

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):	ZERCEPAC powder for concentrate for solution for infusion, 150 mg
1) type of medicinal product according to which registration has been conducted or is planned to be conducted	Similar biological medicinal product
2) studies conducted	yes
2. Pharmacology:	
1) Primary pharmacodynamics	Yes
2) Secondary pharmacodynamics	No, Not Applicable for Biosimilars in accordance with the applicable guidelines for nonclinical testing of similar biological medicinal products.
3) Safety pharmacology	Yes
4) Pharmacodynamic interactions	No, Not Applicable for Biosimilars in accordance with the applicable guidelines for nonclinical testing of similar biological medicinal products
3. Pharmacokinetics:	
1) Analytical Methods and validation reports	Yes
2) Absorption	Yes
3) Distribution	No, Not Applicable for Biosimilars in accordance with the applicable guidelines for nonclinical testing of similar biological medicinal products
4) Metabolism	No, Not Applicable for Biosimilars in accordance with the applicable guidelines for nonclinical testing of similar biological medicinal products
5) Excretion	No, Not Applicable for Biosimilars in accordance with the applicable guidelines for nonclinical testing of similar biological medicinal products
6) Pharmacokinetic Interactions (preclinical)	No, Not Applicable for Biosimilars in accordance with the applicable guidelines for nonclinical testing of similar biological medicinal products
7) Other Pharmacokinetic Studies	No, Not Applicable for Biosimilars in accordance with the applicable guidelines for nonclinical testing of similar biological medicinal products
4. Toxicology:	
1) Single-Dose Toxicity	Yes
2) Repeat-Dose Toxicity	Yes
3) Genotoxicity: in vitro	No, Not Applicable for Biosimilars in accordance with the applicable guidelines for nonclinical testing of similar biological medicinal products
in vivo (including supportive toxicokinetics evaluation)	No, Not Applicable for Biosimilars in accordance with the applicable guidelines for nonclinical testing of similar biological medicinal products
4) Carcinogenicity:	

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



Long-term studies	No, Not Applicable for Biosimilars in accordance with the applicable guidelines for nonclinical testing of similar biological medicinal products
Short- or medium-term studies	No, Not Applicable for Biosimilars in accordance with the applicable guidelines for nonclinical testing of similar biological medicinal products
Additional studies	
5) Reproductive and Developmental Toxicity:	No, Not Applicable for Biosimilars in accordance with the applicable guidelines for nonclinical testing of similar biological medicinal products
Fertility and early embryonic development	No, Not Applicable for Biosimilars in accordance with the applicable guidelines for nonclinical testing of similar biological medicinal products
Embryotoxicity	No, Not Applicable for Biosimilars in accordance with the applicable guidelines for nonclinical testing of similar biological medicinal products
Prenatal and postnatal toxicity	No, Not Applicable for Biosimilars in accordance with the applicable guidelines for nonclinical testing of similar biological medicinal products
Studies in which the offspring (juvenile animals) are dosed and/or further evaluated	No, Not Applicable for Biosimilars in accordance with the applicable guidelines for nonclinical testing of similar biological medicinal products
6) Local Tolerance	No, Not Applicable for Biosimilars in accordance with the applicable guidelines for nonclinical testing of similar biological medicinal products
7) Additional Toxicity Studies:	
Antigenicity (production of antibodies)	No, Not Applicable for Biosimilars in accordance with the applicable guidelines for nonclinical testing of similar biological medicinal products
Immunotoxicity	No, Not Applicable for Biosimilars in accordance with the applicable guidelines for nonclinical testing of similar biological medicinal products
Mechanistic studies	No, Not Applicable for Biosimilars in accordance with the applicable guidelines for nonclinical testing of similar biological medicinal products
Dependence	No, Not Applicable for Biosimilars in accordance with the applicable guidelines for nonclinical testing of similar biological medicinal products
Metabolites toxicity	No, Not Applicable for Biosimilars in accordance with the applicable guidelines for nonclinical testing of similar biological medicinal products
Impurities toxicity	No, Not Applicable for Biosimilars in accordance with the applicable guidelines for nonclinical testing of similar biological medicinal products
Other	No, Not Applicable for Biosimilars in accordance with the applicable guidelines for nonclinical testing of similar biological medicinal products
5. Preclinical study conclusions	The nonclinical studies conducted were considered fully supportive to the totality of evidence of the similarity between HLX02 DPs manufactured with DS P4.0 & DS P4.1 and the RMP (EU-sourced Herceptin).

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



Applicant (registration certificate holder)	 Carles AVIÑÓ (Senior Head Ra EU Accord Healthcare, S.L.U)
---	--

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

КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І. 

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):	ЗЕРЦЕПАК порошок для концентрату для розчину для інфузій, 150 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується проведення реєстрації	Подібний біологічний лікарський засіб (біосиміляр)
2) проведені дослідження	так ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Так
2) вторинна фармакодинаміка	Ні, не застосовується для біосимілярів відповідно до чинних настанов щодо неклінічних випробувань подібних біологічних лікарських засобів.
3) фармакологія безпеки	Так
4) фармакодинамічні взаємодії	Ні, не застосовується для біосимілярів відповідно до чинних настанов щодо неклінічних випробувань подібних біологічних лікарських засобів.
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Так
2) поглинання	Так
3) розподіл	Ні, не застосовується для біосимілярів відповідно до чинних настанов щодо неклінічних випробувань подібних біологічних лікарських засобів
4) метаболізм	Ні, не застосовується для біосимілярів відповідно до чинних настанов щодо неклінічних випробувань подібних біологічних лікарських засобів
5) виведення	Ні, не застосовується для біосимілярів відповідно до чинних настанов щодо неклінічних випробувань подібних біологічних лікарських засобів
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Ні, не застосовується для біосимілярів відповідно до чинних настанов щодо неклінічних випробувань подібних біологічних лікарських засобів
7) інші фармакокінетичні дослідження	Ні, не застосовується для біосимілярів відповідно до чинних настанов щодо неклінічних випробувань подібних біологічних лікарських засобів
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Так
2) токсичність у разі повторних введень	Так
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	Ні, не застосовується для біосимілярів відповідно до чинних настанов щодо неклінічних випробувань подібних біологічних лікарських засобів
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Ні, не застосовується для біосимілярів відповідно до чинних настанов щодо неклінічних випробувань подібних біологічних лікарських засобів
4) канцерогенність: довгострокові дослідження	Ні, не застосовується для біосимілярів відповідно до чинних настанов щодо неклінічних випробувань подібних біологічних лікарських засобів

Перекладено на українську мову

перекладачем


Бондар У.С.

Головасеико Трина

короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Ні, не застосовується для біосимілярів відповідно до чинних настанов щодо неклінічних випробувань подібних біологічних лікарських засобів
додаткові дослідження	
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Ні, не застосовується для біосимілярів відповідно до чинних настанов щодо неклінічних випробувань подібних біологічних лікарських засобів
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Ні, не застосовується для біосимілярів відповідно до чинних настанов щодо неклінічних випробувань подібних біологічних лікарських засобів
ембріотоксичність	Ні, не застосовується для біосимілярів відповідно до чинних настанов щодо неклінічних випробувань подібних біологічних лікарських засобів
пренатальна і постнатальна токсичність	Ні, не застосовується для біосимілярів відповідно до чинних настанов щодо неклінічних випробувань подібних біологічних лікарських засобів
дослідження, при яких препарат вводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Ні, не застосовується для біосимілярів відповідно до чинних настанов щодо неклінічних випробувань подібних біологічних лікарських засобів
6) місцева переносимість	Ні, не застосовується для біосимілярів відповідно до чинних настанов щодо неклінічних випробувань подібних біологічних лікарських засобів
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	Ні, не застосовується для біосимілярів відповідно до чинних настанов щодо неклінічних випробувань подібних біологічних лікарських засобів
імунотоксичність	Ні, не застосовується для біосимілярів відповідно до чинних настанов щодо неклінічних випробувань подібних біологічних лікарських засобів
дослідження механізмів дії	Ні, не застосовується для біосимілярів відповідно до чинних настанов щодо неклінічних випробувань подібних біологічних лікарських засобів
лікарська залежність	Ні, не застосовується для біосимілярів відповідно до чинних настанов щодо неклінічних випробувань подібних біологічних лікарських засобів
токсичність метаболітів	Ні, не застосовується для біосимілярів відповідно до чинних настанов щодо неклінічних випробувань подібних біологічних лікарських засобів
токсичність домішок	Ні, не застосовується для біосимілярів відповідно до чинних настанов щодо неклінічних випробувань подібних біологічних лікарських засобів
інше	Ні, не застосовується для біосимілярів відповідно до чинних настанов щодо неклінічних випробувань подібних біологічних лікарських засобів
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Проведені неклінічні дослідження були визнані такими, що повністю підтверджують сукупність доказів подібності між ЛЗ HLX02, виготовленими з використанням ЛР P4.0 та ЛР P4.1, та ПУР (Герцептин європейського походження).
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	(підпис) Карло Авіно (Голова RA ЄС Аккорд Хелскеа С.Л.У.) (ПІБ)

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


Головасека Ерина І

Перекладено на українську мову
перекладачем
Бондар У.С. 

1

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 HLX02-HV01 №1

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	ZERCEPAC powder for concentrate for solution for infusion, 150 mg
2. Applicant	Accord Healthcare S.L.U., Spain
3. Manufacturer	Shanghai Henlius Biopharmaceutical Co., Ltd., China – manufacturing, primary, secondary packing, quality control; Intas Pharmaceuticals Limited, India - manufacturing, primary, secondary packing, quality control; Accord Healthcare Limited, United Kingdom - secondary packing; Synoptis Industrial Sp. z o.o., Poland – secondary packing; KYMOS, S.L., Spain - quality control; Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. Magazyn Importera, Poland – batch release.
4. Studies conducted:	yes no if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Similar biological medicine to Herceptin (Trastuzumab)
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	Phase 1 Part 1: Open-label, single dose escalation of HLX02 to evaluate safety, tolerability and immunogenicity. Part 2: Part 2: Double-blind, randomised, parallel study to compare the pharmacokinetic, safety, and immunogenicity among HLX02, CN-sourced Herceptin, and EU-sourced Herceptin.
6. Phase of clinical trial	Phase 1
7. Period of clinical trial	16-Sep-2015 to 11-May-2016
8. Countries, where clinical trial has been conducted	China
9. Number of trial subjects	Part 1: 12 Part 2: 111
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	Part 1: Primary Objective: To evaluate the safety and tolerability at different doses of HLX02. Secondary Objective:

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

 Ірина ПОЛОЖАЄНКО

	<p>To evaluate the immunogenicity of HLX02 and characterize the PK profile of HLX02 at different doses.</p> <p>Part 2: Primary Objective: To compare the PK profile of HLX02, CN- and EU-sourced Herceptin. Secondary Objective: To compare the safety</p> <p>Primary PK endpoints: • Area under the concentration-time curve from time zero to infinity (AUC_{inf}) • Area under the concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration (AUC_{last})</p> <p>Secondary PK endpoints: • Maximum plasma concentration (C_{max}) • Time to C_{max} (T_{max}) • Apparent volume of distribution during the terminal phase (V_z) • Terminal elimination rate constant (λ_z) • Terminal half-life ($t_{1/2}$) • Total body clearance (CL) • Area under the concentration-time curve extrapolated from time zero to infinity as a percentage of total AUC (%AUC_{extrap})</p>
11. Clinical trial design	<p>Part 1: Open-label, single dose escalation of HLX02 to evaluate safety, tolerability and immunogenicity.</p> <p>Part 2: Double-blind, randomised, parallel study to compare the PK, safety, and immunogenicity among HLX02, CN-sourced Herceptin, and EU-sourced Herceptin.</p>
12. Main inclusion criteria	<p>Subjects will have to meet all of the following criteria for inclusion in the study:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Voluntarily signed Informed Consent Form (ICF) 2. Healthy Chinese males 3. Aged ≥ 18 and ≤ 45 years 4. Body mass index (BMI) ≥ 19 and ≤ 28 kg/m² 5. Body weight ≥ 50 and ≤ 80 kg 6. Left ventricular ejection fraction (LVEF) within normal range as measured by echocardiogram within 14 days prior to randomization 7. Immunogenicity [anti-drug (anti-trastuzumab) antibody (ADA)] tested as negative 8. Subjects agree that they and their female spouses/partners use reliable contraceptive methods from the time of administration of study drug until three months after the end of study, or subjects are infertile 9. Subjects do not smoke or the daily smoking capacity is less than five cigarettes within 3 months before screening, and do not drink alcohol or the weekly capacity for alcohol is less than 14 units of alcohol within 6 months before screening (one unit of alcohol = 360 mL beer or 45 mL liquor with 40% of alcohol content or 150 mL wine)
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	<p>Test Product: Investigational product HLX02 (proposed biosimilar to trastuzumab 150 mg): Intravenous (IV) infusion for 90 minutes</p> <p>Part 1: Four single-dose of HLX02: 2, 4, 6 and 8 mg/kg</p> <p>Part 2: Single dose of either HLX02, or Germany-sourced Herceptin, or US-sourced Herceptin at 6 mg/kg.</p>

14. Reference product, dose, mode of administration and strength	<p>Part 1: No reference product was used</p> <p>Part 2: Reference product: Herceptin (Germany and US sourced) Dose: single dose at 6 mg/kg Mode of administration: Intravenous (IV) infusion for 90 minutes Strength: 150 mg/vial (Germany-sourced Herceptin) and 440 mg/vial (US-sourced Herceptin)</p>
15. Concomitant therapy	<p>All concomitant medications including herbal remedies and traditional Chinese medicines were recorded on the eCRF as required.</p>
16. Criteria for evaluation efficacy	<p>PK endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Area under the concentration-time curve from time zero to infinity (AUC_{inf}) • Area under the concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration (AUC_{last}) • Area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last measurement regardless of whether it is quantifiable (AUC_{all}) • Maximum serum concentration (C_{max}) • Time to C_{max} (T_{max}) • Volume of distribution during the terminal phase (V_z) • Terminal elimination rate constant (λ_z) • Terminal half-life ($t_{1/2}$) • Total body clearance (CL) • Area under the concentration-time curve extrapolated from time to infinity as a percentage of total AUC ($\%AUC_{extrap}$)
17. Criteria for evaluation safety	<p>Safety endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adverse event (AE) and serious adverse event (SAE) • Vital signs • Physical examination • Laboratory tests (hematology, biochemistry, myocardial damage markers and urinalysis) • ECG monitoring • 12-lead ECG • Echocardiography
18. Statistical methods	<p>Sample size:</p> <p>Part 1 of the study: Twelve healthy male subjects - evaluate the safety and tolerability.</p> <p>Part 2 of the study: A total of 111 subjects will be enrolled in the PK comparison study.</p> <p>PK analysis:</p> <p>Part 1 of the study: PK parameters of each subject will be listed and described statistically by group.</p> <p>Part 2 of the study: Analysis of variance will be performed on primary endpoints AUC_{inf} and AUC_{last} after logarithm transformation. The differences in the least square means and their 90% confidence intervals (CIs) of HLX02 and US sourced Herceptin, HLX02 and Germany-sourced Herceptin, and US sourced Herceptin and Germany-sourced Herceptin will be calculated. If 90% CI of the geometric mean ratio is between 0.8 and 1.25, then the two groups to be compared can be considered as equivalent. PK parameters of each subject will be listed and described statistically by group.</p>

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ




Ірина ПОЛОЖАЄНКО

	<p>Safety analysis: All AEs in Part 1 and Part 2 will be listed by subject. The numbers and percentages of subjects experiencing Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) and Adverse Drug Reaction (ADR) will be calculated by system organ class, preferred term and group. SAEs including death and TEAEs resulting in termination of the study will be summarized. Laboratory tests, vital signs, ECG monitoring, 12-lead ECG, echocardiography including LVEF and changes from baseline (if applicable) will be descriptively analyzed by group. Other safety variables will be described in a similar way and listed by subject.</p> <p>Immunogenicity: Part 1 of the study: ADA and NAb will be described and listed by group separately.</p> <p>Part 2 of the study: The positive rates of ADA and NAb will be calculated, described and listed by group.</p>
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	Refer file demographic-data in Module 5.3.3.1
20. Efficacy results	<p>Part 1 The mean \pm SD of the AUC_{inf} were 4940 ± 819.6, 13760 ± 254.4, 23760 ± 2834, and 41070 ± 9494 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ for the 2 mg/kg, 4 mg/kg, 6 mg/kg, and 8 mg/kg groups, respectively; the corresponding geometric mean (CV%) ranged from 4896 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (16.3%), 13760 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (1.8%), 23650 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (12.4%), and 40400 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (22.2%), respectively. Increases in AUC_{inf} appeared to be greater than dose proportional. Mean values for the secondary endpoints of AUC_{last}, AUC_{all}, C_{max}, and $t_{1/2}$ all increased with dose, while T_{max} and V_z were similar across the 4 treatment groups. Additionally, the clearance decreased with dose.</p> <p>Part 2 Part 2 of this study was designed to compare the pharmacokinetic profiles of 6 mg/kg of HLX02, US-sourced Herceptin and Germany-sourced Herceptin. For this purpose, systemic exposures of the test and reference products were compared in healthy subjects of 3 parallel groups each of which were administered with a single dose of 6 mg/kg of 1 of the 3 products. Analytical data generated for the 109 subjects who completed, were available for statistical PK analysis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Based on uncorrected serum concentration data, the HLX02/Germany-sourced Herceptin LS Mean ratio of the AUC_{inf} was 0.855, with the 90% CIs between 0.803 and 0.911; based on corrected serum concentration data, the HLX02/Germany-sourced Herceptin the LS Mean ratio of the AUC_{inf} was 0.914 with the 90% CIs between 0.858 and 0.973. • Based on uncorrected serum concentration data, the HLX02/US-sourced Herceptin LS Mean ratio of the AUC_{inf} was 0.882, with the 90% CIs between 0.827 and 0.940; based on corrected serum concentration data, the HLX02/US-sourced Herceptin LS Mean ratio of the AUC_{inf} was 0.950, with the 90% CIs between 0.891 and 1.013. • Based on uncorrected serum concentration data, the US-sourced Herceptin/Germany-sourced Herceptin LS Mean ratio of the AUC_{inf} was 0.970, with the 90% CIs between 0.910 and

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ



Ірина ПОЛОЖАЄНКО

	1.035; based on corrected serum concentration data, the US-sourced Herceptin/Germany-sourced Herceptin LS Mean ratio of the AUC _{inf} was 0.962, with the 90% CIs between 0.902 and 1.025.
21. Safety results	<p>Part 1</p> <p>During Part 1 of the study, all doses in the 4 treatment groups were well tolerated. A total of 8 subjects experienced TEAEs. Six subjects (50%) experienced TEAEs of mild severity. Overall, at least 1 TEAE of moderate severity was reported for 2 subjects (16.7%),</p> <p>No subjects were discontinued from Part 1 due to AEs. No serious unexpected AEs, SAEs, or deaths were reported. The most common TEAEs were in the Investigations SOC, with 6 events in total. Three AEs of special interest were reported: Dilatation ventricular, Ejection fraction decreased, and Left atrial dilatation.</p> <p>Part 2</p> <p>For Part 2 of the study, the 3 study treatments were well tolerated.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Across the 3 treatment groups, 86 subjects (77.5%) experienced a total of 283 AEs/276 TEAEs. Of these, 28 subjects (75.7%) in the HLX02 group experienced 94 AEs/94 TEAEs, 32 subjects (86.5%) in the US-sourced Herceptin group experienced 107 AEs/103 TEAEs, and 26 subjects (70.3%) in the Germany-sourced Herceptin group experienced 82 AEs/79 TEAEs. • In the overall 3 treatment groups, the most frequently reported TEAEs by SOC were Investigations, General disorders and administration site conditions, Gastrointestinal disorders, Cardiac disorders, and Skin and subcutaneous tissue disorders. In the HLX02 group, the most frequently reported TEAEs by SOC were Investigations and Gastrointestinal disorders; in the US-sourced Herceptin group, the most frequently reported TEAEs by SOC were Investigations, Gastrointestinal disorders, and General disorders and administration site conditions; in the Germany-sourced Herceptin group, the most frequently reported TEAEs by SOC were Investigations, Cardiac disorders, General disorders and administration site conditions, and Skin and subcutaneous tissue disorders. • No ADA positive results were observed in any treatment group.
22. Conclusion (summary)	<p>As the 90% CIs for the uncorrected and corrected AUC_{inf} fall within the pre-defined bioequivalence limits of 0.8 to 1.25, it is concluded that all three products (the test and two reference products) are bioequivalent.</p> <p>HLX02 showed comparable safety profile with the US-sourced Herceptin and the Germany-Sourced Herceptin without unexpected safety events.</p>
Applicant (registration certificate holder)	<div style="text-align: center;">  </div> <p>Carles Aviñó</p> <p>Senior Director / Head RA EU Regulatory Medical Affairs Accord Healthcare S.L.U.</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 № HLX02-NV01 № 1

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ЗЕРЦЕПАК порошок для концентрату для розчину для інфузій, 150 мг
2. Заявник	Аккорд Хелскеа С.Л.У., Іспанія
3. Виробник	Шанхай Хенліус Біофармасьютікал Ко., Лтд., Китай - виробництво лікарського засобу, первинне, вторинне пакування, контроль якості; Інтас Фармасьютікалз Лімітед, Індія – виробництво лікарського засобу, первинне, вторинне пакування, контроль якості; Аккорд Хелскеа Лімітед, Велика Британія – вторинне пакування; Синоптиз Індастріал Сп. з о.о., Польща – вторинне пакування; КІМОС, С.Л., Іспанія – контроль якості; Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о. Склад Імпортера, Польща – відповідальний за випуск серії.
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Подібний біологічний лікарський засіб (біосиміляр) до Герцептину (Трастузумаб)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Фаза 1 Частина 1: Відкрите однократне підвищення дози HLX02 для оцінки безпеки, переносимості та імуногенності. Частина 2: Частина 2: Подвійне сліпе, рандомізоване, паралельне дослідження для порівняння фармакокінетики, безпеки та імуногенності HLX02, Герцептину виробництва КНР (CN) та Герцептину виробництва ЄС.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	з 16.09.2015 по 11.05.2016
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Китай
9. Кількість досліджуваних	Частина 1: 12 Частина 2: 111
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Частина 1: Первинні цілі: Оцінити безпеку та переносимість при різних дозах HLX02. Вторинні цілі: Оцінити імуногенність HLX02 та охарактеризувати профіль ФК HLX02 у різних дозах. Частина 2:

Положенська Ірина І

	<p>Первинні цілі: Порівняти профіль ФК Герцептину HLX02, Герцептину з КНР та ЄС. Вторинні цілі: Порівняти безпеку</p> <p>Первинні кінцеві точки ФК:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Площа під кривою «концентрація-час» від нуля до нескінченності (AUC_{inf}) • Площа під кривою «концентрація-час» від нуля до останньої кількісно вимірюваної концентрації (AUC_{last}) <p>Вторинні кінцеві точки ФК:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Максимальна концентрація в плазмі крові (C_{max}) • час для досягнення C_{max} в плазмі крові (T_{max}) • Уявний об'єм розподілу під час термінальної фази (V_z) • Кінцева константа швидкості елімінації (λ_z) • Кінцевий період напіввиведення ($t_{1/2}$) • Загальний кліренс (CL) • Площа під кривою «концентрація-час», екстрапольована від нуля до нескінченності, у відсотках від загальної AUC ($\%AUC_{extrap}$)
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Частина 1: Відкрите однократне підвищення дози HLX02 для оцінки безпеки, переносимості та імуногенності.</p> <p>Частина 2: Подвійне сліпе, рандомізоване, паралельне дослідження для порівняння фармакокінетики, безпеки та імуногенності HLX02, Герцептину виробництва КНР (CN) та Герцептину виробництва ЄС.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Для включення в дослідження необхідно, щоб учасники відповідали всім наведеним нижче критеріям:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Добровільно підписана форма інформованої згоди (ICF) 2. Здорові чоловіки-китайці 3. Вік ≥ 18 та ≤ 45 років 4. Індекс маси тіла (ІМТ) ≥ 19 та ≤ 28 кг/м² 5. Маса тіла ≥ 50 і ≤ 80 кг 6. Фракція викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) в межах норми за даними ехокардіографії протягом 14 днів до рандомізації 7. Імуногенність [антилікарські (антитрастузумабні) антитіла до лікарського засобу (ADA)], визначені як негативні 8. Суб'єкти погоджуються, що вони та їхні партнери використовують надійні методи контрацепції з моменту введення досліджуваного препарату до трьох місяців після закінчення дослідження, або суб'єкти є безплідними 9. Учасники не палять або щоденна кількість викурених сигарет не перевищує п'яти протягом 3 місяців до скринінгу, а також не вживають алкоголь або щотижневе споживання алкоголю не перевищує 14 одиниць алкоголю протягом 6 місяців до скринінгу (одна одиниця алкоголю = 360 мл пива або 45 мл лікеру з 40% вмістом алкоголю, або 150 мл вина).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджуваний препарат: Досліджуваний препарат HLX02 (запропонований біосиміляр до трастузумабу 150 мг): Внутрішньовенна (в/в) інфузія протягом 90 хвилин</p> <p>Частина 1: Чотири разові дози HLX02: 2, 4, 6 і 8 мг/кг</p> <p>Частина 2: Одноразова доза або HLX02, або Герцептину німецького виробництва, або Герцептину американського виробництва у дозі 6 мг/кг.</p>

Положенню Група Д

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Частина 1: Референтний продукт не використовувався</p> <p>Частина 2: Референтний лікарський засіб: Герцептин (виробництва Німеччини та США) Доза: одноразова доза 6 мг/кг Спосіб застосування: внутрішньовенна (IV) ін'єкція протягом 90 хвилин Сила дії: 150 мг/флакон (Герцептин виробництва Німеччини) та 440 мг/флакон (Герцептин виробництва США)</p>
15. Супутня терапія	<p>Всі супутні лікарські засоби, включаючи фітопрепарати та традиційну китайську медицину, були записані в eCRF (електронну форму звіту про випадок захворювання) відповідно до вимог.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Кінцеві точки ФК:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Площа під кривою «концентрація-час» від нуля до нескінченності (AUC_{inf}) - Площа під кривою «концентрація-час» від нуля до останньої концентрації, що піддається кількісному визначенню (AUC_{last}) - Площа під кривою «концентрація-час» від нуля до часу останнього вимірювання, незалежно від того, чи піддається вона кількісному визначенню (AUC_{all}) - Максимальна концентрація в плазмі крові (C_{max}) - Час до досягнення C_{max} (T_{max}) - Об'єм розподілу під час термінального періоду (V_z) - Константа швидкості термінальної елімінації (λ_z) - Термінальний період напіввиведення ($t_{1/2}$) - Загальний кліренс організму (CL) - Площа під кривою «концентрація-час», екстрапольована від часу до нескінченності, у відсотках від загальної AUC ($\%AUC_{extrap}$)
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Кінцеві точки безпеки:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Побічні реакції (ПР) та серйозні побічні реакції (СПР) - Життєві показники - Фізичне обстеження - Лабораторні аналізи (гематологія, біохімія, маркери пошкодження міокарда та аналіз сечі) - ЕКГ-моніторинг - ЕКГ із 12 відведень - Ехокардіографія
18. Статистичні методи	<p>Розмір вибірки: Частина 1 до дослідження: Дванадцять здорових чоловіків – для оцінки безпеки та переносимості. Частина 2 до дослідження: Загалом 111 суб'єктів буде залучено до порівняльного дослідження ФК.</p> <p>ФК аналіз: Частина 1 до дослідження: ФК параметри кожного суб'єкта будуть перераховані та описані статистично за групами. Частина 2 до дослідження: Дисперсійний аналіз буде виконано за первинними кінцевими точками AUC_{inf} і AUC_{last} після логарифмічного перетворення. Будуть розраховані різниці в середніх значеннях найменших квадратів та їхніх 90% довірчих інтервалах (ДІ) HLX02 і герцептину американського виробництва, HLX02 і герцептину німецького виробництва, а також герцептину американського походження та німецького герцептину. Якщо 90 % ДІ середнього геометричного співвідношення становить від 0,8 до 1,25, тоді дві групи, які потрібно порівняти, можна вважати еквівалентними.</p>

Положенська Греша Д

	<p>ФК параметри кожного суб'єкта будуть перераховані та описані статистично по групах.</p> <p>Аналіз безпеки: Усі ПР у Частині 1 та Частині 2 будуть перераховані за суб'єктами. Кількість та відсоток суб'єктів, у яких виявлено небажані побічні реакції, що виникли після початку лікування (ТЕАЕ), та побічні реакції на лікарський засіб (ПР), буде розраховано за такими класами систем органів, бажаним терміном та групою. Буде підбито підсумки СПР, включаючи смертельні випадки, та небажані побічні реакції, що виникли після початку лікування (ТЕАЕ), що призвели до припинення дослідження. Лабораторні аналізи, показники життєдіяльності, моніторинг ЕКГ, ЕКГ із 12 відведень, ехокардіографія, включаючи ФВЛШ, та зміни від вихідного рівня (якщо застосовно) будуть описані за групами. Інші змінні безпеки будуть описані аналогічним чином і перераховані за суб'єктами.</p> <p>Імуногенність: Частина 1 до дослідження: ПР та Нейтралізуючі антитіла будуть описані та перераховані за групами окремо. Частина 2 до дослідження: Позитивні показники ПР та нейтралізуючих антитіл будуть підраховані, описані та перераховані за групами.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Див. файл демографічних даних у модулі 5.3.3.1</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Частина 1 Середнє значення \pm SD AUC_{inf} становило $4940 \pm 819,6$, $13760 \pm 254,4$, 23760 ± 2834 та 41070 ± 9494 мкг.год/мл для груп 2 мг/кг, 4 мг/кг, 6 мг/кг та 8 мг/кг відповідно; відповідне середнє геометричне значення (CV%) становило 4896 мкг.год/мл (16,3%), 13760 мкг.год/мл (1,8%), 23650 мкг.год/мл (12,4%) та 40400 мкг.год/мл (22,2%) відповідно. Збільшення AUC_{inf} виявилось більшим, ніж пропорційне дозі. Середні значення вторинних кінцевих точок AUC_{last}, AUC_{all}, C_{max} та $t_{1/2}$ зростали зі збільшенням дози, тоді як T_{max} та V_z були подібними у 4 групах лікування. Крім того, кліренс зменшувався зі збільшенням дози.</p> <p>Частина 2 В частині 2 цього дослідження мали на меті порівняти фармакокінетичні профілі 6 мг/кг HLX02, Герцептину виробництва США та Герцептину виробництва Німеччини. Для цього порівнювали системні експозиції досліджуваного та референтного препаратів у паралельних групах здорових добровольців, кожна з яких отримувала одноразову дозу 6 мг/кг одного з трьох препаратів. Аналітичні дані, отримані для 109 суб'єктів, які завершили дослідження, були доступні для статистичного ФК аналізу:</p> <ul style="list-style-type: none"> - На основі некоригованих даних про концентрацію в плазмі крові двоетапне середнє значення AUC_{inf} HLX02/Герцептину виробництва Німеччини становило 0,855 з 90% ДІ від 0,803 до 0,911; на основі скоригованих даних про концентрацію в плазмі крові двоетапне середнє значення AUC_{inf} HLX02/Герцептину виробництва Німеччини становило 0,914, з 90% ДІ від 0,858 до 0,973. - На основі некоригованих даних про концентрацію в сироватці крові двоетапне середнє значення AUC_{inf} для HLX02/герцептину виробництва США становило 0,882 з 90% ДІ від 0,827 до 0,940; на основі скоригованих даних

Головний лікар

	<p>про концентрацію в плазмі крові, двоетапне середнє значення AUC_{inf} для HLX02/Герцептину виробництва США становило з 90% ДІ від 0,891 до 1,013.</p> <p>- На основі некоригованих даних про концентрацію в плазмі крові двоетапне середнє значення AUC_{inf} для Герцептину виробництва США/Герцептину виробництва Німеччини становило 0,970 з 90% ДІ від 0,910 до 1,035; на основі скоригованих даних про концентрацію в плазмі крові двоетапне середнє значення AUC_{inf} для Герцептину виробництва США/Герцептину виробництва Німеччини становило 0,962 з 90% ДІ від 0,902 до 1,025.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Частина 1</p> <p>Під час 1 частини дослідження всі дози в 4 групах лікування переносилися добре. Загалом у 8 суб'єктів спостерігалися небажані побічні реакції, що виникли після початку лікування (TEAE). У шести пацієнтів (50%) спостерігалися небажані побічні реакції, що виникли після початку лікування (TEAE), легкого ступеня тяжкості. Загалом, щонайменше 1 небажана побічна реакція, що виникла після початку лікування (TEAE) помірного ступеня тяжкості і була зареєстрована у 2 пацієнтів (16,7%). Жоден пацієнт не припинив лікування у Частині 1 через ПР. Не повідомлялося про серйозні непередбачувані ПР, СПР або летальні випадки. Найпоширеніші небажані побічні реакції, що виникли після початку лікування (TEAE), були в Дослідженні класу систем органів (SOC), загалом 6 випадків. Повідомлялося про три ПР, що становлять особливий інтерес: Дилатація шлуночків, Зниження фракції викиду та Дилатація лівого передсердя.</p> <p>Частина 2</p> <p>У другій частині дослідження 3 методи лікування добре переносилися пацієнтами.</p> <ul style="list-style-type: none"> У всіх 3 групах лікування у 86 пацієнтів (77,5%) виникло загалом 283 ПР/276 небажаних побічних реакцій, що виникли після початку лікування (TEAE). З них у 28 пацієнтів (75,7%) у групі HLX02 виникло 94 ПР/94 небажаних побічних реакцій, що виникли після початку лікування (TEAE), у 32 пацієнтів (86,5%) у групі Герцептину (США) - 107 ПР/103 небажаних побічних реакцій, що виникли після початку лікування (TEAE), у 26 пацієнтів (70,3%) у групі Герцептину (Німеччина) - 82 ПР/79 небажаних побічних реакцій, що виникли після початку лікування (TEAE). У загальних 3 групах лікування найчастіше повідомлялося про небажані побічні реакції, що виникли після початку лікування (TEAE) за класами систем органів (SOC) серед: Досліджень, Загальних розладів та станів в місці введення, Шлунково-кишкових розладів, Кардіальних розладів та Порушень з боку шкіри та підшкірної клітковини. У групі HLX02 найчастіше повідомлялося про небажані побічні реакції, що виникли після початку лікування (TEAE) за класами систем органів (SOC) серед: Досліджень та Шлунково-кишкових розладів; у групі Герцептину американського виробництва найчастіше повідомлялося про небажані побічні реакції, що виникли після початку лікування (TEAE) за класами систем органів (SOC) серед: Досліджень, Шлунково-кишкових розладів, Загальних розладів та станів у місці введення; у групі Герцептину німецького виробництва, найчастіше повідомлялося про небажані побічні реакції, що виникли після початку

Головченко Трина А

	<p>лікування (TEAE) за класами систем органів (SOC) серед: Досліджень, Кардіальних розладів, Загальних розладів та станів у місці введення, порушень з боку шкіри та підшкірної клітковини;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Позитивних результатів ПР не спостерігалось в жодній групі лікування.
22. Висновок (заклучення)	<p>Оскільки 90% ДІ для нескоригованої та скоригованої AUC_{inf} знаходяться в межах попередньо визначених меж біоеквівалентності від 0,8 до 1,25, можна зробити висновок, що всі три препарати (досліджуваний та два референтні) є біоеквівалентними.</p> <p>NLX02 показав порівняльний профіль безпеки з Герцептином американського виробництва та Герцептином німецького виробництва без непередбачених подій, що стосуються безпеки лікарського засобу.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p><i>/підпис/</i> <i>/штамп: Аккорд Хелскеа С.Л.У., N.L.F. B-65112030/</i></p> <p>Карло Авіно (Carles Avino) Старший керівник відділу регуляторних питань ЄС в Аккорд Хелскеа С.Л.У.</p>

{Порядок доповнено новим Додатком 30 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 1528 від 27.06.2019}

Положе секо Гримо Д

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. HLX02-BC01 №2

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	ZERCEPAC powder for concentrate for solution for infusion, 150 mg
2. Applicant	Accord Healthcare S.L.U., Spain
3. Manufacturer	Shanghai Henlius Biopharmaceutical Co., Ltd., China – manufacturing, primary, secondary packing, quality control; Intas Pharmaceuticals Limited, India - manufacturing, primary, secondary packing, quality control; Accord Healthcare Limited, United Kingdom - secondary packing; Synoptis Industrial Sp. z o.o., Poland – secondary packing; KYMOS, S.L., Spain - quality control; Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. Magazyn Importera, Poland – batch release.
4. Studies conducted:	Yes no if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Similar biological medicine to Herceptin (Trastuzumab)
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	Double-blind, Randomized, Multicenter, Phase III Clinical Study to Compare the Efficacy and to Evaluate the Safety and Immunogenicity of Trastuzumab Biosimilar HLX02 and EU-sourced Herceptin® in Previously Untreated HER2- Overexpressing Metastatic Breast Cancer
6. Phase of clinical trial	3
7. Period of clinical trial	from _11. 11. 2016 till 27.11.2018

Accord Healthcare, S.L.U. Insular 101 RM Barcelona, Torra 41271 E-17111 Isla B. 179-33 Insular 101 C.F. B0312920

least 2 weeks before randomization. Use of herbal remedies or traditional Chinese medicines for anticancer, hematologic or liver function, or anti-infective treatment had been stopped at the time of the ICF signature (at least 2 weeks before randomization).

7. For patients with recurrent disease, prior neo-/adjuvant therapy containing trastuzumab and/or lapatinib had been stopped at least 12 months before the diagnosis of recurrent (local or metastatic) disease (ie, a disease-free interval of ≥ 12 months). Any hormonal therapy had been stopped at the time of the ICF signature (at least 2 weeks before randomization).

8. Measurable disease

9. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) of 0 to 1.

10. Left ventricular ejection fraction (LVEF) within institutional range of normal at baseline (within 42 days before randomization) as determined by either electrocardiogram (ECHO) or multigated acquisition (MUGA) scan.

11. Adequate hematologic, hepatic and renal function as indicated by the following laboratory values:

- Absolute neutrophil count (ANC) $\geq 1,500$ /mL without granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) or other medical support
- Platelets $\geq 100,000$ /mL
- Hemoglobin ≥ 9 g/dL without transfusion or other medical support within 14 days
- Serum creatinine $\leq 1.5 \times$ upper limit of normal (ULN) and creatinine clearance rate ≥ 50 mL/min, calculated according to Cockcroft-Gault formula (Note: if the calculated creatinine clearance was < 50 mL/min, a 24-hour creatinine clearance test might have been requested by the Principal Investigator for confirmation. Patients with a 24-hour creatinine clearance < 50 mL/min were excluded)
- Serum total bilirubin $\leq 1.5 \times$ ULN (unless the patient had documented Gilbert's syndrome) without any medical support within 14 days
- Serum aspartate aminotransferase/glutamic-oxaloacetic transaminase (AST/SGOT) or serum alanine aminotransferase/glutamate-pyruvate transaminase (ALT/SGPT) $\leq 2.5 \times$ ULN ($\leq 5 \times$ ULN in the case of liver metastases) provided alkaline phosphatase (ALK) was $\leq 2.5 \times$ ULN. In the case of bone metastasis, serum ALK was $> 2.5 \times$ ULN if AST and ALT were $\leq 1.5 \times$ ULN without any medical support within 14 days
- International normalized ratio (INR), and activated partial prothrombin time (aPTT) or partial prothrombin time (PTT) $\leq 1.5 \times$ ULN.

12. Estimated life expectancy ≥ 3 months.

13. Female patients were eligible to enter and participate in the study if they were of:

ЗЕЦНО З СЕРТИФИКАТОМ
Ирина ПОЛОЖАЕНКО

Accord Healthcare S.L.U. Inicialia acordRM - Botolones - Formulario ECRF - 08/01/2012 - Inscripción: 1 de 01/01/2012

	<p><input checked="" type="checkbox"/> Non-childbearing potential, including any female who:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Had had a hysterectomy -Had had a bilateral oophorectomy (ovariectomy) -Had had a bilateral tubal ligation -Was postmenopausal (total cessation of menses for ≥ 1 year) <p><input checked="" type="checkbox"/> Child-bearing potential, had a negative serum pregnancy test at Screening, were not breast feeding, and used highly-effective or acceptable contraceptive measures before study entry and throughout the study until 7 months after the last investigational/comparator product administration.</p> <p>14. Male patients with partners of child-bearing potential were eligible to enter and participate in the study if they, and their female partners, were willing to use highlyeffective or acceptable contraceptive measures before study entry and throughout the study until 7 months after the last investigational/comparator product administration.</p>
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	<p>Test Product: Investigational product HLX02 (proposed biosimilar to trastuzumab 150 mg)</p> <p>Dose and Mode of administration: 8 mg/kg administered intravenously over 90 minutes as a loading dose on Day 1, Cycle 1, then 6 mg/kg every 3 weeks for subsequent cycles.</p>
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	<p>Reference Product: comparator product EU-sourced Herceptin (trastuzumab 150 mg)</p> <p>Dose and Mode of Administration: 8 mg/kg administered intravenously over 90 minutes as a loading dose on Day 1, Cycle 1, then 6 mg/kg every 3 weeks for subsequent cycles.</p>
15. Concomitant therapy	<p>All concomitant medications including herbal remedies and traditional Chinese medicines were recorded on the eCRF as required.</p>
16. Criteria for evaluation efficacy	<p>Primary Efficacy Endpoint:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR24, calculated as the proportion of patients with a best response of complete response (CR) or partial response (PR) from first assessment up to Week 24 (after up to 8 cycles of treatment) according to RECIST 1.1. The response did not need to be confirmed. Overall tumor response was assessed by blinded, independent CIR according to RECIST 1.1 <p>Secondary Efficacy Endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR at Weeks 6, 12, 18, and 24 • DoR, defined as the time from first documentation of CR or PR to the first

Accord Healthcare S.L.U. Investigación y Desarrollo, Tomo 41:71, Falso 1, Hoja R129:13, Inventa, nº 11 (E-BO) 12940

	<p>documentation of progression. After Week 24, assessments were made by the Principal Investigator</p> <ul style="list-style-type: none"> • DCR, defined as the proportion of patients who achieved CR, PR, or stable disease (SD) of at least 12 weeks • CBR, defined as the proportion of patients who achieved CR, PR, or durable SD (SD ≥24 weeks) • PFS up to 12 months, defined as the probability of being alive without documented progression up to 12 months after randomization, calculated using the Kaplan-Meier method • OS at 12, 24, and 36 months, defined as the probability of being alive 12, 24, and 36 months after randomization, calculated using the Kaplan-Meier method
<p>17. Criteria for evaluation safety</p>	<p>Safety and tolerability of HLX02 or EU-sourced Herceptin and docetaxel were assessed throughout the study by the incidence, severity and causality of serious adverse events (SAEs), adverse events (AEs) and adverse events of special interest (AESI), coded to preferred term and system organ class (SOC) using the Medical Dictionary for Regulatory Activities and graded according to the National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03 (NCI-CTCAE v4.03). Patients were monitored by physical examination, vital signs, electrocardiogram (ECG), and laboratory tests classified for severity using NCI-CTCAE v4.03. Cardiac function was evaluated by ECHO or MUGA scan using the same method throughout the entire study period.</p>
<p>18. Statistical methods</p>	<p>As per study protocol, the first interim analysis (interim analysis I) was performed after the primary efficacy data (ORR up to Week 24) were available for all patients. The second interim analysis was performed after all efficacy data, as well as PK, safety/immunogenicity and survival data, up to 12 months were available for all patients. The final analysis was performed after the OS data for 24 and 36 months were available for all patients. This clinical study report (CSR) reports the results of the final analysis in which efficacy data, as well as PK, safety/immunogenicity, and survival data, up to 36 months were analysed and summarized.</p> <p>Efficacy: Primary Efficacy Analysis: The primary endpoint was ORR24. Equivalence was to be concluded in case the 95% confidence interval (CI) of the difference in ORR24 fell completely within the predefined margin [-0.1350,</p>

Accord Healthcare S.L.U. Inclinatón de KM Barcelona, Torro 41 71, Edifici World Trade Center, 08039 Barcelona, España

0.1350]. The estimated risk difference in ORR (HLX02/ EU-sourced Herceptin) between the 2 treatment groups and the corresponding 95% CI were calculated using a Chi-squared test.

For sensitivity analysis of ORR24, the adjusted risk difference in ORR (HLX02/ EU-sourced Herceptin) between the 2 treatment groups was calculated using a stratified Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test and 95% Wald CIs were presented.

Secondary Efficacy Analysis:
The secondary efficacy variables included DoR, CBR, PFS, DCR, and OS. Secondary efficacy analyses also included the ORR analyses other than that belong to the primary efficacy endpoint. Overall objective response at Weeks 6,12,18 and 24 by CIR were analyzed in a similar way to that of the primary endpoint.


The estimate of the standard error was computed using Greenwood's formula. A Cox model was used to compare the hazard ratio (HR). The point estimates and 2-sided 95% CIs of the HR were reported. Subgroup analyses were conducted in PFS and OS analyses with subgrouping factors being ethnicity, race, and analysis set.

Safety:
All outputs for safety outcomes were based on the SAS. Safety endpoints included AEs, laboratory results, hematology serum chemistry panel and coagulation urinalysis (including pregnancy test) vital signs (blood pressure, pulse, respiratory rate, and temperature), weight, ECG, physical examination, and LVEF and ECOG PS. Descriptive statistics was used to present SAEs, AEs and AESI and other safety variables. Unless otherwise specified, the safety summary tables only included "on-treatment" events/assessment, i.e., those collected on or after the first date of study treatment and collected no later than 30 (+2) days after the date of last treatment administration.

Pharmacokinetics and Immunogenicity Analysis:
Trastuzumab concentrations in serum were summarized descriptively by study population, treatment, and scheduled collection time. Exposure to trastuzumab was further evaluated with respect to ethnicity, race, and baseline levels of SHED antigen.
To evaluate whether ADA formation affected exposure, the concentration summaries were further stratified by overall ADA formation and NADA status. The differences in serum concentrations between the 2 treatment groups

Accord Healthcare, S.L.U. Insular 40 of R.M. Barcelona, Torred. 11.71 E. dda 1. Hda B379:13. Inscricio. I. C.I.F. B4512940

	<p>at scheduled time points were analyzed using an analysis of variance model to evaluate PK equivalence. Immunogenicity analysis was based on the SAS. The summary for number and percent of patients for ADA or NADA at the scheduled post-dose assessment as well as overall ADA results were presented by treatment group.</p>
<p>19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)</p>	
<p>20. Efficacy results</p>	<p>In the overall population, after up to 24 weeks treatment, the proportions of patients with a best overall response (BOR) of CR assessed by CIR based on the ITT set were 17/324 (5.2%) in the HLX02 treatment group versus 12/325 (3.7%) in the Herceptin treatment group. Similar proportion of patients in both groups had BOR of PR; 214 (66.0%) patients in HLX02 treatment group and 220 (67.7%) patients in Herceptin treatment group. The efficacy of the primary endpoint, ORR up to Week 24 (ORR24) was similar for HLX02 and Herceptin (71.3% versus 71.4%) with no statistical difference observed between the 2 treatment groups (p=0.983). The risk difference in ORR between 2 treatment groups was -0.1% (95% CI: -7.0%, 6.9%), Treatment equivalence was concluded as the 2-sided 95% CI of the difference was completely contained within predefined equivalence boundaries [-0.1350; 0.1350]. No notable treatment difference was observed between the Asian and non-Asian, and Chinese and non-Chinese populations. Therapeutic equivalence of HLX02 and Herceptin was statistically supported by the primary efficacy results of the ITT (p=0.983, risk difference in ORR= -0.1 %) as well as the PP population (p=0.727, risk difference in ORR=1.0%). The results of ORR24 assessed by CIR and by Investigator were similar. Sensitivity analyses of BOR performed in the tested subgroups also showed similar results with primary efficacy analysis that supported the conclusion of therapeutic equivalence.</p>
<p>21. Safety results</p>	<p>In overall and in each treatment group, 98.8% of the patients reported at least 1 AE and treatment emergent adverse event (TEAE); similar number of AEs and TEAEs were reported between the HLX02 and Herceptin groups. Similar incidence of AEs was noted for total Asian (99.0%) and non-Asian (98.0%) populations. The 2 treatment groups within the Asian and non-Asian populations had similar incidence of the AEs. Overall, for both treatment groups, the most</p>

	commonly reported SOCs for TEAEs were investigations, skin and subcutaneous tissue disorders, and blood and lymphatic system disorders.
22. Conclusion (summary)	Among patients with previously untreated HER2 over expressing metastatic breast cancer, the use of HLX02 compared with Herceptin (both drugs given along with docetaxel) resulted in an equivalent ORR, after up to 24 weeks treatment, demonstrating the ~herapeutic equivalence of HLX02 and Herceptin. Both treatment groups showed comparable long-term survival data and event-free rate up to 36 months. The efficacy, safety, and PK profiles of HLX02 and Herceptin were similar of this report.
Applicant (registration certificate holder)	 <p>Carles Aviñó</p> <p>Senior Head RA EU Accord Healthcare S.L.U.</p>

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

Accord Healthcare S.L.U. D. Evidencia de el CRM Registrado. Fecha: 2023. Tabla 1. Datos R. 25. 13. Inicialmente: 1. 16. 2023

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 № HLX02-BC01 №2

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ЗЕРЦЕПАК порошок для концентрату для розчину для інфузій, 150 мг
2. Заявник	Аккорд Хелскеа С.Л.У., Іспанія
3. Виробник	Шанхай Хенліус Біофармасьютікал Ко., Лтд., Китай - виробництво лікарського засобу, первинне, вторинне пакування, контроль якості; Аккорд Хелскеа Лімітед, Велика Британія – вторинне пакування; Синоптіз Індастріал Сп. з о.о., Польща – вторинне пакування; КІМОС, С.Л., Іспанія – контроль якості; Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о. Склад Імпортера, Польща – відповідальний за випуск серії.
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Подібний біологічний лікарський засіб (біосиміляр)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Подвійне сліпе, рандомізоване, багатоцентрове, клінічне дослідження III фази для порівняння ефективності, оцінки безпеки та імуногенності трастузумабу, біологічно подібного до HLX02, та препарату Герцептин® європейського походження у пацієнтів, що раніше не отримували лікування при метастатичному раку молочної залози з гіперекспресією HER2
6. Фаза клінічного випробування	3
7. Період проведення клінічного випробування	з 11. 11. 2016 по 27.11.2018
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Загалом 89 навчальних центрів у 4 країнах (Китай, Польща, Україна та Філіппіни).
9. Кількість досліджуваних	запланована: 608 фактична: 649
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинні: Порівняти ефективність препарату HLX02 з герцептином європейського походження в комбінації з доцетакселом, використовуючи загальну частоту відповіді (ЗЧВ) до 24-го тижня (ЗЧВ24) після до 8 циклів лікування, щоб продемонструвати клінічну біоеквівалентність. Вторинні: Оцінити безпеку, переносимість та імуногенність HLX02 та герцептину європейського походження в комбінації з доцетакселом.

Положеніко Греша А

	<ul style="list-style-type: none"> • Порівняти ефективність препарату HLX02 з герцептином європейського походження в комбінації з доцетакселом за показниками тривалості відповіді (DoR), коефіцієнтом клінічної користі (CBR), коефіцієнтом контролю захворювання (DCR), виживаності без прогресування (PFS) до 12 місяців та загальної виживаності (OS) через 12, 24 та 36 місяців. • Для вимірювання експозиції трастузумабу після HLX02 або герцептину європейського походження. <p>Дослідницькі:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Дослідницький популяційний фармакокінетичний аналіз (PopPK).
11. Дизайн клінічного випробування	Подвійне сліпе рандомізоване паралельне випробування
12. Основні критерії включення	<p>До участі у випробуванні допускалися пацієнти, які відповідали кожному з наступних критеріїв:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Добровільно погодилися на участь та надали письмову інформовану згоду. 2. Чоловік або жінка ≥ 18 років на день підписання МКФ. 3. Гістологічно або цитологічно підтверджена аденокарцинома молочної залози. 4. Рецидивуюче захворювання, що не піддається хірургічному лікуванню або променевій терапії, або метастатичне захворювання з показаннями до таксановмісної терапії. 5. Наявність зафіксованого у формаліні та залитого в парафін (FFPE) зразка тканини з первинної пухлини або метастатичного ураження для підтвердження HER2-позитивного результату центральною лабораторією. Якщо це неможливо, то необхідно було провести повторну біопсію. 6. Не проходили попереднє системне протипухлинне лікування, таке як хіміотерапія, біологічні або таргетні препарати для лікування метастатичного захворювання, за винятком гормональної терапії, яку було припинено щонайменше за 2 тижні до рандомізації. Застосування фітопрепаратів або традиційних китайських лікарських засобів для протипухлинного, гематологічного лікування, лікування для поліпшення функції печінки або протиінфекційне лікування на момент підписання МКФ було припинено (щонайменше за 2 тижні до рандомізації). 7. У пацієнтів з рецидивом захворювання попередня нео-/ад'ювантна терапія трастузумабом та/або лапатинібом була припинена щонайменше за 12 місяців до встановлення діагнозу рецидиву (місцевого або метастатичного) захворювання (тобто інтервал без захворювання становив ≥ 12 місяців). Будь-яка гормональна терапія була припинена на момент підписання МКФ (щонайменше за 2 тижні до рандомізації). 8. Захворювання, яке можна визначити 9. Східна кооперативна онкологічна група (ECOG) статус ефективності (PS) від 0 до 1. 10. Фракція викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) в межах інституційного діапазону норми на вихідному рівні (протягом 42 днів до рандомізації) за даними

	<p>электрокардіограми (ЕКГ) або мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ).</p> <p>11. Відповідна гематологічна, печінкова та ниркова функція, про що свідчать такі лабораторні показники:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Абсолютна кількість нейтрофілів (АКН) $\geq 1\ 500/\text{мл}$ без гранулоцитарно-колонієстимулюючого фактора (Г-КСФ) або іншої медикаментозної підтримувальної терапії • Тромбоцити $\geq 100\ 000/\text{мл}$ • Гемоглобін ≥ 9 г/дл без переливання або іншої медикаментозної підтримувальної терапії протягом 14 днів • Креатинін сироватки крові $\leq 1,5 \times$ верхня межа норми (ВМН) і швидкість кліренсу креатиніну ≥ 50 мл/хв, розрахована за формулою Кокрофта-Голта (Примітка: якщо розрахований кліренс креатиніну був < 50 мл/хв, то головний виконавець дослідження міг вимагати проведення 24-годинного тесту кліренсу креатиніну для підтвердження. Пацієнти з 24-годинним кліренсом креатиніну < 50 мл/хв були виключені) • Загальний білірубін сироватки крові $\leq 1,5 \times$ ВМН (якщо у пацієнта не було задокументовано синдрому Жильбера) без медикаментозної підтримки протягом 14 днів • Аспартатамінотрансфераза/глутаміноксилоцтова трансаміназа (АСТ/ГОТ) або аланінамінотрансфераза/глутамат-піруваттрансфераза (АЛТ/ГПТ) у сироватці крові $\leq 2,5 \times$ ВМН ($\leq 5 \times$ ВМН у разі метастазів у тканині печінки) за умови, що лужна фосфатаза (ЛФ) була $\leq 2,5 \times$ ВМН. У разі метастазів у кісткову тканину лужна фосфатаза в сироватці крові становила $> 2,5 \times$ ВМН, якщо АСТ і АЛТ були $\leq 1,5 \times$ ВМН без медикаментозної підтримки протягом 14 днів. • Міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) та активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ) або частковий протромбіновий час (ПЧ) $\leq 1,5 \times$ ВМН. <p>12. Очікувана тривалість життя ≥ 3 місяців.</p> <p>13. Пацієнтки були допущені до участі в дослідженні, якщо вони мали:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Недітородний потенціал (тобто фізіологічна нездатність завагітніти), включаючи будь-яку особу жіночої статі, яка: <ul style="list-style-type: none"> -перенесли гістеректомію -перенесли двосторонню оофоректомію (оваріектомію) -двостороннє перев'язування маткових труб -Перебували в постменопаузі (повне припинення менструацій протягом ≥ 1 року) • Репродуктивний потенціал, негативний результат тесту на вагітність на сироватці крові під час скринінгу (протягом 7 днів після першого прийому досліджуваного препарату/препарату порівняння), не годували груддю та застосовували високоефективні або прийнятні засоби контрацепції (не допускалися пероральні, ін'єкційні або імплантовані гормональні методи) до вступу в дослідження та впродовж дослідження до 7 місяців після останнього прийому досліджуваного препарату/препарату порівняння.
--	---

	<p>14. Пацієнти чоловічої статі з партнерками репродуктивного віку могли брати участь у дослідженні, якщо вони та їхні партнерки були готові використовувати високоєфективні або прийнятні засоби контрацепції до початку дослідження та протягом усього дослідження до 7 місяців після останнього прийому досліджуваного препарату/препарату порівняння.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Досліджуваний препарат: Досліджуваний препарат HLX02 (запропонований біосиміляр до трастузумабу 150 мг) Доза та спосіб застосування: 8 мг/кг вводиться внутрішньовенно протягом 90 хвилин як навантажувальна доза в 1-й день 1-го циклу, потім 6 мг/кг кожні 3 тижні протягом наступних циклів.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Референтний препарат: препарат порівняння Герцептин (трастузумаб 150 мг) європейського походження Спосіб застосування та дози: 8 мг/кг внутрішньовенно протягом 90 хвилин як навантажувальна доза в 1-й день 1-го циклу, потім 6 мг/кг кожні 3 тижні протягом наступних циклів.</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Всі супутні ліки, включаючи фітопрепарати та традиційну китайську медицину, були записані в eCRF (електронну форму звіту про випадок захворювання) відповідно до вимог.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Первинна кінцева точка ефективності: - ЗЧВ24, що розраховується як частка пацієнтів з найкращою відповіддю у вигляді повної відповіді (CR) або часткової відповіді (PR) від першої оцінки до 24-го тижня (після до 8 циклів лікування) згідно з Критеріями оцінки відповіді при солідних пухлинах (RECIST) 1.1. Відповідь не потребувала підтвердження. Загальну відповідь пухлини оцінювали за допомогою сліпого, незалежного загального коефіцієнту захворювання (CIR) відповідно до Критеріїв оцінки відповіді при солідних пухлинах (RECIST) 1.1</p> <p>Вторинні кінцеві точки ефективності:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ЗЧВ на 6-му, 12-му, 18-му та 24-му тижнях • Тривалість відповіді, визначена як час від першого документування повної відповіді або часткової відповіді до першого документування прогресування. Після 24-го тижня оцінювання проводилося провідним спеціалістом дослідження. • Коефіцієнт контролю захворюваності (DCR), визначений як частка пацієнтів, які досягли повної відповіді (CR), часткової відповіді (PR) або стабільного перебігу захворювання (SD) протягом щонайменше 12 тижнів • Коефіцієнт клінічної користі (CBR), визначений як частка пацієнтів, які досягли повної відповіді, часткової відповіді або тривалого перебігу захворювання (SD) (SD ≥24 тижнів). • Вживаність без прогресування (PFS) до 12 місяців, визначена як ймовірність того, що пацієнт залишиться живим без задокументованого прогресування

Половська Ірина І

	<p>захворювання до 12 місяців після рандомізації, розрахована за методом Каплана-Мейера.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Загальна виживаність (OS) через 12, 24 та 36 місяців, визначена як ймовірність того, що пацієнт залишиться живим через 12, 24 та 36 місяців після рандомізації, розрахована за методом Каплана-Мейера.
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Безпека та переносимість HLX02 або герцептину та доцетакселу європейського походження оцінювалися протягом дослідження за частотою, ступенем тяжкості та причинно-наслідковим зв'язком серйозних побічних реакцій (SAE), побічних реакцій (AE) та побічних реакцій, що становлять особливий інтерес (AESI), які кодувалися відповідно до бажаного терміну та класів систем і органів (SOC) за допомогою Медичного словника для регуляторної діяльності та класифікувалися згідно з Загальними термінологічними критеріями побічних реакцій Національного інституту раку (National Cancer Institute), версія 4.03 (NCI-CTCAE v4.03). Пацієнтів контролювали за допомогою фізикального обстеження, життєво важливих показників, електрокардіограми (ЕКГ) та лабораторних тестів, класифікованих за ступенем тяжкості згідно з NCI-CTCAE v4.03. Серцеву функцію оцінювали за допомогою ЕхоКГ або радіонуклідна вентрикулографія (MUGA) з використанням одного і того ж методу протягом усього періоду дослідження.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Відповідно до протоколу дослідження, перший проміжний аналіз (проміжний аналіз I) був проведений після того, як були отримані первинні дані про ефективність (РЧВ до 24-го тижня) для всіх пацієнтів. Другий проміжний аналіз проводився після того, як для всіх пацієнтів були доступні всі дані щодо ефективності, а також дані щодо ФК, безпеки/імуногенності та виживаності до 12 місяців. Заключний аналіз був проведений після того, як для всіх пацієнтів були доступні дані загальної виживаності за 24 і 36 місяців. У цьому звіті про клінічне випробування (ЗКВ) представлено результати остаточного аналізу, в якому проаналізовано та узагальнено дані щодо ефективності, а також дані щодо ФК, безпеки/імуногенності та виживаності до 36 місяців..</p> <p>Ефективність: <u>Первинний аналіз ефективності:</u> Первинною кінцевою точкою був показник ЗЧВ24. Висновок про еквівалентність робили, якщо 95% довірчий інтервал (ДІ) різниці у показнику ЗЧВ24 повністю потрапляв у заздалегідь визначені межі [-0,1350, 0,1350]. Розрахункова різниця в ризику ЗЧВ (HLX02/Герцептин європейського походження) між 2 групами лікування та відповідний 95% ДІ були розраховані за допомогою критерію хі-квадрат.</p> <p>Для аналізу чутливості за показником ЗЧВ24 була розрахована скоригована різниця в ризику ЗЧВ (HLX02/Герцептин європейського походження) між 2 групами</p>

лікування за допомогою стратифікованого тесту Кохрана - Мантеля - Хензеля (СМН) та 95% ДІ за методом Вальда.

Вторинний аналіз ефективності:

Змінні вторинної ефективності включали показники тривалості відповіді, коефіцієнта клінічної відповіді, виживаності без прогресування, коефіцієнта контролю захворюваності та загальної виживаності. Аналіз вторинної ефективності також включав аналіз показників ЗЧВ, окрім тих, що належать до первинної кінцевої точки ефективності.

Загальну об'єктивну відповідь на 6, 12, 18 та 24 тижні за показником загального коефіцієнта захворюваності аналізували так само, як і для первинної кінцевої точки.

Оцінка стандартної похибки була розрахована за формулою Грінвуда. Для порівняння відношення ризиків (ВР) використовували модель Кокса. Наводилися точкові оцінки та 2-сторонні 95% ДІ ВР. Аналіз підгруп проводився за допомогою показників виживаності без прогресування та загальної виживаності, де факторами підгруп були етнічна приналежність, расова приналежність та група для аналізу.

Безпека:

Усі вихідні дані щодо результатів безпеки базувалися на групах аналізу безпеки. Кінцеві точки безпеки включали побічні реакції, результати лабораторних досліджень (гематологічний, біохімічний аналіз сироватки крові та коагулограма, аналіз сечі [включаючи тест на вагітність]), життєво важливі показники (артеріальний тиск, пульс, частота дихання та температура), вагу, ЕКГ, фізикальне обстеження, а також ФВЛШ та Оцінка загального стану хворого на онкологію за шкалою східної кооперативної онкологічної групи (ECOG). Для представлення серйозних побічних реакцій, побічних реакцій, побічних реакцій, що становлять особливий інтерес та інших змінних безпеки використовували описову статистику. Якщо не зазначено інше, зведені таблиці з безпеки включали лише події/оцінку « під час лікування », тобто ті, що були зібрані безпосередньо під час або після першої дати досліджуваного лікування та зібрані не пізніше ніж через 30 (+2) днів після дати останнього прийому досліджуваного препарату.

Аналіз фармакокінетики та імуногенності:

Концентрації трастузумабу в сироватці крові були узагальнені описово за досліджуваною популяцією, лікуванням та запланованим часом збору зразків. Експозицію трастузумабу додатково оцінювали з урахуванням етнічної приналежності, раси та вихідних рівнів вивільненого/циркулюючого антигену. Щоб оцінити, чи впливає на експозицію утворення антитіл до лікарського засобу (ADA), зведені дані про концентрацію були додатково стратифіковані за загальним рівнем утворення антитіл до лікарського засобу та статусом нейтралізуючих антитіл до лікарського засобу. Для

	<p>оцінки еквівалентності ФК за допомогою дисперсійного аналізу було проаналізовано відмінності у концентраціях антитіл у сироватці крові між 2 групами лікування у заплановані часові точки. Аналіз імуногенності базувався на групі аналізу безпеки. Узагальнені дані щодо кількості та відсотка пацієнтів, у яких були виявлені антитіла до лікарського засобу або нейтралізуючі антитіла до лікарського засобу у запланованих точках після дози, а також загальні результати щодо антитіл до лікарського засобу були представлені у розрізі груп лікування.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Див. таблицю 10-6 Демографічні показники та вихідні характеристики за групами лікування - загалом</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><u>Результати ефективності:</u> У загальній популяції, після 24 тижнів лікування, частки пацієнтів з найкращою загальною відповіддю (найкращою загальною відповіддю) від оціненої повної відповіді за загальним коефіцієнтом захворюваності на основі групи з наміром лікуватися становила 17/324 (5, 2%) у групі лікування препаратом HLX02 порівняно з 12/325 (3,7%) у групі лікування герцептином. Однакова частка пацієнтів в обох групах мала найкращу загальну та часткову відповідь: 214 (66,0%) пацієнтів у групі лікування HLX02 та 220 (67,7%) пацієнтів у групі лікування герцептином. Ефективність первинної кінцевої точки, ЗЧВ до 24-го тижня (ЗЧВ24), була подібною для HLX02 та Герцептину (71,3% проти 71,4%) без статистичної різниці між 2 групами лікування (p=0,983). Різниця ризику ЗЧВ між 2 групами лікування становила -0,1% (95% ДІ: -7,0%, 6,9%), еквівалентність лікування була визначена, оскільки 2-сторонній 95% ДІ різниці повністю вкладається в попередньо визначені межі еквівалентності [-0,1350; 0,1350]. Не спостерігалось помітної різниці в лікуванні між азійською та неазійською, китайською та некитайською популяціями. Терапевтична еквівалентність HLX02 і Герцептину була статистично підтверджена первинними результатами ефективності в групі з наміром лікуватися (p=0,983, різниця ризику ЗЧВ= -0,1%), а також у групі аналізу за протоколом (p=0,727, різниця ризику ЗЧВ=1,0%). Результати ЗЧВ24, оцінені за допомогою ЗКВ та дослідника, були подібними. Аналіз чутливості найкращої загальної відповіді, проведений у наступних підгрупах, також показав схожі результати з первинним аналізом ефективності, що підтвердило висновок про терапевтичну еквівалентність.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p><u>Результати безпеки:</u> Загалом і в кожній групі лікування 98, 8% пацієнтів повідомили щонайменше про 1 побічну реакцію та побічні явища, що виникли під час лікування (ПЯВПЛ); однакова кількість побічних реакцій (ПР) та ПЯВПЛ була зареєстрована між групами HLX02 та Герцептину. Подібна частота ПР була відзначена для загальної азійської (99,0%) та неазійської (98,0%) популяцій. У 2 групах лікування серед азійської та неазійської популяцій частота виникнення ПР була подібною. Загалом в обох групах лікування основних класів систем та органів, про які найчастіше повідомлялося про ПЯВПЛ, були дослідження,</p>

Головний лікар Френсис Д

	порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини, а також порушення з боку крові та лімфатичної системи.
22. Висновок (заклучення)	Серед пацієнтів з раніше нелікованим метастатичним раком молочної залози з гіперекспресією HER2 застосування HLX02 порівняно з Герцептином (обидва препарати призначалися разом з доцетакселом) призвело до еквівалентного показника ЗЧВ після 24 тижнів лікування, що свідчить про терапевтичну еквівалентність HLX02 та Герцептину. Обидві групи лікування продемонстрували відносно довготривалу виживаність та частоту безрецидивних випадків до 36 місяців. Профілі ефективності, безпеки та ФК HLX02 та Герцептину були подібними.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<hr/> (підпис) Карло Авіно (Голова РА ЄС Аккорд Хелскеа С.Л.У.) (ПІБ)

{Порядок доповнено новим Додатком 30 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 1528 від 27.06.2019}

Александровича Ірина І