

REPORT about preclinical researches

1. Name of the medicinal product (if available - registration certificate number):	Choriomon
1) the type of medicinal product for which the registration was carried out or is planned	Medicine by full file (autonomous file) With a known active ingredient
2) conducted research	<p>yes No+ if not, justify</p> <p>The company carried out clinical trials, namely: "Comparative study of bioavailability of Choriomon (IBSA) in comparison with the sold hCG preparation after subcutaneous administration to healthy women"; "A prospective, randomized, controlled clinical study evaluating the tolerance and clinical equivalence of hCG-IBSA (IBSA) versus Ovitrelle (Serono), both administered subcutaneously to women who have undergone in vitro fertilization (IVF)" to confirm therapeutic indications and safety. Also, given that the drug Choriomon was first registered for more than 20 years, so there is no need for our own preclinical studies to prove its safety and efficacy, since the drug has been studied in humans.</p> <p>Module 4 of the registration dossier contains detailed bibliographic preclinical data.</p>
2. Pharmacology:	-
1) primary pharmacodynamics	-
2) secondary pharmacodynamics	-
3) safety pharmacology	-
4) pharmacodynamic interactions	-
3. Pharmacokinetics:	
1) analytical methods and reports on their validation	-
2) suction	-

Subin J. E.

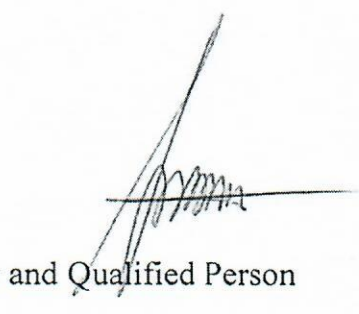
[Handwritten signature]
814

3) distribution	-
4) metabolism	-
5) withdrawal	-
6) pharmacokinetic interactions (preclinical)	-
7) other pharmacokinetic studies	-
4. Toxicology:	
1) toxicity in the case of a single injection	-
2) toxicity in case of repeated injections	-
3) genotoxicity: in vitro	-
in vivo (including additional toxicokinetic assessment)	-
4) carcinogenicity:	-
long-term research	-
short-term research or a study of medium duration	-
additional research	-
5) reproductive toxicity and toxic effects on the development of offspring:	-
effects on fertility and early embryonic development	-
embryotoxicity	-
prenatal and postnatal toxicity	-
studies in which the drug is administered to offspring (immature animals) and / or evaluates the long-term effect	-
6) local tolerability	-
7) additional toxicity studies:	-
antigenicity (antibody formation)	-

Subin J. E. *[Signature]* 814

immunotoxicity	-
study of mechanisms of action	-
drug dependence	-
toxicity of metabolites	-
toxicity of impurities	-
other	-
5. Conclusions on preclinical study	-

Dr. Franco Daglio
Technical Director and Qualified Person




Institut Biochimique SA
CH - 6903 Lugano

Swiss J. E.
W. D. S. M.

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):	ХОРІОМОН
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ЗА ПОВНИМ ДОСЬЄ (АВТОНОМНЕ ДОСЬЄ) З відомою діючою речовиною
2) проведені дослідження	так ні+ якщо ні, обґрунтувати Компанією були проведені клінічні випробування, а саме: «Порівняльне дослідження біодоступності Хоріомону (IBSA) порівняно із проданим препаратом ХГЧ після підшкірного введення здоровим жінкам»; «Перспективне, рандомізоване, контрольоване клінічне дослідження з оцінки толерантності та клінічної еквівалентності hCG-IBSA (IBSA) порівняно з Ovitrelle (Serono), обидва введені підшкірно жінкам, які перенесли запліднення in vitro (ЕКО)» для підтвердження терапевтичних показань та безпеки застосування. Також враховуючи, що препарат Хоріомон вперше був зареєстрований більше 20 років, тому немає необхідності для проведення власних доклінічних досліджень для доказу його безпеки та ефективності оскільки препарат був досліджений на людях. В модулі 4 реєстраційного досьє містяться докладні бібліографічні доклінічні дані.
2. Фармакологія:	-
1) первинна фармакодинаміка	-
2) вторинна фармакодинаміка	-
3) фармакологія безпеки	-
4) фармакодинамічні взаємодії	-

Левін І.Є. *УФВ* 814

3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	-
2) всмоктування	-
3) розподіл	-
4) метаболізм	-
5) виведення	-
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	-
7) інші фармакокінетичні дослідження	-
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	-
2) токсичність у разі повторних введень	-
3) генотоксичність: in vitro	-
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	-
4) канцерогенність: довгострокові дослідження	-
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	-
додаткові дослідження	-
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	-
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	-
ембріотоксичність	-
пренатальна і постнатальна токсичність	-

Григорук І.Є. 8/14

дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	-
6) місцева переносимість	-
7) додаткові дослідження токсичності:	-
антигенність (утворення антитіл)	-
імунотоксичність	-
дослідження механізмів дії	-
лікарська залежність	-
токсичність метаболітів	-
токсичність домішок	-
інше	-
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	-

Франко Дагліо підпис

Технічний директор та уповноважена особа М.П.

Левіч І.Є. *УФМ* 814

ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Хоріомон
2. Заявник	ІБСА Інститут Біохімік СА
3. Виробник	ІБСА Інститут Біохімік СА
4. Проведені дослідження:	Так+ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ЗА ПОВНИМ ДОСЬЄ (АВТОНОМНЕ ДОСЬЄ) З відомою діючою речовиною
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Порівняльне дослідження біодоступності хоріомону® (IBSA) порівняно із проданим препаратом ХГЧ після підшкірного введення здоровим жінкам Дослідження CRO-PK-18-332 - Код спонсора 18CH-hCG09
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	з 27 Листопада 2018 по 02 Серпня 2019
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Швейцарія
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 26 Виконано: 24
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: дослідити біодоступність hCG після одноразової підшкірної ін'єкції досліджуваних та контрольних препаратів здоровим жінкам-добровольцям. Вторинні цілі: Описати фармакокінетичний профіль ХГЧ (ФК) після одноразового п/ш ін'єкція випробувальних та еталонних продуктів. Збирати дані про безпеку та переносимість після одноразового п/ш ін'єкція випробувальних та еталонних продуктів.
11. Дизайн клінічного випробування	Поточне дослідження біодоступності було розроблено з урахуванням керівних принципів ЕМА щодо дослідження біоеквівалентності. Відповідно до рекомендацій, одноразова доза був обраний рандомізований двосторонній дизайн перехресного переходу.

8/14
Кевін С. С. [підпис]

15

Кожному рандомізованому суб'єкту було призначено послідовність лікування протягом двох періодів дослідження (наприклад, T / R або R / T) відповідно до комп'ютерного списку рандомізації. У дослідження були включені здорові фертильні жінки з нормальним менструальним циклом. У всіх записаних жінок гіпофіз був пригнічений. Прийом їх звичайних комбінованих пероральних гормональних контрацептивів знижував рівень ендogenous ФСГ <4 МО / л та ЛГ <5 МО / л, що вважається маркером відповідної супресії гонадотропіну. Дози 10 000 МО для досліджуваного препарату та 250 мкг (що еквівалентно 6 500 МО hCG) для еталонного препарату були обрані, оскільки це дози, що вводяться з відповідним препаратом у звичайній клінічній практиці. З двома досліджуваними препаратами вводили дві різні дози, оскільки на ринку не було знайдено референтного складу ХГЧ з такою ж міцністю, як тестований продукт.

Згідно з Європейським керівництвом щодо біоеквівалентності, розділ 4.1.8: "У дослідженнях біоеквівалентності фармакокінетичні параметри, як правило, не слід коригувати з урахуванням відмінностей у досліджуваному вмісті досліджуваної та контрольної партії. Однак у виняткових випадках, коли контрольна партія з вміст аналізу, що відрізняється менше ніж на 5% від тестового продукту, не може бути знайдено [...] може бути прийнята корекція вмісту. Якщо потрібно використовувати корекцію вмісту, це має бути попередньо зазначено в протоколі".

Ovitrelle® (Merck Serono, 12) був використаний в якості еталонного продукту для порівняння біодоступності, оскільки єдиний інший продукт з такою ж міцністю (тобто Pregnyl 5'000 МО, Sharp & Dohme Ltd, Великобританія; 16) нещодавно був вилучений з ринку. Ovitrelle®, який є основним продуктом для цього показання в Європі, також використовувався як еталонний продукт у попередньому дослідженні фази III, що оцінював ефективність та безпеку хоріомону® у жінок, які перенесли ЕКО.

У цьому дослідженні, коли застосовно, параметри ФК ХГЧ у сироватці крові нормалізували для дози перед порівнянням між двома досліджуваними продуктами, як це детально викладено в п. 9.7.5.2, та відповідно до керівних принципів ЕМА. Через ендogenous природу ХГЧ, змінні ФК обчислювали на основі скоригованих базових рівнів ХГЧ у сироватці крові. Корекцію проводили шляхом віднімання значення базової концентрації від кожного значення концентрації після дози. Базову концентрацію отримували, обчислюючи середнє арифметичне 3 концентрацій hCG до дози (тобто при -1, -0,5 та 0,1 год до дози). Час відбору крові

814
Savia 16-11-14

відбирали на основі відомого кінетичного профілю ХГЧ. Вимивання щонайменше на 21 день планувалося на основі відомого періоду напіввиведення ХГЧ із середнім періодом напіввиведення 32-36 год та з розрахунковим індивідуальним максимальним значенням приблизно 48 год. Було використано відкритий дизайн, враховуючи, що основна кінцева точка дослідження базується на об'єктивних вимірах ХГЧ у крові. На змінні результату суб'єкти та дослідник не впливали, знаючи про введені продукти.

12. Основні критерії включення

- Критерії включення:
1. Інформована згода: підписана письмова інформована згода перед включенням у дослідження;
 2. Стать і вік: здорові жінки до менопаузи, 20-45 років включно;
 3. Індекс маси тіла: 18,5-30 кг / м² включно;
 4. Життєво важливі ознаки: систолічний артеріальний тиск 100-139 мм рт.ст., діастолічний артеріальний тиск 50-89 мм рт.ст., частота серцевих скорочень 50-90 ударів на хвилину, виміряні через 5 хв у спокої в сидячому положенні;
 5. Гормональні оральні контрацептиви: Комбіновані оральні контрацептиви протягом щонайменше 2 місяців перед скринінгом відвідувати;
 6. Менструальний цикл: історія нормального менструального циклу перед застосуванням комбінованих оральних контрацептивних таблеток;
 7. ХГЧ: ендогенний рівень ХГЧ <1,2 МО / л при скринінгу та День -1, Період 1;
 8. Гіпофізарна регуляція: ЛГ <5 МО / л; ФСГ <4 МО / л на день -1, період 1;
 9. Тест мазка Папаніколау (РАР): негативний або клінічно не значущий результат тесту РАР (<клас III або до відповідний клас, якщо використовуються різні схеми класифікації, напр. Системи Bethesda або CIN) протягом 12 місяців перед скринінговим візитом або під час скринінгу;
 10. Повне розуміння: здатність зрозуміти всю суть та мету дослідження, включаючи можливі ризики та побічні ефекти; здатність співпрацювати зі слідчим та виконувати вимоги всього дослідження;
 11. Додаткова контрацепція: учасники дослідження, які ведуть активне статеве життя, повинні були використовувати одну додаткову метод контрацепції, наступний:
 - a. Чоловічий статевий партнер, який погодився використовувати чоловічий презерватив зі сперміцидом
 - b. Стерильний сексуальний партнер.

814
Sevina
SPM

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Хоріомон®, хоріонічний гонадотропін людини (hCG), 5 000 МО / флакон, ліофілізований порошок для ін'єкцій, Режим дози, спосіб прийому: Випробовуваних рандомізували на дві послідовності лікування (T / R та R / T), щоб отримати разову дозу тесту (T; 10'000 МО hCG) та довідкові (R; 6'500 IU hCG) досліджувані продукти шляхом підшкірної (s.c.) ін'єкції в два послідовних періоди дослідження згідно з двостороннім перехресним рандомізованим дизайном дослідження. Усі s.c. ін'єкції робили в області пупка. Протягом двох дослідницьких періодів дослідницький продукт вводили 1-го дня о 8:00 ± 1 год. Інтервал вимивання між двома введеннями становив щонайменше три тижні (21 день). Протягом усього дослідження учасники дослідження приймали свої звичайні комбіновані оральні контрацептивні таблетки (одна таблетка на день).</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Ovitrelle®, 250 мкг ХГЧ / 0,5 мл (еквівалентно 6'500 МО ХГЧ) попередньо заповнена ручка, Merck Serono GmbH, Німеччина Доза: ручка 1x6'500 МО Ovitrelle показаний при лікуванні</p> <ul style="list-style-type: none"> • Дорослим жінкам, які проходять суперовуляцію до допоміжних репродуктивних методів, таких як запліднення in vitro (ЕКО): Овітрел вводять для остаточного дозрівання фолікулів та лютеїнізації після стимуляції росту фолікулів, • Ановуляторні або олігоовуляторні дорослі жінки: Овітрел вводять для активації овуляції та лютеїнізації у ановуляторних або олігоовуляторних жінок після стимуляції росту фолікулів.
15. Супутня терапія	<p>Жодні ліки, включаючи рослинні препарати, не дозволятимуться протягом 2 тижнів до початку дослідження та протягом усієї тривалості дослідження. На думку дослідника, парацетамол буде дозволений як терапевтичний засіб проти побічних реакцій. Випробовувані отримуватимуть свої звичайні комбіновані оральні протизаплідні таблетки, після перерви без таблеток, безперервно, починаючи з 16-го дня та протягом усього дослідження, максимум 46 днів. Прийом будь-яких інших ліків буде повідомлено як відхилення від протоколу. Однак це призведе до припинення досліджуваного дослідження лише в тому випадку, якщо дослідник разом зі спонсором вважатиме, що це може вплинути на оцінку дослідження або результат.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Критерії оцінки - фармакокінетика: Вторинні змінні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Виправлена на базовий рівень, нормована на

17

8/11
16.10.16
С. М. Ш. М.

	дозу (за необхідності) t_{max} , $AUC_{0-\infty}$, F_{rel} , $t_{1/2}$ та λ_z сироваткового ХГЧ після одноразової дози досліджуваних та контрольних препаратів
17. Критерії оцінки безпеки	Критерії оцінки - безпека: Вторинні змінні: • Побічні ефекти, що виникають при лікуванні, життєво важливі показники (артеріальний тиск, частота серцевих скорочень), маса тіла, фізичні огляди, клінічні лабораторні параметри, електрокардіограми (ЕКГ).
18. Статистичні методи	Дані, задокументовані в цьому дослідженні, та виміряні клінічні параметри були представлені за допомогою класики описова статистика для кількісних змінних та частота для якісних змінних. Фармакокінетичний (ПК) некомпонентний аналіз проводили з використанням Phoenix WinNonlin® версії 6.3 (Pharsight Corporation) та SAS® версії 9.3 (TS1M1). Статистичний аналіз демографічних даних та даних про безпеку проводили за допомогою SAS® версії 9.3 (TS1M1). Хоча це не вимагається офіційно, для порівняння профілів ФК двох досліджуваних продуктів, скориговані на базовий рівень та нормовані дозою параметри ФК AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ (якщо це можливо) та C_{max} аналізували за допомогою дисперсійного аналізу (ANOVA), після неперового логарифмічного перетворення. Статистичний аналіз враховував лікування, період, послідовність та суб'єкта в послідовності як фіксовані ефекти. Було представлено точкову оцінку та 90% -ний довірчий інтервал для співвідношення T / R найменш квадратних геометричних середніх значень C_{max} та AUC, скоригованих на базову лінію та нормалізованих доз. t_{max} аналізували за допомогою непараметричного тесту Уїлкоксона зі знаком.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать і вік: здорові жінки до менопаузи, 20-45 років включно; Індекс маси тіла: 18,5-30 кг / м ² включно
20. Результати ефективності	Результати: Фармакокінетика: Описова статистика показників ПК з коригуванням hCG у сироватці крові та з коригуванням на базовий рівень / нормалізованою дозою для Choriomon® (T) та Ovitrelle® (R) представлена в наступних таблицях: Параметри ФК ХГЧ із виправленою на вихідний рівень сироваткою крові Choriomon® 10'000 IU (T) Ovitrelle® 6'500 IU (R) C_{max} (МО / л) 337,88 ± 100,92 148,50 ± 36,45 t_{max} (год) 16.00 (12.00-36.00) 24.00 (12.00-48.00) AUC_{0-t} (год. * МО / л) 22989,24 ± 4802,10 12336,02 ± 2527,88 $AUC_{0-\infty}$ (h * МО / л) 23779,06 ± 4944,70 12937,50 ± 2723,42

18

8/4

Левина І.Є. СШМУ

t1 / 2 (год) 36,77 ± 5,11 38,63 ± 6,08
 Значення є середніми арифметичними ± SD, за винятком tmax: медіана (min-max)
 Параметри ХГЧ в сироватці крові, скориговані на базовий рівень та нормовані дозою Хорімон® (Т) Ovitrelle® (R)
 Cmax (1 / L) 0,03 ± 0,01 0,02 ± 0,01
 tmax (год) 16.00 (12.00-36.00) 24.00 (12.00-48.00)
 AUC0-t (год / л) 2,30 ± 0,48 1,90 ± 0,39
 AUC0-∞ (год / л) 2,38 ± 0,49 1,99 ± 0,42
 t1 / 2 (год) 36,77 ± 5,11 38,63 ± 6,08
 Значення є середніми арифметичними ± SD, за винятком tmax: медіана (min-max)
 Результати дослідницького статистичного аналізу показників ПК, скоригованих на базовий рівень / нормований дозу ХГЧ в сироватці крові, зведені в таблиці нижче:
 Лікування
 параметр порівняння PE% 90% CI
 Т проти R
 Cmax 146,89 132.30 - 163.10
 AUC0-t 121,31 113,02 - 130,21
 AUC0-∞ 119,81 111,69 - 128,51
 PE: Точковий кошторис, обчислений як відношення геометричних середніх значень; CI: Довірчий інтервал.
 Дані ПК, отримані в цьому дослідженні, відповідали раніше опублікованим результатам. Концентрації hCG у сироватці швидко зростали після одноразового введення двох досліджуваних продуктів, і форма двох кривих ФК була дуже схожою.
 Однак рівень загальної експозиції був нижчим для Ovitrelle® 6'500 IU, ніж для Choriomon® 10'000 IU, як і очікувалося, враховуючи різну введену дозу та різне джерело сировини (сечовий та рекомбінантний ХГЧ для Choriomon® та Ovitrelle® відповідно). Значення t1 / 2 і tmax для двох досліджуваних продуктів були дуже подібними, хоча спостерігалась статистично суттєва різниця у значеннях tmax (p = 0,0023).

21. Результати безпеки

Загалом під час дослідження 13 (50,0%) суб'єктів зазнали 18 TEAE: 6 TEAE 6 пацієнтів (23,1%) з Т та 12 TEAE з 9 суб'єктами (34,6%) з R.
 Найбільш поширеним TEAE був головний біль (3,8% з Т і 15,4% з R). Повідомлялося про вагінальні крововиливи та гематурію (не пов'язані з лікуванням) частотою 11,5% кожна. Інші TEAE, тобто запаморочення (як Т, так і R), чутливість грудей, нудота, агресивність та гіпергідроз (лише R) та втома (лише Т) відчував 1 (3,8%) суб'єкт кожного. Усі зареєстровані TEAE мали легку або помірну інтенсивність.
 Втомлюваність була єдиною TEAE, яку вважали пов'язаною з випробовуваним продуктом. Повідомлялося про агресію, пов'язану з

804
Сергій І. В.
С. В. М.

	<p>лікуванням, для того самого суб'єкта з референтним препаратом. Іншими ТЕАЕ, пов'язаними з довідковим лікуванням, були головний біль (2 [7,7%] суб'єктів), нудота, болочість у грудях, гіпергідроз (по 1 [3,8%] суб'єктів). Усі супутні ТЕАЕ, вирішені в результаті дослідження, закінчуються без будь-якого фармакологічного лікування.</p> <p>Жоден суб'єкт не відмовився від дослідження через ПР, і не повідомлялося про САЕ чи інші значущі ПР.</p> <p>Клінічно значущого впливу досліджуваного лікування на життєво важливі показники та результати ЕКГ не спостерігалось. Як правило, жодних клінічно значущих лабораторних результатів не спостерігалось для жодного суб'єкта, за винятком описаних вище випадків гематурії, про які повідомлялося як ТЕАЕ, НЕ були пов'язані з лікуванням і не викликали жодних проблем із безпекою.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Концентрація hCG у сироватці крові та параметри ФК відповідно до Choriomon® 10'000 IU s.c. ін'єкція відповідають даним, які раніше повідомлялося в літературі щодо інших ХГЧ людського походження (Pregnyl®), що вводяться в тій же дозі (10 000 МО) і тим самим способом введення.</p> <p>Відмінності, що спостерігаються в цьому дослідженні між профілями ФК Хоріомону® та Овітреллу®, ймовірно, зумовлені різним джерелом сировини двох досліджуваних продуктів (сечовий та рекомбінантний) і відображаються в різних схвалених режимах дозування для двох ХГЧ рецептури, тобто 5'000-10'000 МО для Хоріомон® проти 250 мкг (приблизно 6'500 МО) для Овітреле®.</p> <p>Два досліджувані препарати добре переносились. Профілі безпеки досліджуваного лікування узгоджується з даними про безпеку, згаданими в Зведеній характеристиці препарату. Побічні ефекти, що спостерігалися під час дослідження, не викликали жодних проблем з безпекою.</p>

Франко Дагліо *підпис*

Технічний директор та уповноважена особа *М.П.*

8/14
Кевін С. Урбан

**REPORT
about a clinical trial**

1. Name of the medicinal product (if available - registration certificate number)	Choriomon
2. The applicant	IBSA Institut Biochimique SA
3. Manufacturer	IBSA Institut Biochimique SA
4. Conducted research:	yes + No if not, justify
1) the type of medicinal product for which the registration was carried out or is planned	Medicine by full file (autonomous file) With a known active ingredient
5. Full name of the clinical trial, coded number of the clinical trial	Comparative bioavailability study of Choriomon® (IBSA) versus a marketed hCG formulation, following subcutaneous administration in healthy women Study CRO-PK-18-332 - Sponsor code 18CH-hCG09
6. Clinical trial phase	Phase I
7. The period of the clinical trial	from 27NOV2018 to 02AUG2019
8. Countries where the clinical trial was conducted	Switzerland
9. Number of subjects	Randomized: 26 Completed:24
10. Purpose and secondary objectives of the clinical trial	Objectives: Primary objective: To investigate hCG bioavailability after single subcutaneous (s.c.) injection of test and reference products to healthy female volunteers. Secondary objectives: To describe hCG pharmacokinetic (PK) profile after single s.c. injection of test and reference products. To collect safety and tolerability data after single s.c. injection of test and reference products.
11. Clinical trial design	The present bioavailability study was designed taking into consideration the EMA guideline on the investigation of bioequivalence. In compliance with the guideline, a single-dose, randomised, two-way cross-over design was chosen. Each randomized subject was allocated to a treatment sequence in the two study periods (e.g. T/R or R/T) according to a computer generated

6/14
Subir S.G. Lepny
1

randomization list (see § 9.4.3).

Healthy fertile women with a normal menstrual cycle were included in the study. All the enrolled women were pituitary suppressed. The intake of their usual combined oral hormonal contraceptives reduced the levels of endogenous FSH < 4 IU/L and LH < 5 IU/L, which is considered a marker of an appropriate gonadotrophin suppression.

The doses of 10'000 IU for the Test product and 250 µg (equivalent to 6'500 IU hCG) for the Reference product were chosen because these are the doses administered with the respective product in the common clinical practice.

Two different doses were administered with the two investigational products because no Reference hCG formulation at the same strength as the Test product was found on the market.

According to the European Guideline on bioequivalence, section 4.1.8: "In bioequivalence studies, the pharmacokinetic parameters should in general not be adjusted for differences in assayed content of the test and reference batch. However, in exceptional cases where a reference batch with an assay content differing less than 5% from test product cannot be found [...] content correction could be accepted. If content correction is to be used, this should be pre-specified in the protocol".

Ovitrelle® (Merck Serono, 12) was used as the reference product for the bioavailability comparison since the only other product at the same strength (i.e. Pregnyl 5'000 IU, Sharp & Dohme Ltd, UK; 16) has been recently withdrawn from the market. Ovitrelle®, which is the bench market product for this indication in Europe, was also used as reference product in a previous Phase III study assessing the efficacy and safety of Choriomon® in women undergoing IVF.

In the present study, when applicable the PK parameters of hCG in serum were normalised for the dose before comparison between the two investigational products, as detailed in § 9.7.5.2, and according to the EMA guideline.

Due to the endogenous nature of hCG, the PK variables were calculated from baselinecorrected hCG serum levels. The correction was made by subtracting the baseline concentration value from each post-dose concentration value. Baseline concentration was obtained by calculating the arithmetic mean of the 3 pre-dose hCG concentrations (i.e. at -1, -0.5 and 0.1 h pre-dose).

Blood sampling times were selected on the basis of

814
Selvia S. & C. 2014

the known kinetic profile of hCG. The wash-out of at least 21 days was planned on the basis of the known half-life of hCG, with a mean half-life of 32-36 h and with an estimated individual maximum value of approximately 48 h.

An open-label design was used considering that the primary end-point of the study is based on objective measurements of hCG in blood. The outcome variables were not influenced by the subjects or investigator being aware of the administered products.

12. Basic inclusion criteria
- Inclusion criteria:
1. Informed consent: signed written informed consent before inclusion in the study;
 2. Sex and Age: healthy pre-menopausal women, 20-45 years old inclusive;
 3. Body Mass Index: 18.5-30 kg/m² inclusive;
 4. Vital signs: systolic blood pressure 100-139 mmHg, diastolic blood pressure 50-89 mmHg, heart rate 50-90 bpm, measured after 5 min at rest in the sitting position;
 5. Hormonal oral contraceptives: Combined oral contraceptive pill for at least 2 months before the screening visit;
 6. Menstrual cycle: history of a normal menstrual cycle before combined oral contraceptive pill use;
 7. hCG: endogenous hCG levels <1.2 IU/L at screening and Day -1, Period 1;
 8. Pituitary down-regulation: LH <5 IU/L; FSH <4 IU/L at Day -1, Period 1;
 9. Papanicolaou smear (PAP) test: negative or not clinically significant PAP test result (<class III or to corresponding class if different classification schemes are used, e.g. Bethesda or CIN systems) within 12 months before the screening visit or at screening;
 10. Full comprehension: ability to comprehend the full nature and purpose of the study, including possible risks and side effects; ability to co-operate with the investigator and to comply with the requirements of the entire study;
 11. Additional contraception: study participants with an active sexual life had to use one additional contraceptive method, as follows:
 - a. A male sexual partner who agreed to use a male condom with spermicide
 - b. A sterile sexual partner.

13. The investigated drug, method of application, potency

Choriomon®, human chorionic gonadotropin (hCG), 5'000 IU/vial, lyophilised powder for injection, Dose regimen, mode of administration: Subjects were randomized to two treatment sequences

See in f.e. Appendix 3

	<p>(T/R and R/T) to receive a single dose of the Test (T; 10'000 IU hCG) and Reference (R; 6'500 IU hCG) investigational products by subcutaneous (s.c.) injection in two consecutive study periods, according to the 2-way cross-over randomised study design.</p> <p>All s.c. injections were performed in the umbilical region. In the two study periods, the investigational products were administered on day 1 at 8:00±1 h. The wash-out interval between the two administrations was of at least three weeks (21 days). During the entire study, the study participants took their usual combined oral contraceptive pill (one tablet/day).</p>
<p>14. Comparison drug, dose, method of application, potency</p>	<p>Ovitrelle®, 250 µg hCG/0.5 mL (equivalent to 6'500 IU hCG) pre-filled pen, Merck Serono GmbH, Germany Dose: 1x6'500 IU pen Ovitrelle is indicated in the treatment of</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adult women undergoing superovulation prior to assisted reproductive techniques such as in vitro fertilisation (IVF): Ovitrelle is administered to trigger final follicular maturation and luteinisation after stimulation of follicular growth, • Anovulatory or oligo-ovulatory adult women: Ovitrelle is administered to trigger ovulation and luteinisation in anovulatory or oligo-ovulatory women after stimulation of follicular growth.
<p>15. Concomitant therapy</p>	<p>No medication, including OTC and herbal remedies, will be allowed for 2 weeks before the start of the study and during the whole study duration. Paracetamol will be allowed as therapeutic countermeasure for adverse events (AEs) according to the investigator's opinion.</p> <p>Subjects will be on their usual combined oral contraceptive pill, after a pill free interval, continuously from day -16 and throughout the study, for a maximum of 46 days.</p> <p>The intake of any other medication will be reported as a protocol deviation. However, it will lead to subject's discontinuation from the study only if the investigator, together with the sponsor, considers it could affect the study assessments or outcome.</p>
<p>16. Criteria for evaluating effectiveness</p>	<p>Criteria for evaluation - pharmacokinetics: Secondary variables:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline-corrected, dose-normalised (when applicable) tmax, AUC0-∞, Frel, t1/2 and λz of serum hCG after single dose of test and reference products
<p>17. Criteria for safety assessment</p>	<p>Criteria for evaluation - safety: Secondary variables:</p>

84

Signature

	<ul style="list-style-type: none"> Treatment emergent adverse events (TEAEs), vital signs (blood pressure, heart rate), body weight, physical examinations, clinical laboratory parameters, electrocardiograms (ECG). 																
18. Statistical methods	<p>Data analysis:</p> <p>The data documented in this trial and the measured clinical parameters were presented using classic descriptive statistics for quantitative variables and frequencies for qualitative variables. The pharmacokinetic (PK) non-compartmental analysis was performed using Phoenix WinNonlin® version 6.3 (Pharsight Corporation) and SAS® version 9.3 (TS1M1). The statistical analysis of demographic and safety data was performed using SAS® version 9.3 (TS1M1). Although not formally requested, in order to compare the PK profiles of the two investigational products, baseline-corrected and dose-normalised PK parameters AUC_{0-t}, AUC_{0-∞} (if feasible) and C_{max} were analysed using analysis of variance (ANOVA), after neperian logarithmic transformation. The statistical analysis took into account treatment, period, sequence and subject within sequence as fixed effects. The point estimate and the 90% confidence interval for the T/R ratio of the least square geometric means of baseline-corrected and dose-normalised C_{max} and AUC was presented. t_{max} was analysed using the non-parametric Wilcoxon signed-rank test.</p>																
19. Demographic indicators of the studied population (sex, age, race, etc.)	<p>Sex and Age: healthy pre-menopausal women, 20-45 years old inclusive;</p> <p>Body Mass Index: 18.5-30 kg/m² inclusive;</p>																
20. Efficiency results	<p>Results:</p> <p>Pharmacokinetics:</p> <p>Descriptive statistics of serum hCG baseline-corrected and baseline-corrected/ dose-normalised PK parameters for Choriomon® (T) and Ovitrelle® (R) are presented in the following tables:</p> <p>Baseline-corrected serum hCG PK parameters</p> <table border="0"> <tr> <td>Choriomon® 10'000 IU (T)</td> <td>Ovitrelle® 6'500 IU (R)</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (IU/L)</td> <td>337.88±100.92 148.50±36.45</td> </tr> <tr> <td>t_{max} (h)</td> <td>16.00 (12.00-36.00) 24.00 (12.00-48.00)</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t} (h*IU/L)</td> <td>22989.24±4802.10</td> </tr> <tr> <td>12336.02±2527.88</td> <td></td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-∞} (h*IU/L)</td> <td>23779.06±4944.70</td> </tr> <tr> <td>12937.50±2723.42</td> <td></td> </tr> <tr> <td>t_{1/2} (h)</td> <td>36.77±5.11 38.63±6.08</td> </tr> </table> <p>Values are arithmetic means ± SD, except for t_{max}: median (min-max)</p>	Choriomon® 10'000 IU (T)	Ovitrelle® 6'500 IU (R)	C _{max} (IU/L)	337.88±100.92 148.50±36.45	t _{max} (h)	16.00 (12.00-36.00) 24.00 (12.00-48.00)	AUC _{0-t} (h*IU/L)	22989.24±4802.10	12336.02±2527.88		AUC _{0-∞} (h*IU/L)	23779.06±4944.70	12937.50±2723.42		t _{1/2} (h)	36.77±5.11 38.63±6.08
Choriomon® 10'000 IU (T)	Ovitrelle® 6'500 IU (R)																
C _{max} (IU/L)	337.88±100.92 148.50±36.45																
t _{max} (h)	16.00 (12.00-36.00) 24.00 (12.00-48.00)																
AUC _{0-t} (h*IU/L)	22989.24±4802.10																
12336.02±2527.88																	
AUC _{0-∞} (h*IU/L)	23779.06±4944.70																
12937.50±2723.42																	
t _{1/2} (h)	36.77±5.11 38.63±6.08																

814
 Rubin J.E. *[Signature]*
 5

	<p style="text-align: right;">12</p> <p>Baseline-corrected and dose-normalised serum hCG PK parameters Choriomon® (T) Ovitrelle® (R) Cmax (1/L) 0.03±0.01 0.02±0.01 tmax (h) 16.00 (12.00-36.00) 24.00 (12.00-48.00) AUC0-t (h/L) 2.30±0.48 1.90±0.39 AUC0-∞ (h/L) 2.38±0.49 1.99±0.42 t1/2 (h) 36.77±5.11 38.63±6.08 Values are arithmetic means ± SD, except for tmax: median (min-max) Results of the exploratory statistical analysis of serum hCG baseline-corrected/dose-normalised PK parameters are summarised in the table below: Treatment comparison Parameter PE% 90% CI T vs R Cmax 146.89 132.30 - 163.10 AUC0-t 121.31 113.02 - 130.21 AUC0-∞ 119.81 111.69 - 128.51 PE: Point estimate, calculated as ratio of geometric means; CI: Confidence Interval. PK data obtained in the present study were in line with previously published results. Serum hCG concentrations increased rapidly after single dose of the two investigational products and the shape of the two PK curves was very similar. However, the level of overall exposure was lower with Ovitrelle® 6'500 IU than with Choriomon® 10'000 IU, as expected considering the different dose administered and the different source of the raw material (urinary and recombinant hCG for Choriomon® and Ovitrelle®, respectively). t1/2 and tmax values of the two investigational products were very similar, although a statistical significant difference in tmax values was observed (p=0.0023).</p>
21. Safety results	<p>Overall, 18 TEAEs were experienced by 13 (50.0%) subjects during the study: 6 TEAEs were experienced by 6 subjects (23.1%) with T and 12 TEAEs by 9 subjects (34.6%) with R. The most common TEAE was headache (3.8% with T and 15.4% with R). Vaginal haemorrhage and haematuria (not treatment-related) were reported at a frequency of 11.5% each. The other TEAEs, i.e. dizziness (both T and R), breast tenderness, nausea, aggression and hyperhidrosis (R only) and fatigue (T only) were experienced by 1 (3.8%) subject each. All reported TEAEs were of mild or moderate intensity. Fatigue was the only TEAE judged as related to the Test product. Treatment-related aggression was reported for the same subject with the Reference product. The other TEAEs related to the Reference</p> <p style="text-align: right;">Sly Seymour 6/14</p>

	<p>treatment were headache (2 [7.7%] subjects), nausea, breast tenderness, hyperhidrosis (1 [3.8%] subject each). All related TEAEs resolved by study end without any pharmacological treatment.</p> <p>No subjects withdrew from the study because of an AE and no SAEs or other significant AEs were reported.</p> <p>No clinically significant effect of the study treatments on vital signs or ECG results was observed. In general no clinically significant laboratory results were observed for any subjects, except for the haematuria events described above, which were reported as TEAEs, were NOT related to treatment and did not give rise to any safety concerns.</p>
22. Conclusion	<p>Serum hCG concentrations and PK parameters following Choriomon® 10'000 IU s.c. injection are in line with those previously reported in the literature for other hCG of human origin (Pregnyl®) administered at the same dose (10'000 IU) and by the same administration route.</p> <p>The differences observed in the present study between the PK profiles of Choriomon® and Ovitrelle® are probably due to the different raw material source of the two investigational products (urinary vs. recombinant) and are reflected in the different approved dose regimens for the two hCG formulations, i.e. 5'000-10'000 IU for Choriomon® vs. 250 µg (approximately 6'500 IU) for Ovitrelle®.</p> <p>The two investigational products were well tolerated. The safety profiles of the investigational treatments are consistent with the safety data reported in the Summary of Product Characteristics of the two products. The AEs observed during the study did not raise any safety concern.</p>

13

IBSA Institut Biochimique S.A.

Dr. Franco Daglio
 Technical Director and Qualified Person




Institut Biochimique SA
 CH - 6903 Lugano

804
 Sergio I. C. [Signature]

ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Хоріомон
2. Заявник	ІБСА Інститут Біохімік СА
3. Виробник	ІБСА Інститут Біохімік СА
4. Проведені дослідження:	Так+ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ЗА ПОВНИМ ДОСЬЄ (АВТОНОМНЕ ДОСЬЄ) З відомою діючою речовиною
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Проспективне, рандомізоване, контрольоване клінічне дослідження з оцінки толерантності та клінічної еквівалентності hCG-IBSA (IBSA) порівняно з Ovitrelle (Serono), обидва введені підшкірно жінкам, які перенесли запліднення in vitro (ЕКО) № дослідження: 04СН / HCG02 № EudraCT: N.A.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	з 19 серпня 2005 по 17 жовтня 2007
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Швейцарія
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 144 Виконано: 163
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	ЦІЛІ: 1. Оцінка клінічної ефективності (з точки зору кількості вилучених ооцитів) hCG-IBSA (хоріонічний гонадотропін людини, IBSA) проти Ovitrelle® (рекомбінантний hCG, Serono) при введенні пацієнтам, які перенесли ЕКО. 2. Оцінка загальної переносимості hCG-IBSA (IBSA) проти Ovitrelle® (Serono)
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження було спрямоване на тестування терапевтичної еквівалентності (тобто відсутності певного ступеня неповноцінності нового лікування порівняно із встановленим лікуванням) між hCG-IBSA та Ovitrelle® у пацієнтів, які перенесли цикли ЕКО. На основі цілей дослідження, рандомізований паралельний дизайн групи

8/11
Сергій І. С. 

	<p>передбачавдати точну оцінку між різницею лікування щодо первинної змінної ефективності, тобто кількості отриманих ооцитів, та вторинних змінних ефективності, що стосуються якості ооцитів, швидкості імплантації та клінічна частота вагітності, а також пологи та рівень народжуваності, і одночасно дозволяти адекватне порівняння переносимості цих двох продуктів. Дослідження проводили в умовах одиноких сліпих: відкритих умовах щодо пацієнта та персоналу лікарні, що керують лікуванням, та сліпих умовах, що підтримуються для клінічних дослідників з урахуванням конкретних інструкцій протоколу.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Критерії включення Жінки, які проходять стимуляцію яєчників з метою ЕКО з або без ІКСІ з наступними характеристиками: > 18 і <40 років; ІМТ від 18 до 30 кг / м2; менше 3 попередніх завершених циклів; Present присутні обидва яєчники; регулярний менструальний цикл 25-35 днів; безпліддя, пов'язане з трубним фактором, ендометріозом I або II ступеня Американського товариства народжуваності, чоловічим фактором чи незрозумілим фактором протягом 12 місяців з початку дослідження порожнина матки відповідає очікуваній нормальній функції, яка оцінюється за допомогою гістеросальпінгограми, соногістрограми або гістероскопічного дослідження; Базальний рівень ФСГ менше 10 МО / л; Fulfilled виконані критерії введення ХГЧ (принаймні 2 фолікули діаметром 16 мм або більше, з допустимою концентрацією E2 у сироватці крові) Partner партнер чоловіки з аналізом сперми протягом останніх 6 місяців, що показує прийнятні значення насінневих параметрів, визначених як > 3x10⁶ сперматозоїдів / мл; кваліфікований для прийому 150 - 300 МО ФСГ як початкової дози.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Choriomon®, хоріонічний гонадотропін людини (hCG), 5 000 МО / флакон, ліофілізований порошок для ін'єкцій, Режим дози, спосіб прийому: Одна ін'єкція 10'000 МО, підшкірна ін'єкція</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Ovitrelle® 250 мкг (Serono, Genève-CH) Одна разова ін'єкція 250 мкг (еквівалентно 6'500 МО), підшкірна ін'єкція</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Жодна супутня терапія не дозволялася, якщо частина стандартної процедури лікування ЕКО або частина тривалого лікування не була оцінена як така, що не заважає дослідним препаратам. У будь-якому випадку, про додаткові ліки повідомлялося про ХНН.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Ефективність: Первинна кінцева точка Загальна кількість ооцитів, отриманих на одного пацієнта, який отримував ХГЧ. Вторинні кінцеві точки • Кількість пацієнтів, які отримували ХГЧ із принаймні</p>

Себіч І.В. *[Signature]* 8/4

одним ооцитом;

- Кількість запліднених ооцитів 2PN;
- Кількість 2PN або розщеплених ембріонів;
- швидкість імплантації на одного перенесеного ембріона;
- концентрація P та ХГЧ у сироватці крові в дні вилучення яйцеклітин, в день перенесення ембріонів та на 5-8 день після ХГЧ;
- швидкість імплантації;
- Частота вагітності.

Спостерігати за:

- Рівень пологів, рівень народжуваності, результати вагітності.

17. Критерії оцінки безпеки

БЕЗПЕКА:

Параметри оцінки переносимості

- Побічні реакції, що виникають під час дослідження (час початку, тяжкість, тривалість та необхідні дії / лікування);
- Частота середньої або важкої СГСЗ.

18. Статистичні методи

Статистичні розрахунки проводили за допомогою SAS® 8.2 для Windows®. Керування даними здійснювалося за допомогою Microsoft SQL Server® версії 2000.

Для демографічних та фізіологічних даних була представлена описова статистика. Порівнянність груп лікування на початковому етапі оцінювали за допомогою критерію t Стюдента та χ^2 , відповідно.

Первинну змінну результату, кількість отриманих ооцитів, використовували для перевірки еквівалентності / неінферентності між двома групами лікування. Односторонній дисперсійний аналіз проводили для розрахунку 95% довірчого інтервалу різниці між двома методами лікування. 20% середньої кількості вилучених ооцитів, що спостерігались у групі Ovitrelle®, використовувались для встановлення меж еквівалентності / неінферентності. Багатофакторний дисперсійний аналіз був використаний для розрахунку 95% довірчого інтервалу для різниці між групами лікування, використовуючи вік жінок, ІМТ, діагноз безпліддя та дослідний центр як коваріати.

Вторинні змінні результату, кількість ооцитів метафази II, кількість незрілих ооцитів, кількість запліднених ооцитів, рівні прогестерону та ХГЧ після ін'єкції ХГЧ, кількість запліднених ооцитів, швидкість запліднення, кількість розщеплених ооцитів на 2 день, швидкість розщеплення, кількість перенесених ембріонів, кількість заморожених зигот 2PN, кількість викинутих ембріонів, швидкість імплантації порівнювали для аналізу ефективності за неспареним тестом Стюдента t (безперервні змінні) або за тестом χ^2 (показники та категоріальні змінні).

Для цих параметрів був використаний багатофакторний дисперсійний аналіз, щоб оцінити різницю між двома групами лікування, використовуючи досліджуваний центр як коваріат.

Позитивна швидкість тесту на β -ХГЧ, кількість гестаційних мішків, кількість гестаційних мішків із

8/4
 Section 1.6. 10/11/11

серцебиттям та клінічні показники групи лікування. Для цих параметрів використовували тест Кокрана-Мантеля-Хензеля (СМН), стратифікований дослідницьким центром, для оцінки різниці між двома групами лікування з урахуванням ефекту центру. Лабораторні дані порівнювали між групами лікування згідно з непарним тестом Стьюдента. Споживання супутніх ліків у двох групах порівнювали за тестом χ^2 . Параметри переносимості аналізували за тестом χ^2 . Кількість побічних явищ, зафіксованих у двох групах, порівнювали за тестом χ^2 . Відмінності між двома групами лікування були визнані суттєвими, якщо значення p для тесту було менше 0,05 (двосторонній).

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)

Демографічні дані та дані про безпліддя узагальнені разом з результатами аналізу в таблиці 10.1-1. Середній вік жінок, які брали участь у дослідженні, був по суті однаковим для двох груп лікування (hCG-IBSA, 33,2 року проти Ovitrelle®, 32,9 року). Однак у групі hCG-IBSA 43,1% пацієнтів були у віці 35 років і більше, порівняно з лише 29,3% у групі Ovitrelle®. Ці дві групи також були подібними щодо тривалості безпліддя (4,6 проти 4,0 років), частки жінок із попередньою вагітністю (45,8% проти 38,7%), або з попередньою ЕКО (23,6% проти 28,0%), або попередньою ВНІ (36,1%) проти 34,7%), а також у частці пацієнтів, які народили дитину за останніми процедурами. Діагностичні змінні безпліддя описані разом з результатами аналізу в таблиці 14.1-2. Частка жінок з патентними пробірками була однаковою у двох групах (58,8% у групі hCG-IBSA проти 61,0% у групі Ovitrelle®), як і у випадку з нормальною порожниною матки (98,6% проти 96,0%), при ендометріозі (8,3% проти 6,7%), а для нормальної овуляції (100,0% проти 98,7%). Статистичної різниці в характеристиках сперми не спостерігалось як у відсотках азооспермії (5,6% проти 2,7%), так і у концентрації сперми (51,5 проти 41,7 млн / мл), рухливості сперми (% прогресування вперед 49,2 проти 46,2;% швидкого прогресія 22,7 проти 19,5) або морфології сперми (% нормальної форми 10,7 проти 10,6). Класифікація безпліддя, яка використовується для коваріантного аналізу, наведена в таблиці 14.1-3. Індивідуальні дані, що стосуються медичного анамнезу, фізичного обстеження з оцінкою життєво важливих показників та лабораторних досліджень при вступі, наводяться в Списках даних пацієнтів (Додаток 16.4). Частота попередніх відповідних патологій детально описана в таблиці 14.1-4. Різні патології були розподілені однаково в двох групах, і здебільшого лише іноді повідомлялося. При статистичному аналізі не виявлено суттєвих відмінностей у лікуванні. Зведена статистика життєво важливих показників при вступі наведена разом з результатами аналізу в таблиці 14.1-5. Артеріальний артеріальний тиск, пульс, вага, зріст та ІМТ були однаковими у двох групах. Зокрема, середній ІМТ становив $23,3 \pm 3,2$ кг / м² у групі hCG-

Handwritten signature and notes at the bottom right of the page.

IBSA та $22,9 \pm 3,0$ кг / м² у групі Ovitrelle®. При статистичному аналізі не виявлено суттєвих відмінностей у лікуванні. Відповідно, усіх пацієнтів було визнано у хорошому фізичному стані. Чотирнадцять (14) пацієнтів hCG-IBSA та 20 пацієнтів групи Ovitrelle® отримували супутні ліки під час прийому (табл. 14.3-1). На закінчення, при вступі до дослідження не було виявлено відмінностей між групами лікування для будь-якої із зареєстрованих змінних.

20. Результати ефективності

Що стосується первинної змінної результату (тобто кількості отриманих ооцитів), результати тесту на гіпотезу інтервалу Шуермана свідчать про те, що hCG-IBSA не поступається Ovitrelle®. Насправді середня кількість $13,3 \pm 6,8$ ооцитів була отримана у групі hCG-IBSA порівняно з $12,5 \pm 5,8$ у групі Ovitrelle®.

Встановлено, що порівняні методи лікування поділяють подібну ефективність також щодо вторинних змінних показників ефективності, пов'язаних із характеристиками ооцитів. Кількість зрілих (метафаза II) та незрілих ооцитів була однаковою в обох групах, що відображало еквівалентність кількості фолікулів > 16 мм на день ХГЧ. Більшість вилучених ооцитів були запліднені, майже половина з них була запліднена. Відповідно до існуючих етичних норм, які панують у Швейцарії, не більше 3 зигот на пацієнта тримали в культурі протягом 2 і більше днів. Насправді лише 17,5% запліднених ооцитів у групі hCG-IBSA та 19,3% у групі Ovitrelle® були залишені в культурі в перший день, тоді як 39,8% та 41,7% запліднених ооцитів були заморожені на стадії 2PN в перший день культури Решта не розвинулися і були відкинуті. Нарешті, 99,3% та 100% зигот 2PN, залишених у культурі на перший день, розщепилися на другий день культури у групах hCG-IBSA та Ovitrelle®, відповідно. Це склало 17,4% та 19,3% запліднених ооцитів для цих 2 груп відповідно. Що стосується процесу запліднення in vitro, передача ембріонів була досягнута у переважної більшості пацієнтів будь-якої групи, що відповідало 94,4% (n = 68) з 72 пацієнтів з позитивним ОПУ у групі hCG-IBSA та 93,3% (n = 70) із 75 пацієнтів з позитивним ОПУ у групі Ovitrelle®, без перенесення ембріонів через невдалість виведення ембріонів або ризик СГЯ або низьку якість ембріонів (поліплоїдія), що враховує решту випадків.

Не спостерігалось різниці між обробками щодо кількості перенесених ембріонів та кількості заморожених зигот 2PN. Частота імплантації на перенесення ембріонів була трохи вищою в групі hCG-IBSA (незначна), і така ж була на позитивний тест на β-hCG (вагітність) та клінічний рівень вагітності на отримання ооцитів та на перенесення ембріона. Загалом у 44 пацієнтів був позитивний тест на вагітність сечею (24 у групі hCG-IBSA та 20 у групі Ovitrelle®), тоді як клінічна вагітність була підтверджена у 23 пацієнтів у групі hCG-IBSA та у 20 пацієнтів у Ovitrelle®. Нарешті, 20 пацієнтів у групі hCG-IBSA та 17 пацієнтів у групі Ovitrelle® народили дитину, народивши 24 та 25 здорових дітей відповідно. Загалом було 9 багатоплідних вагітностей без різниці між двома

Sevill 1.6. *[Handwritten signature]*

	<p>групами. Не було різниці у терміні гестаційного віку при народженні, передчасному народженні або вазі при народженні.</p> <p>Рівні прогестерону в плазмі, оцінені в день вилучення ооцитів, в день перенесення ембріонів та через 5-8 днів після запуску ХГЧ, не виявили відмінностей між групами лікування. Навпаки, статистично значуща різниця була показана щодо ХГЧ у плазмі крові у двох перших часових точках (значно вища у групі IBSA-hCG). Через 5-8 днів після того, як ХГЧ викликає рівень плазматичного гормону ХГЧ у групі IBSA-hCG все ще було вищим порівняно з групою Ovitrelle®, але статистична значимість була втрачена. Крім того, як на рівень прогестерону, так і на рівень ХГЧ у плазмі крові в останній момент часу стан впливу на стан вагітності пацієнтки не впливав.</p>
21. Результати безпеки	<p>Загальна частота ПР була обмеженою та подібною в обох групах: 11,1% пацієнтів, які зазнали впливу hCG-IBSA, та 18,7% пацієнтів, які зазнали впливу Ovitrelle, скаржились на НЕ.</p> <p>Несерйозні побічні явища, які вважали можливими, безумовно, стосувались досліджуваного препарату і стосувались розладів шлунково-кишкового тракту, тоді як усі серйозні побічні явища були пов'язані із СГЯ без суттєвої різниці між досліджуваними групами.</p> <p>Не було виявлено різниці в частоті класифікацій добробуту між терапією, серед яких стан повного самопочуття був дуже поширеним, а стан легкого стану, як правило, враховував решту випадків в обох групах.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Дослідження проводили у 147 пацієнтів, 72 пацієнти були рандомізовані на лікування hCG-IBSA та 75 пацієнтів були рандомізовані на лікування Ovitrelle®. Процедури рандомізації досягли добре збалансованих груп лікування за демографічними та вихідними характеристиками пари, за винятком розподілу частоти 1 або 2 попередніх циклів ЕКО (група Ovitrelle® показала більшу кількість пацієнтів, які мали лише один попередній цикл ЕКО) та частоту жінки віком від 35 років (більша кількість літніх жінок у групі hCG-IBSA).</p>

Франко Дагліо підпис

Технічний директор та уповноважена особа М.П.

8/14
 16/08/2016
 [Handwritten signature]

**REPORT
about a clinical trial**

1. Name of the medicinal product (if available - registration certificate number)	Choriomon
2. The applicant	IBSA Institut Biochimique SA
3. Manufacturer	IBSA Institut Biochimique SA
4. Conducted research:	yes + No if not, justify
1) the type of medicinal product for which the registration was carried out or is planned	Medicine by full file (autonomous file) With a known active ingredient
5. Full name of the clinical trial, coded number of the clinical trial	A prospective, randomised, controlled clinical study on the assessment of tolerance and clinical equivalence of hCG-IBSA (IBSA) versus Ovitrelle (Serono), both administered subcutaneously in women undergoing in vitro fertilization (IVF) Study No: 04CH/HCG02 EudraCT No: N.A.
6. Clinical trial phase	Phase III
7. The period of the clinical trial	from 19AUG2005 to 17OCT2007
8. Countries where the clinical trial was conducted	Switzerland
9. Number of subjects	144 patients planned, 163 screened.
10. Purpose and secondary objectives of the clinical trial	OBJECTIVES: 1. The evaluation of the clinical efficacy (in terms of number of oocytes retrieved) of hCG-IBSA (Human Chorionic Gonadotrophin, IBSA) vs Ovitrelle® (Recombinant hCG, Serono) when administered to patients undergoing IVF. 2. The evaluation of overall tolerability of hCG-IBSA (IBSA) vs Ovitrelle® (Serono)
11. Clinical trial design	The study was aimed at testing therapeutic equivalence (i.e. the absence of a specific degree of inferiority of the new treatment compared to an established treatment) between hCG-IBSA and Ovitrelle® in patients undergoing IVF cycles. On the basis of

Subir S. G. Upadhyay
1

study objectives, the randomised, parallel group design was expected to provide an accurate estimate of between treatment differences as for the primary efficacy variable, i.e. the number of oocytes retrieved, and secondary efficacy variables related to oocyte quality, implantation rate and clinical pregnancy rate, as well as delivery and live birth rate, and to concurrently allow an adequate comparison of the tolerability of the two products. The study was carried out in single blind conditions: open conditions with respect to the patient and hospital personnel managing treatment, and blind conditions maintained for clinical investigators with respect to specific protocol instructions.

12. Basic inclusion criteria **Inclusion Criteria**
 Women undergoing ovarian stimulation for IVF with or without ICSI with the following characteristics:

- ≥18 and < 40 years old;
- BMI between 18 and 30 kg/m²;
- less than 3 previous completed cycles;
- both ovaries present;
- regular menstrual cycle of 25-35 days;
- infertility attributable to a tubal factor, American Fertility Society grade I or II endometriosis, male factor or unexplained factor.
- within 12 months of the beginning of the study, uterine cavity consistent with expected normal function as assessed through hysterosalpingogram, sonohystrogram or hysteroscopic examination;
- basal FSH level less than 10 IU/L;
- criteria for hCG administration fulfilled (at least 2 follicles with a diameter of 16 mm or more, with acceptable serum E2 concentration).
- a male partner with semen analysis within the past 6 months showing acceptable values of seminal parameters, defined as >3x10⁶ spermatozoa/ml;
- qualified to receive 150 – 300 IU FSH as starting dose.

13. The investigated drug, method of application, potency
 Choriomon®, human chorionic gonadotropin (hCG), 5'000 IU/vial, lyophilised powder for injection,
 Dose regimen, mode of administration:
 One single injection of 10'000 IU, Subcutaneous injection

14. Comparison drug, dose, method of application, potency
 Ovitrelle® 250 µg (Serono, Genève-CH)
 One single injection of 250 µg (equivalent to 6'500 IU),
 Subcutaneous injection

15. Concomitant therapy
 No concomitant therapies were permitted unless part of the standard procedure of the IVF treatment or part of a long-term treatment and assessed not to be interfering with study medications. In any case, the administration of additional drugs was reported on the CRFs.

16. Criteria for evaluating effectiveness
 EFFICACY:
 Primary End Point
 Total number of oocytes retrieved per patient who received hCG.
 Secondary End Points

8/14
 Sebiri S.C. *[Signature]*
 2

	<input type="checkbox"/> Number of patients who received hCG with at least one oocyte retrieved; <input type="checkbox"/> Number of 2PN fertilized oocytes; <input type="checkbox"/> Number of 2PN or cleaved embryos; <input type="checkbox"/> The implantation rate per embryo transferred; <input type="checkbox"/> Serum P and hCG concentration on the days of oocyte retrieval, on day of embryo transfer and on day 5-8 post-hCG; <input type="checkbox"/> Implantation rate; <input type="checkbox"/> Pregnancy rate. Follow-up: <ul style="list-style-type: none"> • Delivery rate, live birth rate, pregnancy outcomes.
--	---

17. Criteria for safety assessment	SAFETY: Tolerability evaluation parameters <input type="checkbox"/> Adverse Events (AEs) occurring during the study (time of onset, severity, duration and action/treatment required); <input type="checkbox"/> Incidence of moderate or severe OHSS;
------------------------------------	---

18. Statistical methods	Statistical calculations were performed with SAS® 8.2 for Windows®. Data management was performed using Microsoft SQL Server® version 2000. Descriptive statistics were presented for demographic and physiologic data. Comparability of the treatment groups at baseline was assessed by Student t test and χ^2 , as appropriate. The primary outcome variable, number of oocytes retrieved, was used to test equivalence/non-inferiority between the two treatment groups. The one-way analysis of variance was performed to calculate the 95% Confidence Interval of the difference between the two treatments. The 20% of the mean number of retrieved oocytes observed in the Ovitrelle® group was used to set the equivalence/non-inferiority limits. A multivariate analysis of variance was used to calculate the 95% Confidence Interval for the difference between treatment groups using women's age, BMI, infertility diagnosis and investigational centre as covariate. The secondary outcome variables, number of metaphase II oocytes, number of immature oocytes, number of inseminated oocytes, levels of progesterone and hCG after hCG injection, number of fertilized oocytes, fertilization rate, number of cleaved oocytes on day 2, cleavage rate, number of transferred embryos, number of frozen 2PN zygotes, number of discarded embryos, implantation rate were compared for the efficacy analysis according to unpaired Student t test (continuous variables) or according to χ^2 test (rates and categorical variables). For these parameters a multivariate analysis of variance was used to estimate the difference between the two treatment groups using the investigational centre as covariate. Positive β -HCG Test rate, number of gestational sacs, number of gestational sacs with heart beat and clinical treatment groups. For these parameters the Cochran-Mantel-
-------------------------	---

64

Subica S.E. UPBMS 3

24

Haenszel (CMH) test, stratified by investigational centre, was used to estimate the difference between the two treatment groups taking into account the effect of centre.

Laboratory data were compared between treatment groups according to unpaired Student t test.

The consumption of concomitant medication in the two groups was compared according to χ^2 test.

The tolerability parameters were analysed according to χ^2 test.

The number of adverse events recorded in the two groups was compared according to χ^2 test.

Differences between the two treatment groups were declared to be significant if the p-value for the test was less than 0.05 (2-tailed).

19. Demographic indicators of the studied population (sex, age, race, etc.)

Demographic and infertility history data are summarized, together with analysis results, in Table 10.1-1. The mean age of the women enrolled in the study was essentially the same for the two treatment groups (hCG-IBSA, 33.2 years vs Ovitrelle®, 32.9 years). However, in the hCG-IBSA group 43.1% of the patients were aged 35 years or more, compared to only the 29.3% in the Ovitrelle® group.

The two groups were also similar with regard to infertility duration (4.6 vs 4.0 years), proportion of women with previous pregnancies (45.8% vs 38.7%), or with previous IVF (23.6% vs 28.0%), or previous IUI (36.1% vs 34.7%), and in the proportions of patients who gave birth with these latter procedures. Infertility diagnostic variables are described, together with analysis results, in Table 14.1-2. The proportion of women with patent tubes was similar in the two groups (58.8% in the hCG-IBSA group vs 61.0% in Ovitrelle® group), as was the case for normal uterine cavity (98.6% vs 96.0%), for endometriosis (8.3% vs 6.7%), and for normal ovulation (100.0% vs 98.7%). There was no statistical difference in the semen characteristics, either in the percentage of azoospermia (5.6% vs 2.7%), in the sperm concentration (51.5 vs 41.7 millions/ml), sperm motility (% forward progression 49.2 vs 46.2; % of rapid progression 22.7 vs 19.5) or sperm morphology (% normal form 10.7 vs 10.6). The infertility classification used for covariate analysis is provided in Table 14.1-3 .

Individual data related to medical anamnesis, physical examination with vital signs assessment and laboratory tests at admission are provided in Patient Data Listings (Appendix 16.4). The frequency of previous relevant pathologies is detailed, in Table 14.1-4. Different pathologies were similarly distributed in the two groups, and mostly only occasionally reported. No significant between treatment differences emerged at statistical analysis.

Summary statistics of vital signs at admission are shown, together with analysis results, in Table 14.1-5. Arterial blood pressure, pulse, weight, height and BMI were similar in the two groups. In particular, mean BMI was 23.3 ± 3.2 kg/m² in the hCG-IBSA group, and 22.9 ± 3.0 kg/m² in the Ovitrelle® group.

84

Lesina J.G. *[Signature]*

4

No significant between treatment differences emerged at statistical analysis. Accordingly, all patients were judged to be in good physical condition. Fourteen (14) patients of the hCG-IBSA and 20 patients of the Ovitrelle® group were receiving concomitant medications at admission (Table 14.3-1).
 In conclusion, no differences between treatment groups were seen at admission into the study for any of the variables recorded.

20. Efficiency results

With reference to the primary outcome variable (i.e. number of oocytes retrieved), the results of the Schuirmann interval hypothesis test suggested that hCG-IBSA is not inferior to Ovitrelle®. In fact, a mean number of 13.3±6.8 oocytes were retrieved in the hCG-IBSA group, compared to 12.5 ± 5.8 in the Ovitrelle® group.

Compared treatments were found to share similar efficacy also for secondary efficacy variables related to oocyte characteristics. The number of mature (metaphase II) and immature oocytes was the same in the two groups, reflecting the equivalence on the number of follicles > 16mm on hCG day. The majority of oocytes retrieved were inseminated having almost half of them became fertilised. In compliance with existing ethical regulations that prevail in Switzerland, no more than 3 zygotes per patient were kept in culture for 2 or more days. Actually, only 17.5% of the inseminated oocytes in the hCG-IBSA group and 19.3% in the Ovitrelle® group were left in culture on day one, while 39.8% and 41.7% of the inseminated oocytes were frozen at 2PN stage on culture day 1. The remaining did not develop and were discarded. Finally, 99.3% and 100% of the 2PN zygotes left in culture on day one cleaved on the second day of culture in the hCG-IBSA and Ovitrelle® groups, respectively. This amounted to 17.4% and 19.3% of the inseminated oocytes for these 2 groups, respectively. As for the in vitro fertilization process, embryo transfer was achieved in the vast majority of patients in either group, corresponding to 94.4% (n=68) of the 72 patients with positive OPU in the hCG-IBSA group, and to 93.3% (n=70) of the 75 patients with positive OPU in the Ovitrelle® group, with no embryo transfer due to failure to derive embryos or to OHSS risk or poor embryo quality (polyploidy) accounting for the remaining cases.

No between treatments difference was observed with regard to the number of embryos transferred and number of frozen 2PN zygotes. The implantation rate per embryo transfer was slightly higher in the hCG-IBSA group (not significant), and the same was for the positive β-hCG (pregnancy) test and the clinical pregnancy rate per oocyte retrieval and per embryo transfer. In total, 44 patients had a positive urine pregnancy test (24 in the hCG-IBSA group and 20 in the Ovitrelle® group), while clinical pregnancy was confirmed in 23 patients in the hCG-IBSA group and in 20 patients in the Ovitrelle®. Finally, 20 patients in the hCG-IBSA group and 17 patients in the Ovitrelle® group delivered giving birth to 24 and 25 healthy babies, respectively.

84

Leviu I.E. - [Signature]
 5

	<p>In total, there were 9 multiple pregnancies without any difference between the two groups. There was no difference in term of gestational age at birth, of preterm birth rate or in birth weight.</p> <p>Plasma progesterone levels assessed on the day of oocyte retrieval, on the day of embryo transfer and 5-8 days after hCG triggering showed no differences between treatment groups. On the contrary, statistically significant difference was shown with regard to plasma hCG in the two first time points (significantly higher in the IBSA-HCG group). Five to 8 days after hCG triggering hCG plasma level in the IBSA-HCG group was still higher compared to the Ovitrelle® group but the statistical significance was lost. Additionally, both progesterone and hCG plasma levels at the last time point were not influenced by the pregnancy status of the patient.</p>
21. Safety results	<p>Overall frequency of AEs was limited and similar in the two groups, with 11.1% of patients exposed to hCG-IBSA and 18.7% of patients exposed to Ovitrelle® complaining of AEs. Non-Serious Adverse Events considered possible to certainly related to study drug pertained to gastrointestinal disorders, while Serious Adverse Events were all related to the OHSS with no significant difference between the study groups.</p> <p>No between treatment differences in the frequency of well-being classifications were seen, with full well-being state being highly prevalent and a mildly unwell condition generally accounting for remaining cases in both groups.</p>
22. Conclusion	<p>The study was carried out in 147 patients, with 72 patients randomised to hCG-IBSA treatment and 75 patients randomised to Ovitrelle® treatment. Randomisation procedures achieved well-balanced treatment groups for demographic and baseline couple characteristics except for the frequency distribution of 1 or 2 previous IVF cycles (the Ovitrelle® group showed a higher number of patients having had only one previous IVF cycles) and for the frequency of women aged 35 or more (higher number of older women in the hCG-IBSA group).</p>

IBSA Institut Biochimique S.A.

Dr. Franco Daglio
Technical Director and Qualified Person



Institut Biochimique SA
CH - 6903 Lugano

8/19
Selva I.C. - [Signature]