DoR based on investigator assessments.</p> <ul style="list-style-type: none">• DCR, defined as the proportion of subjects who achieved a best overall response of CR, PR, or SD during study treatment. DCR was calculated based on ICR assessments, and as a separate variable of DCR based on investigator assessments.• PFS, defined as the time from date of enrollment until first objective radiographic tumor progression or death due to any cause. The disease progression was determined based on RECIST v1.1. PFS was calculated based on ICR assessments, and as a separate variable of PFS based on investigator assessments.• OS, defined as the time interval between the date of enrollment and the date of death due to any cause. If death was not reported for a subject before the data cut-off (DCO) for the OS analysis, OS was censored at the last contact date at which the subject was known to be alive.• ORR, based on investigator assessment.
17. Criteria for evaluation safety	<p>Safety endpoints included the following:</p> <ul style="list-style-type: none">• TEAEs were categorized according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) v23.0 and graded according to CTCAE v5.0• Serious adverse events (SAEs)• Standard clinical laboratory parameters• Vital sign measurements• ECG parameters• Physical examination findings (including ECOG PS)• Echocardiogram (ECHO)/multigated acquisition (MUGA) findings



	<ul style="list-style-type: none">• Ophthalmologic findings
18. Statistical methods	<p>Analysis Sets</p> <p>Full Analysis Set</p> <p>The Full Analysis Set (FAS) included all subjects who signed the main ICF and enrolled in the study. A subject was considered enrolled in the study upon the investigator or designee obtaining a signed main ICF from the subject at the time of Screening and upon determination that all inclusion and exclusion criteria had been satisfied.</p> <p>Response-evaluable Set</p> <p>The RES included all enrolled subjects who received at least 1 dose of study drug and had measurable disease at Baseline per ICR.</p> <p>Safety Analysis Set</p> <p>The Safety Analysis Set included all enrolled subjects who received at least 1 dose of study drug.</p> <p>Pharmacokinetic Analysis Set</p> <p>The PK Analysis Set included all subjects who received at least 1 dose of study drug and had measurable serum concentration of study drug.</p>
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	<p>The median age of the subjects was 63.0 (37, 85), 62.0 (31, 76) and 60.0 (29, 88) years in Cohorts 1, 1a and 2, respectively.</p> <p>In Cohorts 1 and 1a, the majority of subjects were male (61.2% and 53.7%, respectively), while 65.9% of the subjects in Cohort 2 were female.</p> <p>The majority of subjects were of White race (63.3%, 75.6% and 44%, in Cohorts 1, 1a and 2, respectively). Asian subjects corresponded to 26.5%, 9.8% and 34.1% in Cohorts 1, 1a and 2, respectively.</p>
20. Efficacy results	<p>In subjects with HER2 mutation treated with T-DXd 6.4 mg/kg (Cohort 2), ORR based on ICR was 54.9%, with 1 (1.1%)</p>



	<p>subject achieving confirmed CR and 49 (53.8%) achieving confirmed PR (Table 8.1).</p> <p>In subjects with HER2-overexpression, ORR based on ICR was similar between subjects treated with T-DXd 6.4 mg/kg (26.5%; Cohort 1) and subjects treated with T-DXd 5.4 mg/kg (29.3%; Cohort 1a).</p>
21. Safety results	<p>In subjects with HER2 mutation treated with T-DXd 6.4 mg/kg (Cohort 2), all subjects reported TEAEs, 63 (69.2%) subjects reported \geqGrade 3 TEAEs and 42 (46.2%) subjects reported drug-related TEAEs. Serious TEAEs were reported in 39 (42.9%) subjects and TEAEs associated with an outcome of death in 13 (14.3%) subjects. TEAEs associated with study drug discontinuation, study drug interruption, and dose reduction were reported in 34 (37.4%) subjects, 44 (48.4%) subjects and 32 (35.2%) subjects, respectively.</p> <p>In subjects with HER2-overexpression, all subjects treated with T-DXd 6.4 mg/kg (Cohort 1) and all subjects treated with T-DXd 5.4 mg/kg (Cohort 1a) reported TEAEs. The proportions of subjects with TEAEs regardless of type were generally lower in subjects treated with T-DXd 5.4 mg/kg than subjects treated with T-DXd 6.4 mg/kg.</p>
22. Conclusion (summary)	<p>The efficacy and safety findings of this study demonstrated the favorable benefit-risk balance of T-DXd for subjects with unresectable and/or metastatic HER2-mutant and -overexpressing NSCLC.</p>
Applicant (registration certificate holder)	<p> (signature)</p> <p><u>Kaline Pereira</u> (full name)</p>

{Procedure amended by new annex 30 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }



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

ЗВІТ про клінічне випробування №1

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Енхерту (трастузумаб дерукстекан)
2. Заявник	АстраЗенека ЮК Лімітед (AstraZeneca UK Limited) 1 Френсіс Крік Авеню, Кембридж Біомедікал Кампус, Кембридж, CB2 0AA, Велика Британія (1 Francis Crick Avenue, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge, CB2 0AA, United Kingdom)
3. Виробник	<i>Випуск серій</i> Вторинне пакування, маркування та випуск серії (сертифікація) готового лікарського засобу Даїчі Санкіо Юроп ГмбХ (Daiichi Sankyo Europe GmbH) Луїтпольдштрассе 1, 85276 Пфаффенхофен, Німеччина (Luitpoldstrasse 1, 85276 Pfaffenhofen, Germany)
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	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє). Інший лікарський засіб. Нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Багатоцентрове, відкрите, 2-когортне дослідження фази 2 для оцінки трастузумабу дерукстекану (DS-8201a), кон'югату антитіло до HER2-лікарський засіб (ADC), при лікуванні нерезектабельного та/або метастатичного недрібноклітинного раку легень (НДКРЛ) з надекспресією або мутаціями

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



	гена рецептора епідермального фактора росту людини 2 (HER2) [DESTINY-Lung01]
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 2
7. Період проведення клінічного випробування	З 30 травня 2018 р. (зарахування першого учасника) до 9 грудня 2020 р. (зарахування останнього учасника перед укладанням звіту про клінічне дослідження (ЗКД) за результатами первинного аналізу)
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	<ul style="list-style-type: none">• Японія• США• Нідерланди• Франція• Іспанія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 170 фактична: 181
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Мета:</p> <p>Мета полягала в тому, щоб оцінити частоту об'єктивної відповіді (ЧОВ) на трастузумаб дерукстекан у пацієнтів з поширеним НДКРЛ із надекспресією HER2 та/або мутаціями гена HER2.</p> <p>Вторинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none">• Оцінити тривалість відповіді (ТВ), частота контролю захворювання (ЧКЗ), виживаність без прогресування (ВБП) та загальну виживаність (ЗВ).• Додатково оцінити безпеку трастузумабу дерукстекану• Визначити фармакокінетику (ФК) трастузумабу дерукстекану <p>Мета дослідження:</p> <ul style="list-style-type: none">• Оцінити час до настання відповіді (ЧНВ) та найкращу відсоткову зміну суми діаметрів усіх цільових уражень.• Додатково оцінити потенційні біомаркери• Оцінити взаємозв'язок «вплив — реакція» для кінцевих точок ефективності та безпеки.

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



11. Дизайн клінічного випробування

Це було багатоцентрове, відкрите, нерандомізоване, 2-когортне дослідження фази 2 для оцінки безпеки та ефективності трастузумабу дерукстекану в учасників з НДКРЛ з надекспресією HER2 (ІНС 3+ або ІНС 2+) або мутаціями гена HER2.

Дослідження проводили в Північній Америці, Японії та Європі. Особи, що відповідали критеріям участі, були віднесені до однієї з трьох когорт:

- **У когорту 1** були включені учасники з нерезектабельним та/або метастатичним НДКРЛ з надекспресією HER2 (ІНС 3+ або ІНС 2+; визначали проспективно шляхом аналізу в центральній лабораторії), що отримували дозу 6,4 мг/кг кожні 3 тижні.
- **У когорту 1a** були включені учасники з нерезектабельним та/або метастатичним НДКРЛ з надекспресією HER2 (ІНС 3+ або ІНС 2+; визначали проспективно шляхом аналізу в центральній лабораторії), що отримували дозу 5,4 мг/кг кожні 3 тижні.
- **У когорту 2** були включені учасники з нерезектабельним та/або метастатичним НДКРЛ з мутаціями гена HER2 (визначали проспективно шляхом аналізу в місцевій лабораторії), які отримували дозу 6,4 мг/кг кожні 3 тижні.

Усього було зараховано 181 учасника:

49 у когорту 1, 41 у когорту 1a та 91 у когорту 2. Трастузумаб дерукстекану вводили у вигляді стерильного розчину для внутрішньовенного (в/в) введення.

Лікування трастузумабом дерукстеканом тривало відповідно до вимог щодо отримання клінічної користі або до відкликання згоди учасником, прогресування захворювання (ПЗ) чи неприйнятних токсичних ефектів. Якщо введення досліджуваного лікування затримувалося більш ніж на 28 днів із запланованої дати введення, лікування припиняли.

Після скринінгового періоду тривалістю до 28 днів після підписання основної форми інформованої згоди (ФІЗ) учасники розпочинали етап лікування. Кожен цикл лікування трастузумабом дерукстеканом тривав 21 день. Кількість циклів лікування не була фіксованою. Незалежно від причини припинення застосування трастузумабу

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО



	<p>дерукстекану, для отримання інформації про подальше лікування та статус виживаності всіх учасників запрошували на візити для подальшого спостереження кожні 3 місяці (± 14 днів) з дати 40-денного (+7 днів) візиту подальшого спостереження до смерті, припинення лікування, відкликання згоди, втрати контакту з пацієнтом для подальшого спостереження або закриття дослідження, залежно від того, що відбулося раніше, або доки збір даних для подальшого спостереження не втрачав наукової цінності або ставав непотрібним з інших причин (на розсуд Спонсора).</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<ul style="list-style-type: none">• Перед виконанням будь-якої процедури або аналізу в межах дослідження учасники мали надати інформовану згоду на участь у дослідженні.• Вік ≥ 20 років у Японії, ≥ 18 років в інших країнах.• Патоморфологічно підтверджений нерезектабельний та/або метастатичний неклітинний НДКРЛ.• Рецидив чи рефрактерність до стандартного лікування в анамнезі або відсутність стандартного лікування.• Тільки для когорт 1 та 1a: Статус надекспресії HER2 оцінювала та підтверджувала лабораторія, сертифікована відповідно до Поправок до Закону США «Про вдосконалення клінічних лабораторій» від 1988 р. (CLIA), або еквівалентна лабораторія на підставі архівного зразка пухлинної тканини.• Тільки для когорти 2: Учасник повинен був мати відому документально підтверджену активуючу мутацію гена HER2 на підставі архівного зразка пухлинної тканини.• Наявність хоча б одного вимірюваного вогнища за оцінкою дослідником на основі Критеріїв відповіді солідних пухлин на лікування (RECIST) v1.1.• Готовність і спроможність надати належний зразок архівної пухлинної тканини та пройти біопсію тканини після завершення останньої схеми лікування.

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



	<ul style="list-style-type: none"> • Функціональний статус за школою Східної об'єднаної онкологічної групи (ФС за ECOG) 0 або 1. • Належна функція органів протягом 14 днів перед зарахуванням.
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Трастузумаб дерукстекан являє собою ADC у вигляді моноклонального антитіла до HER2, кон'югованого з лінкером лікарського засобу дерукстеканом. Лінкер лікарського засобу складається з розщеплюваного малеїмідного тетрапептиду та вивільненого препарату дерукстекану. Дерукстекан є потужним інгібітором топоізомерази I. У середньому співвідношення лікарського засобу та антитіл в складі трастузумабу дерукстекану становить приблизно 8. Очікувалося, що трастузумаб дерукстекан інгібуватиме ріст пухлини з таких причин: він виявляє антитілозалежну клітинно-опосередковану цитотоксичність та інгібування фосфорилування Akt, подібно до трастузумабу, коли він зв'язується з HER2; дерукстекан, який вивільняється з трастузумабу дерукстекану після інтерналізації, індукує апоптоз шляхом інгібування топоізомерази I.</p> <p>Трастузумаб дерукстекан вводили у дозі 6,4 мг/кг кожні 3 тижні або 5,4 мг/кг кожні 3 тижні.</p> <p>Трастузумаб дерукстекану (100 мг ліофілізованого лікарського засобу) для ін'єкцій являв собою ліофілізований порошок, по 100 мг трастузумабу дерукстекану в скляному флаконі. Кожен однодозовий скляний флакон потрібно було відновити за допомогою 5 мл води для ін'єкцій до концентрації 20 мг/мл; один флакон не можна було використовувати для лікування >1 учасника. Трастузумаб дерукстекан вводили з 5% декстрозою у вигляді в/в інфузії.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Не застосовується</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Дозволялася така супутня терапія: гемопоетичний фактор росту для профілактики або лікування побічних явищ (ПЯ), дієтичні добавки, профілактичне або підтримувальне лікування ПЯ, спричинених трастузумабом дерукстеканом. На підставі наявних даних про клінічну безпеку було рекомендовано, щоб учасники приймали</p>

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



	<p>профілактичні протиблювотні засоби перед інфузією трастузумабу дерукстекану й у наступні дні.</p> <p>У період лікування були заборонені такі лікарські засоби та продукти: інша протиракова терапія, інші досліджувані лікарські засоби, променева терапія (крім паліативної), тривала терапія системними кортикостероїдами або інші імунодепресивні препарати, за винятком призначених для лікування ПЯ.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Первинна кінцева точка ефективності:</p> <p>Первинною кінцевою точкою ефективності була ЧОВ, що визначалася як частка учасників, які досягли найкращої загальної відповіді у вигляді повної відповіді (ПВ) або часткової відповіді (ЧВ), на основі незалежної центральної оцінки (НЦО) з використанням Критеріїв відповіді солідних пухлин на лікування (RECIST) версії 1.1. Для цього дослідження було потрібно підтвердження ПВ/ЧВ з боку НЦО.</p> <p>Вторинні кінцеві точки ефективності:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ТВ — визначалася як час від початкової відповіді (ПВ або ЧВ), яка була згодом підтверджена, до документально підтвердженого прогресування пухлини або смерті з будь-якої причини. ТВ визначали тільки для учасників, які досягли підтвердженої ПВ або ЧВ. ТВ розраховували на основі оцінок НЦО та як окрему змінну ТВ на основі оцінок дослідників. • ЧКЗ — визначалася як частка учасників, які досягли найкращої загальної відповіді у вигляді ПВ, ЧВ або стабілізації захворювання (СЗ) під час досліджуваного лікування. ЧКЗ розраховували на основі оцінок НЦО та як окрему змінну ЧКЗ на основі оцінок дослідника. • ВБП — визначалася як час від дати зарахування в дослідження до першого об'єктивного рентгенологічного прогресування пухлини або смерті з будь-якої причини. Прогресування захворювання визначали з використанням критеріїв RECIST v1.1. ВБП розраховували на основі оцінок НЦО та як окрему змінну ВБП на основі оцінок дослідника. • ЗВ — визначалася як часовий інтервал між датою зарахування та датою смерті з будь-якої причини. Якщо смерть учасника не реєстрували до

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



	<p>дати припинення збору даних (ДПЗД) для аналізу ЗВ, ЗВ цензурували на дату останнього контакту, коли було відомо, що учасник живий.</p> <ul style="list-style-type: none">• ЧОВ за оцінкою дослідника.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Інші кінцеві точки включали таке:</p> <ul style="list-style-type: none">• ПЯ, що виникли під час лікування (ПЯВЛ), розподіляли на категорії відповідно до Медичного словника термінів нормативно-правової діяльності (MedDRA) версії 23.0 та класифікували відповідно до Загальних критеріїв термінології для позначення побічних явищ (CTCAE) версії 5.0.• Серйозні побічні явища (СПЯ)• Стандартні клінічні лабораторні параметри• Показники життєво важливих функцій• Параметри ЕКГ• Результати фізикального огляду (включно з ФС за ECOG)• Результати ехокардіографії (ЕхоКГ)/радіоізотопної вентрикулографії (MUGA).• Параметри офтальмологічного обстеження
18. Статистичні методи	<p>Вибірки для аналізу безпеки</p> <p>Повна вибірка пацієнтів для аналізу (FAS)</p> <p>У повну вибірку пацієнтів для аналізу (FAS) були включені всі особи, які підписали основну ФІЗ та були зараховані в дослідження. Учасник вважався зарахованим у дослідження після отримання дослідником або уповноваженою особою підписаної основної ФІЗ від учасника під час скринінгу та після визначення того, що всі критерії включення та невключення були задоволені.</p> <p>Вибірка, що піддається оцінці (RES)</p> <p>У RES були включені всі зараховані учасники, які отримали принаймні 1 дозу досліджуваного лікарського засобу й мали вимірюване захворювання на вихідному рівні на основі НЦО.</p> <p>Вибірка для аналізу безпеки</p> <p>У вибірку для аналізу безпеки були включені всі зараховані учасники, які отримали принаймні 1 дозу досліджуваного лікарського засобу.</p>

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



	<p>Вибірка для фармакокінетичного аналізу</p> <p>У вибірку для ФК-аналізу були включені всі учасники, які отримали принаймні 1 дозу досліджуваного лікарського засобу та мали вимірювану сироваткову концентрацію досліджуваного лікарського засобу.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Медіанний вік учасників становив 63,0 (37, 85), 62,0 (31, 76) та 60,0 (29, 88) року відповідно в когортах 1, 1а та 2.</p> <p>У когортах 1 і 1а більшість учасників становили чоловіки (61,2% і 53,7% відповідно), тоді як у когорті 2 65,9% учасників становили жінки.</p> <p>Більшість учасників були представниками європеїдної раси (63,3%, 75,6% та 44% відповідно в когортах 1, 1а та 2). Представники монголоїдної раси становили 26,5%, 9,8% та 34,1% відповідно в когортах 1, 1а та 2.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>В учасників з мутаціями HER2, які отримували трастузумаб дерукстекан у дозі 6,4 мг/кг (група 2), ЧОВ на основі НЦО становила 54,9%, при цьому в 1 учасника (1,1%) було досягнуто підтверджену ПВ, а в 49 (53,8%) — підтверджену ЧВ (таблиця 8.1).</p> <p>В учасників з надекспресією HER2 ЧОВ на основі НЦО була подібною між учасниками, що отримували трастузумаб дерукстекан у дозі 6,4 мг/кг (26,5%; когорта 1), і учасниками, що отримували трастузумаб дерукстекан у дозі 5,4 мг/кг (29,3%, когорта 1а).</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>У всіх учасників з мутаціями HER2, які отримували трастузумаб дерукстекан у дозі 6,4 мг/кг (група 2), було зареєстровано ПЯВЛ: у 63 (69,2%) учасників було зареєстровано ПЯВЛ ≥ 3 ступеня та в 42 (46,2%) учасників було зареєстровано ПЯВЛ, пов'язані з лікарським засобом. Серйозні ПЯВЛ були зареєстровані у 39 (42,9%) пацієнтів, а ПЯВЛ, пов'язані зі смертельними наслідками, у 13 (14,3%) пацієнтів. ПЯВЛ, пов'язані зі скасуванням досліджуваного лікарського засобу, припиненням застосування досліджуваного лікарського засобу та зниженням дози, були зареєстровані відповідно в 34 (37,4%), 44 (48,4%) та 32 (35,2%) учасників.</p>

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



	<p>В усіх учасників з надекспресією HER2, які отримували трастузумаб дерукстекан у дозі 6,4 мг/кг (група 1), і всіх учасників з надекспресією HER2, які отримували трастузумаб дерукстекан у дозі 5,4 мг/кг (група 1 а), було зареєстровано ПЯВЛ. Частка учасників з ПЯВЛ незалежно від типу переважно була нижчою серед тих, хто отримував трастузумаб дерукстекан у дозі 5,4 мг/кг, ніж серед тих, хто отримував трастузумаб дерукстекан у дозі 6,4 мг/кг.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Результати цього дослідження ефективності та безпеки продемонстрували сприятливий баланс співвідношення користь/ризик трастузумабу дерукстекану для пацієнтів з нерезектабельним та/або метастатичним НДКРЛ з надекспресією або мутаціями HER2.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)
Каліне Перейра (Kaline Pereira)

(П. І. Б.)

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



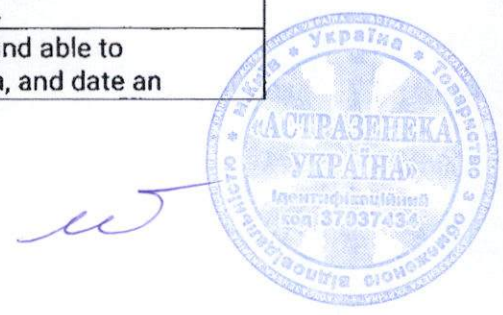
Annex 30
 to the Procedure for Conducting
 Expert Evaluation of Registration
 Materials Pertinent to Medicinal
 Products Submitted for the State
 Registration (Re-Registration) and
 for Expert Evaluation of Materials
 about Introduction of Changes to
 Registration Materials during the
 Validity Period of Registration
 Certificate (item 4 section IV)

Clinical study report No.2

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	Enhertu® (Traztuzumab Deruxtecan)
2. Applicant	AstraZeneca UK Limited 1 Francis Crick Avenue, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge, CB2 0AA, United Kingdom
3. Manufacturer	<i>Batch release</i> Secondary packaging, labeling, and batch release (certification) of finished product Daiichi Sankyo Europe GmbH Luitpoldstrasse 1, 85276 Pfaffenhofen, Germany
4. Studies conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier). Other medicinal product. New active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active-controlled Study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), an Anti-HER2-antibody Drug Conjugate, versus Trastuzumab Emtansine (T-DM1) for HER2-positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated with Trastuzumab and Taxane (DESTINY-Breast03)
6. Phase of clinical trial	Phase 3
7. Period of clinical trial	from 09Aug2018 till ____
8. Countries, where clinical trial has been conducted	Australia, Belgium, Brazil, Canada, China, France, Hong Kong, Italy, Japan, Republic of Korea, Spain, Taiwan, United Kingdom, United States



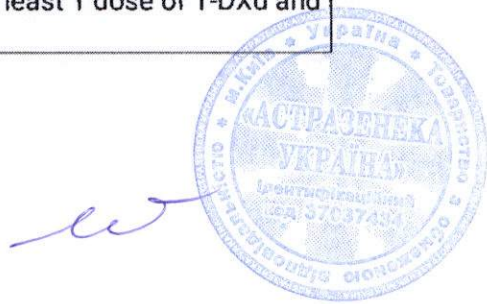
9. Number of trial subjects	planned: approximately 500 subjects (250 in each treatment arm) actual: 524 subjects (261 T-DXd, 263 T-DM1)
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	Primary objective To compare the progression-free survival (PFS) benefit of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) to T-DM1 in subjects with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer (BC) previously treated with trastuzumab and taxane. Key secondary objective <ul style="list-style-type: none">● To compare the overall survival (OS) benefit of T-DXd to T-DM1. Other secondary objectives <ul style="list-style-type: none">● To evaluate efficacy of T-DXd compared to T-DM1 using the following endpoints:<ul style="list-style-type: none">- Confirmed objective response rate (ORR)- Duration of response (DoR)- PFS based on investigator assessment● To further determine the pharmacokinetics (PK) of T-DXd● To further evaluate the safety of T-DXd compared with T-DM1● To evaluate the Health Economic and Outcomes Research (HEOR) endpoints for T-DXd compared with T-DM1.
11. Clinical trial design	This was a randomized, 2-arm, Phase 3, open-label, multicenter study designed to compare the safety and efficacy of T-DXd vs. T-DM1 in subjects with HER2-positive unresectable and/or metastatic BC previously treated with trastuzumab and taxane. T-DXd for injection, 100 mg, was administered as a sterile intravenous (IV) solution at a starting dose of 5.4 mg/kg every 3 weeks (Q3W).
12. Main inclusion criteria	1. Was competent and able to comprehend, sign, and date an



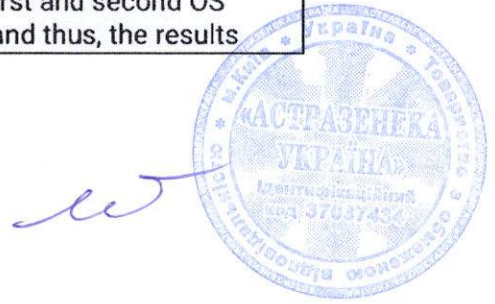
	<p>Institutional Review Board (IRB)- or Ethics Committee (EC)-approved informed consent form before performance of any study-specific procedures or tests.</p> <ol style="list-style-type: none">2. Was an adult ≥ 18 years old (followed local regulatory requirements if the legal age of consent for study participation was >18 years old)3. Had pathologically documented BC that:<ol style="list-style-type: none">a. was unresectable or metastatic.b. had confirmed HER2-positive expression as determined according to American Society of Clinical Oncology – College of American Pathologists ASCO-CAP) guidelines evaluated at a central laboratoryc. was previously treated with trastuzumab and taxane in the advanced/ metastatic setting or progressed within 6 months after neoadjuvant or adjuvant treatment involving a regimen including trastuzumab and taxane4. Had documented radiologic progression (during or after most recent treatment or within 6 months after completing adjuvant therapy).5. Tumor was HER2-positive, as confirmed by central laboratory assessment of most recent tumor tissue sample available. If archived tissue was not available, a fresh biopsy was required.6. Presence of at least 1 measurable lesion per modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (modified RECIST version 1.1 [mRECIST v1.1]) Brain lesions were considered as non-target lesions only
<p>13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength</p>	<p>T-DXd for injection, was administered IV at a starting dose of 5.4 mg/kg supplied as a lyophilized powder.. Each single-use amber glass vial contained 100 mg of lyophilized powder drug product reconstituted to a concentration of 20 mg/mL.</p>



14. Reference product, dose, mode of administration and strength	T-DM1 for injection was a lyophilized powder in single-use vials. The starting dose of T-DM1 was 3.6 mg/kg.
15. Concomitant therapy	NA
16. Criteria for evaluation efficacy	The primary efficacy endpoint was PFS as determined by blinded independent central review (BICR).
17. Criteria for evaluation safety	The safety endpoints included: serious adverse events (SAEs), treatment-emergent adverse events (TEAEs) graded according to the National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0; adverse events of special interest (AESIs: adjudicated drug-related ILD/pneumonitis and LV dysfunction); TEAEs associated with dose reduction, study drug interruptions, or discontinuation of study treatment; physical examination findings (including ECOG PS); vital sign measurements; standard clinical laboratory parameters; ECG parameters; echocardiogram (ECHO)/multigated acquisition scan (MUGA) findings; and ADA.
18. Statistical methods	Analysis Sets <ul style="list-style-type: none">● Full Analysis Set (FAS) The FAS included all randomized subjects. Following the intent-to-treat principle, subjects were analyzed according to the treatments and strata to which they were assigned at randomization.● Safety Analysis Set The Safety Analysis Set included all randomized subjects who received at least 1 dose of study treatment. Subjects were summarized according to treatment they actually received.● Per-protocol Analysis Set (PPS) The PPS included all subjects from the FAS who complied sufficiently with the protocol with respect to exposure to study treatment, availability of tumor assessments, and absence of major protocol deviations likely to affect the efficacy outcome.● Pharmacokinetic Analysis Set The PK Analysis Set included all subjects who received at least 1 dose of T-DXd and had any



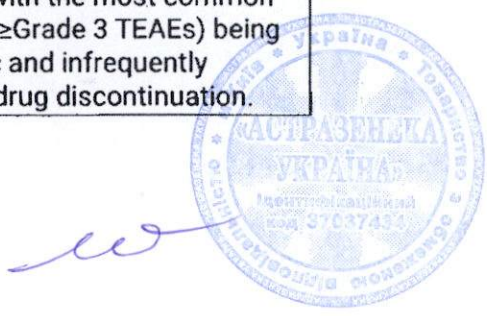
	measurable post-dose serum concentrations of T-DXd, total anti-HER2 antibody, and/or DXd.
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	The baseline demographic characteristics were similar in the 2 treatment arms, with the exception that a higher proportion of subjects in the T-DXd arm were former smokers (50 [19.2%] vs. 20 [7.6%]). Only 2 male subjects were enrolled. The median age of the subjects was 54.3 years in the T-DXd arm and 54.2 in the T-DM1 arm. The majority of subjects were of Asian race (314 subjects, 59.9%) followed by White race (143 subjects, 27.3%).
20. Efficacy results	<p>At DCO (25 Jul 2022), the median overall study duration was 28.0 months (range: 0.0 to 46.9): 28.4 months (range: 0.0 to 46.9) in the trastuzumab deruxtecan (T-DXd) arm and 26.5 months (range: 0.0 to 45.0) in the trastuzumab emtansine (T-DM1) arm.</p> <p>The median PFS based on BICR estimated by the KM method was 28.8 months (95% confidence interval [CI]: 22.4, 37.9) in the T-DXd arm and 6.8 months (95% CI: 5.6, 8.2) in the T-DM1 arm (hazard ratio [HR]: 0.33 [0.26, 0.43]) and stratified log-rank nominal P-value <0.000001. This is consistent with the results from PFS interim analysis, where PFS was shown to be significantly longer in the T-DXd arm than in the T-DM1 arm (HR: 0.28 [0.17, 0.37]) and stratified log-rank test P-value <0.000001 at PFS interim analysis.</p> <p>At the time of the OS second interim analysis, 72 (27.6%) subjects in the T-DXd arm had OS events compared with 97 (36.9%) subjects in the T-DM1 arm; 189 (72.4%) subjects without events in the T-DXd arm and 166 (63.1%) subjects in the T-DM1 arm without events were censored for the OS second interim analysis. The stratified HR was 0.64 (95% CI: 0.47, 0.87), and the P-value of 0.0037 from the stratified log-rank test crossed the efficacy boundary of 0.013, which was calculated based on the actual number of OS events at the first and second OS interim analyses, and thus, the results</p>

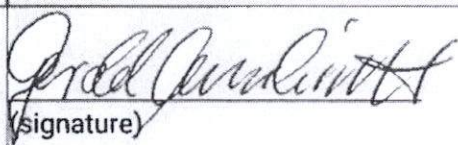


	<p>were statistically significant. The median OS was not estimable in either arm.</p>
<p>21. Safety results</p>	<p>The median treatment duration was 18.23 months (range: 0.7 to 44.0) for T-DXd compared with 6.90 months (range: 0.7 to 39.3) for T-DM1.</p> <p>Overall, TEAEs were mostly Grade 1 or Grade 2, occurred more frequently at Cycle 1 than any other cycle, and were generally manageable through routine clinical practice.</p> <p>TEAEs \geqGrade 3 were reported in 145 (56.4%) subjects in the T-DXd arm and 135 (51.7%) subjects in the T-DM1 arm. A total of 55 (21.4%) subjects in the T-DXd arm and 24 (9.2%) subjects in the T-DM1 arm had TEAEs associated with study drug discontinuation; 15 (5.8%) subjects in the T-DXd arm and 18 (6.9%) subjects in the T-DM1 arm had \geqGrade 3 TEAEs associated with study drug discontinuation. A total of 83 (32.3%) subjects in the T-DXd arm and 41 (15.7%) subjects in the T-DM1 arm had \geqGrade 3 TEAEs associated with study drug interruption.</p> <p>The majority of the most commonly reported drug-related TEAEs in the T-DXd and T-DM1 arms were GI or hematologic AEs.</p> <p>On-study deaths were reported in 72 (28.0%) subjects in the T-DXd arm and 97 (37.2%) subjects in the T-DM1 arm, with disease progression as the most common primary cause of death in each treatment arm. TEAEs associated with an outcome of death were reported in 6 (2.3%) subjects in each treatment arm. None of these events was considered by the investigator to be related to the study drug.</p> <p>A total of 65 (25.3%) subjects in the T-DXd arm and 58 (22.2%) subjects in the T-DM1 arm had serious TEAEs, and 33 (12.8%) subjects in the T-DXd arm and 20 (7.7%) subjects in the T-DM1 arm had drug-related serious TEAEs.</p>



	<p>The rate of adjudicated drug-related ILD events was >10 pp in the T-DXd arm (39 [15.2%] subjects) than in the T-DM1 arm (8 [3.1%] subjects). The rate of adjudicated drug-related ILD events was increased (10.5% to 15.2%) compared with the primary analysis. Despite longer treatment duration, there continued to be no Grade 4 or Grade 5 adjudicated drug-related ILD events observed in the T-DXd arm.</p> <p>The rate of LV dysfunction events was slightly greater in the T-DXd arm (10 [3.9%] subjects) than the T-DM1 arm (3 [1.1%] subjects).</p> <p>The safety profile of T-DXd in the target population was generally manageable and tolerable.</p>
22. Conclusion (summary)	<p>This was a Phase 3, multicenter, randomized, open-label, 2-arm, study designed to compare the safety and efficacy of T-DXd vs T-DM1 in subjects with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive, unresectable and/or metastatic BC that had been previously treated with trastuzumab and taxane in the advanced/metastatic setting or had progressed within 6 months after neoadjuvant or adjuvant treatment involving a regimen including trastuzumab and taxane.</p> <p>T-DXd 5.4 mg/kg continued to demonstrate clinically meaningful improvement in PFS compared with T-DM1. T-DXd demonstrated a statistically significant and clinically meaningful improvement in OS vs T-DM1. Other efficacy assessments also yielded continued evidence for the clinically meaningful and durable antitumor effects of T-DXd as compared with T-DM1.</p> <p>The incidence of drug-related TEAEs was higher in the T-DXd arm. Overall, the safety profile in the T-DXd arm in this study was consistent with the established safety profile of T-DXd, with the most common TEAEs (including ≥Grade 3 TEAEs) being GI or hematologic and infrequently resulted in study drug discontinuation.</p>



	<p>Adverse events remained tolerable and were manageable by dose modification and routine clinical practice in the majority of subjects. No new safety signals were observed.</p> <p>ILD/pneumonitis is an important identified risk of T-DXd. Most events of adjudicated drug-related ILD events reported on T-DXd were Grade 1 or Grade 2 and manageable by dose modification and established ILD guidelines. No Grade 4 or Grade 5 events of adjudicated drug-related ILD occurred in either treatment arm.</p> <p>In conclusion, with longer duration of treatment, the results of this study demonstrated a positive benefit/risk profile for T-DXd for the treatment of subjects with unresectable and/or metastatic HER2-positive BC previously treated with trastuzumab and taxane.</p>
Applicant (registration certificate holder)	<p> (signature)</p> <hr/> <p>(Gerold Meinhardt)</p>

{Procedure amended by new annex 30 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }



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

ЗВІТ про клінічне випробування №2

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Енхерту (трастузумаб дерукстекан)
2. Заявник	АстраЗенека ЮК Лімітед (AstraZeneca UK Limited) 1 Френсіс Крік Авеню, Кембридж Біомедікал Кампус, Кембридж, CB2 0AA, Велика Британія (1 Francis Crick Avenue, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge, CB2 0AA, United Kingdom)
3. Виробник	<i>Випуск серій</i> Вторинне пакування, маркування та випуск серії (сертифікація) готового лікарського засобу Даїчі Санкіо Юроп ГмбХ (Daiichi Sankyo Europe GmbH) Луїтпольдштрассе 1, 85276 Пфаффенхофен, Німеччина (Luitpoldstrasse 1, 85276 Pfaffenhofen, Germany)
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	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє). Інший лікарський засіб. Нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, відкрите, контрольоване за активним препаратом порівняння дослідження фази 3 для оцінки трастузумабу дерукстекану (DS-8201a), кон'югату антитіла до HER2 рецептора з лікарським засобом, і трастузумабу емтанзину в HER2-позитивних пацієнтів з нерезектабельним та/або метастатичним

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



	лікування (HEOR) для трастузумабу дерукстекану в порівнянні з трастузумабу емтанзином.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було рандомізоване, 2-групове, відкрите, багатоцентрове дослідження фази 3, призначене для порівняння безпеки й ефективності трастузумабу дерукстекану і трастузумабу емтанзину в пацієнтів з HER2-позитивним нерезектабельним та/або метастатичним РМЗ, які раніше отримували лікування трастузумабом і таксаном.</p> <p>Трастузумаб дерукстекан для ін'єкцій, по 100 мг, вводили у вигляді стерильного розчину для внутрішньовенного (в/в) введення в початковій дозі 5,4 мг/кг кожні 3 тижні.</p>
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> 1. Дієздатність і спроможність зрозуміти, підписати та датувати форму інформованої згоди, затверджену експертною радою організації (ЕРО) або комісією з питань етики (КЕ), перед виконанням будь-яких процедур або аналізів у межах дослідження. 2. Дорослі віком ≥ 18 років (Якщо встановлений законом вік згоди на участь у дослідженні становив >18 років, потрібно було дотримуватися національних нормативних вимог). 3. Патоморфологічно підтверджений РМЗ, який характеризується таким: <ol style="list-style-type: none"> a. нерезектабельний або метастатичний; b. підтверджена позитивна експресія рецептора HER2, визначена відповідно до настанови Американського товариства з клінічної онкології (ASCO)-Колегії американських патоморфологів (CAP) за оцінкою в центральній лабораторії; c. пацієнти раніше отримували лікування трастузумабом і таксаном для лікування поширеного/метастатичного захворювання або зафіксовано прогресування протягом 6 місяців після неoad'ювантної або ад'ювантної терапії за допомогою схем, що включали трастузумаб і таксан. 4. Документально підтверджене радіологічне прогресування (під час або після останнього курсу лікування або протягом 6 місяців після завершення ад'ювантної терапії).

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



Handwritten signature

	<p>5. HER2-позитивна пухлина, що підтверджено центральним лабораторним дослідженням останнього наявного зразка пухлинної тканини. У разі відсутності архівної пухлинної тканини вимагалася біопсія нової пухлинної тканини.</p> <p>6. Наявність принаймні 1 вимірюваного вогнища ураження згідно з модифікованими Критеріями відповіді солідних пухлин на лікування (модифіковані критерії RECIST версії 1.1 [mRECIST v1.1]).</p> <p>Вогнища в головному мозку розглядалися тільки як нецільові ураження.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Трастузумаб дерукстекан для ін'єкцій вводили в/в в початковій дозі 5,4 мг/кг у вигляді ліофілізованого порошку. Кожен одноразовий флакон зі скла бурштинового кольору містив 100 мг ліофілізованого порошку лікарського засобу, відновленого до концентрації 20 мг/мл.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Трастузумаб емтанзин для ін'єкцій являв собою ліофілізований порошок в одноразових флаконах. Початкова доза трастузумабу емтанзину становила 3,6 мг/кг.
15. Супутня терапія	Н/З
16. Критерії оцінки ефективності	Первинною кінцевою точкою була ВБП на основі незалежної центральної оцінки в сліпому режимі (BICR).
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Кінцеві точки безпеки охоплювали: серйозні побічні явища (СПЯ), побічні явища, що виникли під час лікування (ПЯВЛ), класифіковані відповідно до Загальних критеріїв термінології для позначення побічних явищ (СТСАЕ) Національного інституту раку США (NCI) версії 5.0; побічні явища, що становлять особливий інтерес (ПЯОІ: підтвержене медикаментозне інтерстиціальне захворювання легень (ІЗЛ)/пневмоніт і дисфункція ЛШ); ПЯ, пов'язані зі зниженням дози, перериванням лікування або припиненням лікування; результати фізикального огляду (включно з функціональним статусом за школою Східної об'єднаної онкологічної групи (ФС за ECOG)); показники життєво важливих функцій; стандартні клінічні лабораторні параметри; параметри ЕКГ; результати ехокардіографії</p>

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



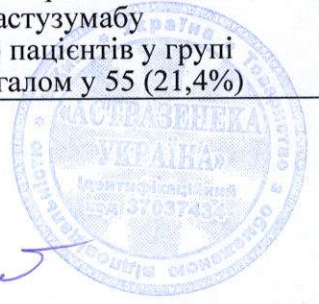
	(ЕхоКГ) / радіонуклідної ангиографії (MUGA) та антитіла до лікарських засобів (АЛЗ).
18. Статистичні методи	<p>Вибірки для аналізу безпеки</p> <ul style="list-style-type: none"> Повна вибірка пацієнтів для аналізу (FAS) <p>FAS включала всіх рандомізованих пацієнтів. Згідно з принципом «призначеного лікування» (Intent-to-Treat), учасники були проаналізовані відповідно до лікування та груп, до яких вони були віднесені в ході рандомізації.</p> <ul style="list-style-type: none"> Вибірка для аналізу безпеки <p>У вибірку для аналізу безпеки були включені всі рандомізовані учасники, які отримали принаймні 1 дозу лікування в межах дослідження. Дані учасників аналізувати згідно з лікуванням, яке вони фактично отримували.</p> <ul style="list-style-type: none"> Вибірка всіх пацієнтів без порушень протоколу (PPS) <p>У PPS були включені всі особи з вибірки FAS, які достатньо дотримувалися протоколу щодо застосування досліджуваного лікарського засобу, проходження оцінки пухлини та відсутності серйозних порушень протоколу, які могли б вплинути на результат ефективності.</p> <ul style="list-style-type: none"> Вибірка для фармакокінетичного аналізу <p>У вибірку для ФК-аналізу були включені всі учасники, які отримали принаймні 1 дозу трастузумабу дерукстекану та мали вимірювані сироваткові концентрації трастузумабу дерукстекану, загальної кількості антитіл до HER2 та дерукстекану.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Вихідні демографічні характеристики були подібними у 2 групах лікування, за винятком того, що більша частка пацієнтів у групі трастузумабу дерукстекану були колишніми курцями (50 [19,2%] проти 20 [7,6%]). У дослідження було зараховано лише 2 чоловіки. Вік пацієнтів становив 54,3 року в групі T-DXd та 54,2 року в групі трастузумабу емтанзину. Більшість учасників були монголоїдної раси (314 осіб, 59,9%); на другому місці були представники європеїдної раси (143 особи, 27,3%).</p>
20. Результати ефективності	<p>На момент дати припинення збору даних (ДПЗД) (25 липня 2022 р.) медіана загальної тривалості</p>

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО



	<p>дослідження становила 28,0 місяця (діапазон 0,0–46,9); 28,4 місяця (діапазон 0,0–46,9) у групі трастузумабу дерукстекану (трастузумабу дерукстекану) та 26,5 місяця (діапазон 0,0–45,0) у групі трастузумабу емтанзину.</p> <p>Медіана ВБП на основі VCR, розрахована за методом Каплана — Меєра, становила 28,8 місяця (95% довірчий інтервал [ДІ]; 22,4, 37,9) в групі трастузумабу дерукстекану та 6,8 місяця (95% ДІ; 5,6, 8,2) в групі трастузумабу емтанзину (відношення ризиків [ВР]: 0,33 [0,26, 0,43]) й Р-значення стратифікованого логрангового критерію <0,000001. Це узгоджується з результатами проміжного аналізу ВБП, де було показано, що ВБП була значно довшою в групі трастузумабу дерукстекану, ніж у групі трастузумабу емтанзину (ВР; 0,28 [0,17, 0,37]), а Р-значення стратифікованого логрангового критерію становило <0,000001 при проміжному аналізі ВБП.</p> <p>На момент проведення другого проміжного аналізу ЗВ 72 (27,6%) пацієнти в групі трастузумабу дерукстекану досягли ЗВ в порівнянні з 97 (36,9%) пацієнтами в групі трастузумабу емтанзину; 189 (72,4%) пацієнтів без ЗВ в групі трастузумабу дерукстекану й 166 (63,1%) пацієнтів без ЗВ в групі трастузумабу дерукстекану були цензуровані для другого проміжного аналізу ЗВ. Стратифіковане відношення ризиків (ВР) становило 0,64 (95% ДІ: 0,47, 0,87), а Р-значення 0,0037 стратифікованого логрангового критерію перетнуло межу ефективності 0,013, розраховану на основі фактичної кількості випадків ЗВ під час першого та другого проміжних аналізів ЗВ, й, таким чином, результати були статистично значущими. Медіана ЗВ не піддавалася оцінці в жодній з груп.</p>
21. Результати безпеки	<p>Медіана тривалості лікування становила 18,23 місяця (діапазон: 0,7–44,0) в групі трастузумабу дерукстекану в порівнянні з 6,90 місяця (діапазон: 0,7–39,3) в групі трастузумабу дерукстекану.</p> <p>Загалом, ПЯВЛ здебільшого були 1 або 2 ступеня, виникали частіше під час 1 циклу, ніж під час будь-якого іншого, та загалом можна було керувати за допомогою клінічної практики.</p> <p>ПЯВЛ \geq 3 ступеня було зареєстровано в 145 (56,4%) пацієнтів у групі трастузумабу дерукстекану та 135 (51,7%) пацієнтів у групі трастузумабу емтанзину. Загалом у 55 (21,4%)</p>

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



[Handwritten signature]

	<p>пацієнтів у групі трастузумабу дерукстекану та 24 (9,2%) пацієнтів у групі трастузумабу емтанзину виникли ПЯВЛ, пов'язані з припиненням лікування; у 15 (5,8%) пацієнтів у групі трастузумабу дерукстекану та 18 (6,9%) пацієнтів у групі трастузумабу емтанзину виникли ПЯВЛ ≥ 3 ступеня, пов'язані з припиненням лікування. Загалом у 83 (32,3%) пацієнтів у групі трастузумабу дерукстекану та в 41 (15,7%) пацієнтів у групі трастузумабу емтанзину виникли ПЯВЛ ≥ 3 ступеня, пов'язані з перериванням лікування.</p> <p>Більшість найпоширеніших медикаментозних ПЯВЛ в групах трастузумабу дерукстекану та трастузумабу емтанзину були шлунково-кишковими або гематологічними.</p> <p>Випадки смерті під час дослідження були зафіксовані в 72 (28,0%) пацієнтів у групі трастузумабу дерукстекану та в 97 (37,2%) пацієнтів у групі трастузумабу емтанзину, причому прогресування захворювання було найпоширенішою первинною причиною смерті в кожній групі лікування. ПЯВЛ, пов'язані з випадками смерті, було зареєстровано в 6 (2,3%) пацієнтів у кожній групі лікування. Жодне з цих явищ не розглядалося дослідником як пов'язане з досліджуваним лікарським засобом.</p> <p>Загалом у 65 (25,3%) пацієнтів у групі трастузумабу дерукстекану та 58 (22,2%) пацієнтів у групі трастузумабу емтанзину виникли серйозні ПЯВЛ, а в 33 (12,8%) пацієнтів у групі трастузумабу дерукстекану та 20 (7,7%) пацієнтів у групі трастузумабу емтанзину виникли серйозні медикаментозні ПЯВЛ.</p> <p>Частота підтверджених випадків медикаментозного ІЗЛ була на >10 в.п. вищою у групі трастузумабу дерукстекану (39 [15,2%] пацієнтів), ніж у групі трастузумабу емтанзину (8 [3,1%] пацієнтів). Частота підтверджених випадків медикаментозного ІЗЛ збільшилася (з 10,5% до 15,2%) в порівнянні з первинним аналізом. Попри більшу тривалість лікування, не було зафіксовано жодного випадку ПЯ 4 ступеня або 5 ступеня, можливих подій ІЗЛ, пов'язаних із застосуванням лікарських засобів, які спостерігалися у групі трастузумабу дерукстекану.</p> <p>Частота розвитку порушень функції ЛШ була дещо вищою в групі трастузумабу дерукстекану (10 [3,9%] пацієнтів), ніж у групі трастузумабу емтанзину (3 [1,1%] пацієнтів).</p>
--	---

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



[Handwritten signature]

	<p>Профіль безпеки трастузумабу дерукстекану в цільовій популяції загалом був керованим і переносним.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Це було багатоцентрове, рандомізоване, відкрите, 2-групове дослідження фази 3, призначене для порівняння безпеки й ефективності трастузумабу дерукстекану та трастузумабу емтанзину в пацієнтів з позитивним за рецептором епідермального фактора росту людини 2 (HER2), нерезектабельним та/або метастатичним РМЗ, які раніше отримували лікування трастузумабом і таксаном для лікування поширеного/метастатичного РМЗ або прогресуючого РМЗ впродовж 6 місяців після неоад'ювантної або ад'ювантної терапії за допомогою схем, що включали трастузумаб і таксан.</p> <p>Трастузумаб дерукстекан у дозі 5,4 мг/кг продовжував демонструвати клінічно значуще покращення ВВП в порівнянні з трастузумабу емтанзином. Трастузумаб дерукстекан продемонстрував статистично й клінічно значуще покращення ЗВ в порівнянні з трастузумабу емтанзином. Інші показники ефективності також надали постійні докази клінічно значущого та стійкого протипухлинного ефекту трастузумабу дерукстекану в порівнянні з трастузумабу емтанзином.</p> <p>Частота медикаментозних ПЯВЛ була вищою в групі трастузумабу дерукстекану. Загалом, профіль безпеки трастузумабу дерукстекану в цьому дослідженні відповідав встановленому профілю безпеки, причому найпоширенішими ПЯВЛ (включно з ПЯВЛ ≥ 3 ступеня) були шлунково-кишкові або гематологічні й вони нечасто призводили до припинення лікування. У більшості учасників дослідження побічні явища були переносними та піддавалися лікуванню за допомогою зміни дози й стандартної клінічної практики. Жодних нових сигналів безпеки виявлено не було.</p> <p>ІЗЛ/пневмоніт є важливим ідентифікованим ризиком трастузумабу дерукстекану. Більшість підтверджених випадків медикаментозного ІЗЛ, зафіксованих при застосуванні трастузумабу дерукстекану, були 1 або 2 ступеня та піддавалися лікуванню за допомогою зміни дози та встановлених рекомендацій щодо лікування ІЗЛ. У</p>

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



Annex 30
 to the Procedure for Conducting
 Expert Evaluation of Registration
 Materials Pertinent to Medicinal
 Products Submitted for the State
 Registration (Re-Registration) and
 for Expert Evaluation of Materials
 about Introduction of Changes to
 Registration Materials during the
 Validity Period of Registration
 Certificate (item 4 section IV)

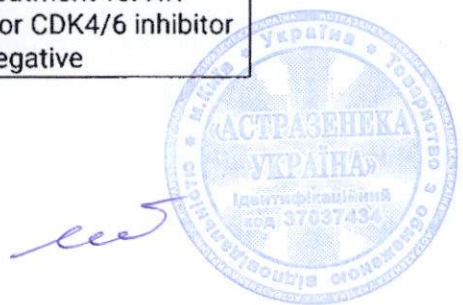
Clinical study report No. 3

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	Enhertu® (Traztuzumab Deruxtecan)
2. Applicant	AstraZeneca UK Limited 1 Francis Crick Avenue, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge, CB2 0AA, United Kingdom
3. Manufacturer	Batch release Secondary packaging, labeling, and batch release (certification) of finished product Daiichi Sankyo Europe GmbH Luitpoldstrasse 1, 85276 Pfaffenhofen, Germany
4. Studies conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier). Other medicinal product. New active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open label, Active-Controlled Trial Of Trastuzumab Deruxtecan (T-Dxd), An Antiher2-Antibody Drug Conjugate (Adc), Versus Treatment Of Physician's Choice For Her2-Low, Unresectable And/Or Metastatic Breast Cancer Subjects
6. Phase of clinical trial	Phase 3
7. Period of clinical trial	from 21Dec2018 till 11Jan2022
8. Countries, where clinical trial has been conducted	North America (US, Canada), Europe (Austria, Belgium, France, Greece, Hungary, Italy, Portugal, Russia, Spain, Sweden, Switzerland, and the United Kingdom), Israel, and Asia (China, Japan, Republic of Korea, and Taiwan).

SW



9. Number of trial subjects	planned: 540 actual:557
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	<p>Primary Objective:</p> <ul style="list-style-type: none"> To compare the progression-free survival (PFS) benefit of T-DXd to physician's choice in HER2-low, hormone receptor (HR)-positive breast cancer, based on blinded independent central review (BICR) <p>Key Secondary Objectives:</p> <ul style="list-style-type: none"> To compare the PFS benefit of T-DXd to physician's choice in all randomized subjects (HER2-low, HR-positive, and HR-negative breast cancer), based on BICR To compare the overall survival (OS) benefit of T-DXd to physician's choice in HER2-low, HR-positive breast cancer To compare the OS benefit of T-DXd to physician's choice in all randomized subjects
11. Clinical trial design	<p>This is a randomized, 2-arm, Phase 3, open-label, multicenter study to compare the safety and efficacy of T-DXd versus the physician's choice in HER2-low, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects.</p> <p>T-DXd for injection, 100 mg, will be administered IV at a dose of 5.4 mg/kg every 3 weeks.</p> <p>The comparator for this study is called physician's choice. Approximately 540 subjects will be randomized in a 2:1 ratio to T-DXd or 1 of the following physician's choice treatments:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Capecitabine • Eribulin • Gemcitabine • Paclitaxel • Nab-paclitaxel <p>Randomization will be stratified by:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HER2 IHC status of tissue samples assessed by a central laboratory: HER2 IHC 1+ vs. HER2 IHC 2+/ISH- • Number of prior lines of chemotherapy: 1 vs. 2 • HR/CDK status: HR-positive with prior CDK4/6 inhibitor treatment vs. HR-positive without prior CDK4/6 inhibitor treatment vs. HR-negative



	<p>The study treatment will be continued according to the dosing criteria in the absence of withdrawal of subject consent, progressive disease (PD), or unacceptable toxicity.</p> <p>If the study treatment is delayed more than 28 days from the planned date of administration, the subject will be withdrawn from the study treatment.</p>
12. Main inclusion criteria	<ol style="list-style-type: none">1. Must be competent and able to comprehend, sign, and date an Institutional Review Board (IRB) or Institutional Ethics Committee (IEC) approved ICF before performance of any study-specific procedures or tests.2. Men or women ≥ 18 years old.3. Pathologically documented breast cancer that:<ol style="list-style-type: none">a. Is unresectable or metastatic.b. Has a history of low HER2 expression, defined as IHC 2+/ISH- or IHC 1+ (ISH- or untested)c. Assessed as low HER2 expression, defined as IHC 2+/ISH- or IHC 1+ according to ASCO-CAP 2018 HER2 testing guidelines (adapted by Daiichi Sankyo Inc. and Ventana) evaluated at a central laboratory.d. Is HR-positive or HR-negative. Approximately 60 HR-negative subjects are to be enrolled, the remaining subjects will be HR-positive (positive for estrogen receptor or progesterone receptor if finding of $\geq 1\%$ of tumor cell nuclei are immunoreactive).e. If HR-positive, is documented refractory to endocrine therapy, defined as having progressed on at least 1 endocrine therapy and determined by the Investigator that subject would no longer benefit from further treatment with endocrine therapy.f. If HR-positive, has or has not been treated with a CDK4/6 inhibitor. Not more than 240 HR-positive subjects who have not had prior therapy with a CDK4/6 inhibitor and at least 240 HR-positive subjects who have had prior therapy with a CDK4/6 inhibitor will be enrolled.g. Has been treated with at least 1 and at most 2 prior lines of chemotherapy in the

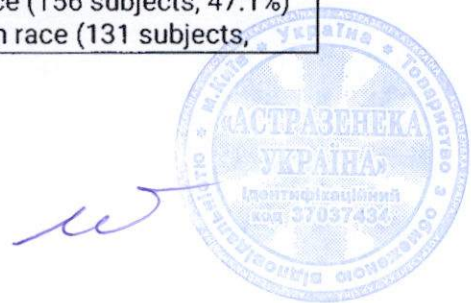
Handwritten signature



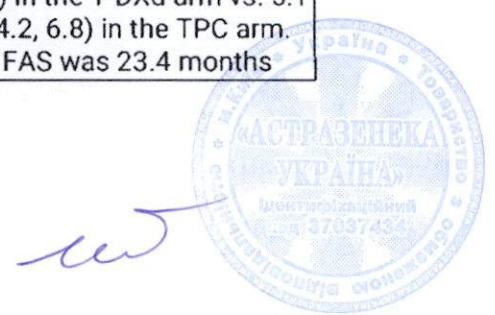
	<p>recurrent or metastatic setting. If recurrence occurred within 6 months of (neo)adjuvant chemotherapy, (neo)adjuvant therapy would count as 1 line of chemotherapy. Targeted agents (such as mTOR inhibitors, PARP inhibitors, PD-L inhibitors, PD-L1 inhibitors, histone deacetylase inhibitors, or CDK4/6 inhibitors) and endocrine therapies on their own do not contribute to the count of prior lines of chemotherapy, although regimens with such agents in combination with chemotherapy would still count as 1 line of chemotherapy.</p> <p>h. Was never previously HER2-positive (IHC 3+ or IHC2+/ISH+) on prior pathology testing (per ASCO-CAP guidelines) or was historically HER2 IHC 0 only.</p> <p>i. Was never previously treated with anti-HER2 therapy.</p> <p>4. Documented radiologic progression (during or after most recent treatment).</p> <p>5. Must have an adequate archival tumor tissue sample available for assessment of HER2 status by central laboratory (based on most recent available tumor tissue sample). If archival tumor tissue is not available, a fresh tumor tissue biopsy is required.</p> <p>6. All subjects must have a recent tumor tissue sample after the most recent treatment regimen or agree to undergo a tissue biopsy prior to randomization.</p>
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	Lyophilized powder (Lyo-DP)T-DXd for injection 100 mg Lyo-DP will be provided as a lyophilized powder containing 100 mg of T-DXd in a glass vial. Each glass vial should be reconstituted to a concentration of 20 mg/mL.
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	Lyophilized powder (Lyo-DP)T-DXd for injection 100 mg Lyo-DP will be provided as a lyophilized powder containing 100 mg of T-DXd in a glass vial. Each glass vial should be reconstituted to a concentration of 20 mg/mL.
15. Concomitant therapy	NA
16. Criteria for evaluation efficacy	The primary endpoint of this study is PFS based on mRECIST version 1.1, which will be determined by independent review of baseline and follow-up assessments



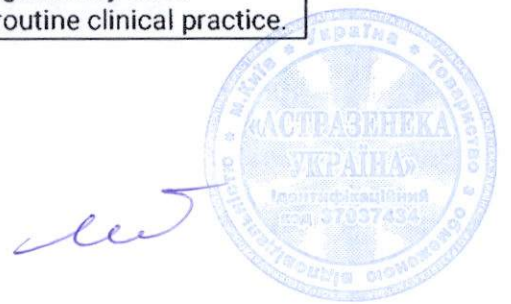
	obtained every 6 weeks from randomization date.
17. Criteria for evaluation safety	<ul style="list-style-type: none">• Adverse events (AEs)/Serious AEs (SAEs)• Adverse events of special interest (AESI): ILD/Pneumonitis, LVEF decrease.• Laboratory evaluations• Electrocardiograms• Vital signs• Cardiac assessments• Pulmonary assessments
18. Statistical methods	<p>Analysis Sets</p> <ul style="list-style-type: none">• Full Analysis Set The FAS will include all subjects randomized into the study, including those who did not receive a dose of study treatment. Subjects will be analyzed according to the treatments assigned at randomization.• Safety Analysis Set The Safety Analysis Set will include all randomized subjects who received at least 1 dose of study treatment. Subjects will be summarized according to treatment actually received.• Per-protocol Analysis Set The PPS will include all subjects in the FAS who complied with the protocol sufficiently with respect to exposure to study treatment, availability of tumor assessment, and absence of major protocol violations likely to impact efficacy outcome.• Pharmacokinetic Analysis Set The PK Analysis Set will include all subjects who received at least 1 dose of T-DXd and had measurable serum concentrations of T-DXd, total anti-HER2 antibody, and MAAA-1181a.
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	Overall, the median age of the subjects treated with Enhertu in the HR+ cohort was 56.8 years (range: 31.5 to 80.2 years). Of the 331 randomized subjects on Enhertu, 329 (99.4%) were females and 2 (0.6%) were male. The majority of subjects were of White race (156 subjects, 47.1%) followed by Asian race (131 subjects,



	<p>39.6%) and of 'Non Hispanic or Latino' ethnicity (267 subjects, 80.7%).</p> <p>Overall, the median age of the subjects treated with Enhertu in the FAS was 57.5 years (range: 31.5 to 80.2 years). Of the 373 randomized subjects on Enhertu, 371 (99.5%) were females and 2 (0.5%) were male. The majority of subjects were of White race (176 subjects, 47.2%) followed by Asian race (151 subjects, 40.5%) and of 'Non Hispanic or Latino' ethnicity (308 subjects, 82.6%).</p>
20. Efficacy results	<p>In the hormone receptor-positive cohort, treatment with T-DXd resulted in a statistically significant and clinically meaningful improvement in BICR-assessed PFS compared with TPC.</p> <p>The stratified HR was 0.51 (95% CI: 0.40, 0.64) in favor of the T-DXd arm, with a P-value of <0.0001. The median PFS based on BICR, was 10.1 months (95% CI: 9.5, 11.5) in the T-DXd arm vs. 5.4 months (95% CI: 4.4, 7.1) in the TPC arm.</p> <p>There was a statistically significant and clinically meaningful improvement in OS in the T-DXd arm compared with the TPC arm: the HR was 0.64 (95% CI: 0.48, 0.86) with a P-value of 0.0028, that crossed the prespecified IA efficacy stopping boundary of 0.00748. Median OS was 23.9 months (95% CI: 20.8, 24.8) in the T-DXd arm vs. 17.5 months (95% CI: 15.2, 22.4) in the TPC arm.</p> <p>Results in the FAS were consistent with those in the hormone receptor-positive cohort, with a statistically significant and clinically meaningful improvement in BICR-assessed PFS compared with TPC. The stratified HR for the T-DXd arm vs. the TPC arm was 0.50 (95% CI: 0.40, 0.63) with a 2-sided log-rank P-value <0.0001. The median PFS by BICR in the FAS was 9.9 months (95% CI: 9.0, 11.3) in the T-DXd arm vs. 5.1 months (95% CI: 4.2, 6.8) in the TPC arm. Median OS in the FAS was 23.4 months</p>



	<p>(95% CI: 20.0, 24.8) in the T-DXd arm vs. 16.8 months (95% CI: 14.5, 20.0) in the TPC arm. (HR: 0.64 [95% CI: 0.49, 0.84]; stratified log-rank P-value = 0.0010 that crossed the pre-specified IA efficacy stopping boundary of 0.00748).</p>
21. Safety results	<p>The observed safety profile of T-DXd in the target population was generally manageable and tolerable. The median treatment duration was longer in the T-DXd arm than in the TPC arm: 8.2 months (range: 0.2 to 33.3) and 3.5 months (range: 0.3 to 17.6), respectively. A total of 42.0% of subjects in the T-DXd arm and 9.3% of subjects in the TPC arm received >9 months of treatment.</p> <p>The most commonly reported ($\geq 20\%$ of subjects) GI and hematologic TEAEs in the T-DXd arm were nausea, vomiting, constipation, diarrhoea, anemia, neutropenia, thrombocytopenia, and leukopenia. These TEAEs were mostly Grade 1 or Grade 2, occurred more frequently at Cycle 1 than any other cycle, and were manageable under routine clinical practice, with the majority of events not associated with study drug discontinuation.</p> <p>Adjudicated drug-related ILD was reported in a higher proportion of subjects in the T-DXd arm than in the TPC arm: 45 (12.1%) subjects and 1 (0.6%) subject, respectively. The majority of cases in the T-DXd arm were Grade 1 (13 [3.5%]) or Grade 2 (24 [6.5%]), with Grade 3 events in 5 (1.3%) subjects and Grade 5 events in 3 (0.8%) subjects. Most events were manageable by following dose modification and established treatment guidelines, which included monitoring signs and symptoms of ILD and proactively managing events with early intervention.</p> <p>Overall, T-DXd 5.4 mg/kg Q3W was tolerable in subjects in the target population. In the majority of subjects, TEAEs were manageable by dose modification and routine clinical practice.</p>



22. Conclusion (summary)	<p>Treatment with T-DXd 5.4 mg/kg demonstrated a statistically significant and clinically meaningful improvement in the primary endpoint of BICR-assessed PFS compared to TPC in subjects with unresectable or metastatic HER2-low BC previously treated with chemotherapy in the hormone receptor-positive cohort and FAS.</p> <p>Overall, the safety profile in the T-DXd arm in this study was consistent with the established safety profile of T-DXd, with the most common TEAEs (including \geqGrade 3 TEAEs) being GI or hematologic.</p>
Applicant (registration certificate holder)	<p><i>Dhivraj</i> 13-Aug-2024 (signature) <u>Dhivraj Gambhire</u> (full name)</p>

[Procedure amended by new annex 30 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019]



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

ЗВІТ про клінічне випробування №3

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Енхерту (трастузумаб дерукстекан)
2. Заявник	АстраЗенека ЮК Лімітед (AstraZeneca UK Limited) 1 Френсіс Крік Авеню, Кембридж Біомедікал Кампус, Кембридж, CB2 0AA, Велика Британія (1 Francis Crick Avenue, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge, CB2 0AA, United Kingdom)
3. Виробник	<i>Випуск серій</i> Вторинне пакування, маркування та випуск серії (сертифікація) готового лікарського засобу Даїчі Санкіо Юроп ГмбХ (Daiichi Sankyo Europe GmbH) Луїтпольдштрассе 1, 85276 Пфаффенхофен, Німеччина (Luitpoldstrasse 1, 85276 Pfaffenhofen, Germany)
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	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє). Інший лікарський засіб. Нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, відкрите, контрольоване за активним препаратом дослідження фази 3 трастузумабу дерукстекану, кон'югату антитіло до HER2-лікарський засіб (ADC), у порівнянні з терапією на вибір лікаря (ТВЛ) в пацієток з нерезектабельним та/або

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



	метастатичним раком молочної залози з низьким рівнем експресії рецептора епідермального фактора росту людини 2 (HER2)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	з 27 грудня 2018 р. до 31 грудня 2021 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Північна Америка (США, Канада), ЄС (Австрія, Бельгія, Франція, Греція, Угорщина, Італія, Португалія, Росія, Іспанія, Швеція та Велика Британія Швейцарія), Ізраїль, та Азія (Китай, Японія, Республіка Корея, Тайвань).
9. Кількість досліджуваних	запланована: 540 фактична: 557
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Мета:</p> <ul style="list-style-type: none"> Порівняти перевагу у виживаності без прогресування (ВБП) при застосуванні трастузумабу дерукстекану з терапією на вибір лікаря при гормон-рецептор (HR)-позитивному раку молочної залози з низьким рівнем експресії HER2 на основі даних незалежної контрольованої оцінки в сліпому режимі (НЦОСР). <p>Вторинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> Порівняти користь трастузумабу дерукстекану для ВБП з терапією на вибір лікаря (ТВЛ) у всіх рандомізованих учасників (РМЗ із низьким рівнем експресії HER2, HR-позитивний та HR-негативний РМЗ), на основі НЦОСР Порівняти загальну виживаність (ЗВ) при застосуванні трастузумабу дерукстекану з ТВЛ при HR-позитивному раку молочної залози із низьким рівнем експресії HER2. Порівняти користь трастузумабу дерукстекану для загальної виживаності (ЗВ) з ТВЛ у всіх рандомізованих учасників.
11. Дизайн клінічного випробування	Це було рандомізоване, 2-групове, відкрите багатоцентрове дослідження фази 3 для порівняння безпеки й ефективності трастузумабу дерукстекану з ТВЛ у пацієнтів з нерезектабельним та/або

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО

Handwritten signature



	<p>метастатичним раком молочної залози з низьким рівнем експресії HER2.</p> <p>Трастузумаб дерукстекану для ін'єкцій, по 100 мг, вводили внутрішньовенно (в/в) в дозі 5,4 мг/кг кожні 3 тижні.</p> <p>Препаратом порівняння в цьому дослідженні була ТВЛ. Приблизно 540 учасників будуть рандомізовані в співвідношенні 2:1 в групу трастузумабу дерукстекану або одного із наведених нижче методів лікування на вибір лікаря:</p> <ul style="list-style-type: none">• Капецитабін• Ерібулін• Гемцитабін• Паклітаксел• Наб-паклітаксел <p>Рандомізація буде стратифікована за:</p> <ul style="list-style-type: none">• Імуногістохімічним (ІНС) статусом HER2 зразків тканин за оцінкою в центральній лабораторії: HER2 ІНС 1+ проти HER2 ІНС 2+/ISH-• Кількістю попередніх ліній терапії: 1 у порівнянні із 2.• HR-статусом/анамнезом застосування CDK: HR-позитивний РМЗ з попереднім застосуванням інгібітора CDK4/6, HR-позитивний РМЗ без попереднього застосування інгібітора CDK4/6 або HR-негативний РМЗ <p>Досліджуване лікування тривало відповідно до завершення дослідження або до відкликання згоди учасником, прогресування захворювання (ПЗ) чи настання неприйнятних токсичних ефектів.</p> <p>Якщо введення досліджуваного лікування затримувалося більш ніж на 28 днів із запланованої дати введення, лікування припиняли.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<ol style="list-style-type: none">1. Дієздатність і спроможність зрозуміти, підписати та датувати форму інформованої згоди, затверджену експертною радою організації (ЕРО) або комісією з питань етики (КЕ), перед виконанням будь-яких процедур або аналізів у межах дослідження.2. Чоловіки або жінки віком ≥ 18 років.

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



3. Патоморфологічно підтверджений рак молочної залози, який характеризується таким:

- a. Нерезектабельний чи метастатичний рак.
- b. Наявність в анамнезі низького рівня експресії HER2, що визначається як ІНС 2+/ISH- або ІНС 1+ (за результатами гібридизації in situ (ISH) або не проведення такого діагностичного дослідження)
- c. Низький рівень експресія HER2, що визначається як ІНС 2+/ISH- або ІНС 1+ відповідно до оновленої настанови Американського товариства з клінічної онкології (ASCO)-Колегії американських патоморфологів (CAP) 2018 року щодо інтерпретації дослідження HER2 при раку молочної залози (адаптованих компаніями Даїчі Санкіо Інк. (Daiichi Sankyo Inc.) та Вентана (Ventana)) за оцінкою в центральній лабораторії.
- d. HR-позитивний чи HR-негативний рак. Планувалося зарахувати приблизно 60 HR-негативних учасників; інші учасники мали бути HR-позитивними (позитивність за рецептором естрогену або рецептором прогестерону було підтверджено, якщо $\geq 1\%$ ядер пухлинних клітин були імунореактивним).
- e. При HR-позитивному результаті вимагалася документально підтверджена рефрактерність до ендокринної терапії, що визначається як прогресування при принаймні 1 лінії ендокринної терапії, та висновок дослідника, що подальше лікування ендокринною терапією більше не принесе користі пацієнтові.
- f. При HR-позитивному результаті вимагалася попереднє лікування інгібітором CDK4/6 чи його відсутність. У дослідження планувалося зарахувати не більше ніж 240 HR-позитивних учасників, які раніше не проходили терапію інгібітором CDK4/6, і щонайменше 240 HR-позитивних учасників, які раніше проходили терапію інгібітором CDK4/6.
- g. Попереднє лікування щонайменше 1 та щонайбільше 2 лініями хіміотерапії в разі рецидиву або метастатичного ураження. Якщо рецидив відбувся протягом 6 місяців після (нео)ад'ювантної хіміотерапії, (нео)ад'ювантна
- h. терапія вважалася однією лінією хіміотерапії. Таргетні препарати (такі як інгібітори mTOR, інгібітори PARP, інгібітори PD-L, інгібітори PD-L1, інгібітори гістондеацетилази або інгібітори

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



Handwritten signature

	<p>CDK4/6) та ендокринна терапія самі по собі не включалися до кількості попередніх ліній хіміотерапії, хоча схеми з такими препаратами в поєднанні з хіміотерапією вважалися однією лінією хіміотерапії.</p> <p>i. Відсутність HER2-позитивного результату (IHC 3+ або IHC2+/ISH+) при попередньому патоморфологічному дослідженні (відповідно до настанови ASCO-CAP) або лише HER2 IHC 0 в минулому.</p> <p>j. Відсутність попереднього лікування анти-HER2-терапією.</p> <p>4. Задokumentоване рентгенологічне прогресування (під час або після останнього лікування).</p> <p>5. Наявність архівного зразка пухлинної тканини в кількості, достатній для оцінки статусу HER2 в центральній лабораторії (на основі найостаннішого взятого зразка пухлинної тканини). У разі відсутності архівної пухлинної тканини вимагалася біопсія нової пухлинної тканини.</p> <p>6. Усі пацієнти повинні були недавно здати зразок пухлинної тканини після останньої схеми лікування або погодитись пройти біопсію тканини до рандомізації.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Ліофілізований порошок (Lyo-DP) трастузумабу дерукстекану для ін'єкцій по 100 мг. Препарат постачався у вигляді ліофілізованого порошку, що містить 100 мг трастузумабу дерукстекану у скляному флаконі. Кожен скляний флакон слід було відновити до концентрації 20 мг/мл.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Капецитабін, ерібулін, гемцитабін, паклітаксел, наб-паклітаксел у відповідній упаковці. Кожен скляний флакон слід було відновити до концентрації 20 мг/мл.</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Н/З</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Первинною кінцевою точкою цього дослідження була виживаність без прогресування (ВБП) на основі модифікованих Критеріїв відповіді солідних пухлин на лікування (mRECIST) версії 1.1, яку визначали шляхом незалежного аналізу вихідних показників і показників у ході подальшого</p>

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**

Handwritten signature



	спостереження, виміряних кожні 6 тижнів з дати рандомізації.
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none">• Побічні явища (ПЯ)/серйозні ПЯ (СПЯ)• Побічні явища, що становлять особливий інтерес (ПЯОІ): Інтерстиціальне захворювання легень (ІЗЛ)/Пневмоніт, зниження ФВЛШ.• Лабораторні показники• Електрокардіограми• Показники життєво важливих функцій• Оцінка функції серця• Оцінка функції легень
18. Статистичні методи	<p>Вибірки для аналізу безпеки</p> <ul style="list-style-type: none">• Повна вибірка пацієнтів для аналізу (FAS) У FAS були включені всі учасники, рандомізовані в дослідження, зокрема ті, хто не отримав жодної дози досліджуваного лікування. Дані учасників аналізували згідно з лікуванням, призначеним при рандомізації.• Вибірка для аналізу безпеки У вибірку для аналізу безпеки були включені всі рандомізовані учасники, які отримали принаймні 1 дозу досліджуваного лікарського засобу. Дані учасників аналізувати згідно з лікуванням, яке вони фактично отримували.• Вибірка всіх пацієнтів без порушень протоколу (PPS) У PPS були включені всі особи з вибірки FAS, які достатньо дотримувалися протоколу щодо застосування досліджуваного лікарського засобу, проходження оцінки пухлини та відсутності серйозних порушень протоколу, які могли б вплинути на результат ефективності.• Вибірка для фармакокінетичного аналізу У вибірку для ФК-аналізу були включені всі учасники, які отримали принаймні 1 дозу трастузумабу дерукстекану та мали вимірювані сироваткові концентрації трастузумабу дерукстекану, загальної кількості антитіл до HER2 та MAAA-1181a.

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Загалом, медіанний вік пацієнтів, які отримували Енхерту в HR-позитивній когорті, становив 56,8 року (діапазон: 31,5–80,2 року).</p> <p>З 331 учасника, рандомізованого в групу Енхерту 329 (99,4%) були жінками та 2 (0,6%) чоловіками. Більшість учасників належали до європеоїдної раси (156 учасників, 47,1%), за ними йшли представники монголоїдної раси (131 учасник, 39,6%) та особи, що не були іспаномовними чи латиноамериканцями (267 учасників, 80,7%).</p> <p>Загалом, медіанний вік пацієнтів, які отримували Енхерту у FAS становив 57,5 року (діапазон: 31,5–80,2 року). З 373 учасники, рандомізованого в групу Енхерту 371 (99,5%) були жінками та 2 (0,5%) чоловіками. Більшість учасників належали до європеоїдної раси (176 учасників, 47,2%), за ними йшли представники монголоїдної раси (151 учасник, 40,5%) та особи, що не були іспаномовними чи латиноамериканцями (308 учасників, 82,6%).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>У гормон-рецептор-позитивній когорті лікування трастузумабом дерукстеканом призвело до статистично та клінічно значущого покращення ВБП на основі НЦОСР в порівнянні з ТВЛ.</p> <p>Стратифіковане відношення ризиків (ВР) становило 0,51 (95% ДІ: 0,40, 0,64) на користь групи трастузумабу дерукстекану з Р-значенням <0,0001. Медіана ВБП на основі НЦОСР становила 10,1 місяця (95% ДІ: 9,5, 11,5) в групі трастузумабу дерукстекану в порівнянні з 5,4 місяцями (95% ДІ: 4,4, 7,1) у групі ТВЛ.</p> <p>Спостерігалось статистично й клінічно значуще поліпшення ЗВ в групі трастузумабу дерукстекану в порівнянні з групою ТВЛ: ВР становило 0,64 (95% ДІ: 0,48, 0,86) з Р-значенням 0,0028, яке перетинало заздалегідь встановлений критерій передчасного завершення дослідження з приводу ефективності в межах проміжного аналізу (ПА) 0,00748. Медіана ЗВ становила 23,9 місяця (95% ДІ: 20,8, 24,8) в групі трастузумабу дерукстекану в порівнянні з 17,5 місяцями (95% ДІ: 15,2, 22,4) в групі ТВЛ.</p> <p>Результати FAS відповідали результатам у гормон-рецептор-позитивній когорті, зі статистично й клінічно значущим покращенням ВБП на основі НЦОСР в порівнянні з ТВЛ. Стратифіковане ВР для</p>

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**

ee



	<p>групи трастузумабу дерукстекану в порівнянні з групою ТВЛ становило 0,50 (95% ДІ: 0,40, 0,63) з двостороннім логранговим Р-значенням <0,0001. Медіана ВВП на основі НЦОСР у FAS становила 9,9 місяця (95% ДІ: 9,0, 11,3) в групі трастузумабу дерукстекану в порівнянні з 5,1 місяцями (95% ДІ: 4,2, 6,8) в групі ТВЛ. Медіана ЗВ у FAS становила 23,4 місяця (95% ДІ: 20,0, 24,8) в групі трастузумабу дерукстекану в порівнянні з 16,8 місяцями (95% ДІ: 14,5, 20,0) в групі ТВЛ. (ВР: 0,64 [95% ДІ: 0,49, 0,84]; стратифіковане логрангове Р-значення = 0,0010, яке перетинало заздалегідь встановлений критерій передчасного завершення дослідження з приводу ефективності в межах ПА 0,00748).</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Зафіксований профіль безпеки трастузумабу дерукстекану в цільовій популяції загалом був керованим і переносним. Медіанна тривалість лікування була більшою в групі трастузумабу дерукстекану, ніж у групі ТВЛ: 8,2 місяця (діапазон: 0,2–33,3) та 3,5 місяця (діапазон: 0,3–17,6) відповідно. Загалом 42,0% учасників групи трастузумабу дерукстекану й 9,3% учасників групи ТВЛ отримали >9 місяців лікування.</p> <p>Найпоширенішими (≥20% учасників) шлунково-кишковими та гематологічними ПЯ, що виникли під час лікування (ПЯВЛ), у групі трастузумабу дерукстекану були нудота, блювання, закреп, діарея, анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія та лейкопенія. Ці ПЯВЛ переважно були 1 або 2 ступеня тяжкості, виникали частіше в 1-му циклі, ніж у будь-якому іншому, і їх можна було контролювати за допомогою стандартних медичних заходів; при цьому більшість явищ не була пов'язана зі скасуванням досліджуваного препарату.</p> <p>Підтверджене ІЗЛ, пов'язане із застосування препарату, було зареєстровано в більшій частці учасників у групі трастузумабу дерукстекану, ніж у групі ТВЛ: 45 (12,1%) та 1 (0,6%) відповідно. Більшість випадків у групі трастузумабу дерукстекану були 1 (13 [3,5%]) або 2 ступеня тяжкості (24 [6,5%]); випадки 3 ступеня було зареєстровано в 5 (1,3%) учасників та 5 ступеня — в 3 (0,8%) учасників. Більшість випадків можна було контролювати шляхом корекції дози, встановлених рекомендацій щодо лікування, які включали контроль ознак і симптомів ІЗЛ, й</p>

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



Handwritten signature

	<p>запобіжних заходів, що передбачали ранне втручання.</p> <p>Загалом, трастузумабу дерукстекан у дозі 5,4 мг/кг кожні 3 тижні був переносним для учасників цільової популяції. У більшості учасників ПЯВЛ можна було контролювати шляхом корекції дози та стандартної клінічної практики.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Лікування трастузумабом дерукстеканом у дозі 5,4 мг/кг продемонструвало статистично й клінічно значуще покращення первинної кінцевої точки ВВП на основі НЦОСР у порівнянні з ТВЛ у пацієнтів з нерезектабельним або метастатичним РМЗ з низьким рівнем експресії HER2, які раніше отримували хіміотерапію, в гормон-рецептор-позитивний когорті та FAS.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

/підпис 13.08.2024/
(підпис)
Дхірадж Гамбхір (Dhiraj Gambhire)

(П. І. Б.)



Annex 30
 to the Procedure for Conducting
 Expert Evaluation of Registration
 Materials Pertinent to Medicinal
 Products Submitted for the State
 Registration (Re-Registration) and
 for Expert Evaluation of Materials
 about Introduction of Changes to
 Registration Materials during the
 Validity Period of Registration
 Certificate (item 4 section IV)

Clinical study report No. 4

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	Enhertu® (Traztuzumab Deruxtecan)
2. Applicant	AstraZeneca UK Limited 1 Francis Crick Avenue, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge, CB2 0AA, United Kingdom
3. Manufacturer	Batch release Secondary packaging, labeling, and batch release (certification) of finished product Daiichi Sankyo Europe GmbH Luitpoldstrasse 1, 85276 Pfaffenhofen, Germany
4. Studies conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier). Other medicinal product. New active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	A Phase 2, open-label, single-arm trial of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in HER2positive, unresectable or metastatic gastric or gastro-esophageal junction (GEJ) adenocarcinoma subjects who have progressed on or after a trastuzumab-containing regimen.
6. Phase of clinical trial	Phase 2
7. Period of clinical trial	From 26 Nov 2019 (first participant enrolled). Study is estimated to be completed in Feb 2024.
8. Countries, where clinical trial has been conducted	United States, Belgium, Italy, Spain, United Kingdom,
9. Number of trial subjects	Planned: ~80 Actual: 79

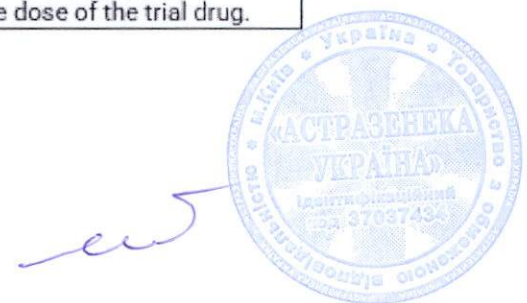
[Handwritten signature]



<p>10. Objective and secondary endpoints of clinical trial</p>	<p>Primary objective: The primary objective of this study was to investigate the efficacy of T-DXd based on confirmed ORR, as assessed by an independent central imaging facility review using Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1, in subjects with HER2-positive unresectable or metastatic gastric or GEJ adenocarcinoma that had progressed on or after trastuzumab containing regimen.</p> <p>Secondary endpoints: Overall survival, PFS by investigator (RECIST 1.1), ORR by investigator (RECIST 1.1), duration of response (DoR) based on central reviewer and investigator, safety, pK, anti-drug antibodies (ADA), HEOR outcomes.</p>
<p>11. Clinical trial design</p>	<p>This was an open-label, multicenter Phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of T-DXd in subjects with unresectable or metastatic GC or GEJ adenocarcinoma previously treated with a trastuzumab-containing regimen. T-DXd was administered as a sterile intravenous (IV) solution at a dose of 6.4 mg/kg every 3 weeks (Q3W). Study drug continued according to the dosing criteria until the occurrence of progressive disease, clinical progression, adverse event, withdrawal by subject, among other reasons for discontinuation of study drug.</p>
<p>12. Main inclusion criteria</p>	<p>Main Inclusion Criteria</p> <ol style="list-style-type: none">1. Men or women ≥ 18 years of age.2. Had pathologically documented gastric or GEJ cancer that was: Unresectable or metastatic, and centrally confirmed HER2-positive disease (IHC 3+ or IHC 2+ and evidence of HER2 amplification by ISH) based on a new tumor biopsy obtained after progression on or after a first-line trastuzumab-containing regimen.3. Experienced disease progression (based on RECIST v1.1 criteria) during or after first-line therapy with a trastuzumab-containing regimen.4. Had at least 1 measurable lesion per RECIST v1.1 as confirmed by the investigator review.




	<p>5. Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) of 0 or 1.</p> <p>6. Left ventricular ejection fraction (LVEF) $\geq 50\%$ within 28 days before first dose per echocardiogram (ECHO)/multigated acquisition (MUGA) scan.</p> <p>7. Had adequate organ function within 14 days before first dose</p>
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	Trastuzumab deruxtecan IV Injection 100 mg, provided as lyophilized powder.
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	NA
15. Concomitant therapy	For all subjects the following medications and products were prohibited: Other anticancer therapy, including cytotoxics, targeted agents, immunotherapy, antibodies, retinoid, or cancer hormonal treatment; Other investigational therapeutic agents; Radiotherapy (except for palliative radiation); chronic systemic corticosteroids or other immunosuppressive; chloroquine or hydroxychloroquine
16. Criteria for evaluation efficacy	Primary Endpoint: The primary efficacy endpoint was confirmed ORR, defined as the proportion of subjects who achieved a best overall response (BOR) of confirmed complete response (CR) or confirmed partial response (PR), as determined by ICR using RECIST v1.1. The primary efficacy analysis was performed on the Full Analysis Set (FAS) defined as all subjects who received at least 1 dose of the study drug.
17. Criteria for evaluation safety	Safety endpoints included SAEs, TEAEs, AESI, discontinuation due to AE, discontinuation due to AESI, physical examination findings (including ECOG PS), vital sign measurements, standard clinical laboratory parameters, ECG parameters, ECHO/MUGA findings. TEAEs were graded according to NCI-CTCAE version 5.0
18. Statistical methods	Primary efficacy analysis was performed for all randomized subjects who received at least one dose of the study treatment. The safety analysis set included all the patients who received at least one dose of the trial drug.



	<p>Pharmacokinetic analyses: included all subjects who received at least 1 dose of T-DXd and had measurable serum concentrations of T-DXd, total anti-HER2 antibody, and/or DXd.</p> <p>HEOR analyses: HEOR endpoints (eg, EQ-5D-5L, FACT-Ga, health care resource utilization) were summarized based on the FAS.</p>
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	The median age was 60.7 years (range: 20.3 to 77.8). The majority of subjects were male (72.2%) and a majority were White (87.3%). A total of 4/79 (5.1%) subjects were Asian.
20. Efficacy results	<p>Primary efficacy endpoint: The confirmed ORR based on ICR was 38.0% (95% CI: 27.3, 49.6); 30/79 subjects had confirmed BORs of CR (3/79 [3.8%] subject) or PR (27/79 [34.2%] subjects). The unconfirmed ORR based on ICR was 53.2% (95% CI: 41.6, 64.5)</p> <p>Secondary endpoints: PFS: 44/79 (55.7%) subjects had PFS events by ICR: 37/79 (46.8%) subjects had progressed and 7/79 (8.9%) subjects had died without disease progression. The median PFS based on ICR was 5.5 months (95% CI: 4.2, 7.2).</p> <p>OS: 26/79 (32.9%) subjects had died. The median OS was 12.1 months (95% CI: 8.6, not evaluable [NE]). The estimated 6- and 12-month survival rates were 75.9% and 52.3%, respectively.</p> <p>DoR: The median DoR for confirmed responses was 8.1 months (95% CI: 4.1, NE)</p>
21. Safety results	<ul style="list-style-type: none"> · 100.0% subjects experienced at least 1 TEAE. · 94.9% subjects had at least 1 study drug-related TEAE · 53.2% subjects experienced ≥Grade 3 TEAEs and 27.8% subjects had at least 1 study drug-related ≥Grade 3 TEAE · 36.7% subjects experienced treatment-emergent SAEs and 10.1% subjects had at least 1 study drug-related treatment-emergent SAE · 15.2% subjects experienced TEAEs associated with study drug discontinuation

Handwritten signature



	<p>and 8.9% subjects had at least 1 study drug-related TEAE associated with treatment</p> <p>· 21.5% subjects experienced TEAEs associated with dose reduction and 17.7% subjects had at least 1 study drug-related TEAE associated with dose reduction</p> <p>· 21.5% subjects experienced TEAEs associated with study drug interruption (or dose delays) and 8.9% subjects had at least 1 study drug-related TEAE associated with study drug interruption (or delays)</p> <p>· 12.7% subjects had TEAEs associated with an outcome of death on treatment (defined as occurring between the start of treatment and 47 days after the last dose) 1.3% subject had at least 1 study drug-related TEAE associated with an outcome of death on treatment</p>
22. Conclusion (summary)	<p>T-DXd 6.4 mg/kg Q3W demonstrated a clinically meaningful ORR, the responses were durable, and PFS demonstrated a favorable outcome compared to the current best SoC. The observed safety profile in this study is consistent with the established safety profile of T-DXd and the events were manageable by dose modification and routine clinical practice. The efficacy and safety findings of this study support the positive benefit/risk profile of T-DXd in subjects with unresectable or metastatic HER2-positive gastric or GEJ adenocarcinoma that had progressed on or after a trastuzumab-containing regimen.</p>
Applicant (registration certificate holder)	<p> _____ (signature)</p> <p><u>Indu Lal 30 JUL 2024</u> (Indu Lal)</p>

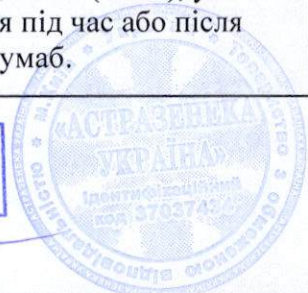


	<p>Додаток 30 до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення (пункт 4 розділу IV)</p>
--	---

ЗВІТ про клінічне випробування №4

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Енхерту (трастузумаб дерукстекан)
2. Заявник	АстраЗенека ЮК Лімітед (AstraZeneca UK Limited) 1 Френсіс Крік Авеню, Кембридж Біомедікал Кампус, Кембридж, CB2 0AA, Велика Британія (1 Francis Crick Avenue, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge, CB2 0AA, United Kingdom)
3. Виробник	<i>Випуск серій</i> Вторинне пакування, маркування та випуск серії (сертифікація) готового лікарського засобу Даїчі Санкіо Юроп ГмбХ (Daiichi Sankyo Europe GmbH) Луїтпольдштрассе 1, 85276 Пфаффенхофен, Німеччина (Luitpoldstrasse 1, 85276 Pfaffenhofen, Germany)
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	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє). Інший лікарський засіб. Нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Відкрите, одноступене дослідження фази 2 для оцінки трастузумабу дерукстекану (DS-8201a) в пацієнтів з HER2-позитивною, нерезектабельною або метастатичною аденокарциномою шлунка або шлунково-стравохідного з'єднання (ШСЗ), у яких спостерігалось прогресування під час або після терапії, що включала трастузумаб.

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



	причин припинення лікування досліджуваним лікарським засобом.
12. Основні критерії включення	<p>Основні критерії включення</p> <ol style="list-style-type: none">1. Чоловіки або жінки віком ≥ 18 років.2. Патоморфологічно підтверджений рак шлунка або ШСЗ, що характеризується таким: Нерезектабельний або метастатичний, підтверджений у центральній лабораторії HER2-позитивний (IHC 3+ або IHC 2+ та докази ампліфікації HER2 за результатами гібридизації in situ (ISH)) на підставі нової біопсії пухлини, виконаної після прогресування захворювання під час або після терапії першої лінії за допомогою схеми, що включає трастузумаб.3. Прогресування захворювання (за критеріями RECIST v1.1) під час або після терапії першої лінії за допомогою схеми, що включає трастузумаб.4. Наявність щонайменше 1 вимірюваного вогнища ураження за критеріями RECIST v1.1, що підтверджено обстеженням дослідника.5. Функціональний статус за школою Східної об'єднаної онкологічної групи (ФС за ECOG) 0 або 1.6. Фракція викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) $\geq 50\%$ протягом 28 днів до застосування першої дози за даними ехокардіографії (ЕхоКГ)/радіоізотопної вентрикулографії (MUGA).7. Належна функція органів протягом 14 днів перед введенням першої дози
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Трастузумаб дерукстекан для в/в ін'єкцій по 100 мг, що постачається у вигляді ліофілізованого порошку.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Н/З
15. Супутня терапія	Усім учасникам дослідження було заборонено застосовувати такі лікарські засоби та продукти: Інша протиракова терапія, зокрема цитотоксичні препарати, таргетні препарати, імунотерапія, антитіла, ретиноїди або гормональні протиракові препарати; інші досліджувані лікарські засоби, променева терапія (за винятком паліативного опромінення); тривала терапія системними

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



	кортикостероїдами або іншими імуносупресивними засобами; хлорохін або гідроксихлорохін.
16. Критерії оцінки ефективності	Первинна кінцева точка: Первинною кінцевою точкою ефективності була підтверджена ЧОВ, яка визначалася як частка пацієнтів, які досягли найкращої загальної відповіді (НЗВ) у вигляді підтвердженої повної відповіді (ПВ) або підтвердженої часткової відповіді (ЧВ), на основі незалежної центральної оцінки (НЦО) з використанням Критеріїв відповіді солідних пухлин на лікування (RECIST) версії 1.1. Первинний аналіз ефективності проводили на повній вибірці пацієнтів для аналізу (FAS), що включала всіх пацієнтів, які отримали принаймні 1 дозу досліджуваного лікарського засобу.
17. Критерії оцінки безпеки	Кінцеві точки безпеки охоплювали серйозні побічні явища (СПЯ), ПЯ, що виникли під час лікування (ПЯВЛ), ПЯ, що становлять особливий інтерес (ПЯОІ), припинення лікування через ПЯ, припинення лікування через ПЯОІ, результати фізикального огляду (зокрема, ФС за ECOG), показники життєво важливих функцій, стандартні клінічні лабораторні показники, показники ЕКГ, результати ЕхоКГ/MUGA. ПЯВЛ оцінювали відповідно до критеріїв Загальних критеріїв термінології для позначення побічних явищ (СТСАЕ) версії 5.0 Національного інституту охорони здоров'я США (NCI).
18. Статистичні методи	Первинний аналіз ефективності проводили для всіх рандомізованих учасників, які отримали принаймні 1 дозу досліджуваного лікарського засобу. В аналізі безпеки були включені всі пацієнти, які отримали принаймні 1 дозу досліджуваного лікарського засобу. У фармакокінетичні аналізи були включені всі учасники, які отримали щонайменше 1 дозу трастузумабу дерукстекану та мали вимірювані сироваткові концентрації трастузумабу дерукстекану, загальних антитіл до HER2 та/або дерукстекану. Аналіз НЕОР: Кінцеві точки НЕОР (наприклад, за результатами оцінки за допомогою Європейського опитувальника для оцінки якості життя у 5 категоріях за 5 рівнями (EQ-5D-5L), Опитувальника для функціональної оцінки терапії раку для хворих на рак шлунка (FACT-Ga), використання ресурсів

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



	системи охорони здоров'я) були узагальнені на основі FAS.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Медіанний вік учасників становив 60,7 року (діапазон: 20,3–77,8). Більшість учасників дослідження були чоловіками (72,2%) та представниками європеїдної раси (87,3%). Загалом 4/79 (5,1%) учасників були представниками монголоїдної раси.
20. Результати ефективності	<p>Первинна кінцева точка ефективності:</p> <p>Підтверджена ЧОВ на основі НЦО становила 38,0% (95% ДІ: 27,3, 49,6); 30/79 пацієнтів мали підтверджену НЗВ у вигляді ПВ (3/79 [3,8%] пацієнтів) або ЧВ (27/79 [34,2%] пацієнтів). Непідтверджена ЧОВ на основі НЦО становила 53,2% (95% ДІ: 41,6, 64,5)</p> <p>Вторинні цілі:</p> <p>ВБП: 44/79 (55,7%) пацієнтів досягли ВБП на основі НЦО: У 37/79 (46,8%) пацієнтів захворювання прогресувало, а 7/79 (8,9%) пацієнтів померли без прогресування захворювання. Медіана ВБП на основі НЦО становила 5,5 місяця (95% ДІ: 4,2; 7,2).</p> <p>ЗВ: 26/79 (32,9%) пацієнтів померли. Медіана ЗВ становила 12,1 місяця (95% ДІ: 8,6, не піддається оцінюванню[НПО]). Розрахункова 6- та 12-місячна виживаність становила 75,9% та 52,3% відповідно.</p> <p>ТВ: Медіанна ТВ для підтверджених відповідей становила 8,1 місяця (95% ДІ: 4,1, ДІ)</p>
21. Результати безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • У 100,0% пацієнтів було зареєстровано щонайменше 1 ПЯВЛ. • У 94,9% пацієнтів було зареєстровано щонайменше 1 ПЯВЛ, пов'язане з досліджуваним лікарським засобом • У 53,2% учасників було зареєстровано ПЯВЛ \geq 3 ступеня та у 27,8% учасників було зареєстровано щонайменше 1 ПЯВЛ \geq 3 ступеня, пов'язане з досліджуваним лікарським засобом • У 36,7% учасників було зареєстровано СПЯ, що виникло в ході лікування, й у 10,1% учасників — щонайменше 1 СПЯ, що виникло в ході лікування, пов'язане з досліджуваним лікарським засобом

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО

ew



	<ul style="list-style-type: none">• У 15,2% учасників було зареєстровано ПЯВЛ, пов'язане з припиненням лікування, а у 8,9% — щонайменше 1 ПЯВЛ, пов'язане з лікуванням досліджуваним лікарським засобом.• У 21,5% учасників було зареєстровано ПЯВЛ, пов'язане зі зменшенням дози, а в 17,7% учасників — щонайменше 1 ПЯВЛ, пов'язане зі зменшенням дози досліджуваного лікарського засобу.• У 21,5% учасників було зареєстровано ПЯВЛ, пов'язане з перериванням лікування (або затримкою в застосуванні дози), а у 8,9% учасників було зареєстровано щонайменше 1 ПЯВЛ, пов'язане з перериванням застосування досліджуваного лікарського засобу (або затримкою в застосуванні дози). <p>У 12,7% учасників було зареєстровано ПЯВЛ у вигляді смерті під час лікування (визначалися як випадки, що відбулися між початком лікування та 47-м днем після застосування останньої дози). У 1,3% учасників було зареєстровано щонайменше 1 ПЯВЛ, пов'язане з досліджуваним лікарським засобом, що призвело до смерті під час лікування.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Трастузумабу дерукстекан у дозі 6,4 мг/кг кожні 3 тижні продемонстрував клінічно значущу ЧОВ, а відповідь на лікування була стійкою. Результати ВБП були сприятливими в порівнянні з найкращими нині наявними стандартними методами лікування. Зафіксований у цьому дослідженні профіль безпеки відповідає встановленому профілю безпеки трастузумабу дерукстекану, а побічні явища були керованими за допомогою корекції дози та стандартних медичних заходів. Результати дослідження ефективності та безпеки підтверджують позитивний профіль співвідношення користь/ризик трастузумабу дерукстекану в пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною HER2-позитивною аденокарциномою шлунка або ШСЗ, у яких спостерігалось прогресування під час або після терапії, що включала трастузумаб.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

/підпис 30.07.2024/

(підпис)

Інду Лал (Indu Lal)

(П. І. Б.)

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



Annex 30
 to the Procedure for Conducting
 Expert Evaluation of Registration
 Materials Pertinent to Medicinal
 Products Submitted for the State
 Registration (Re-Registration) and
 for Expert Evaluation of Materials
 about Introduction of Changes to
 Registration Materials during the
 Validity Period of Registration
 Certificate (item 4 section IV)

Clinical study report No. 5

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	Enhertu® (Traztuzumab Deruxtecan)
2. Applicant	AstraZeneca UK Limited 1 Francis Crick Avenue, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge, CB2 0AA, United Kingdom
3. Manufacturer	Batch release Secondary packaging, labeling, and batch release (certification) of finished product Daiichi Sankyo Europe GmbH Luitpoldstrasse 1, 85276 Pfaffenhofen, Germany
4. Studies conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier). Other medicinal product. New active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	A Phase 2, Multicenter, Randomized Study of Trastuzumab Deruxtecan in Subjects with HER2-mutated Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [DESTINY-Lung02]
6. Phase of clinical trial	Phase 2
7. Period of clinical trial	From 19 Mar 2021 (first subject enrolled) till 23 Dec 2022 (Data Cut-Off for the Primary Analysis)
8. Countries, where clinical trial has been conducted	<ul style="list-style-type: none"> • Japan • USA • Canada • The Netherlands • France • Spain • Italy

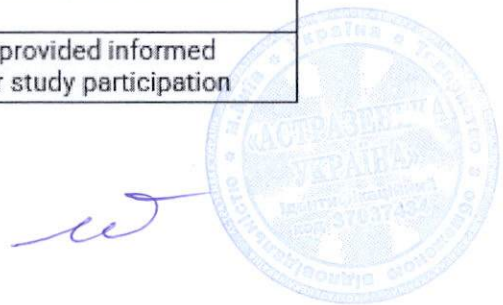
Handwritten signature



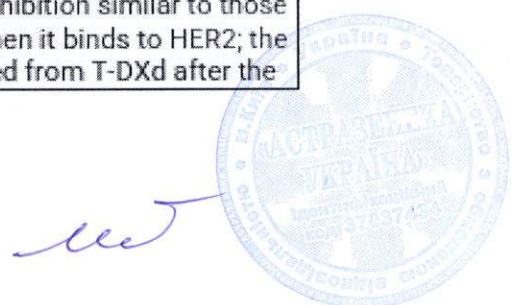
	<ul style="list-style-type: none">• Taiwan• Australia• South Korea
9. Number of trial subjects	planned: 150 actual: 152
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	<p>Primary objective(s):</p> <p>The primary objective of this study was to evaluate confirmed ORR based on BICR of T-DXd in HER2-mutant NSCLC subjects treated at 5.4 and 6.4 mg/kg doses.</p> <p>Secondary objective(s):</p> <ul style="list-style-type: none">• Evaluate the clinical efficacy of T-DXd at 5.4 and 6.4 mg/kg doses by<ul style="list-style-type: none">- Confirmed ORR by investigator assessment- Duration of response (DoR)- Disease control rate (DCR)- Progression-free survival (PFS)- Overall survival (OS)• Evaluate the safety of T-DXd at 5.4 and 6.4 mg/kg doses• Evaluate the pharmacokinetics (PK) and immunogenicity of T-DXd at 5.4 and 6.4 mg/kg doses• Assess symptoms, functioning, and health-related quality of life (HRQoL) in subjects treated with T-DXd at 5.4 and 6.4 mg/kg doses
11. Clinical trial design	<p>This was a randomized, 2-arm, Phase 2, multicenter global study to evaluate the safety and efficacy of T-DXd at 5.4 or 6.4 mg/kg in HER2-mutant NSCLC subjects who had disease recurrence or progression during/after at least one regimen of prior anticancer therapy (second line or later) that must have contained a platinum-based chemotherapy drug in the metastatic/locally advanced setting.</p> <p>The study was designed to randomize approximately 150 NSCLC subjects to one of the following two arms in a 2:1 ratio to receive T-DXd at a dose of 5.4 mg/kg every 3 weeks (Q3W) or 6.4 mg/kg Q3W, respectively. Randomization was stratified</p>



	<p>by (i) subjects who received prior anti-programmed cell death protein 1 (PD-1) and/or anti-programmed cell death ligand 1 (PD-L1) treatment and (ii) those who received neither.</p> <p>The treatment assignment remained blinded to study subjects, investigators, study site personnel (except the unblinded pharmacist and other unblinded staff members as deemed necessary for site operations to maintain the blind), central imaging readers, and the ILD AC. The Sponsor and the CRO were not blinded to the treatment assignment of subjects.</p> <p>A total of 152 subjects were enrolled: 102 were randomized to receive the dose of 5.4 mg/kg and 50 to receive the dose of 6.4 mg/kg. T-DXd was administered as a sterile intravenous (IV) solution.</p> <p>Participation of a subject in the study was divided into 3 periods: Screening, Treatment, and Follow-up (which included the 40-day Follow-up [40-D FUP] and the long-term survival follow-up [LTSFU]). The Screening Period was a maximum of 28 days after the ICF was signed. Subjects were randomized once considered eligible and entered the Treatment Period. A maximum of 7 days was allowed between randomization and the first dose of the treatment in the study. Subjects were to undergo radiographic assessment of the disease status every 6 weeks \pm 7 days from the first dose of study drug until disease progression, start of new therapy, death, loss to follow-up, or withdrawal of consent. The subjects remained on treatment unless they met the criteria for treatment discontinuation. The Follow-up Period was to begin upon discontinuation from study drug, regardless of reason. After completion of the 40-D FUP Visit, subsequent LTSFU visits occurred every 3 months to assess survival and collect information on anticancer treatments.</p>
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none">• Must have provided informed consent for study participation



	<p>before performance of any study-specific procedure or test.</p> <ul style="list-style-type: none">• Men or women ≥ 18 years old. (Please follow local regulatory requirements if the legal age of consent for study participation is >18 years old).• Pathologically documented metastatic NSCLC with a known activating HER2 mutation.• Subjects who had previous treatment including platinum therapy in the metastatic/locally advanced setting and not amenable to curative surgery or radiation. The subject must have progressed during or after the last treatment regimen or discontinued because of unacceptable toxicity.• Presence of at least 1 measurable lesion confirmed by BICR based on RECIST version 1.1.• Is willing and able to provide an adequate archival tumor tissue sample. A fresh biopsy is required if an archival tumor tissue sample cannot be supplied.• Has ECOG PS of 0 to 1.• Has left ventricular ejection fraction (LVEF) $\geq 50\%$ within 28 days before randomization.• Has adequate organ function within 14 days before randomization.
<p>13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength</p>	<p>T-DXd is an ADC of an anti-HER2 monoclonal antibody conjugated to a drug-linker, deruxtecan. The drug-linker is composed of a cleavable maleimide tetrapeptide and the released drug, DXd. DXd is a potent topoisomerase I inhibitor. On average, the drug-to-antibody ratio of T-DXd is approximately 8. T-DXd is expected to inhibit tumor growth on the basis of the following reasons: it exhibits antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity activities and Akt phosphorylation inhibition similar to those of trastuzumab when it binds to HER2; the DXd that is released from T-DXd after the</p>



	<p>internalization induces apoptosis by inhibiting topoisomerase I.</p> <p>T-DXd was administered at 5.4 mg/kg Q3W or 6.4 mg/kg Q3W.</p> <p>T-DXd (100 mg lyophilized drug product) for injection was provided as a lyophilized powder containing 100 mg of T-DXd in a glass vial. Each single-use glass vial was to be reconstituted with 5 mL water for injection to a concentration of 20 mg/mL and was not to be used to treat >1 subject. T-DXd was administered with 5% dextrose as an IV infusion.</p>
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	Not applicable
15. Concomitant therapy	<p>The following concomitant therapies were allowed: hematopoietic growth factor for prophylaxis or treatment of AEs, dietary supplements, prophylactic or supportive treatment of T-DXd-induced AE. Based on the currently available clinical safety data, it was recommended that subjects receive prophylactic antiemetic agents prior to infusion of T-DXd and on subsequent days.</p> <p>The following medications and products were prohibited during the treatment period: other anticancer therapy, other investigational therapeutic agents, radiotherapy (except for palliative), chronic systemic corticosteroids or other immunosuppressive medications except for managing AEs, chloroquine or hydroxychloroquine.</p>
16. Criteria for evaluation efficacy	<p>Primary efficacy endpoint:</p> <p>The primary efficacy endpoint was confirmed ORR, defined as the proportion of subjects with CR or PR, assessed by BICR based on RECIST version 1.1.</p> <p>Secondary efficacy endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none">• Confirmed ORR as indicated above assessed by investigator assessment based on RECIST v.1.1.• DoR, defined as the time from initial response (CR or PR) that was subsequently confirmed, until

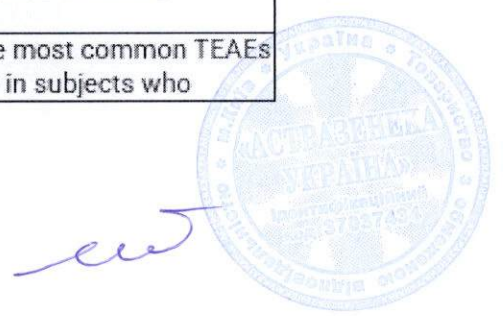
Handwritten signature



	<p>documented tumor progression or death from any cause.</p> <ul style="list-style-type: none">• DCR, defined as the proportion of subjects who achieved CR, PR, or SD during study treatment. DCR based on BICR and DCR based on investigator assessments will both be determined.• PFS, defined as the time from date of randomization until first objective radiographic tumor progression or death from any cause, based on BICR and investigator assessment.• OS, defined as the time from date of randomization until death from any cause.
17. Criteria for evaluation safety	<p>Safety endpoints included the following:</p> <ul style="list-style-type: none">• AEs including TEAEs, SAEs, and AESIs that were graded according to the CTCAE Version 5.0• Physical examination findings that included ECOG PS, vital sign measurements, ophthalmologic findings, standard clinical laboratory parameters, ECG parameters, echocardiogram (ECHO)/MUGA findings.
18. Statistical methods	<p>Analysis Sets</p> <p>Full Analysis Set</p> <p>The Full Analysis Set (FAS) included all subjects for whom study treatment has been assigned by randomization. Following the Intent-to-Treat principle, subjects were analyzed according to the treatment and strata they have been assigned to during the randomization process.</p> <p>Response-evaluable Set</p> <p>The RES included all subjects in FAS who received at least one dose of study treatment and had measurable target lesions as assessed by BICR at baseline.</p> <p>Safety Analysis Set</p>



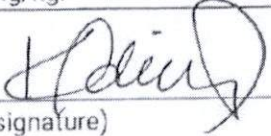
	<p>The Safety Analysis Set (SAS) included all subjects who received at least one dose of study treatment. Subjects were analyzed according to the study treatment received, where treatment received is the randomized study drug if the subject took at least one dose of the randomized study drug; otherwise the first treatment received was used.</p> <p>Pharmacokinetic Analysis Set</p> <p>The PK Analysis Set included all randomized subjects who received at least one dose of study drug and had measurable serum concentrations of trastuzumab deruxtecan.</p>
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	<p>The median age of the subjects was 59.4 years (31, 84) in the 5.4 mg/kg arm and 61.3 years (28, 86) in the 6.4 mg/kg arm.</p> <p>The majority of subjects were female in both arms (63.7% and 68.0%, in 5.4 mg/kg and 6.4 mg/kg arms, respectively).</p> <p>The majority of subjects were of Asian race in both arms (63.7% and 62.0%, in 5.4 mg/kg and 6.4 mg/kg arms, respectively). White subjects corresponded to 22.5% and 10.0% in 5.4 mg/kg and 6.4 mg/kg arms, while 13.7% and 24.0% of the subjects in 5.4 mg/kg and 6.4 mg/kg arms had the race reported as other, which included a combination of more than one race and for countries that do not allow collection of this information.</p>
20. Efficacy results	<p>For subjects randomized to the T-DXd 5.4 mg/kg arm, the confirmed ORR based on BICR was 49.0% (95% CI = 39.0, 59.1), with 1 (1.0%) subject achieving confirmed CR and 49 (48.0%) subjects achieving confirmed PR.</p> <p>In subjects randomized to the T-DXd 6.4 mg/kg arm, the confirmed ORR based on BICR was 56.0% (95% CI = 41.3, 70.0), with 2 (4.0%) subjects achieving confirmed CR and 26 (52.0%) subjects achieving confirmed PR.</p>
21. Safety results	<p>The incidence of the most common TEAEs was generally lower in subjects who</p>



	<p>received T-DXd 5.4 mg/kg than in subjects who received T-DXd 6.4 mg/kg.</p> <p>Notable differences between the 2 dose groups included a lower proportion of subjects with TEAEs in the T-DXd 5.4 mg/kg dose group than in the T-DXd 6.4 mg/kg dose group for the following parameters:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grade ≥ 3 TEAEs (52.5% versus 66.0%) and drug-related Grade ≥ 3 TEAEs (38.6% versus 58.0%) • TEAEs associated with study drug discontinuation (14.9% versus 26.0%) • TEAEs associated with study drug interruption (44.6% versus 62.0%) and drug-related TEAEs associated with study drug interruption (26.7% versus 48.0%) • TEAEs associated with dose reduction (17.8% versus 32.0%) and drug-related TEAEs associated with dose reduction (16.8% versus 32.0%) • Drug-related SAEs (13.9% versus 24.0%) • Drug-related SAEs Grade ≥ 3 (8.9% versus 20.0%) <p>At the DCO, the incidence of adjudicated drug-related ILD was lower (≥ 10-pp difference) in subjects who received T-DXd 5.4 mg/kg (13/101 [12.9%] subjects) than in subjects who received T-DXd 6.4 mg/kg (14/50 [28.0%] subjects). Most of these events were Grade 1 or Grade 2 in both arms.</p>
22. Conclusion (summary)	<p>Overall, data in HER2-mutant NSCLC demonstrate compelling treatment benefit of T-DXd along with generally manageable safety that is consistent with the established safety profile of T-DXd. Both the T-DXd 5.4 mg/kg and the T-DXd 6.4 mg/kg doses show a positive benefit-risk profile in HER2-mutant NSCLC, though a better safety profile was observed with the 5.4 mg/kg dose.</p> <p>In conclusion, the efficacy and safety findings based on the primary analysis</p>



ew

	show a more optimal benefit-risk balance for T-DXd at 5.4 mg/kg compared to 6.4 mg/kg.
Applicant (registration certificate holder)	
	(signature)
	Kaline Pereira
	(full name)

{Procedure amended by new annex 30 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }



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

ЗВІТ про клінічне випробування №5

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Енхерту (трастузумаб дерукстекан)
2. Заявник	АстраЗенека ЮК Лімітед (AstraZeneca UK Limited) 1 Френсіс Крік Авеню, Кембридж Біомедікал Кампус, Кембридж, CB2 0AA, Велика Британія (1 Francis Crick Avenue, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge, CB2 0AA, United Kingdom)
3. Виробник	<i>Випуск серій</i> Вторинне пакування, маркування та випуск серії (сертифікація) готового лікарського засобу Даїчі Санкіо Юроп ГмбХ (Daiichi Sankyo Europe GmbH) Луїтпольдштрассе 1, 85276 Пфаффенхофен, Німеччина (Luitpoldstrasse 1, 85276 Pfaffenhofen, Germany)
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	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє). Інший лікарський засіб. Нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване дослідження фази 2 для оцінки трастузумабу дерукстекану в пацієнтів з метастатичним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ) з мутаціями гена рецептора епідермального фактора росту людини 2 (HER2) [DESTINY-Lung02]

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



6. Фаза клінічного випробування	Фаза 2
7. Період проведення клінічного випробування	З 19 березня 2021 р. (зарахування першого учасника) до 23 грудня 2022 р. (припинення збору даних для первинного аналізу)
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	<ul style="list-style-type: none">• Японія• США• Канада• Нідерланди• Франція• Іспанія• Італія• Тайвань• Австралія• Південна Корея
9. Кількість досліджуваних	запланована: 150 фактична: 152
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Мета: Мета цього дослідження полягала в оцінці підтвердженої частоти об'єктивної відповіді на трастузумаб дерукстекан на основі незалежної центральної оцінки в сліпому режимі (НЦОСР) в учасників з НДКРЛ з мутаціями гена HER2, які отримували лікування в дозах 5,4 та 6,4 мг/кг.</p> <p>Вторинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none">• Оцінити клінічну ефективність трастузумабу дерукстекану в дозах 5,4 та 6,4 мг/кг за такими показниками:<ul style="list-style-type: none">- Підтверджена ЧОВ за оцінкою дослідника- Тривалість відповіді (ТВ)- Частота контролю захворювання (ЧКЗ)• Вживаність без прогресування (ВБП)- Загальна виживаність (ЗВ)

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



Handwritten signature

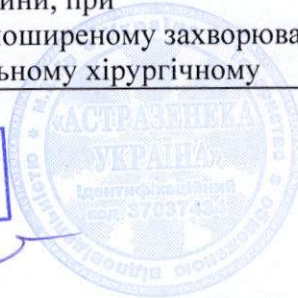
	<ul style="list-style-type: none">• Оцінити безпеку трастузумабу дерукстекану в дозах 5,4 та 6,4 мг/кг.• Оцінити фармакокінетику (ФК) та імуногенність трастузумабу дерукстекану в дозах 5,4 та 6,4 мг/кг. <p>Оцінити симптоми, функціонування та якості життя, пов'язану зі здоров'ям (HRQoL) в учасників, які отримували трастузумаб дерукстекан у дозах 5,4 та 6,4 мг/кг.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було рандомізоване, 2-групове, багатоцентрове глобальне дослідження фази 2 для оцінки безпеки й ефективності трастузумабу дерукстекану в дозах 5,4 або 6,4 мг/кг в учасників з НДКРЛ з мутаціями гена HER2, у яких спостерігався рецидив або прогресування захворювання під час/після принаймні однієї схеми попередньої протиракової терапії (друга лінія або пізніша), яка включала хіміотерапевтичний препарат платини, при метастатичному/місцево-поширеному захворюванні.</p> <p>Дослідження було розроблено таким чином, щоб рандомізувати приблизно 150 пацієнтів з НДКРЛ в одну з двох груп у співвідношенні 2:1 для отримання відповідно трастузумабу дерукстекану в дозі 5,4 мг/кг кожні</p> <p>3 тижні або 6,4 мг/кг кожні 3 тижні. Рандомізація була стратифікована за: I) учасниками, які раніше отримували лікування антитілом до білка 1 запрограмованої смерті клітини (PD-1) та/або антитілом до ліганда 1 запрограмованої смерті клітини (PD-L1), й II) тими, хто не отримував ні того, ні іншого.</p> <p>Про призначення лікування не знали (були засліплені) учасники дослідження, дослідники, персонал дослідницького центру (за винятком незасліпленого фармацевта та інших незасліплених працівників, якщо це було необхідно для забезпечення роботи із засліпленими особами), фахівці центрального центру зчитування візуалізаційних знімків та експертна комісія з інтерстиціального захворювання легень (ІЗЛ). Спонсор і контрактна дослідницька організація (КДО) знали про призначення лікування (не були засліплені) учасникам.</p>

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



	<p>Усього було зараховано 152 учасників: 102 особи були рандомізовані для отримання дози 5,4 мг/кг та 50 — для отримання дози 6,4 мг/кг. Трастузумаб дерукстекан вводили у вигляді стерильного розчину для внутрішньовенного (в/в) введення.</p> <p>Участь учасників у дослідженні було поділено на 3 періоди: скринінг, лікування та подальше спостереження (що включало 40-денне подальше спостереження [40-Д ПС] та довгострокове подальше спостереження за виживаністю [ДСПСВ]). Скринінговий період становив максимум 28 днів після підписання форми інформованої згоди (ФІЗ). Учасники були рандомізовані після того, як було встановлено відповідність критеріям участі та після переведення в період лікування. Між рандомізацією та введенням першої дози препарату в дослідженні минуло максимум 7 днів. Учасники мали проходити рентгенографічну оцінку стану захворювання кожні 6 тижнів ± 7 днів від першої дози досліджуваного лікарського засобу до прогресування захворювання, початку нової терапії, смерті, припинення подальшого спостереження або відкликання згоди. Учасники продовжували лікування, якщо не відповідали критеріям для припинення лікування. Період подальшого спостереження мав розпочатися після припинення застосування досліджуваного лікарського засобу незалежно від причини. Після проведення візиту 40-Д ПС наступні візити для ДСПСВ відбувалися кожні 3 місяці для оцінки виживаності та збору інформації про протиракове лікування.</p>
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Перед виконанням будь-якої процедури або аналізу в межах дослідження учасники мали надати інформовану згоду на участь у дослідженні. • Чоловіки або жінки віком ≥ 18 років. (Якщо встановлений законом вік згоди на участь у дослідженні становив > 18 років, потрібно було дотримуватися національних нормативних вимог). • Патоморфологічно підтверджений метастатичний НДКРЛ із відомою активуючою мутацією гена HER2. • Учасники, які раніше проходили лікування, зокрема препаратами платини, при метастатичному/місцево-поширеному захворюванні та не піддавалися радикальному хірургічному

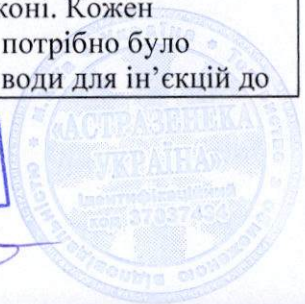
**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



	<p>втручанню або променевої терапії. Прогресування під час або після останньої схеми лікування або припинення лікування через неприйнятні токсичні ефекти за цих самих умов.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Наявність принаймні 1 ураження, підтвердженого НЦОСР на основі Критеріїв відповіді солідних пухлин на лікування (RECIST) версії 1.1. • Бажання та спроможність надати належний зразок архівної пухлинної тканини. Якщо неможливо було надати зразок архівний пухлинної тканини, вимагалася свіжа біопсія. • Функціональний статус (ФС) за класифікацією Східної об'єднаної онкологічна група (ECOG) від 0 до 1. • Фракція викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) \geq 50% протягом 28 днів до рандомізації. • Належна функція органів протягом 14 днів перед рандомізацією.
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Трастузумаб дерукстекан являє собою ADC у вигляді моноклонального антитіла до HER2, кон'югованого з лінкером лікарського засобу дерукстеканом. Лінкер лікарського засобу складається з розщеплюваного малеїмідного тетрапептиду та вивільненого препарату дерукстекану. Дерукстекан є потужним інгібітором топоізомерази I. У середньому співвідношення лікарського засобу та антитіл в складі трастузумабу дерукстекану становить приблизно 8. Очікувалося, що трастузумаб дерукстекан інгібуватиме ріст пухлини з таких причин: він виявляє антитілозалежну клітинно-опосередковану цитотоксичність та інгібування фосфорилування Akt, подібно до трастузумабу, коли він зв'язується з HER2; дерукстекан, який вивільняється з трастузумабу дерукстекану після інтерналізації, індукує апоптоз шляхом інгібування топоізомерази I.</p> <p>Трастузумаб дерукстекан вводили у дозі 5,4 мг/кг кожні 3 тижні або 6,4 мг/кг кожні 3 тижні.</p> <p>Трастузумаб дерукстекану (100 мг ліофілізованого лікарського засобу) для ін'єкцій являв собою ліофілізований порошок, по 100 мг трастузумабу дерукстекану в скляному флаконі. Кожен однодозовий скляний флакон потрібно було відновити за допомогою 5 мл води для ін'єкцій до</p>

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**

[Handwritten signature]



	<p>концентрації 20 мг/мл; один флакон не можна було використовувати для лікування >1 учасника. Трастузумаб дерукстекан вводили з 5% декстозою у вигляді в/в інфузії.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Не застосовується</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Дозволялася така супутня терапія: гемопоетичний фактор росту для профілактики або лікування побічних явищ (ПЯ), дієтичні добавки, профілактичне або підтримувальне лікування ПЯ, спричинених трастузумабом дерукстеканом. На підставі наявних даних про клінічну безпеку було рекомендовано, щоб учасники приймали профілактичні протиблювотні засоби перед інфузією трастузумабу дерукстекану й у наступні дні.</p> <p>У період лікування були заборонені такі лікарські засоби та продукти: інша протиракова терапія, інші досліджувані лікарські засоби, променева терапія (крім паліативної), тривала терапія системними кортикостероїдами або інші імунодепресивні препарати, за винятком призначених для лікування ПЯ, хлорохін або гідроксихлорохін.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Первинна кінцева точка ефективності:</p> <p>Первинною кінцевою точкою ефективності була підтверджена ЧОВ, яка визначалася як частка учасників з ПВ або ЧВ на основі НЦОСР відповідно до критеріїв RECIST версії 1.1.</p> <p>Вторинні кінцеві точки ефективності:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Підтверджена ЧОВ — як зазначено вище за оцінкою дослідника відповідно до критеріїв RECIST версії 1.1. • ТВ — визначалася як час від початкової відповіді (ПВ або ЧВ), яка була згодом підтверджена, до документально підтвердженого прогресування пухлини або смерті з будь-якої причини. • ЧКЗ — визначалася як частка учасників, які досягли ПВ, ЧВ або стабілізації захворювання (СЗ) під час досліджуваного лікування. Було визначено як ЧКЗ на основі НЦОСР, так і ЧКЗ за оцінкою дослідника.

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



	<ul style="list-style-type: none"> • ВБП — визначалася як час від дати рандомізації до першого об’єктивного рентгенологічного прогресування пухлини або смерті з будь-якої причини на основі НЦОСР або оцінки дослідника. ЗВ — визначалася як час від дати рандомізації до смерті з будь-якої причини.
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Інші кінцеві точки включали таке:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ПЯ, зокрема ПЯ, що виникли під час лікування (ПЯВЛ), серйозні ПЯ (СПЯ) та ПЯ, що становлять особливий інтерес (ПЯОІ), класифіковані відповідно до Загальних критеріїв термінології для позначення побічних явищ (СТСАЕ) версії 5.0. • Результати фізикального огляду, включно з ФС за ECOG, показники життєво важливих функцій, результати офтальмологічного обстеження, стандартні клінічні лабораторні параметри, параметри ЕКГ, результати ехокардіографії (ЕхоКГ)/MUGA.
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Вибірки для аналізу безпеки</p> <p>Повна вибірка пацієнтів для аналізу (FAS)</p> <p>У повну вибірку пацієнтів для аналізу (FAS) були включені всі учасники, яким методом рандомізації було призначено досліджуване лікування. Згідно з принципом «призначеного лікування» (Intent-to-Treat), учасники були проаналізовані відповідно до лікування та груп, до яких вони були віднесені в ході рандомізації.</p> <p>Вибірка, що піддається оцінці (RES)</p> <p>У вибірку RES були включені всі учасники вибірки FAS, які отримали принаймні 1 дозу досліджуваного лікарського засобу й мали вимірюване цільове ураження на основі НЦОСР на вихідному рівні.</p> <p>Вибірка для аналізу безпеки</p> <p>У вибірку для аналізу безпеки (SAS) були включені всі учасники, які отримали принаймні 1 дозу досліджуваного лікарського засобу. Учасників аналізували відповідно до отриманого лікування, де отримане лікування — це рандомізований досліджуваний лікарський засіб, якщо учасник прийняв принаймні 1 дозу рандомізованого</p>


**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**

[Handwritten signature]



	<p>досліджуваного лікарського засобу; інакше використовували принцип першого отриманого лікування.</p> <p>Вибірка для фармакокінетичного аналізу</p> <p>У вибірку для ФК-аналізу були включені всі рандомізовані учасники, які отримали принаймні 1 дозу досліджуваного лікарського засобу та мали вимірювану сироваткову концентрацію трастузумабу дерукстекану.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Медіанний вік учасників становив 59,4 року (31, 84) в групі, яка приймала дозу 5,4 мг/кг, і 61,3 року (28, 86) в групі, яка приймала дозу 6,4 мг/кг.</p> <p>Більшість учасників в обидвох групах становили жінки (63,7% та 68,0% відповідно в групах з дозою 5,4 мг/кг та 6,4 мг/кг).</p> <p>В обидвох групах більшість учасників були монголоїдної раси (63,7% та 62,0% у групах з дозами 5,4 мг/кг та 6,4 мг/кг відповідно). Представники європеїдної раси становили 22,5% та 10,0% відповідно в групах з дозою 5,4 мг/кг та 6,4 мг/кг, у той час як 13,7% та 24,0% учасників у групах з дозою 5,4 мг/кг та 6,4 мг/кг вказали іншу расу, що включала поєднання більш ніж однієї раси й учасників з країн, де не дозволено збір цієї інформації.</p>
20. Результати ефективності	<p>Для учасників, рандомізованих у групу трастузумабу дерукстекану в дозі 5,4 мг/кг, підтверджена ЧОВ на основі НЦОСР становила 49,0% (95% ДІ = 39,0, 59,1), при цьому в 1 учасника (1,0%) було досягнуто підтверджену ПВ, а в 49 учасників (48,0%) досягнуто підтверджену ЧВ.</p> <p>В учасників, рандомізованих у групу трастузумабу дерукстекану в дозі 6,4 мг/кг, підтверджена ЧОВ на основі НЦОСР становила 56,0% (95% ДІ = 41,3, 70,0), при цьому у 2 (4,0%) учасників було досягнуто підтверджену ПВ, а у 26 (52,0%) учасників досягнуто підтверджену ЧВ.</p>
21. Результати безпеки	<p>Загалом, частота найпоширеніших ПЯВЛ була нижчою серед учасників, які отримували трастузумаб дерукстекан у дозі 5,4 мг/кг, ніж у групі з дозою 6,4 мг/кг.</p> <p>Помітні відмінності між двома групами дозування включали меншу частку учасників з ПЯВЛ у групі</p>

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



	<p>трастузумабу дерукстекану у дозі 5,4 мг/кг, ніж у групі трастузумабу дерукстекану у дозі 6,4 мг/кг за такими параметрами:</p> <ul style="list-style-type: none">• ПЯВЛ ≥ 3 ступеня (52,5% проти 66,0%) та ПЯВЛ ≥ 3 ступеня, пов'язані з лікарським засобом (38,6% проти 58,0%)• ПЯВЛ, пов'язані з припиненням застосування досліджуваного лікарського засобу (14,9% проти 26,0%)• ПЯВЛ, пов'язані з припиненням лікування (44,6% проти 62,0%), та ПЯВЛ, пов'язані з припиненням лікування досліджуваним лікарським засобом (26,7% проти 48,0%)• ПЯВЛ, пов'язані зі зниженням дози (17,8% проти 32,0%), та ПЯВЛ, пов'язані зі зниженням дози досліджуваного лікарського засобу (16,8% проти 32,0%)• СПЯ, пов'язані з лікарським засобом (13,9% проти 24,0%)• СПЯ, пов'язані з лікарським засобом, ≥ 3 ступеня (8,9% проти 20,0%) <p>Станом на дату припинення збору даних (ДПЗД) частота розвитку підтвердженого ІЗЛ, пов'язаного з лікарським засобом, була нижчою (різниця ≥ 10 відсоткових пунктів) в учасників, які отримували трастузумаб дерукстекан у дозі 5,4 мг/кг (13/101 [12,9%] учасників), ніж в учасників, які отримували трастузумаб дерукстекан у дозі 6,4 мг/кг (14/50 [28,0%] учасників). Більшість цих ПЯ були 1 або 2 ступеня в обидвох групах.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Загалом, нині наявні дані щодо НДКРЛ з мутаціями гена HER2 демонструють переконливу користь лікування трастузумабом дерукстеканом, а також загалом керований профіль безпеки, що відповідає встановленому профілю безпеки цього препарату. В обидвох дозах 5,4 мг/кг та 6,4 мг/кг трастузумаб дерукстекан демонструє позитивний профіль співвідношення користь/ризик при НДКРЛ з мутаціями гена HER2, хоча кращий профіль безпеки спостерігався при дозі 5,4 мг/кг.</p> <p>Наостанок варто зазначити, що результати ефективності та безпеки, засновані на первинному аналізі, показують кращий баланс співвідношення</p>

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



	користь/ризик для трастузумабу дерукстекану в дозі 5,4 мг/кг у порівнянні з дозою 6,4 мг/кг.
--	--

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

/підпис/

(підпис)
Каліне Перейра (Kaline Pereira)

(П. І. Б.)

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**

