

Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	PHESGO
2. Applicant	F.Hoffmann-La Roche Ltd Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland
3. Manufacturer	F.Hoffmann-La Roche Ltd Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland
4. Trials conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Fixed combination medicinal product according to item 1 (sub-item 1.5) of section III of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07. 2015 № 460.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Study MO40628 (PHranceSCa): A Randomized, Multicenter, Open-label Cross-over Study to Evaluate Patient Preference and Satisfaction of Subcutaneous Administration of the Fixed-dose Combination of Pertuzumab and Trastuzumab in Patients with HER2-positive Early Breast Cancer. Primary Clinical Study Report No. 1101787. June, 2020.
6. Clinical trial phase	II
7. Period of the clinical trial	from 18 December 2018 till 24 February 2020 (cut-off date for Primary Analysis)
8. Countries where the clinical trial was conducted	This is a multinational, multicenter study with 39 sites in 16 countries: Argentina (2), Brazil (4), Chile (1), Finland (2), Hong Kong (2), Jordan (1), Lebanon (2), Mexico (3), Panama (2), Portugal (3), Qatar (1), Saudi Arabia (1), Serbia (2), Spain (2), Sweden (2), and the United States (9).
9. Number of study participants	planned: approximately 140 patients. actual: 160 patients were enrolled in the study at the time of the clinical cut-off date (80 patients randomized to Arm A and 80 patients randomized to Arm B).
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	Primary objective To evaluate patient preference for PH FDC SC based on patient responses to Question 1 of the Patient Preference Questionnaire. Secondary objectives reported in this primary report were to evaluate: - Patient assessed satisfaction with PH FDC SC and P+H IV based on patient responses to Question 1 of the Therapy

	<p>Administration Satisfaction Questionnaire (TASQ)-SC and TASQ-IV.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients' choice of PH FDC SC for the Treatment Continuation Period based on the proportion of patients who select PH FDC SC for this study period. - Healthcare professional (HCP) perception of time/resource use and convenience with PH FDC SC based on HCP responses to the Healthcare Professional Questionnaires, by individual question. - Health-related quality of life (HRQoL) with PH FDC SC and P+H IV based on change in symptoms and function from baseline and over time as assessed by European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30 (EORTC QLQ-C30) scores, and mean and mean changes from baseline score in HRQoL by cycle as assessed by the global health status (GHS)/overall quality of life scale (items 29 and 30) of the EORTC QLQ-C30. - Safety and tolerability of PH FDC SC and P+H IV during the Treatment Cross-over Period and the entire adjuvant treatment period (Treatment Cross-over Period + Treatment Continuation Period). - Safety of switching from PH FDC SC to P+H IV and from P+H IV to PH FDC SC.
11. Design of the clinical trial	<p>This is a randomized, multicenter, multinational, open-label, cross-over study.</p> <p>Patients were randomized to the following treatment arms in a 1:1 ratio:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Treatment Arm A: Patients received P+H IV for 3 treatment cycles followed by PH FDC SC for 3 treatment cycles. - Treatment Arm B: Patients received PH FDC SC for 3 treatment cycles followed by P+H IV for 3 treatment cycles. <p>The period of 3+3 cycles in both treatment arms constitutes the Treatment Cross-over Period. The 6 treatment cycles of PH FDC SC and P+H IV received during the Treatment Cross-over Period and Perjeta and Herceptin treatment cycles received in the neoadjuvant setting prior to study entry were considered part of the total 18 anti-human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) treatment cycles planned for all study patients. Following completion of the Treatment Cross-over Period, patients entered the Treatment Continuation Period where they received their choice of either PH FDC SC or P+H IV to complete their 18 planned cycles.</p>

	<p>breast cancer who had received neoadjuvant Perjeta and Herceptin and had completed neoadjuvant chemotherapy and subsequently underwent surgery for their breast cancer.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. HER2-positive breast cancer assessed at the local laboratory prior to initiation of neoadjuvant therapy. 3. Hormone receptor status of the primary tumor determined by local assessment. 4. Completed all neoadjuvant chemotherapy and surgery. Adjuvant radiotherapy could have been planned or ongoing at study entry and adjuvant hormone therapy was allowed during the study. 5. No evidence of residual, locally recurrent, or metastatic disease after completion of surgery. 6. Wound healing after breast cancer surgery adequate per investigator's assessment to allow initiation of study treatment within ≤ 9 weeks of last systemic neoadjuvant therapy. 7. No adjuvant chemotherapy planned. 8. Signed informed consent form (ICF). 9. Aged ≥ 18 years at time of signing ICF. 10. Ability to comply with the study protocol, in the investigator's judgment. 11. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1. 12. Intact skin at planned site of SC injections (thigh). 13. LVEF $\geq 55\%$ measured by echocardiogram or multiple-gated acquisition scan within 28 days of study randomization. 14. No major surgical procedure unrelated to breast cancer within 28 days prior to randomization or anticipation of the need for major surgery during the course of study treatment. 15. For women of childbearing potential: agreement to remain abstinent (refrain from heterosexual intercourse) or use contraceptive measures, and agreement to refrain from donating eggs. 16. For men: agreement to remain abstinent (refrain from heterosexual intercourse) or use a condom, and agreement to refrain from donating sperm. 17. A negative serum pregnancy test had to be available prior to randomization for women of childbearing potential.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	The test product for the study was PH FDC SC.

	<p>PH FDC SC was non-weight based and was administered to the thigh every 3 weeks (Q3W) in 2 dose configurations as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Loading dose: 1200 mg pertuzumab and 600 mg trastuzumab SC. - Maintenance dose: 600 mg pertuzumab and 600 mg trastuzumab SC. <p>Patients received 3 cycles during the Treatment Cross-over Period.</p> <p>During the Treatment Continuation Period, patients chose either PH FDC SC or P+H IV to complete their 18 planned anti-HER2 treatment cycles.</p>
14. Comparator, dose, method of administration, strength	<p>The comparator (active control) for this study was P+H IV.</p> <p>Perjeta was non-weight based and was administered as an infusion Q3W in 2 dose configurations as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Loading dose: 840 mg IV. - Maintenance dose: 420 mg IV. <p>Herceptin IV was weight based and was administered Q3W after completion of the Perjeta infusion and observation period in 2 dose configurations as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Loading dose: 8 mg/kg IV. - Maintenance dose: 6 mg/kg IV. <p>Patients received 3 cycles during the Treatment Cross-over Period.</p> <p>During the Treatment Continuation Period patients chose either PH FDC SC or P+H IV to complete their 18 planned anti-HER2 treatment cycles.</p>
15. Concomitant therapy	<p>Permitted Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adjuvant hormone therapy for breast cancer. - Adjuvant radiotherapy for breast cancer. - H1-receptor or H2-receptor antagonists (e.g., diphenhydramine, cimetidine). - Cardiovascular medications including angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, beta blockers, calcium channel blockers and diuretics, beta blockers, calcium channel blockers, digoxin, thrombocyte aggregation inhibitors. - Analgesics/anti-inflammatories (e.g., paracetamol/acetaminophen, meperidine, opioids). - Short-term use of corticosteroids to treat or prevent allergic or infusion reactions was allowed; however, the dose could not exceed > 20 mg/day of dexamethasone (or equivalent) for > 7 consecutive days.

	<p>Overall, 104/160 patients (65.0%) took previous-concomitant medications (started prior to and continued after the first dose of study treatment) during the study: 50/80 patients (62.5%) in Arm A and 54/60 patients (67.5%) in Arm B. Of note, adjuvant hormone therapy was allowed during the study with 25/160 patients (15.6%) receiving previous-concomitant endocrine therapy.</p> <p>The most common (> 5% of overall patients) previous-concomitant medications overall were paracetamol (17/160 patients [10.6%]), anastrozole, and ibuprofen (both 9/160 patients [5.6%]). There were no meaningful differences between the treatment arms in the use of concomitant medications.</p> <p>Overall, 141/160 patients (88.1%) took concomitant medications (started on or after the first dose through 28 days after the last dose of study treatment) during the study: 69/80 patients (86.3%) in Arm A and 72/80 patients (90.0%) in Arm B. Of note, adjuvant hormone therapy was allowed during the study with 53/160 patients (33.1%) receiving concomitant endocrine therapy.</p> <p>The most common (> 5% of overall patients) concomitant medications overall were radiotherapy (44/160 patients [27.5%]), paracetamol (42/160 patients [26.3%]), tamoxifen and/or tamoxifen citrate (41/160 patients [25.6%]), ibuprofen (16/160 patients [10.0%]), calcitriol (11/160 patients [6.9%]), fusidic acid, and loratadine (both 10/160 patients [6.3%]). There were no meaningful differences between the treatment arms in the use of concomitant medications.</p>
16. Efficacy evaluation criteria	<p>The following criteria were evaluated for this primary clinical study report:</p> <p><u>Patient-reported outcomes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient preference for PH FDC SC. - Patient satisfaction with PH FDC SC and P+H IV. - Patients' choice of PH FDC SC for the Treatment Continuation Period. - Patient GHS/HRQoL, functioning, and treatment-related symptoms. <p><u>Healthcare professional perception:</u> HCP perception of time/resource use and convenience with PH FDC SC.</p> <p><u>Efficacy:</u> Not applicable for this primary report.</p>
17. Safety evaluation criteria	<p>Adverse events (AEs), standard laboratory assessments, vital signs, Eastern Cooperative Oncology Group performance status, electrocardiogram, and switching of formulations.</p>

18. Statistical methods	<p>Patient-reported outcomes and HCP perception: No formal hypothesis testing was planned. All variables were summarized by descriptive statistics.</p> <p>Safety: All safety parameters were analyzed descriptively.</p>
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	<p>Patient demographic and baseline characteristics were balanced across the treatment arms.</p> <p>The median age was 47 years (48 years Arm A vs. 47 years Arm B; range 22 to 80) with the majority (> 60%) of patients in both arms in the age group of 40 to 64 years. All patients were female and a majority of patients were white (80.6%).</p>
20. Efficacy results	<p><u>Patient-reported outcome results</u></p> <p>Patient Preference: The vast majority of patients preferred PH FDC SC administration (85.0%; 95% confidence interval: 78.5% to 90.2%) over P+H IV administration (13.8%) and only 2 patients had no preference (1.3%). The most commonly reported reasons for this preference were “requires less time in the clinic” and “feels more comfortable during administration”. The majority of patients (92.6%) indicated a “very strong” or “fairly strong” with PH FDC SC administration, compared to only 63.6% of patients with P+H IV administration.</p> <p>Patient Satisfaction: Patient preference results were supported by patient satisfaction. A majority of patients (88.1%) were “very satisfied” or “satisfied” with the PH FDC SC administration, compared to only 67.5% of patients with the P+H IV administration. When asked specific questions about their experience with both PH FDC SC and P+H IV, patients more often cited PH FDC SC administration as being the less restrictive route of administration and allowed more time for other activities.</p> <p>Patient Choice: The choice of SC administration during the Treatment Continuation Period was consistent with patient preference with 86.9% of patients choosing to continue their treatment with PH FDC SC administration during the Treatment Continuation Period.</p> <p>HRQoL: Patient responses to the EORTC QLQ-C30 questionnaire on treatment-related symptoms, functioning, and GHS/ HRQoL showed no major changes during the Treatment Cross-over Period.</p> <p><u>Hcp perception results</u></p> <p>Similar to patient preference for PH FDC SC administration, HCPs indicated PH FDC SC administration was preferred by the patients over P+H IV administration. HCPs also indicated marked time savings and the need for less resource use when using PH FDC SC administration.</p>

	<p>The median preparation time for PH FDC SC administration was 5 minutes and the median administration time ranged from 7 to 8 minutes (compared with median P+H IV preparation times of 15 to 20 minutes and 60- to 150-minute administration times). The median overall time the patient spent in the treatment room for PH FDC SC treatment ranged from 33 to 50 minutes (compared with 130 to 300 minutes for P+H IV treatment).</p> <p><u>Efficacy results</u></p> <p>Analysis of the efficacy endpoints will be reported in the final clinical study report.</p>
21. Safety results	<p>As of the clinical cut-off date of this primary analysis, PH FDC SC and P+H IV were well tolerated (at a median of 11 cycles received), no new safety signals were observed with PH FDC SC administration, and the AEs experienced were in line with previous studies of P+H IV and PH FDC SC. Switching between P+H IV and PH FDC SC formulations (and vice versa) did not reveal any new or clinically relevant safety concerns.</p> <ul style="list-style-type: none"> - A majority of patients experienced at least one AE (144/160 patients [90.0%]). <ul style="list-style-type: none"> o During the Treatment Cross-over Period: 75.0% (120/160 patients) during PH FDC SC administration and 70.6% (113/160 patients) during P+H IV administration. o During the Treatment Continuation Period: 51.1% (70/137 patients) during PH FDC SC administration and 61.9% (13/21 patients) during P+H IV administration. - A majority of AEs reported were Grade 1 or 2 in intensity. <ul style="list-style-type: none"> o During the Treatment Cross-over Period, the incidence of Grade 3 AEs reported was 2.5% (4/160 patients) during PH FDC SC administration and 3.8% (6/160 patients) during P+H IV administration. o During the Treatment Continuation Period, the incidence of Grade 3 AEs reported was 2.9% (4/137 patients) during PH FDC SC administration and 9.5% (2/21 patients) during P+H IV administration. - Approximately half the patients experienced at least one treatment-related AE (79/160 patients [49.4%]). <ul style="list-style-type: none"> o During the Treatment Cross-over Period: 36.3% (58/160 patients) during PH FDC SC administration and 18.8% (30/160 patients) during P+H IV administration. o During the Treatment Continuation Period: 19.7% (27/137 patients) during PH FDC SC administration and 9.5% (2/21 patients) during P+H IV administration.

- Serious AEs (SAEs) were reported for 10/160 patients (6.3%).

- During the Treatment Cross-over Period: 1.3% (2/160 patients) during PH FDC SC administration and 3.8% (6/160 patients) during P+H IV administration.
- During the Treatment Continuation Period: 2.2% (3/137 patients) during PH FDC SC administration and 0% during P+H IV administration.

- Cardiac AE(s) were reported for 9/160 patients (5.6%).

- During the Treatment Cross-over Period: 3.1% (5/160 patients) during PH FDC SC administration and 1.9% (3/160 patients) during P+H IV administration.
- During the Treatment Continuation Period: 0.7% (1/137 patients) during PH FDC SC administration and 0% during P+H IV administration.

- No fatal AEs were reported during the study.

- AEs leading to study treatment discontinuation were reported for 2/160 patients (1.3%).

- During the Treatment Cross-over Period: 1/160 patients (0.6%) had an AE which led to discontinuation of PH FDC SC.
- During the Treatment Continuation Period: 1/21 patients (4.8%) had an AE which led to discontinuation of P+H IV.

- AEs leading to study treatment interruption were reported for 9/160 patients (5.6%).

- During the Treatment Cross-over Period: 1.3% (2/160 patients) during PH FDC SC administration and 1.9% (3/160 patients) during P+H IV administration.
- During the Treatment Continuation Period: 2.2% (3/137 patients) during PH FDC SC administration and 4.8% (1/21 patients) during P+H IV administration.

- Approximately half the patients experienced at least one AE to monitor during the study (89/160 patients [55.6%]), the majority of which were Grade 1 or 2 in intensity.

- Anaphylaxis and hypersensitivity events were experienced by 4/160 patients (2.5%), all during PH FDC SC administration and all Grade 1 or 2.
- Administration-related reactions (ARRs) were experienced by 52/160 patients (32.5%), all Grade 1 or 2.
 - During the Treatment Cross-over Period: 23.8% (38/160 patients) during PH FDC SC administration and 5.6% (9/160 patients) during P+H IV administration.
 - During the Treatment Continuation Period: 9.5% (13/137 patients) during PH FDC SC administration and 0% during P+H IV administration.

- Local injection site reactions were related to PH FDC SC administration and experienced by 36/160 patients (22.5%) and 10/137 patients (7.3%) during the Treatment Cross-over and Continuation Periods, respectively.

- Local infusion site reactions were related to P+H IV administration and experienced by 1/160 patients (0.6%) during cross-over treatment.

- Systemic injection related reactions were related to PH FDC SC administration and experienced by 3/160 patients (1.9%) and 2/137 patients (1.5%) during the Treatment Cross-over and Continuation Periods, respectively.

- Systemic infusion related reactions were related to P+H IV administration and experienced by 6/160 patients (3.8%) during the Treatment Cross-over Period.

- Cardiac dysfunction was experienced by 11/160 patients (6.9%).

- During the Treatment Cross-over Period: 2.5% (4/160 patients) during PH FDC SC administration and 3.1% (5/160 patients) during P+H IV administration; one Grade 3 event during P+H IV administration.

- During the Treatment Continuation Period: 2.2% (3/137 patients) during PH FDC SC administration and 0% during P+H IV administration.

- Diarrhea \geq Grade 3 was experienced by 1/160 patients (0.6%) during PH FDC SC cross-over treatment.

- An additional Herceptin-specific 'Anaphylaxis and IRR' grouping of preferred terms was used to identify specific events of potential pulmonary origin, subsequently titled Pulmonary Events (ARRs), which were experienced by 45/160 patients (28.1%); one Grade 3 event during PH FDC SC administration. Of note, the majority of these were ARR and were not of pulmonary origin.

- Pregnancy and neonatal-related events were experienced by 1/160 patients (0.6%) during PH FDC SC cross-over treatment; Grade 2.

- Interstitial lung disease was experienced by 1/160 patients (0.6%) during PH FDC SC continuation treatment; Grade 1.

- Neutropenia/febrile neutropenia/leukopenia events were experienced by 12/160 patients (7.5%).

During the Treatment Cross-over Period: 1.9% (3/160 patients) during PH FDC SC administration and 5.0% (8/160 patients) during P+H IV administration; one Grade 3 event during P+H IV administration.

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ During the Treatment Continuation Period: 2.2% (3/137 patients) during PH FDC SC administration and 0% during P+H IV administration; one Grade 3 event.
22. Conclusion	<ul style="list-style-type: none"> - The PHranceSCa primary analysis results demonstrated that the vast majority of patients preferred PH FDC SC administration (85.0%) over P+H IV administration (13.8%) and only 2 patients had no preference (1.3%). The most commonly reported reasons for PH FDC SC preference were “requires less time in the clinic” and “feels more comfortable during administration”. - Patient preference was supported by patient satisfaction with a majority of patients (88.1%) being “very satisfied” or “satisfied” with the PH FDC SC administration and was further supported by patient choice with 86.9% of patients choosing to continue their treatment with PH FDC SC administration during the Treatment Continuation Period. - The HCPs also indicated PH FDC SC administration was preferred by the patients, had marked time savings for preparation and administration, as well as the overall time patients spent in the treatment room, and required less resources over P+H IV administration. - The overall safety profile indicated PH FDC SC was well tolerated. No new safety signals were observed and the AEs experienced were in line with previous studies using P+H IV administration. Any differences in AEs between treatment administration route were driven by Grade 1 or 2 local injection site reactions and were expected due to the mode of administration via SC injection compared to administration by IV, which had no reports of local infusion site reaction. - Switching between P+H IV and PH FDC, or vice versa, was well tolerated by patients and did not reveal any new or clinically relevant safety concerns. - Safety results seen in the PHranceSCa study support those seen with PH FDC SC in the FeDeriCa study.

Applicant (Marketing Authorization Holder)


 F. Hoffmann-La Roche Ltd
 International Regulatory
 Basel, Switzerland
 Catalina Rojas


 F. Hoffmann-La Roche Ltd
 International Regulatory
 Basel, Switzerland
 Leyla Lister

	<p>Вторинні цілі, повідомлені в цьому первинному звіті, оцінювали:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Задоволення за оцінкою пацієнтів препаратами ПГ FDC для підшкірного введення та П+Г для внутрішньовенного введення на підставі відповідей пацієнтів на питання 1 опитувальника щодо задоволення підшкірним введенням лікування (TASQ-SC) та внутрішньовенним введенням лікування (TASQ-IV). - Вибір пацієнтів ПГ FDC для підшкірного введення для періоду продовження лікування на підставі частки пацієнтів, які обрали ПГ FDC для підшкірного введення для даного періоду дослідження. - Сприйняття медичними працівниками витраченого часу/ресурсу та зручності застосування ПГ FDC для підшкірного введення на підставі відповідей медичних працівників на опитувальник для медичних працівників, за індивідуальним запитанням. - Якість життя, пов'язану зі здоров'ям (HRQoL), при застосуванні ПГ FDC для підшкірного введення та П+Г для внутрішньовенного введення на підставі зміни симптомів та функції від вихідного рівня та з часом за оцінкою за допомогою опитувальника з якості життя C30 Європейської організації з вивчення та лікування онкологічних захворювань (EORTC QLQ-C30), і визначення середніх змін від початкового показника HRQoL за циклом та оцінкою загального стану здоров'я (GHS)/загальної якості життя (пункти 29 і 30) EORTC QLQ-C30. - Безпека та переносимість ПГ FDC для підшкірного введення і П+Г для внутрішньовенного введення під час періоду перехресного лікування та загального періоду ад'ювантного лікування (період перехресного лікування + період продовження лікування). - Безпека переведення пацієнтів із ПГ FDC для підшкірного введення на П+Г для внутрішньовенного введення та з П+Г для внутрішньовенного введення на ПГ FDC для підшкірного введення.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це рандомізоване, багатоцентрове, міжнародне, відкрите перехресне дослідження.</p> <p>Пацієнти були рандомізовані в наступні групи лікування у співвідношенні 1:1:</p> <ul style="list-style-type: none"> - група лікування А: пацієнти отримували П+Г для внутрішньовенного введення протягом 3 циклів лікування із наступним застосуванням ПГ FDC для підшкірного введення протягом 3 циклів лікування.

Відділ
з медичних та
реєстраційних
судових справ
М. Київ
«РОСІЙСЬКА»
Знак
Переклад
14.09.2016
С.В.

	<p>- група лікування В: пацієнти отримували ПГ FDC для підшкірного введення протягом 3 циклів лікування із наступним застосуванням П+Г для внутрішньовенного введення протягом 3 циклів лікування.</p> <p>Період 3+3 цикли в обох групах лікування складав період перехресного лікування. 6 циклів лікування ПГ FDC для підшкірного введення та П+Г для внутрішньовенного введення, отримані під час періоду перехресного лікування, і курси лікування препаратами Пер'ета та Герцептин, отримані в неоад'ювантному режимі до включення пацієнтів в дослідження, вважалися частиною загалом 18 циклів лікування, спрямованого проти рецептору 2 епідермального фактору росту людини (HER2), запланованих для усіх досліджуваних пацієнтів. Після завершення періоду перехресного лікування пацієнти входили у період продовження лікування, в якому вони отримували на їхній вибір ПГ FDC для підшкірного введення або П+Г для внутрішньовенного введення для завершення 18 запланованих циклів.</p>
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> 1. Жінки або чоловіки з гістологічно підтвердженим, HER2-позитивним запальним, місцеворозповсюдженим або ранньої стадії раком молочної залози, які отримували неоад'ювантну терапію препаратами Пер'ета та Герцептин і завершили неоад'ювантну хіміотерапію з подальшим хірургічним лікуванням з приводу раку молочної залози. 2. HER2-позитивний рак молочної залози, оцінений в локальній лабораторії до початку неоад'ювантної терапії. 3. Гормональний рецепторний статус первинної пухлини, визначений за результатами локальної оцінки. 4. Завершені усі неоад'ювантні хіміотерапії та хірургічне лікування. На момент включення в дослідження могла плануватись або продовжуватись ад'ювантна променева терапія та ад'ювантна гормональна терапія дозволялась під час дослідження. 5. Відсутність доказів залишкового, місцеворецидивуючого або метастатичного захворювання після завершення хірургічного лікування.



	<p>6. Належне за оцінкою дослідника загоєння рани після хірургічного лікування раку молочної залози, достатнє для початку досліджуваного лікування протягом ≤ 9 тижнів після отримання останньої системної неoad'ювантної терапії.</p> <p>7. Відсутність планування ад'ювантної хіміотерапії.</p> <p>8. Підписана форма інформованої згоди (ФІЗ).</p> <p>9. Вік ≥ 18 років на момент підписання ФІЗ.</p> <p>10. Здатність дотримуватися протоколу дослідження, на розсуд дослідника.</p> <p>11. Загальний стан на рівні 0 або 1 за Східною об'єднаною онкологічною групою (ECOG).</p> <p>12. Неушкоджена шкіра в запланованому місці підшкірної ін'єкції (стегно).</p> <p>13. Фракція викиду лівого шлуночка $\geq 55\%$ за результатами ехокардіографії (ЕЧО) або мультисинхронізованої радіонуклідної ангіографії (MUGA) протягом 28 днів рандомізації в дослідження.</p> <p>14. Відсутність значних хірургічних втручань, не пов'язаних з раком молочної залози, протягом 28 днів до рандомізації або передбачуваної потреби у значних хірургічних втручаннях під час отримання досліджуваного лікування.</p> <p>15. Жінки дітородного віку: згода на утримання (утримуватися від гетеросексуальних статевих стосунків) або застосування контрацепції та згода на утримання від донації яйцеклітин.</p> <p>16. Для чоловіків: згода на утримання (утримуватися від гетеросексуальних статевих стосунків) або застосування презервативів і згода на утримання від донації сперми.</p> <p>17. Негативний результат дослідження сироватки крові на вагітність до рандомізації для жінок дітородного віку.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Випробовуваним лікарським засобом у дослідженні був ПГ FDC для підшкірного введення.</p> <p>Доза ПГ FDC для підшкірного введення не залежала від маси тіла та вводилась у стегно кожні 3 тижні (Q3W) в 2 конфігураціях дози наступним чином:</p> <ul style="list-style-type: none"> - навантажувальна доза: 1200 мг пертузумабу та 600 мг трастузумабу підшкірно. - підтримувальна доза: 600 мг пертузумабу та 600 мг трастузумабу підшкірно. <p>Пацієнти отримали 3 цикли під час періоду перехресного лікування.</p>



	<p>Протягом періоду продовження лікування пацієнти обирали ПГ FDC для підшкірного введення або П+Г для внутрішньовенного введення для завершення 18 запланованих циклів анти-HER2 лікування.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Препаратом порівняння (активний контроль) для цього дослідження був П+Г для внутрішньовенного введення.</p> <p>Доза препарату Пер'ета не залежала від маси тіла та вводилась у вигляді інфузії кожні 3 тижні в 2 конфігураціях дози наступним чином:</p> <ul style="list-style-type: none"> - навантажувальна доза: 840 мг внутрішньовенно. - підтримувальна доза: 420 мг внутрішньовенно. <p>Доза препарату Герцептин для внутрішньовенного введення залежала від маси тіла та вводилась кожні 3 тижні після завершення інфузії препарату Пер'ета і періоду спостереження в 2 конфігураціях дози наступним чином:</p> <ul style="list-style-type: none"> - навантажувальна доза: 8 мг/кг внутрішньовенно. - підтримувальна доза: 6 мг/кг внутрішньовенно. <p>Пацієнти отримали 3 цикли під час періоду перехресного лікування.</p> <p>Під час періоду продовження лікування пацієнти обирали ПГ FDC для підшкірного введення або П+Г для внутрішньовенного введення для завершення 18 запланованих циклів анти-HER2 лікування.</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Дозволена терапія</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ад'ювантна гормональна терапія раку молочної залози. - Ад'ювантна променева раку молочної залози. - Антагоністи H1-рецепторів або H2-рецепторів (наприклад дифенгідрамін, циметидин). - Препарати для лікування серцево-судинних захворювань: інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), блокатори рецепторів ангіотензину, β-блокатори, блокатори кальцієвих каналів, діуретики, β-блокатори, блокатори кальцієвих каналів, дигоксин та інгібітори агрегації тромбоцитів. - Знеболювальні/протизапальні засоби (наприклад парацетамол/ацетамінофен, меперидин, опіоїди). - Дозволялось короткострокове застосування кортикостероїдів для лікування або профілактики алергічних або інфузійних реакцій, однак не слід перевищувати дозу > 20 мг/добу для дексаметазону (або еквіваленту) протягом > 7 днів поспіль. <p>Загалом 104/160 пацієнтів (65%) не отримували</p>



 Переклад Віри
 Цурівська С.В.

	<p>попередню супутню терапію (розпочату до та продовжену після отримання першої дози досліджуваного лікування) під час дослідження: 50/80 пацієнтів (62,5 %) у групі А та 54/60 пацієнтів (67,5 %) в групі В. Слід зазначити, що ад'ювантна гормональна терапія була дозволена під час дослідження: 25/160 пацієнтам (15,6 %) застосовувалася раніше отримувана супутня ендокринна терапія.</p> <p>Найбільш поширеним (> 5 % усіх пацієнтів) раніше отримуваним супутнім лікуванням загалом було: парацетамол (17/160 пацієнтів [10,6 %]), анастрозол та ібупрофен (обидва у 9/160 пацієнтів [5,6 %]). Не було суттєвої відмінності між групами лікування у застосуванні супутнього лікування.</p> <p>Загалом 141/160 пацієнтів (88,1 %) отримували супутнє лікування (розпочате під час або після отримання першої дози протягом 28 днів після отримання останньої дози досліджуваного лікування) під час дослідження: 69/80 пацієнтів (86,3 %) у групі А та 72/80 пацієнтів (90,0 %) у групі В. Слід зазначити, що ад'ювантна гормональна терапія була дозволена під час дослідження: 53/160 пацієнтів (33,1 %) отримували супутню ендокринну терапію.</p> <p>Найбільш поширеною (> 5 % усіх пацієнтів) супутньо застосовуваною терапією загалом була: променева терапія (44/160 пацієнтів [27,5 %]), парацетамол (42/160 пацієнтів [26,3 %]), тамоксифен та/або тамоксифену цитрат (41/160 пацієнтів [25,6 %]), ібупрофен (16/160 пацієнтів [10 %]), колекальциферол (11/160 пацієнтів [6,9 %]), фузидова кислота та лоратадин (обидва у 10/160 пацієнтів [6,3 %]). Не спостерігалось суттєвих відмінностей між групами лікування щодо застосування супутнього лікування.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Для даного первинного звіту клінічного дослідження оцінювались наступні критерії:</p> <p><u>Результати на основі оцінки пацієнтами:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Перевага пацієнтів щодо застосування ПГ FDC для підшкірного введення. - Задоволення пацієнтом застосування ПГ FDC для підшкірного введення та П+Г для внутрішньовенного введення. - Вибір пацієнтів ПГ FDC для підшкірного введення для періоду продовження лікування. - GHS/HRQoL пацієнта, функціонування та

М. Київ
 Діпаін
 з медичних ТП
 Перевага Віраше
 Щуровська Є.В.

	<p>симптоми, пов'язані з лікуванням.</p> <p><u>Сприйняття медичними працівниками:</u> Сприйняття медичними працівниками затрачених часу/ресурсу, а також зручності застосування ПГ FDC для підшкірного введення.</p> <p><u>Ефективність:</u> не застосовно для цього первинного звіту.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Небажані явища (НЯ), стандартні лабораторні показники, основні показники життєдіяльності, загальний стан за Східною об'єднаною онкологічною групою, електрокардіограма та переведення на іншу форму випуску.</p>
18. Статистичні методи	<p>Результати на основі оцінки пацієнтами та сприйняття медичними працівниками: не планувалось тестування формальної гіпотези. Усі перемінні було резовано за допомогою описової статистики.</p> <p>Безпека: усі параметри безпеки аналізувались описовим способом.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Демографічні та вихідні характеристики пацієнтів були збалансовані в групах лікування.</p> <p>Середній вік становив 47 років (48 років у групі А порівняно з 47 роками в групі В; діапазон від 22 до 80), при цьому більшість (> 60 %) пацієнтів у обох групах були у віковій групі від 40 до 64 років. Усі пацієнти були жіночої статі та більшість пацієнтів були європеїдної статі (80,6 %).</p>
20. Результати ефективності	<p><u>Результати на основі оцінки пацієнтами</u></p> <p>Перевага пацієнта: Переважна більшість пацієнтів віддали перевагу ПГ FDC для підшкірного введення (85%; 95 % довірчий інтервал: від 78,5 % до 90,2 %) порівняно з П+Г для внутрішньовенного введення (13,8 %) і лише 2 пацієнта не віддали перевагу (1,3 %). Найбільш часто повідомленими причинами такої переваги були: «потребує менше часу перебування в лікарні» і «почуття більшого комфорту під час введення». Більшість пацієнтів (92,6 %) зазначили «дуже сильний» або «достатньо сильний» щодо ПГ FDC для підшкірного введення порівняно з лише 63,6 % пацієнтами щодо внутрішньовенного введення П+Г.</p> <p>Задоволення пацієнтів: результати щодо переваги пацієнтів підтверджувались задоволенням пацієнтів. Більшість пацієнтів (88,1 %) «дуже задоволені» або «задоволені» введенням препарату ПГ FDC для підшкірного введення, порівняно лише з 67,5 %</p>

Україна
«РОМ УКРАЇНА»
Відділ
Першого Відрізу
Кудревич С.В.

	<p>пацієнтів стосовно внутрішньовенного введення П+Г. Коли запитували специфічні питання про досвід введення ПГ FDC для підшкірного введення та П+Г для внутрішньовенного введення пацієнти частіше зазначали ПГ FDC для підшкірного введення як менш обмежувальний шлях введення та який дозволяв більше часу для інших видів діяльності.</p> <p>Вибір пацієнтів: Вибір підшкірного шляху введення під час періоду продовження лікування співпадав з перевагою пацієнтів, при цьому 86,9 % пацієнтів обрали продовжити лікування ПГ FDC для підшкірного введення під час періоду продовження лікування.</p> <p>HRQoL: Відповіді пацієнтів на опитувальник EORTC QLQ-C30 щодо симптомів, пов'язаних з лікуванням, функціонування та GHS/HRQoL не продемонстрували суттєвих змін під час періоду перехресного лікування.</p> <p><u>Результати щодо сприйняття медичними працівниками</u></p> <p>Подібно до переваги пацієнтів щодо підшкірного введення ПГ FDC медичні працівники зазначили, що ПГ FDC для підшкірного введення був варіантом, якому віддали перевагу пацієнти над П+Г для внутрішньовенного введення. Медичні працівники також зазначили про суттєву економію часу та меншу потребу в ресурсах при застосуванні ПГ FDC для підшкірного введення. Середній час приготування до підшкірного введення ПГ FDC становив 5 хвилин і середній час введення варіював від 7 до 8 хвилин (порівняно з середнім часом приготування до внутрішньовенного введення П+Г від 15 до 20 хвилин і час введення становив від 60 до 150 хвилин). Середній загальний час, проведений пацієнтом в процедурному кабінеті для введення ПН FDC для підшкірного введення, варіював від 33 до 50 хвилин (порівняно з 130–300 хвилинами для застосування П+Г для внутрішньовенного введення).</p> <p><u>Результати ефективності</u></p> <p>Аналіз кінцевих точок ефективності буде повідомлятися у заключному звіті про клінічне дослідження.</p>
21. Результати безпеки	<p>На дату завершення збору клінічних даних для первинного аналізу ПГ FDC для підшкірного введення і П+Г для внутрішньовенного введення добре переносились (у середньому було отримано 11</p>



циклів), нові сигнали з безпеки не спостерігались при застосуванні ПГ FDC для підшкірного введення та спостережувані НЯ співпадали з попередніми дослідженнями П+Г для внутрішньовенного введення та ПГ FDC для підшкірного введення. Переведення з лікування П+Г для внутрішньовенного введення на ПГ FDC для підшкірного введення (і навпаки) не виявило будь-яких нових або клінічно значимих проблем безпеки.

- У більшості пацієнтів виникло щонайменше одне НЯ (144/160 пацієнтів [90 %]).

○ під час періоду перехресного лікування: 75 % (120/160 пацієнтів) під час підшкірного введення ПГ FDC та 70,6 % (113/160 пацієнтів) під час внутрішньовенного введення П+Г.

○ під час періоду продовження лікування: 51,1 % (70/137 пацієнтів) під час підшкірного введення ПГ FDC та 61,9 % (13/21 пацієнта) під час внутрішньовенного введення П+Г.

- більшість НЯ, про які повідомлялось, були 1 або 2 ступеня тяжкості.

○ під час періоду перехресного лікування частота НЯ 3 ступеня становила 2,5 % (4/160 пацієнтів) під час підшкірного введення ПГ FDC і 3,8 % (6/160 пацієнтів) під час внутрішньовенного введення П+Г.

○ під час періоду продовження лікування частота НЯ 3 ступеня становила 2,9 % (4/137 пацієнтів) під час підшкірного введення ПГ FDC і 9,5 % (2/21 пацієнта) під час внутрішньовенного введення П+Г.

- Приблизно у половини пацієнтів виникло щонайменше одне НЯ, пов'язане з лікуванням (79/160 пацієнтів [49,4 %]).

○ під час періоду перехресного лікування: 36,3 % (58/160 пацієнтів) під час введення ПГ FDC і 18,8 % (30/160 пацієнтів) під час внутрішньовенного введення П+Г.

○ під час періоду продовження лікування: 19,7 % (27/137 пацієнтів) під час підшкірного введення ПГ FDC і 9,5 % (2/21 пацієнта) під час внутрішньовенного введення П+Г.

- Про серйозні НЯ (СНЯ) повідомлялось у 10/160 пацієнтів (6,3 %).

○ під час періоду перехресного лікування: 1,3 % (2/160 пацієнтів) під час підшкірного введення ПГ



Переліток Віталій
Цуревич Є.В.

FDC і 3,8 % (6/160 пацієнтів) під час внутрішньовенного введення П+Г.

○ під час періоду продовження лікування: 2,2 % (3/137 пацієнтів) під час підшкірного введення ПГ FDC і 0 % під час внутрішньовенного введення П+Г.

- кардіальні НЯ повідомлялись у 9/160 пацієнтів (5,6 %).

○ під час періоду перехресного лікування: 3,1 % (5/160 пацієнтів) під час підшкірного введення ПГ FDC і 1,9 % (3/160 пацієнтів) під час внутрішньовенного введення П+Г.

○ під час періоду продовження лікування: 0,7 % (1/137 пацієнтів) під час підшкірного введення ПГ FDC і 0 % під час внутрішньовенного введення П+Г.

- Під час дослідження не повідомлялось про НЯ з летальним наслідком.

- Про НЯ, які призвели до передчасного припинення лікування, повідомлялось у 2/160 пацієнтів (1,3 %).

○ під час періоду перехресного лікування: у 1/160 пацієнтів (0,6 %) виникло НЯ, яке призвело до передчасної відміни ПГ FDC для підшкірного введення.

○ під час періоду продовження лікування: у 1/21 пацієнта (4,8 %) виникло НЯ, яке призвело до передчасної відміни П+Г для внутрішньовенного введення.

- НЯ, які призвели до переривання досліджуваного лікування, повідомлялись у 9/160 пацієнтів (5,6 %).

○ під час періоду перехресного лікування: 1,3 % (2/160 пацієнтів) під час підшкірного введення ПГ FDC і 1,9 % (3/160 пацієнтів) під час внутрішньовенного введення П+Г.

○ під час періоду продовження лікування: 2,2 % (3/137 пацієнтів) під час підшкірного введення ПГ FDC і 4,8 % (1/21 пацієнта) під час внутрішньовенного введення П+Г.

- Приблизно у половини пацієнтів виникло щонайменше одне НЯ, що підлягало моніторингу під час дослідження (89/160 пацієнтів [55,6 %]), більшість з яких були 1 або 2 ступеня тяжкості.

○ Явища анафілаксії та гіперчутливості виникли у 4/160 пацієнтів (2,5 %), усі під час підшкірного введення ПГ FDC і усі були 1 або 2 ступеня тяжкості.

○ Реакції, пов'язані з введенням, виникали у 52/160 пацієнтів (32,5 %), і усі були 1 або 2 ступеня

М.К.І.В. «РОМ УКРАЇНА»
Відділ
з медичних та
документальних
Результат Вирішення
Щоревенко С.В.

тяжкості.

- під час періоду перехресного лікування: 23,8 % (38/160 пацієнтів) під час підшкірного введення ПГ FDC і 5,6 % (9/160 пацієнтів) під час внутрішньовенного введення П+Г.

- під час періоду продовження лікування: 9,5 % (13/137 пацієнтів) під час підшкірного введення ПГ FDC і 0 % під час внутрішньовенного введення П+Г.

- Локальні реакції в місці ін'єкції були пов'язані з підшкірним введенням ПГ FDC і виникли у 36/160 пацієнтів (22,5 %) і 10/137 пацієнтів (7,3 %) під час періоду перехресного лікування та періоду продовження лікування відповідно.

- Локальні реакції в місці інфузії були пов'язані із внутрішньовенним введенням П+Г і виникли у 1/160 пацієнтів (0,6 %) під час періоду перехресного лікування.

- Системні реакції, пов'язані з ін'єкцією, були пов'язані з підшкірним введенням ПГ FDC і виникли у 3/160 пацієнтів (1,9 %) та 2/137 пацієнтів (1,5 %) під час періоду перехресного лікування та періоду продовження лікування відповідно.

- Системні реакції, пов'язані з інфузією, були пов'язані з внутрішньовенним введенням П+Г і виникли у 6/160 пацієнтів (3,8 %) під час періоду перехресного лікування.

- Кардіальна дисфункція виникла у 11/160 пацієнтів (6,9 %).


- Під час періоду перехресного лікування: 2,5 % (4/160 пацієнтів) під час підшкірного введення ПГ FDC і 3,1 % (5/160 пацієнтів) під час внутрішньовенного введення П+Г; одне явище 3 ступеня під час внутрішньовенного введення П+Г.

- Під час періоду продовження лікування: 2,2 % (3/137 пацієнтів) під час підшкірного введення ПГ FDC і 0 % під час внутрішньовенного введення П+Г.

- Діарея ≥ 3 степеню тяжкості виникла у 1/160 пацієнтів (0,6 %) під час перехресного лікування ПГ FDC для підшкірного введення.

- Додаткове та специфічне для препарату Герцептин групування термінів переважного використання «Анафілаксія та інфузійні реакції» використовувалося з метою ідентифікації специфічних явищ потенційно легеневого

Премія Вршич
Курбачко С.В.



	<p>походження, у подальшому названих явища з боку легень (реакції, пов'язані із введенням), які виникли у 45/160 пацієнтів (28,1 %); одне явище 3 ступеня під час підшкірного введення ПГ FDC. Слід зазначити, що більшість з цих явищ були реакції, пов'язані із введенням, і не мали легеневого пошкодження.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Вагітність та явища, пов'язані з новонародженими, виникли у 1/160 пацієнтів (0,6 %) під час періоду перехресного лікування ПГ FDC для підшкірного введення; 2 ступеня тяжкості. ○ Інтерстиціальне захворювання легень виникло у 1/160 пацієнтів (0,6 %) під час продовження лікування ПГ FDC для підшкірного введення; 1 ступеня тяжкості. ○ нейтропенія/фебрильна нейтропенія/лейкопенія виникли у 12/160 пацієнтів (7,5 %). <p>Під час періоду перехресного лікування: 1,9 % (3/160 пацієнтів) під час підшкірного введення ПГ FDC і 5 % (8/160 пацієнтів) під час внутрішньовенного введення П+Г; одне явище 3 ступеня тяжкості під час внутрішньовенного введення П+Г.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Під час періоду продовження лікування: 2,2 % (3/137 пацієнтів) під час підшкірного введення ПГ FDC і 0 % під час внутрішньовенного введення П+Г; одне явище було 3 ступеня тяжкості.
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> - Результати первинного аналізу дослідження PFranceSCa продемонстрували, що переважна більшість пацієнтів віддали перевагу препарату ПГ FDC для підшкірного введення (85 %) порівняно з препаратом для П+Г для внутрішньовенного введення (13,8 %) і лише 2 пацієнти не віддали перевагу (1,3 %). Найбільш часто повідомленими причинами переваги препарату ПГ FDC для підшкірного введення були: «потребує менше часу перебування в лікарні» та «почуття більшого комфорту під час введення». - Результати щодо переваги пацієнтів підтверджувались задоволенням пацієнтів (більшість пацієнтів (88,1 %) були «дуже задоволені» або «задоволені» введенням препарату ПГ FDC для підшкірного введення), а також підтверджувались вибором пацієнтів, з яких 86,9 % обрали продовження лікування препаратом ПГ FDC для підшкірного введення під час періоду продовження лікування. - Медичні працівники також зазначили, що пацієнти


 Перемислює Віриш
 Курбасов С.В.

	<p>віддали перевагу підшкірному введенню препарату ПГ FDC, а також супроводжувалось істотною економією часу при приготуванні та введенні, а також загального часу, проведеного пацієнтом в процедурній кімнаті та потребувало менше ресурсів порівняно з внутрішньовенним введенням П+Г.</p> <ul style="list-style-type: none">- Загальний профіль безпеки свідчить про те, що ПГ FDC для підшкірного введення добре переносився. Нові сигнали з безпеки не виникали, а спостережувані НЯ співпадали з попередніми дослідженнями внутрішньовенного введення П+Г. Будь-які відмінності за НЯ між шляхами введення були зумовлені локальними реакціями в місці ін'єкції 1 або 2 ступеня та були очікуваними з огляду на спосіб введення у вигляді підшкірної ін'єкції порівняно з внутрішньовенним введенням, для якого не було повідомлень про локальну реакцію в місці введення.- Переведення з лікування П+Г для внутрішньовенного введення на ПГ FDC для підшкірного введення та навпаки добре переносилось пацієнтами і не виявило будь-якої нової або клінічно значимої проблеми безпеки.- Результати з безпеки, що спостерігались в дослідженні PFranceSCa, підтримують результати, отримані при застосуванні ПГ FDC для підшкірного введення в дослідженні FeDeriCa.
--	--

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

Підпис
Каталіна Рохас
Базель, Швейцарія
Відділ з міжнародних регуляторних питань

Підпис
Лейла Лістер
Базель, Швейцарія
Відділ з міжнародних регуляторних питань


Директор ВРМА
Курченко С.В.

Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	PHESGO
2. Applicant	F.Hoffmann-La Roche Ltd Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland
3. Manufacturer	F.Hoffmann-La Roche Ltd Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland
4. Trials conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Fixed combination medicinal product according to item 1 (sub-item 1.5) of section III of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07. 2015 № 460.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Study WO40324 (FeDeriCa) – A phase III, randomized, multicenter, open-label, two-arm study to evaluate the pharmacokinetics, efficacy, and safety of subcutaneous administration of the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab in combination with chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer. 4-month Safety Update (4MSU) Report: 25 February 2020
6. Clinical trial phase	III
7. Period of the clinical trial	from:14 June 2018 till 24 December 2018 (Last patient randomized). Clinical cut-off date (CCOD) primary analysis: 4 July 2019 4MSU CCOD: 4 November 2019
8. Countries where the clinical trial was conducted	Countries and centers are presented in the FeDeriCa primary Clinical Study Report (CSR WO40324; Report 1096382)
9. Number of study participants	planned: approximately 500 patients per FeDeriCa Study protocol (CSR WO40324; Report 1096382). actual: 500 patients. At the 4MSU CCoD, 431 patients (215 P+H IV and 216 PH FDC SC) were receiving treatment in the adjuvant phase. Six patients (2.4%) in the P+H IV arm and 7 patients (2.8%) in the PH FDC SC arm had completed the adjuvant treatment phase.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	Primary objective and secondary objectives of the clinical trial presented in the FeDeriCa Primary Clinical Study Report (CSR WO40324; Report 1096382). The Applicant proposes to provide the 4-month safety update report for the pivotal Study WO40324 that was

	<p>submitted to the U.S. Food and Drug Administration (FDA) in February 2020. The safety update report presents cumulative data from the study through to the clinical cutoff date (CCOD) of 4 November 2019 for the updated analysis, corresponding to an additional 4 months of follow-up safety data compared with the primary analysis provided in the Marketing Authorization Application (MAA).</p>
11. Design of the clinical trial	<p>Design of the clinical trial is presented in the FeDeriCa primary Clinical Study Report (CSR WO40324; Report 1096382).</p> <p>The primary analysis of the pivotal FeDeriCa study was conducted when all patients had completed neoadjuvant therapy and had surgery (or had withdrawn from the study or were lost to follow-up), and the results were presented in the initial BLA for PH FDC SC.</p> <p>Meanwhile, the study continued, with the majority of patients ongoing in the adjuvant treatment period at the time of the primary analysis; no patients had completed the adjuvant treatment phase.</p> <p>This 4MSU report provides updated cumulative safety information from the start of the study up to the CCoD of 4 November 2019. The content and format of this 4MSU report was agreed with the FDA at a pre-BLA tele-conference meeting held on 4 November 2019. New and updated patient narratives meeting the same narrative criteria as used in the PH FDC SC BLA are provided.</p> <p>The procedures followed, the data-handling rules used, and the statistical methods applied to the updated analyses presented in this 4MSU report were the same as those described in the Summary of Clinical Safety (SCS).</p> <p>It should be noted that, since this study is ongoing, a small amount of information in the database at the time of the CCoD for the primary analysis has been updated as a result of ongoing data cleaning and query resolution, leading to slight changes in incidence rates and/or grades of AEs reported for a small number of events.</p> <p>These updates were minimal and have no impact on the overall results and conclusions made at the time of the initial BLA for PH FDC SC.</p>
12. Main inclusion criteria	<p>Main inclusion criteria are presented in the FeDeriCa primary Clinical Study Report (CSR WO40324; Report 1096382)</p>

13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	<p>Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab, co-formulated with recombinant human hyaluronidase for subcutaneous administration ('PH FDC SC').</p> <p>In the updated analysis, patients had received a median of 13 cycles of anti-HER2 treatment in the study (corresponding to 4 cycles in the neoadjuvant phase and 9 of 14 planned cycles of adjuvant therapy), with only 4% of patients having completed the adjuvant phase.</p>
14. Comparator, dose, method of administration, strength	The IV formulations of Perjeta and Herceptin.
15. Concomitant therapy	List of permitted therapy is presented in the FeDeriCa primary Clinical Study Report (CSR WO40324; Report 1096382).
16. Efficacy evaluation criteria	Efficacy evaluation criteria are presented in the FeDeriCa primary Clinical Study Report (CSR WO40324; Report 1096382).
17. Safety evaluation criteria	Safety evaluation criteria are presented in the FeDeriCa primary Clinical Study Report (CSR WO40324; Report 1096382).
18. Statistical methods	Statistical methods presented in the FeDeriCa primary Clinical Study Report (CSR WO40324; Report 1096382)
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	Demographic characteristic of study population is presented in the FeDeriCa primary Clinical Study Report (CSR WO40324; Report 1096382)
20. Efficacy results	Not applicable for 4MSU Report.
21. Safety results	<p>4-MONTH SAFETY UPDATE (4MSU)</p> <p>At the 4MSU CCoD, 32 patients (12.7%) in the P+H IV arm and 24 patients (9.7%) in the PH FDC SC arm had entered follow-up, including 12 patients in the P+H IV arm and 7 patients in the PH FDC SC arm who entered follow-up after the primary CCoD. Overall, the number of discontinuations during the follow-up period was low in both arms (3 patients [1.2%] P+H IV and 1 patient [0.4%] PH FDC SC) and were all for non-safety reasons (either based on patient's decision or patient was lost to follow-up).</p> <p>None of the patients who entered the follow-up period had completed this phase at the 4MSU CCoD since, as per protocol, the follow-up period lasts until 3 years after the last patient's last dose of HER2-targeted therapy.</p> <p><u>Common Adverse Events</u></p> <p>As at the primary analysis, almost all patients experienced at least one AE of any grade at the 4MSU CCoD (99.6% P+H IV and 100.0% PH FDC SC).</p>

Consistent with the primary analysis, all-grade AEs reported until the 4MSU CCoD were most frequently reported in the following SOC (percentages expressed as P+H IV vs. PH FDC SC): skin and subcutaneous tissue disorders (88.1% vs. 90.3%); gastrointestinal disorders (82.9% vs. 88.3%); and general disorders and administration site conditions (74.6% vs. 80.6%).

The incidence of AEs by SOC was generally comparable across the two arms (<5% difference; percentages expressed as P+H IV vs. PH FDC SC) with the exception of gastrointestinal disorders (82.9% vs. 88.3%); general disorders and administration site conditions (74.6% vs. 80.6%); investigations (52.8% vs. 47.6%); musculoskeletal and connective tissue disorders (51.2% vs. 58.5%); and respiratory, thoracic and mediastinal disorders (36.5% vs. 41.5%).

Consistent with the primary analysis, the most frequently reported AEs by PT ($\geq 30\%$ incidence in either arm; percentages expressed as P+H IV vs. PH FDC SC) until the 4MSU CCoD were alopecia (71.0% vs. 77.4%), nausea (61.1% vs. 60.1%), diarrhea (57.1% vs. 60.1%), anaemia (42.5% vs. 35.5%), and asthenia (31.7% vs. 30.6%).

AEs with a difference of $\geq 5\%$ incidence between the two arms are listed below (percentages expressed as P+H IV vs. PH FDC SC) and were largely consistent with the primary analysis results:

- AEs that were reported more frequently in the P+H IV arm compared with the PH FDC SC arm were anaemia (42.5% vs. 35.5%), headache (24.6% vs. 16.5%), rash (21.4% vs. 16.1%), leukopenia (14.3% vs. 9.3%), white blood cell count decreased (13.5% vs. 7.3%), and infusion-related reaction (15.1% vs. 3.6%).

- AEs that were reported more frequently in the PH FDC SC arm compared with the P+H IV arm were alopecia (71.0% vs. 77.4%), myalgia (19.0% vs. 25.0%), dyspnoea (5.2% vs. 10.1%), and injection site reaction (0.8% vs. 15.3%).

Compared with the primary analysis, there was a higher incidence of myalgia and lower incidence of fatigue for the PH FDC SC arm in the updated analysis.

There were no changes to the incidence of treatment-related AEs between the primary CCoD and the 4MSU CCoD for events considered by the investigator to be causally related to any study treatment (97.2% P+H IV vs. 99.6% PH FDC SC) or to chemotherapy (97.2% P+H IV vs. 99.2% PH FDC SC).

The incidence of AEs related to HER2-targeted therapy increased since the primary analysis but remained comparable across the two arms (70.6% P+H IV vs. 73.0% PH FDC SC).

AEs assessed by the investigator as related to HER2-targeted therapy were most frequently reported in the following SOC (percentages expressed as P+H IV vs. PH FDC SC): gastrointestinal disorders (41.3% vs. 38.7%), general disorders and administration site conditions (20.6% vs. 31.0%), and skin and subcutaneous tissue disorders (25.4% vs. 21.4%).

The incidence of HER2-targeted therapy-related AEs by SOC was comparable between the two treatment arms (<5% difference) with the exception of the following (percentages expressed as P+H IV vs. PH FDC SC): general disorders and administration site conditions (20.6% vs. 31.0%) driven mainly by more injection site reaction AEs in the PH FDC SC arm; and injury, poisoning and procedural complications (11.5% vs. 2.0%) driven mainly by more infusion-related reaction AEs in the P+H IV arm.

Adverse Events by Intensity

The overall incidence of Grade ≥ 3 AEs increased since the primary analysis but remained overall comparable across the two treatment arms in the updated analysis (55.2% P+H IV vs. 52.0% PH FDC SC). The incidence by highest grade also remained comparable across the two arms (percentages expressed as P+H IV vs. PH FDC SC): Grade 3 (36.1% vs. 34.7%), Grade 4 (18.7% vs. 16.9%), and Grade 5 (1 patient [0.4%] each). There were no new Grade 5 (fatal) events since the primary CCoD.

Consistent with the primary analysis, the most frequently reported Grade 3-4 AEs ($\geq 5\%$ incidence in either arm; percentages expressed as P+H IV vs. PH FDC SC) were neutropenia (13.9% vs. 14.1%), neutrophil count decreased (13.1% vs. 10.9%), febrile neutropenia (5.6% vs. 6.5%), diarrhoea (4.8% vs. 6.9%), and white blood cell count decreased (7.5% vs. 3.6%).

The majority of Grade 3-4 events were assessed by the investigator as unrelated to HER2-targeted therapy. The proportion of patients that experienced Grade 3-4 AEs considered related to HER2-targeted therapy was comparable across the treatment arms (14.7% P+H IV vs. 12.5% PH FDC SC).

Deaths

There were no new deaths in the study since the primary CCoD.

Other Serious Adverse Events

The overall incidence of SAEs increased at the 4MSU CCoD but remained comparable across the two treatment arms (19.0% P+H IV vs. 16.9% PH FDC SC). Eight new SAEs were reported since the primary CCoD, 4 events in each arm: pneumonia, immune thrombocytopenic purpura, cardiac failure, and syncope in the P+H IV arm; and sepsis, uterine haemorrhage, and cardiac failure (2 events) in the PH FDC SC arm.

Consistent with the primary analysis, the overall incidence of SAEs by SOC at the 4MSU CCoD was comparable across the two arms (<2% difference) with the exception of infections and infestations which were reported relatively more frequently in the P+H IV arm (6.7% P+H IV vs. 4.4% PH FDC SC).

The most frequently reported SAE ($\geq 1\%$ incidence in either arm) was febrile neutropenia (10 patients [4.0%] P+H IV vs. 9 patients [3.6%] PH FDC SC).

Adverse Events Leading to Withdrawal of Study Treatment

The incidence of AEs leading to withdrawal of any study treatment at the 4MSU CCoD was comparable across the two arms (11.1% P+H IV vs. 8.1% PH FDC SC) and, in general, consistent with the primary analysis results.

The proportion of patients withdrawn from HER2-targeted therapy because of AEs at the 4MSU CCoD was low and comparable in both arms (4.4% P+H IV vs. 4.0% PH FDC SC).

Since the primary CCoD, eight additional patients (4 in each arm) withdrew from HER2-targeted therapy because of AEs.

The majority of these withdrawals were due to ejection fraction decreased (3 patients [1.2%] P+H IV vs. 2 patients [0.8%] PH FDC SC). The AEs leading to HER2-targeted therapy in the remaining patients include one event each of immune thrombocytopenic purpura (P+H IV arm), cardiac failure (PH FDC SC arm), and asthenia (PH FDC SC arm).

Adverse Events Leading to Dose Modification

The incidence of AEs leading to dose modification of any study treatment at the 4MSU CCoD was comparable across the two arms (42.1% P+H IV arm vs. 39.9% PH FDC SC) and, in general, consistent with the primary analysis results.

Dose reductions were not permitted for HER2-targeted therapy, therefore, dose modifications for HER2-targeted therapy refer to dose interruption or dose delays. The proportion of patients with interruptions or delays to HER2-targeted therapy dosing due to AEs at the 4MSU CCoD was comparable across both arms (19.8% P+H IV arm vs. 17.7% PH FDC SC) and consistent with the primary analysis results, with neutropenia (3.2% each) and neutrophil count decreased (2.4% each) being the most frequently reported events leading to dose interruptions/delays of HER2-therapy.

Cardiac Safety

Compared with the primary analysis, cardiac events were reported with higher incidence across both arms at the 4MSU CCoD.

- **Primary Cardiac Event**

At the 4MSU CCoD, 3 patients, all from the PH FDC SC arm, met the criteria for a primary cardiac event, defined as cardiac death or heart failure (NYHA Class III or IV) with a significant LVEF decline (i.e., defined as a drop in LVEF of at least 10 percentage points from baseline and to below 50%).

Of these, one additional event of cardiac failure (Grade 3, NYHA Class IV) was reported subsequent to the primary analysis, during the adjuvant phase, in a patient in the PH FDC SC arm who had received AC→docetaxel chemotherapy during the neoadjuvant phase.

- **Secondary Cardiac Event**

At the 4MSU CCoD, 10 patients (7 [2.8%] P+H IV and 3 [1.2%] PH FDC SC) met the criteria for a secondary cardiac event. Of these, 6 patients (4 P+H IV and 2 PH FDC SC) experienced the secondary cardiac event subsequent to the primary analysis.

Overall, the incidence of asymptomatic decline in LVEF requiring treatment or leading to discontinuation of HER2-targeted therapy remained low at the 4MSU CCoD (14 patients [5.6%] P+H IV vs. 8 patients [3.3%] PH FDC SC). Of these, 7 patients (4 P+H IV and 3 PH FDC SC) experienced asymptomatic decline in LVEF requiring treatment or leading to discontinuation of HER2-targeted therapy subsequent to the primary analysis.

- **Cardiac Dysfunction**

The incidence of cardiac dysfunction AEs (any grade), defined as any AE identified by the SMQ 'Cardiac Failure (wide)', remained comparable across the two arms at the 4MSU CCoD (22.2% P+H IV vs 19.0% PH FDC SC). Since

the primary analysis, 21 patients (15 patients P+H IV and 6 patients PH FDC SC) experienced new cardiac dysfunction AEs.

The majority of cardiac dysfunction events were low grade (i.e., Grade 1 or Grade 2).

Grade 3 events were infrequent and occurred in 7 patients (2.8%) in the P+H IV arm and 3 patients (1.2%) in the PH FDC SC arm. Of these, 3 patients in the P+H IV arm and 1 patient in the PH FDC SC arm experienced these Grade 3 events subsequent to the primary analysis.

Overall, the most frequently reported cardiac dysfunction events ($\geq 5\%$ incidence in either arm; percentages expressed as P+H IV vs. PH FDC SC) included oedema peripheral (9.5% vs. 7.7%) and ejection fraction decreased (7.5% vs. 5.6%), consistent with the primary analysis results.

There were 6 events of cardiac failure overall, in 3 patients from each arm. Two of these events (1 in each arm) were reported subsequent to the primary CCoD, and both occurred in the adjuvant period.

- Other Cardiac Events

Overall, the incidence of other cardiac events, defined as acute coronary syndrome, acute myocardial infarction, and severe rhythm disturbances requiring treatment, at the 4MSU CCoD was low and comparable across the treatment arms (10 patients [4.0%] P+H IV vs. 9 patients [3.6%] PH FDC SC).

There were no new events of acute coronary syndrome or acute myocardial infarction since the primary CCoD.

Eight patients (4 in each arm) experienced severe rhythm disturbance requiring treatment subsequent to the primary analysis. Among these 8 patients, the most frequently reported events were arrhythmia (2 patients P+H IV vs. 1 patient PH FDC SC) and tachycardia (2 patients P+H IV vs. none in PH FDC SC).

Administration-Related Reactions

Local site reactions occurring within 24 h of HER2-targeted treatment (and related to HER2-targeted treatment) at the 4MSU CCoD were reported with higher incidence following PH FDC SC administration compared with IV infusion (1 patient [0.4%] P+H IV vs. 35 patients [14.1%] PH FDC SC). The incidence of local site reactions was highest at the first administration of PH FDC SC (i.e., study Cycle 5) compared with later cycles. All events were Grade 1 or Grade 2, and none of the events led to withdrawal or interruption of HER2-targeted therapy.

Systemic reactions occurring within 24 h of HER2-targeted treatment (and related to HER2-targeted treatment) at the 4MSU CCoD were reported with higher incidence following IV infusion compared with SC injection (27 patients [10.7%] P+H IV vs. 3 patients [1.2%] PH FDC SC). The majority of events were Grade 1 or Grade 2 and were reported with highest incidence at the first administration of HER2-targeted treatment (i.e., study Cycle 5) as compared with later cycles.

Overall, consistent with the primary analysis, potential ARRs occurred with higher incidence in the PH FDC SC arm compared with the P+H IV arm (15.1% P+H IV arm vs. 21.0% PH FDC SC) mainly due to a higher incidence of local injection site reactions associated with the SC route of administration (0.4% vs. 14.5%, respectively). However, all of the potential ARR events in the PH FDC SC arm were Grade 1 or Grade 2. Since the primary analysis, 13 additional patients (4 P+H IV and 9 PH FDC SC) experienced an ARR potentially associated with administration of study drug; no new Grade ≥ 3 events were reported.

Other Adverse Events To Monitor

Updated results for specific AEs to monitor, besides cardiac safety and ARRs which were described above, are summarized below:

- The incidence and severity of diarrhoea events remained comparable between the two treatment arms at the 4MSU CCoD (57.1% P+H IV vs. 60.1% PH FDC SC).

Since the primary analysis, 9 additional patients (5 P+H IV and 4 PH FDC SC) experienced diarrhoea of any grade. All new events reported since the primary analysis were low grade.

- There were no new cases of serious rash/skin reactions since the primary analysis.

- The incidence of neutropenia/febrile neutropenia/leukopenia events remained generally comparable between the two treatment arms at the 4MSU CCoD (55.6% P+H IV vs. 49.6% PH FDC SC) and Grade ≥ 3 events also occurred with comparable incidence (36.1% vs. 33.1%, respectively), consistent with the primary analysis.

Since the primary analysis, 11 additional patients (7 P+H IV and 4 PH FDC SC) experienced neutropenia/febrile neutropenia/leukopenia of any grade, and thereof 7 patients (6 P+H IV and 1 PH FDC SC) experienced new Grade ≥ 3 events.

- There was one new case of interstitial lung disease (Grade 2 pneumonitis) in the PH FDC arm since the primary analysis.

	<p>The overall incidence of ILD remains low (0.8% P+H IV vs. 1.6% PH FDC SC).</p> <ul style="list-style-type: none"> - There were no new cases of serious mucositis since the primary analysis. - There were no new cases of anaphylaxis and hypersensitivity since the primary analysis. Compared with the primary analysis, there was one patient less in the P+H IV arm with an event at the time of the 4MSU CCoD due to ongoing data cleaning (the AE was initially reported as injection-related reaction following Perjeta infusion, which was captured in the anaphylaxis/hypersensitivity AEGT for the primary analysis, but the event was subsequently corrected to infusion-related reaction, which is not reflected in the anaphylaxis/hypersensitivity AEGT). Overall, the incidence of anaphylaxis and hypersensitivity remains low in both treatment arms (1.6% in both arms) and events are mostly low grade. - Eight new events under the SMQ 'Pregnancy and Neonatal Topics (wide)' were reported subsequent to the primary analysis (5 in the P+H IV arm vs. 3 in the PH FDC SC arm): 4 events of mastitis (3 P+H IV vs. 1 PH FDC SC), and 4 events of mastitis fungal (2 in each arm). These events were not related to a pregnancy. <p><u>Adverse events in patients in the P+H IV arm who switched to Herceptin SC during the adjuvant period</u></p> <p>Overall, at the time of the 4MSU CCoD, 65 patients had switched to Herceptin SC, 4 of whom switched subsequent to the primary analysis. Of these, 59 patients (90.8%) experienced at least one AE, of which 5 (7.7%) experienced SAEs and 10 (15.4%) experienced Grade ≥ 3 events.</p> <p>Similar to the primary analysis results, the most frequently reported AEs to monitor at the 4MSU CCoD were diarrhoea events, observed in 12 patients (18.5%). For 32 patients (49.2%) the AE was related to drug administration, in majority related to HER2-targeted therapy, and for 2 patients this led to HER2-targeted therapy discontinuation (including 1 patient who discontinued therapy subsequent to the primary analysis).</p>
22. Conclusion	<p>This 4MSU report provides an additional 4 months of follow-up data from the FeDeriCa study, with the majority of patients still continuing to receive treatment in the adjuvant phase. The overall safety and tolerability, including cardiac safety, of PH FDC SC in this updated analysis remains comparable to P+H IV, with the exception of AEs associated with the different routes of administration, and no new or</p>

	unexpected toxicities were observed. The safety profile of PH FDC SC in patients with HER2-positive breast cancer remains unchanged from the profile presented in the BLA submission.
--	---

Applicant (Marketing Authorization Holder)

F. Hoffmann-La Roche Ltd
International Regulatory
Basel, Switzerland
Catalina Rojas

F. Hoffmann-La Roche Ltd
International Regulatory
Basel, Switzerland
Leyla Lister

000037

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ФЕСГО® (PHESGO)
2. Заявник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцарія
3. Виробник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією згідно пункту 1 (підпункту 1.5) розділу V Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження WO40324 (FeDeriCa) – рандомізоване, багатоцентрове, відкрите дослідження III фази з двома групами, в якому проводилась оцінка фармакокінетики, ефективності та безпеки підшкірного введення комбінованого лікарського засобу з фіксованим дозуванням пертузумабу і трастузумабу у поєднанні з хіміотерапією у пацієнтів з HER2-позитивним раннім раком молочної залози. Звіт про оновлення з безпеки за 4 місяці: 25 лютого 2020 року.
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	З 14 червня 2018 року до 24 грудня 2018 року (рандомізація останнього пацієнта). Дата завершення збору клінічних даних для первинного аналізу: 4 липня 2019 року. Дата завершення збору клінічних даних про оновлення з безпеки за 4 місяці: 4 листопада 2019 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Країни та центри, наведені в первинному звіті про клінічне дослідження FeDeriCa (ЗКД WO40324; звіт № 1096382)
9. Кількість досліджуваних	запланована: приблизно 500 пацієнтів відповідно до протоколу дослідження FeDeriCa (ЗКД WO40324; звіт № 1096382). фактична: 500 пацієнтів. На дату завершення збору клінічних даних про



Перстияк Віра
Кучерівська Г.В.

	<p>оновлення з безпеки за 4 місяці 431 пацієнт (215 П+Г для внутрішньовенного введення та 216 ПГ FDC для підшкірного введення) отримували лікування в ад'ювантній фазі. Шість пацієнтів (2,4 %) у групі П+Г для внутрішньовенного введення та 7 пацієнтів (2,8 %) у групі ПГ FDC для підшкірного введення завершили фазу ад'ювантного лікування.</p>
<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Первинна та вторинні цілі клінічного випробування наведені в первинному звіті про клінічне дослідження FeDeriCa (ЗКД WO40324; звіт № 1096382).</p> <p>Заявник пропонує надати звіт про оновлення з безпеки за 4 місяці для базового дослідження WO40324, яке було подане в Управління з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США (FDA США) у лютому 2020 року. У звіті про оновлення з безпеки наведені кумулятивні дані, отримані в дослідженні в період до дати завершення збору клінічних даних 4 листопада 2019 року для проведення оновленого аналізу, що відповідає даним з безпеки за додаткові 4 місяці спостереження порівняно з первинним аналізом, наданим в заявці про реєстрацію лікарського засобу.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Дизайн клінічного випробування наведено в первинному звіті про клінічне дослідження FeDeriCa (ЗКД WO40324; звіт № 1096382).</p> <p>Первинний аналіз базового дослідження FeDeriCa був проведений, коли усі пацієнти завершили неoad'ювантне лікування та хірургічне лікування (або передчасно вибули з дослідження, або стали недоступними для подальшого спостереження), і результати були наведені в досьє на початкову реєстрацію біологічного лікарського засобу ПГ FDC для підшкірного введення.</p> <p>Тим часом дослідження продовжується і більшість пацієнтів продовжували отримувати ад'ювантне лікування на дату первинного аналізу; жоден пацієнт не завершив фазу ад'ювантного лікування.</p> <p>В цьому звіті про оновлення з безпеки за 4 місяці наведена кумулятивна інформація з безпеки за період з початку дослідження по дату завершення збору клінічних даних 4 листопада 2019 року. Вміст і формат цього звіту про оновлення з безпеки за 4 місяці були погоджені з FDA на телеконференції перед подачею заявки на реєстрацію біологічного</p>



 Переказано в архів
 Кучерівська С.В.

	<p>лікарського засобу, що відбулася 4 листопада 2019 року. Були надані нові та оновлені описи пацієнтів, що відповідають тим самим критеріям, що використовувались у досє на реєстрацію біологічного лікарського засобу ПГ FDC для підшкірного введення.</p> <p>Застосовувані процедури та правила обробки даних і статистичні методи для оновлених аналізів, наведених у цьому звіті про оновлення з безпеки за 4 місяці були такими ж, як описані в резюме клінічної безпеки.</p> <p>Необхідно зазначити, що оскільки це дослідження триває, незначну частину інформації в базі даних на дату завершення збору клінічних даних для первинного аналізу було оновлено через постійне очищення даних і вирішення проблемних даних, що призвело до незначних змін в показниках частоти та/або ступеня тяжкості небажаних явищ, повідомлених для невеликої кількості явищ.</p> <p>Ці оновлення були мінімальними та не впливають на загальні результати та висновки, зроблені на час подачі заявки на початкову реєстрацію біологічного лікарського засобу ПГ FDC для підшкірного введення.</p>
12. Основні критерії включення	Основні критерії включення наведені в первинному звіті про клінічне дослідження FeDeriCa (ЗКД WO40324; звіт № 1096382).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Комбінований лікарський засіб із фіксованим дозуванням пертузумабу та трастузумабу з рекомбінантною гіалуронідазою людини у складі препарату для підшкірного введення («ПГ FDC для підшкірного введення»).</p> <p>В оновленому аналізі пацієнти отримали в середньому 13 циклів анти-HER2 лікування у дослідженні (що відповідає 4 циклам неоад'ювантної фази та 9 з 14 запланованих циклів ад'ювантної терапії), при цьому лише 4 % пацієнтів завершили ад'ювантну фазу лікування.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Форма випуску препаратів Пер'ета та Герцептин для внутрішньовенного введення.
15. Супутня терапія	Перелік дозволеного лікування наведено в первинному звіті про клінічне дослідження FeDeriCa (ЗКД WO40324; звіт № 1096382).
16. Критерії оцінки ефективності	Критерії оцінки ефективності наведено в первинному звіті про клінічне дослідження FeDeriCa



 Перелік вірацій
 Куревеня О.Р.

	(ЗКД WO40324; звіт № 1096382).
17. Критерії оцінки безпеки	Критерії оцінки безпеки наведено в первинному звіті про клінічне дослідження FeDeriCa (ЗКД WO40324; звіт № 1096382).
18. Статистичні методи	Статистичні методи наведено в первинному звіті про клінічне дослідження FeDeriCa (ЗКД WO40324; звіт № 1096382).
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Демографічні показники досліджуваної популяції наведено в первинному звіті про клінічне дослідження FeDeriCa (ЗКД WO40324; звіт № 1096382).
20. Результати ефективності	Не застосовно для звіту про оновлення з безпеки за 4 місяці.
21. Результати безпеки	<p>Оновлення з безпеки за 4 місяці</p> <p>На дату завершення збору клінічних даних про оновлення з безпеки за 4 місяці 32 пацієнти (12,7 %) у групі П+Г для внутрішньовенного введення і 24 пацієнтів (9,7 %) у групі ПГ FDC для підшкірного введення увійшли в період спостереження, включаючи 12 пацієнтів у групі П+Г для внутрішньовенного введення та 7 пацієнтів у групі ПГ FDC для підшкірного введення, які увійшли в період спостереження після первинної дати завершення збору клінічних даних. Загалом число передчасного вибуття з дослідження під час періоду спостереження було низьким в обох групах (3 пацієнти [1,2 %] у групі П+Г для внутрішньовенного введення та 1 пацієнт [0,4 %] у групі ПГ FDC для підшкірного введення) і всі випадки не були пов'язані з причинами з безпеки (були результатом рішення пацієнта або пацієнти стали недоступними для спостереження).</p> <p>Жоден із пацієнтів, які увійшли в період спостереження, не звершили цю фазу на дату завершення збору клінічних даних про оновлення з безпеки за 4 місяці, оскільки згідно протоколу період спостереження триває до 3 років після отримання останнім пацієнтом останньої дози HER2-таргетної терапії.</p> <p><u>Поширені небажані явища</u></p> <p>Як і на дату первинного аналізу, на дату завершення збору клінічних даних про оновлення з безпеки за 4 місяці практично у всіх пацієнтів виникло щонайменше одне НЯ будь-якого ступеня (99,6 % у групі П+Г для внутрішньовенного</p>

Відділ
з медичної та
фармакологічної
співпраці

Перемисль Віталій
Корєвський Є.В.

введення та 100 % у групі ПГ FDC для підшкірного введення).

Аналогічно первинному аналізу НЯ усіх ступенів тяжкості, що повідомлялись до дати завершення збору клінічних даних про оновлення з безпеки за 4 місяці, найчастіше повідомлялись у наступних класах систем органів (КСО) (відсоток виражений як П+Г для внутрішньовенного введення порівняно з ПГ FDC для підшкірного введення): порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини (88,1 % проти 90,3 %); порушення з боку травної системи (82,9 % проти 88,3 %); і загальні порушення та стани у місці введення (74,6 % проти 80,6 %).

Частота НЯ за КСО загалом була порівняльною у двох групах (різниця < 5 %, відсотки виражені як П+Г для внутрішньовенного введення порівняно з ПГ FDC для підшкірного введення) за винятком порушень травної системи (82,9 % проти 88,3 %); загальних порушень та станів у місці введення (74,6 % проти 80,6 %); відхилень від норми у результатах лабораторних досліджень (52,8 % проти 47,6 %); порушень з боку скелетно-м'язової та сполучної тканини (51,2 % проти 58,5 %); і порушень з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння (36,5 % проти 41,5 %).

Аналогічно первинному аналізу найбільш часто повідомлюваними НЯ за терміном переважного використання (частота ≥ 30 % у кожній групі; відсотки виражені як П+Г для внутрішньовенного введення порівняно з ПГ FDC для підшкірного введення) до дати завершення збору клінічних даних про оновлення з безпеки за 4 місяці були алопеція (71 % проти 77,4 %), нудота (61,1 % проти 60,1 %), діарея (57,1 % проти 60,1 %), анемія (42,5 % проти 35,5 %) та астенія (31,7 % проти 30,6 %).

НЯ з різницею ≥ 5 % між двома групами зазначені нижче (відсоток виражений як П+Г для внутрішньовенного введення порівняно з ПГ FDC для підшкірного введення) і загалом співпадали з результатами первинного аналізу:

- НЯ, які повідомлялись частіше у групі П+Г для внутрішньовенного введення порівняно з ПГ FDC для підшкірного введення, були анемія (42,5 % проти 35,5 %), головний біль (24,6 % проти 16,5 %), висипання (21,4 % проти 16,1 %), лейкопенія (14,3 % проти 9,3 %), зменшення числа лейкоцитів

МІНІСТЕРСТВО ЗОРОУ УКРАЇНИ
Діяльність
з медичних та
фармацевтичних
виробів
Перелом Вршич
Коревць С.В.

(13,5 % проти 7,3 %) та інфузійна реакція (15,1 % проти 3,6 %).

- НЯ, які повідомлялись частіше у групі ПГ FDC для підшкірного введення порівняно з групою П+Г для внутрішньовенного введення, були алопеція (71 % проти 77,4 %), міалгія (19 % проти 25 %), задишка (5,2 % проти 10,1 %) та реакція в місці ін'єкції (0,8 % проти 15,3 %).

Порівняно з первинним аналізом спостерігалась вища частота міалгії та менша частота слабкості у групі ПГ FDC для підшкірного введення в оновленому аналізі.

Не спостерігалось змін у частоті НЯ, пов'язаних з лікуванням, між первинною датою завершення збору клінічних даних та датою завершення збору клінічних даних про оновлення з безпеки за 4 місяці для явищ, які вважались дослідником пов'язаними з будь-яким досліджуваним лікуванням (97,2 % П+Г для внутрішньовенного введення проти 99,6 % для ПГ FDC для підшкірного введення) або хіміотерапією (97,2 % П+Г для внутрішньовенного введення проти 99,2 % ПГ FDC для підшкірного введення).

Частота НЯ, пов'язаних з HER2-таргетною терапією, збільшилась з моменту первинного аналізу, однак залишалася порівняльною між двома групами лікування (70,6 % П+Г для внутрішньовенного введення проти 73 % ПГ FDC для підшкірного введення).

НЯ, оцінені дослідником як пов'язані з HER2-таргетною терапією, найчастіше повідомлялись у наступних КСО (відсотки виражені як П+Г для внутрішньовенного введення порівняно з ПГ FDC для підшкірного введення): порушення з боку травної системи (41,3 % проти 38,7 %), загальні порушення та стани в місці введення (20,6 % проти 31 %) та порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини (25,4 % проти 21,4 %).

Частота НЯ, пов'язаних з HER2-таргетною терапією, за КСО була порівняльною між двома групами лікування (різниця < 5 %) за винятком наступного (відсотки виражені як П+Г для внутрішньовенного введення порівняно з ПГ FDC для підшкірного введення): загальні порушення та стани в місці введення (20,6 % проти 31 %) в основному через більшу кількість НЯ «реакція в

Переслав Вадим
Коробей Г.В.

місті ін'єкції» у групі ПГ FDC для підшкірного введення; та травми, отруєння й ускладнення процедур (11,5 % проти 2,0 %) в основному через більшу кількість НЯ інфузійна реакція у групі П+Г для внутрішньовенного введення.

Небажані явища за інтенсивністю

Загальна частота НЯ ≥ 3 ступеня тяжкості збільшилась з моменту первинного аналізу, однак у цілому залишалась порівняльною між двома групами лікування в оновленому аналізі (55,2 % у групі П+Г для внутрішньовенного введення проти 52 % у групі ПГ FDC для підшкірного введення). Частота за найбільшим ступенем тяжкості також залишалась порівняльною між двома групами лікування (відсотки виражені як П+Г для внутрішньовенного введення порівняно з ПГ FDC для підшкірного введення): 3 ступеня тяжкості (36,1 % проти 34,7 %), 4 ступеня тяжкості (18,7 % проти 16,9 %) і 5 ступеня тяжкості (по 1 пацієнту [0,4 %]). З первинної дати завершення збору клінічних даних не було нових НЯ 5 ступеня тяжкості (з летальним наслідком).

Порівняно з первинним аналізом найбільш частими НЯ 3–4 ступеня тяжкості (з частотою ≥ 5 % у кожній групі; відсотки виражені як П+Г для внутрішньовенного введення порівняно з ПГ FDC для підшкірного введення) були нейтропенія (13,9 % проти 14,1 %), зменшення числа нейтрофілів (13,1 % проти 10,9 %), фебрильна нейтропенія (5,6 % проти 6,5 %), діарея (4,8 % проти 6,9 %) і зменшення числа лейкоцитів (7,5 % проти 3,6 %).

Більшість явищ 3–4 ступеня тяжкості були оцінені дослідником як не пов'язані з HER2-таргетною терапією. Частка пацієнтів, у яких виникли НЯ 3–4 ступеня тяжкості, які вважались пов'язаними з HER2-таргетною терапією, була порівняльною між групами лікування (14,7 % у групі П+Г для внутрішньовенного введення проти 12,5 % у групі ПГ FDC для підшкірного введення).

Смерті

Не було нових випадків смертей у дослідженні з первинної дати завершення збору клінічних даних.

Інші серйозні небажані явища



Загальна частота серйозних небажаних явищ (СНЯ) збільшилась на дату завершення збору клінічних даних про оновлення з безпеки за 4 місяці, однак залишилась порівняльною у двох групах лікування (19 % у групі П+Г для внутрішньовенного введення проти 16,9 % у групі ПГ FDC для підшкірного введення). З первинної дати завершення збору клінічних даних було повідомлено вісім нових СНЯ, по 4 явища у кожній групі: пневмонія, імунна тромбоцитопенічна пурпура, серцева недостатність і синкопальний стан у групі П+Г для внутрішньовенного введення; та сепсис, маткова кровотеча і серцева недостатність (2 явища) у групі ПГ FDC для підшкірного введення.

Порівняно з первинним аналізом загальна частота СНЯ за КСО на дату завершення збору клінічних даних про оновлення з безпеки за 4 місяці була порівняльною у двох групах (різниця < 2 %) за винятком інфекцій та інвазій, які повідомлялись відносно частіше у групі П+Г для внутрішньовенного введення (6,7 % у групі П+Г для внутрішньовенного введення проти 4,4 % у групі ПГ FDC для підшкірного введення).

Найбільш часто повідомленими СНЯ (частота ≥ 1 % у кожній групі) були фебрильна нейтропенія (10 пацієнтів [4 %] у групі П+Г для внутрішньовенного введення проти 9 пацієнтів [3,6 %] у групі ПГ FDC для підшкірного введення).

Небажані явища, які призвели до передчасного припинення досліджуваного лікування

Частота НЯ, які призвели до передчасного припинення будь-якого досліджуваного лікування на дату завершення збору клінічних даних про оновлення з безпеки за 4 місяці, була порівняльною в двох групах лікування (11,1 % у групі П+Г для внутрішньовенного введення проти 8,1 % у групі ПГ FDC для підшкірного введення) і загалом однорідною з результатами первинного аналізу.

Частка пацієнтів, які передчасно припинили HER2-таргетну терапію через НЯ на дату завершення збору клінічних даних про оновлення з безпеки за 4 місяці, була низькою та порівняльною в обох групах (4,4 % П+Г у групі для внутрішньовенного введення проти 4 % у групі ПГ FDC для підшкірного введення).

Переклад вірний
Цуревичо Е. В.

З первинної дати завершення збору клінічних даних вісім додаткових пацієнтів (по 4 у кожній групі) передчасно припинили HER2-таргетну терапію через НЯ.

Більшість цих відкликань були зумовлені зниженням фракції викиду лівого шлуночка (3 пацієнти [1,2 %] у групі П+Г для внутрішньовенного введення порівняно з 2 пацієнтами [0,8 %] у групі ПГ FDC для підшкірного введення). НЯ, які призвели до передчасного припинення HER2-таргетної терапії у інших пацієнтів, включають одне явище імунної цитопенічної пурпури (група П+Г для внутрішньовенного введення), серцевої недостатності (група ПГ FDC для підшкірного введення) та астенії (група ПГ FDC для підшкірного введення).

Небажані явища, які призвели до модифікації дози

Частота НЯ, які призвели до модифікації дози будь-якого досліджуваного лікування на дату завершення збору клінічних даних про оновлення з безпеки за 4 місяці, була порівняльною в двох групах (група 42,1 % у групі П+Г для внутрішньовенного введення проти 39,9 % у групі ПГ FDC для підшкірного введення) і загалом співпадала з результатами первинного аналізу.

Зниження дози не дозволялось для HER2-таргетної терапії, тому модифікація дози HER2-таргетної терапії відноситься до переривання дози або відстрочки дозування. Частка пацієнтів з перериванням або відстроченням HER2-таргетної терапії через НЯ на дату завершення збору клінічних даних про оновлення з безпеки за 4 місяці була порівняльною в обох групах (19,8 % у групі П+Г для внутрішньовенного введення проти 17,7 % у групі ПГ FDC для підшкірного введення) і співпадала з результатами первинного аналізу, при цьому нейтропенія (по 3,2 % у кожній групі) і зменшення числа нейтрофілів (2,4 % у кожній групі) були найбільш частими явищами, що призвели до переривання дозування/відстрочення HER2-терапії.

Кардіальна безпека

Порівняно з первинним аналізом кардіальні явища повідомлялись з більшою частотою в обох групах на дату завершення збору клінічних даних про

Перелік відомих
Куровськ В.Р.

оновлення з безпеки за 4 місяці.

- Первинне кардіальне явище

На дату завершення збору клінічних даних про оновлення з безпеки за 4 місяці 3 пацієнти, усі у групі ПГ FDC для підшкірного введення, відповідали критеріям первинного кардіального явища, визначені як кардіальна смерть або серцева недостатність (клас III або IV за Нью-Йоркською кардіологічною асоціацією, NYHA) із суттєвим зменшенням фракції викиду лівого шлуночка (тобто зниження показника фракції викиду лівого шлуночка щонайменше на 10 відсоткових балів від вихідного рівня та менше 50 %).

З них одне додаткове явище серцевої недостатності (3 ступеня тяжкості, клас IV за NYHA) було повідомлене після первинного аналізу під час ад'ювантної фази у пацієнта з групи ПГ FDC для підшкірного введення, який отримував хіміотерапію АС→доцетаксел під час неоад'ювантної фази.

- Вторинне кардіальне явище

На дату завершення збору клінічних даних про оновлення з безпеки за 4 місяці 10 пацієнтів (7 [2,8 %] у групі П+Г для внутрішньовенного введення і 3 [1,2 %] у групі ПГ FDC для підшкірного введення) відповідали критеріям вторинного кардіального явища. З них у 6 пацієнтів (у 4 з групи П+Г для внутрішньовенного введення та у 2 з групи ПГ FDC для підшкірного введення) вторинне кардіальне явище виникло після проведення первинного аналізу.

Загалом частота безсимптомного зниження фракції викиду лівого шлуночка, що потребувало лікування або призвело до передчасного припинення HER2-таргетної терапії, залишалась низькою на дату завершення збору клінічних даних про оновлення з безпеки за 4 місяці (14 пацієнтів [5,6 %] у групі П+Г для внутрішньовенного введення проти 8 пацієнтів [3,3 %] у групі ПГ FDC для підшкірного введення). З них у 7 пацієнтів (4 у групі П+Г для внутрішньовенного введення та 3 у групі ПГ FDC для підшкірного введення) безсимптомне зниження фракції викиду лівого шлуночка, що потребувало лікування або призвело до передчасного припинення HER2-таргетної терапії, спостерігалось після проведення первинного аналізу.

- Кардіальна дисфункція

Переклад українською мовою
Курявська С.В.

Частота НЯ «кардіальна дисфункція» (будь-якого ступеня), визначена як будь-яке НЯ, ідентифіковане за стандартним запитом із використанням термінів MedDRA «серцева недостатність (широке поняття)», залишилась порівняльною у двох групах на дату завершення збору клінічних даних про оновлення з безпеки за 4 місяці (22,2 % у групі П+Г для внутрішньовенного введення проти 19 % у групі ПГ FDC для підшкірного введення). Після дати проведення первинного аналізу у 21 пацієнта (15 пацієнтів у групі П+Г для внутрішньовенного введення та 6 пацієнтів у групі ПГ FDC для підшкірного введення) розвинулося нове НЯ кардіальна дисфункція.

Більшість явищ кардіальної дисфункції були легкого ступеня тяжкості (зокрема 1 або 2 ступеня тяжкості).

Явища 3 ступеня спостерігались нечасто і виникли у 7 пацієнтів (2,8 %) у групі П+Г для внутрішньовенного введення та у 3 пацієнтів (1,2 %) у групі ПГ FDC для підшкірного введення. З них у 3 пацієнтів у групі П+Г для внутрішньовенного введення та у 1 пацієнта у групі ПГ FDC для підшкірного введення ці явища 3 ступеня тяжкості виникли після завершення первинного аналізу.

Загалом найбільш часто повідомлюваними явищами кардіальної дисфункції (частота $\geq 5\%$ у кожній групі; відсоток виражений як П+Г для внутрішньовенного введення порівняно з ПГ FDC для підшкірного введення) включали периферичний набряк (9,5 % проти 7,7 %) і зменшення фракції викиду (7,5 % проти 5,6 %), що співпало з результатами первинного аналізу.

Загалом було 6 явищ серцевої недостатності, у 3 пацієнтів у кожній групі. Два з цих явищ (по 1 в кожній групі) були повідомлені після первинної дати завершення збору клінічних даних і обидва випадки виникли в період ад'ювантного лікування.

- Інші кардіальні явища

Загалом частота інших кардіальних явищ, визначених як гострий коронарний синдром, гострий інфаркт міокарда та тяжкі порушення ритму, які потребували лікування, на дату завершення збору клінічних даних про оновлення з безпеки за 4 місяці була низькою та порівняльною в групах лікування (10 пацієнтів [4 %] у групі П+Г для

Перекладач Вікторія
Мурович К. В.

внутрішньовенного введення проти 9 пацієнтів [3,6 %] у групі ПГ FDC для підшкірного введення).

Не було нових явищ гострого коронарного синдрому або гострого інфаркту міокарда з первинної дати завершення збору клінічних даних про оновлення.

У восьми пацієнтів (по 4 в кожній групі) спостерігались тяжкі порушення ритму, які потребували лікування, після проведення первинного аналізу. Серед цих 8 пацієнтів найбільш часто повідомлюваними явищами були аритмія (2 пацієнти у групі П+Г для внутрішньовенного введення проти 1 пацієнта у групі ПГ FDC для підшкірного введення) і тахікардія (2 пацієнти у групі П+Г для внутрішньовенного введення проти жодного пацієнта у групі ПГ FDC для підшкірного введення).

Реакції, пов'язані із введенням

Локальні реакції в місці введення, які виникали протягом 24 годин після введення HER2-таргетної терапії (і пов'язані з HER2-таргетним лікуванням) на дату завершення збору клінічних даних про оновлення з безпеки за 4 місяці повідомлялись з більшою частотою після введення ПГ FDC для підшкірного введення порівняно з внутрішньовенною інфузією (1 пацієнт [0,4 %] у групі П+Г для внутрішньовенного введення проти 35 пацієнтів [14,1 %] у групі ПГ FDC для підшкірного введення). Частота локальних реакцій була найбільшою при першому введенні препарату ПГ FDC для підшкірного введення (тобто 5 цикл у дослідженні) порівняно з більш пізніми циклами. Усі явища були 1 або 2 ступеня та жодне з явищ не призвело до передчасного припинення або переривання HER2-таргетної терапії.

Системні реакції, які виникали протягом 24 годин після введення HER2-таргетного лікування (та пов'язані з HER2-таргетним лікуванням), на дату завершення збору клінічних даних про оновлення з безпеки за 4 місяці повідомлялись з більшою частотою після внутрішньовенної інфузії порівняно з підшкірною ін'єкцією (27 пацієнтів [10,7 %] у групі П+Г для внутрішньовенного введення проти 3 пацієнтів [1,2 %] у групі ПГ FDC для підшкірного введення). Більшість явищ були 1 або 2 ступеня та

Системні реакції
з безпеки за 4 місяці
повідомлялись з більшою частотою після внутрішньовенної інфузії порівняно з підшкірною ін'єкцією (27 пацієнтів [10,7 %] у групі П+Г для внутрішньовенного введення проти 3 пацієнтів [1,2 %] у групі ПГ FDC для підшкірного введення). Більшість явищ були 1 або 2 ступеня та

Перетич Вірний
Царевич Г.В.

повідомлялись з найбільшою частотою при першому введенні HER2-таргетного лікування (тобто цикл 5 в дослідженні) порівняно з більш пізніми циклами.

Загалом, що співпадало з первинним аналізом, потенційні реакції, пов'язані із введенням, виникали з більшою частотою у групі ПГ FDC для підшкірного введення порівняно з групою П+Г для внутрішньовенного введення (15,1 % у групі П+Г для внутрішньовенного введення проти 21 % у групі ПГ FDC для підшкірного введення) в основному через вищу частоту локальних реакцій в місці ін'єкції, асоційовану з підшкірним шляхом введення (0,4 % проти 14,5 % відповідно). Однак усі потенційні реакції, пов'язані із введенням, у групі ПГ FDC для підшкірного введення були 1 або 2 ступеня. Після дати проведення первинного аналізу у 13 додаткових пацієнтів (4 у групі П+Г для внутрішньовенного введення і 9 у групі ПГ FDC для підшкірного введення) виникла реакція, пов'язана із введенням, потенційно асоційована із введенням досліджуваного препарату; нові явища ≥ 3 ступеня тяжкості не повідомлялись.

Інші небажані явища, які підлягали моніторингу

Оновлені результати щодо специфічних НЯ, які підлягали моніторингу, окрім кардіальної безпеки та реакцій, пов'язаних із введенням, які були описані вище, підсумовані нижче:

- Частота та тяжкість явищ діареї залишилась порівняльною між двома групами лікування на дату завершення збору клінічних даних про оновлення з безпеки за 4 місяці (57,1 % у групі П+Г для внутрішньовенного введення проти 60,1 % у групі ПГ FDC для підшкірного введення).

Після дати первинного аналізу у 9 пацієнтів додатково (у 5 пацієнтів у групі П+Г для внутрішньовенного введення та у 4 пацієнтів у групі ПГ FDC для підшкірного введення) виникла діарея будь-якого ступеня тяжкості. Усі нові явища, повідомлені після дати первинного аналізу, були слабо вираженими.

- Не було нових випадків серйозного висипання/реакцій з боку шкіри після дати первинного аналізу.

- Частота нейтропенії/фебрильної

Вісник
з медичної та
реєстраційної
Перетинач Вірний
Мудрець К.В.

нейтропенії/лейкопенії загалом залишалась порівняльною між двома групами лікування на дату завершення збору клінічних даних про оновлення з безпеки за 4 місяці (55,6 % у групі П+Г для внутрішньовенного введення проти 49,6 % у групі ПГ FDC для підшкірного введення), явища ≥ 3 ступеня тяжкості також виникали з порівняльною частотою (36,1 % проти 33,1 % відповідно), що співпадає з даними, отриманими в первинному аналізі.

Після дати первинного аналізу у 11 пацієнтів додатково (7 пацієнтів у групі П+Г для внутрішньовенного введення та 4 пацієнти у групі ПГ FDC для підшкірного введення) виникла нейтропенія/фебрильна нейтропенія/лейкопенія будь-якого ступеня тяжкості, з них у 7 пацієнтів (у 6 пацієнтів у групі П+Г для внутрішньовенного введення та у 1 пацієнта у групі ПГ FDC для підшкірного введення) виникли нові явища ≥ 3 ступеня тяжкості.

- Виник один новий випадок інтерстиціального захворювання легенів (пневмоніт 2 ступеня тяжкості) у групі ПГ FDC після дати проведення первинного аналізу. Загальна частота інтерстиціального захворювання легенів залишається низькою (0,8 % у групі П+Г для внутрішньовенного введення порівняно з 1,6 % у групі ПГ FDC для підшкірного введення).

- Не було зареєстровано нових випадків серйозного мукозиту після дати проведення первинного аналізу.

- Не було зареєстровано нових випадків анафілаксії та гіперчутливості після дати проведення первинного аналізу. Порівняно з первинним аналізом у групі П+Г для внутрішньовенного введення було на одного пацієнта менше з подією на дату завершення збору клінічних даних про оновлення з безпеки за 4 місяці через постійне очищення даних (про НЯ початково повідомлялось як про реакцію, пов'язану з ін'єкцією, після інфузії препарату Пер'ета, що була включена у груповий термін НЯ анафілаксія/гіперчутливість для первинного аналізу, однак явище в подальшому було скориговане на інфузійну реакцію, що не відображена в груповому терміні анафілаксія/гіперчутливість). Загалом частота анафілаксії та гіперчутливості залишається низькою

Переломко Вікторія
Куревич Є.В.

	<p>в обох групах лікування (1,6 % в обох групах) і в більшості випадків явища є слабо вираженими.</p> <p>- Було повідомлено про вісім нових явищ в межах стандартного запиту із використанням термінів з MedDRA «Теми вагітність та новонароджені (в широкому розумінні)» після проведення первинного аналізу (5 у групі П+Г для внутрішньовенного введення проти 3 у групі ПГ FDC для підшкірного введення): 4 явища маститу (3 у групі П+Г для внутрішньовенного введення проти 1 у групі ПГ FDC для підшкірного введення) та 4 явища грибкового маститу (по 2 в кожній групі). Ці явища не були пов'язані з вагітністю.</p> <p><u>Небажані явища у пацієнтів у групі П+Г для внутрішньовенного введення, які були переведені на лікування препаратом Герцептин для підшкірного введення під час періоду ад'ювантного лікування</u></p> <p>Загалом на дату завершення збору клінічних даних про оновлення з безпеки за 4 місяці 65 пацієнтів було переведено на лікування препаратом Герцептин для підшкірного введення, 4 з яких було переведено після проведення первинного аналізу. З них у 59 пацієнтів (90,8 %) виникло щонайменше одне НЯ, в тому числі у 5 (7,7 %) пацієнтів розвинулось СНЯ та у 10 (15,4 %) – явище ≥ 3 ступеня тяжкості.</p> <p>Подібно до результатів первинного аналізу найбільш часто повідомлюваними НЯ, які є предметом моніторингу, на дату завершення збору клінічних даних про оновлення з безпеки за 4 місяці були явища «діарея», що спостерігалась у 12 пацієнтів (18,5 %). У 32 пацієнтів (49,2 %) НЯ були пов'язані з введенням препарату, у більшості випадків були пов'язані з HER2-таргетною терапією та у 2 пацієнтів призвели до передчасної відміни HER2-таргетної терапії (включаючи 1 пацієнта, який передчасно завершив терапію після проведення первинного аналізу).</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Цей звіт про оновлення з безпеки за 4 місяці надає інформацію про дані додаткових 4 місяців спостереження в дослідженні FeDeriCa, при цьому більшість пацієнтів продовжують отримувати лікування в ад'ювантній фазі. Загалом безпека та переносимість, у тому числі кардіальна безпека ПГ FDC для підшкірного введення в цьому оновленому</p>

Перемисль Вікторія
Кучербська С. В.



	аналізі залишається порівняльною з П+Г для внутрішньовенного введення, за винятком НЯ, пов'язаних з різними шляхами введення, і нова чи неочікувана токсичність не спостерігались. Профіль безпеки ПГ FDC для підшкірного введення у пацієнтів з HER2-позитивним раком молочної залози залишається незмінним порівняно з профілем, представленим в реєстраційному досьє для біологічного лікарського засобу.
--	--

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

Підпис
Каталіна Рохас
Базель, Швейцарія
Відділ з міжнародних регуляторних питань

Підпис
Лейла Лістер
Базель, Швейцарія
Відділ з міжнародних регуляторних питань

Україна
М.К.М. «ВОМ УКРАЇНА»
Вісник
Перекладач Вікторія
Курчавель С.В.

Non-Clinical Trial Reports

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available):	PHESGO
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Fixed combination medicinal product according to item 1 (sub-item 1.5) of section III of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07. 2015 № 460.
2) Trials conducted	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate <p>This is an application for a ready-to-use solution containing a fixed dose combination of pertuzumab and trastuzumab co-formulated with recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20) for subcutaneous administration (the product is referred to as “PH FDC SC” throughout the dossier). Pertuzumab and trastuzumab in PH FDC SC are identical to those contained in the currently approved monocomponents Perjeta® and Herceptin®.</p> <p>The majority of Module 4 for the current PH FDC SC submission is being supported by the information and study reports previously submitted; therefore, are not included in this application. Based on the totality of data from nonclinical and clinical experience, including predictable exposure and the acceptable safety and tolerability of pertuzumab and trastuzumab and reflecting responsible use of animals, dedicated nonclinical safety studies of PH FDC SC were not conducted. However, Bioavailability and pharmacokinetics of SC administration of pertuzumab + rHuPH20 and SC administration of pertuzumab + trastuzumab + rHuPH20 following a single dose were investigated in minipigs (Study Number 8225144, Report 1038750).</p> <p>Relevant reference to the existing data generated with pertuzumab and trastuzumab are being outlined below and are also included in the present application.</p>
2. Pharmacology:	
1) primary pharmacodynamics	<p>No dedicated nonclinical pharmacology studies have been conducted for PH FDC SC. Primary pharmacodynamics has been investigated with pertuzumab and trastuzumab. The nonclinical characterization of the pharmacodynamics of pertuzumab and trastuzumab are described in previously approved dossiers (Perjeta IV and Herceptin IV and SC approved dossiers).</p> <p>Key observations from the previously reported pharmacology studies reported are as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Consistent with the high amino acid sequence identity (99 %) between the extracellular domain (ECDs) of the human HER2 and cynomolgus monkey ErbB2 proteins, pertuzumab and trastuzumab bind to human HER2 and monkey ErbB2 with comparable affinity in vitro (Perjeta IV dossier: Study 01-249-1821). - Pertuzumab and trastuzumab contain the identical Fc region and can interact with Fcγ and FcRn receptors (Perjeta IV dossier).

	<p>- Pertuzumab and trastuzumab mediate antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) with the same potency (Scheuer et al. 2009).</p> <p>- Pertuzumab in vitro, but not trastuzumab, blocks heregulin (HRG)-induced activation of the PI3K cell survival pathway (Lewis et al. 1996; Schaefer et al. 1997; Mann et al. 2001; Agus et al. 2002).</p>
2) secondary pharmacodynamics	No dedicated nonclinical pharmacology studies have been conducted for PH FDC SC. Per ICH S6 (R1) and as defined in ICH S7a, no dedicated studies to investigate secondary pharmacodynamic effects have been performed.
3) safety pharmacology	<p>Dedicated safety pharmacology studies were not performed. Per ICH S6 (R1), ICH S7a, and ICH M3, safety pharmacology endpoints were incorporated into the pivotal repeat dose toxicology studies.</p> <p>Administration of pertuzumab or trastuzumab has not resulted in cardiovascular, respiratory, neurologic, or ophthalmic abnormalities in cynomolgus monkeys (Perjeta IV dossier: Studies 99-520-1820, 00-377-1821, and 01-458-1821, respectively; Herceptin IV dossier: Studies 91-667-1450, 94-455-1450, and 97-333-1450, respectively).</p>
4) pharmacodynamic interactions	<p>No dedicated nonclinical studies for pharmacodynamic (PD) drug interactions have been conducted for PH FDC SC as no changes were expected compared to the marketed formulation of trastuzumab and pertuzumab.</p> <p>Pertuzumab demonstrates synergistic anti-tumor activity in combination with trastuzumab when administered IV, SC, or intraperitoneally (IP). For example, the enhanced anti-tumor activity includes observations of complete tumor regression and inhibition of metastatic tumor spread in xenograft-bearing animals when delivered IP (Perjeta IV dossier: Reports 1019398 and 1021305).</p> <p>The synergistic action of pertuzumab and trastuzumab is explained by their complementary modes of action: while pertuzumab prevents the ligand-activated formation of HER2 heterodimers, trastuzumab prevents the shedding of the HER2 ECD (effectively blocking constitutive activation of truncated receptors), and is effective in disrupting ligand-independent HER2-HER3-PI3K complex formation (Junttila et al. 2009; Scheuer et al. 2009).</p>
3. Pharmacokinetics:	
<p>PK and TK studies of pertuzumab and trastuzumab were conducted in the mouse, rat, minipig, and monkey to characterize the PK profiles and support the toxicology studies. These studies are described in previous Perjeta IV and Herceptin IV and SC dossiers.</p> <p>Bioavailability and pharmacokinetics of SC administration of pertuzumab + rHuPH20 and SC administration of pertuzumab + trastuzumab + rHuPH20 following a single dose were investigated in minipigs (Study Number 8225144, Report 1038750).</p>	
1) analytical procedures and reports on their validation	Determination of Pertuzumab and Trastuzumab in minipig plasma samples with enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) –

	Bioanalytical Report for the Final Study Report of Study No. 8225144.
2) absorption	<p>Key observations from relevant PK studies are as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Study No. 8225144 "RO5221651 (Pertuzumab) and RO0452317 (Trastuzumab): Bioavailability Study following a Single Intravenous or Subcutaneous Administration to the Minipig" (Report 1038750) was conducted to determine the absolute bioavailability of pertuzumab co-formulated with rHuPH20 either administered subcutaneously alone or with trastuzumab (co-formulated with rHuPH20). The key results are listed below: <ul style="list-style-type: none"> - Following intravenous administration of 10 mg/kg pertuzumab to minipigs, the pharmacokinetic parameters of pertuzumab were in the expected range for an immunoglobulin G in large animals. The average clearance was 0.00158 mL/min/kg (equivalent to 0.095 mL/h/kg). Average volume of distribution at steady-state and apparent terminal half-life were 0.0782 L/kg and 612 hour, respectively. - Following subcutaneous administration of 120 mg/animal pertuzumab co-formulated with 2000 U rHuPH20, pertuzumab was relatively rapidly absorbed with maximum plasma levels observed at 7 - 48 hours post dose. The average C_{max} and $AUC_{(0-672h)}$ values were 138 mg/mL and 52800 mg/h/mL, respectively. The half-life (524 hours) was similar to that following intravenous administration. The average subcutaneous bioavailability of pertuzumab was estimated at 73.8%. - The population parameters estimated using non-linear mixed effects model were in excellent agreement with the ones determined by non-compartmental analysis (NCA) after intravenous dosing of pertuzumab. Clearance estimated by NCA (0.00158 mL/min/kg; equivalent to 0.095 mL/h/kg) was almost identical to 0.102 mL/h/kg from compartmental analysis. The sum of Volume of central compartment (V_{pla}) and Volume of tissue compartment (V_{tis}) (72.4 mL/kg) was also nearly identical to Volume of distribution at steady state (V_{ss}) determined by NCA (78.2 mL/kg). - Using the plasma data following subcutaneous administration of pertuzumab alone, the estimated absorption rate (k_a) was 0.107 h⁻¹ and the fraction absorbed (F_a) was 0.714. Population kinetic modeling was performed using only data after intravenous and subcutaneous pertuzumab administration alone, and not co-administration of subcutaneous pertuzumab and trastuzumab. Therefore, assessment of co-administration effect of trastuzumab is not available. - No accelerated clearance was observed in any of the 15 animals studied. • PK studies of a single dose of trastuzumab administered SC in a rHuPH20-containing formulation in mice (Herceptin SC dossier: Report 1032235) and cynomolgus monkeys (Herceptin SC

	<p>dossier: Report 1031088) indicated a relatively rapid absorption. Maximum trastuzumab serum concentrations were reached after 7 and 24 hours in mice and monkeys, respectively. In mice, an IV dose arm allowed for determination of the bioavailability of trastuzumab when delivered by SC administration, which was estimated at 83.4%. In cynomolgus monkeys, the SC bioavailability was estimated to be close to 100%.</p> <ul style="list-style-type: none"> • After single-dose SC administration, trastuzumab absorption in minipigs was more rapid with rHuPH20-containing formulations compared to a non-rHuPH20 formulation. Median time to maximum serum concentration (T_{max}) was shortened from 72 hours without rHuPH20 to 24 hours for all rHuPH20-containing formulations (2000 and 6000 U/mL rHuPH20). There was no relevant increase in the absorption rate constants for the formulations containing 2000 vs. 6000 U/mL of rHuPH20 and compartmental modeling revealed no relevant difference in the absorbed fraction of trastuzumab (estimated at 85.4%). The SC bioavailability of trastuzumab was similar for all formulations with and without rHuPH20 (mean \pm SD: 90.2 ± 23.1, 81.8 ± 10.2, and 87.2 ± 10.8 % for 0, 2000, and 6000 U/mL rHuPH20, respectively) (Herceptin SC dossier: Report 1029906). • Toxicokinetics of repeat-dose trastuzumab SC, formulated with rHuPH20, were studied in cynomolgus monkeys (Herceptin SC dossier: Report 1027259) confirming exposure following SC administration. The observed AUC accumulation index was consistent with the weekly dosing interval and a terminal trastuzumab half-life of 12.3 days, as observed in the single-dose PK study in monkeys (Herceptin SC dossier: Report 1031088).
3) distribution	<p>No dedicated nonclinical studies for distribution have been conducted for PH FDC SC as once in the systemic circulation both pertuzumab and trastuzumab administered subcutaneously are expected to undergo similar distribution relative to that after IV administration.</p> <p>Key observations from relevant PK studies are as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The pharmacokinetics of pertuzumab and trastuzumab following IV bolus administration in mice, rats, and monkeys are consistent with other IgG1 monoclonal antibodies that share the same Fc region as characterized by a distribution phase of less than 1 day, a terminal half-life (β-HL) of approximately 10 days, and volume of distribution of the central compartment (V_c) of 30 to 50 mL/kg approximating the serum volume (Perjeta IV dossier: Studies 00-573-1821, 00-574-1821, 00-564-1821, 00-377-1821, 01-458-1821, and 00-604-1560). • Pertuzumab exhibited faster clearance (CL) in tumor-bearing mice than in non-tumor-bearing mice following IV bolus administration (Perjeta IV dossier: Study 02-056A-1821).

	<p>Non-human primates (Macaque sp) are the only relevant nonclinical species (pertuzumab and trastuzumab binding species). Therefore, based on weight of evidence regarding distribution, including pharmacokinetic behavior, tissue receptor expression literature, and the results of the GLP ex vivo tissue cross-reactivity studies performed with pertuzumab on cynomolgus monkey and human tissues and trastuzumab on rhesus monkey and human tissues, dedicated studies investigating the in vivo distribution of pertuzumab were not conducted (refer to Sections 4.2.2.2 and 4.2.3.7 of Perjeta IV dossier and Herceptin SC dossier).</p>
4) metabolism	<p>Per ICH S6 (R1) as the expected consequence of metabolism of pertuzumab and trastuzumab is degradation to small peptides and individual amino acids, metabolism studies were not performed neither with PH FDC SC nor with pertuzumab or trastuzumab.</p>
5) excretion	<p>Per ICH S6 (R1) as the expected consequence of metabolism of pertuzumab and trastuzumab is degradation to small peptides and individual amino acids, metabolism studies were not performed neither with PH FDC SC nor with pertuzumab or trastuzumab.</p>
6) pharmacokinetic interactions (non-clinical)	<p>Bioavailability and pharmacokinetics of SC administration of pertuzumab + rHuPH20 and SC administration of pertuzumab + trastuzumab + rHuPH20 following a single dose were investigated in minipigs (Report 1038750):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Co-administration of trastuzumab subcutaneously had no obvious effect on the subcutaneous absorption of 120 mg pertuzumab (both co-formulated with 2000 U rHuPH20). The doubling of the exposure (both C_{max} and AUC) after administration of pertuzumab and trastuzumab as compared to the administration of pertuzumab alone indicates that the subcutaneous absorption of pertuzumab is not impaired by the co-administration of trastuzumab). - Following co-administration of trastuzumab subcutaneously, the T_{max} of total concentrations of pertuzumab and trastuzumab was achieved more homogeneously being 24 hours post dose in all five animals studied. The average C_{max} and $AUC_{(0-672h)}$ values of total concentration were 296 $\mu\text{g/mL}$ and 108000 $\mu\text{g h/mL}$, respectively. The half-life was 396 hours.
7) other pharmacokinetic studies	<p>Not applicable; no other pharmacokinetic studies has been generated for PH FDC SC and data generated with pertuzumab and trastuzumab are not applicable for this filing.</p>
<p>4. Toxicology:</p> <p>Comprehensive toxicology programs were conducted in support of the development of pertuzumab and trastuzumab for repeated IV administration (Perjeta IV and Herceptin IV dossiers, respectively). Focused toxicology programs were also conducted to support the clinical use of Herceptin SC and the rHuPH20 formulation (Herceptin SC dossier).</p>	

1) Single dose toxicity	No dedicated nonclinical studies for single-dose toxicity have been conducted for PH FDC SC, pertuzumab, and trastuzumab.
2) Repeated dose toxicity	<p>No dedicated repeat-dose toxicity SC studies with PH FDC SC have been conducted. However, highest feasible doses were investigated in the repeated dose toxicity for pertuzumab (Section 4.2.3.2 Herceptin IV dossier) and high single-dose experiments have been performed for trastuzumab IV (up to 94 mg/kg) (Section 2.4 of Herceptin SC line dossier).</p> <p>Key findings from relevant toxicology studies are as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> - SC administration of 250 mg/kg pertuzumab to cynomolgus monkeys weekly for 4 weeks was well tolerated (see Perjeta IV dossier for Study 00-604-1560). - Repeat-dose, IV administration of pertuzumab at doses up to 150 mg/kg for up to 26 weeks to cynomolgus monkeys, with the exception of intermittent, manageable episodes of diarrhea, was well-tolerated and there were no safety pharmacology findings, including no evidence of cardiac toxicity (Perjeta IV dossier: Studies 99-520-1820, 00-377-1821, and 01-458-1821, respectively). - A pertuzumab-related increase in the incidence of diarrhea, without histopathologic correlates, was observed in cynomolgus monkeys administered IV doses of ≥ 15 mg/kg in the 7- and 26-week pivotal, GLP, IV repeat-dose studies (Perjeta IV dossier: Studies 00-377-1821 and 01-458-1821, respectively). - Repeat-dose, IV administration of trastuzumab at maximum feasible doses of 25 mg/kg twice weekly to rhesus monkeys was well-tolerated and there were no safety pharmacology findings, including no evidence of cardiac toxicity (Herceptin IV dossier: Studies 91-667-1450, 94-455-1450, and 97-333-1450, respectively). - Repeat-dose, SC administration of 30 mg/kg trastuzumab containing rHuPH20 once weekly for 13-weeks to cynomolgus monkeys achieved exposure concentrations equivalent to 25 mg/kg trastuzumab administered IV twice weekly and was well-tolerated (Herceptin SC dossier: Report 1027259).
3) Genotoxicity: in vitro	No genotoxicity studies with PH FDC SC have been conducted or are planned. In accordance with ICH guidance S6 (R1), standard mutagenicity tests are not required for the safety evaluation of monoclonal antibodies or recombinant human proteins such as rHuPH20.
in vivo (including additional assessment on toxicokinetics)	-
4) Carcinogenicity:	Per ICH S6 guidance, carcinogenicity studies are not warranted for biotechnology-derived products.
long-term studies	-
short-term studies or mid-term studies	-

additional studies	-
5) Reproductive and developmental toxicity:	<p>No reproductive and developmental toxicity SC studies with PH FDC SC are planned.</p> <p>A comprehensive evaluation of reproductive toxicity was performed for pertuzumab (Perjeta IV dossier), trastuzumab (Herceptin IV dossier), and rHuPH20 (Herceptin SC dossier).</p> <p>Key findings from relevant studies are as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pertuzumab-related embryo-fetal lethality, oligohydramnios, and microscopic evidence of delayed renal development occurred in an embryo-fetal development (EFD) study when pertuzumab was administered intravenously from Gestation Day (GD) 19 through GD50 to pregnant cynomolgus monkeys, the period of organogenesis in this species (GD 20–50). Systemic maternal and fetal exposure at clinically relevant pertuzumab concentrations was confirmed (Perjeta IV dossier: Study 07-0925). - For trastuzumab IV, female fertility, embryo-fetal development, and late gestational/placental transfer studies conducted in the cynomolgus monkey did not reveal significant maternal or offspring toxicity. Systemic maternal and fetal exposure at clinically relevant trastuzumab concentrations was confirmed (Herceptin IV dossier: Studies 95-038-1450, 95-039-1450 and 95-238-1450, respectively).
effects on fertility and early embryonic development	<p>Dedicated fertility studies have not been conducted for PH FDC SC. Fertility studies conducted with trastuzumab IV in cynomolgus monkeys did not identify effects on fertility endpoints.</p> <p>Dedicated fertility studies were not conducted with pertuzumab IV; however, no effects of pertuzumab were noted on the reproductive organs of cynomolgus monkeys in the repeat-dose toxicity studies up to 26 weeks of duration. Endpoints in those repeat-dose toxicity studies included organ weights and histopathological evaluation of reproductive organs (Section 4.2.3.2 of Perjeta IV dossier and Section 4.2.3.5.1 of Herceptin SC dossier).</p>
embryotoxicity	Dedicated embryo-fetal development studies of PH FDC SC have not been conducted, but were conducted for both pertuzumab IV and trastuzumab IV (see Key findings from relevant studies above).
prenatal and postnatal toxicity	Dedicated prenatal and postnatal development, including maternal function have not been conducted for PH FDC SC.
studies in which medication is administered to the offspring (immature animals) and/or long-term effects are assessed	Consistent with the intent to treat population (early and metastatic breast cancer), dedicated studies in juvenile animals have not been performed with PH FDC SC.
6) local tolerance	<p>No dedicated nonclinical local SC tolerance study with PH FDC SC has been conducted.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pertuzumab was locally well tolerated in IV and SC toxicity studies in monkeys. No pertuzumab-related clinical (IV and SC) or

	<p>histopathologic (IV only) observations were noted at injection sites (Perjeta IV dossier).</p> <p>- Evaluation of local tolerance following SC administration of trastuzumab containing rHuPH20 was included in the repeat-dose toxicity study and also evaluated in a dedicated rabbit local tolerance study. The SC formulation was locally well tolerated in both studies (Herceptin SC dossier: Reports 1027259 and 1030364, respectively).</p>
7) additional toxicity studies:	No other toxicity studies were determined to be warranted for PH FDC SC.
antigenicity (antibody response)	-
immunotoxicity	-
study of the mechanisms of action	-
drug dependence	-
toxicity of metabolites	-
toxicity of impurities	-
other	-
5. Conclusions on non-clinical study	<p>The available nonclinical data for pertuzumab and trastuzumab, including pharmacology, pharmacokinetics, and toxicology, taken together with clinical experience support the use of PH FDC SC in patients.</p> <p>The pharmacology of pertuzumab and trastuzumab are well understood and characterized by a comprehensive set of nonclinical data including a series of in vitro and in vivo studies after IV administration, as described in the original approved dossier for Perjeta and Herceptin IV and SC. A dedicated IV/SC study in a HER2-positive mouse xenograft model demonstrated similar tumor growth inhibition by trastuzumab after IV and SC administration, when similar minimum trastuzumab serum concentrations were achieved with both dosing routes (Report 1032485). These results, further supported by clinical efficacy, indicate that the administration route does not impact efficacy.</p> <p>The pharmacokinetics of pertuzumab and trastuzumab in mice, rats, and monkeys are consistent with other IgG₁ monoclonal antibodies that share the same Fc region. Toxicokinetic examinations also confirmed that the trastuzumab systemic exposure in the repeat-dose IV and SC toxicity studies in cynomolgus monkey was comparable (Herceptin SC dossier). The PK properties of pertuzumab SC and of co-administered pertuzumab, trastuzumab, and rhuPH20 SC have also been confirmed in a nonclinical study in minipigs (Report 1038750). The PK results demonstrate high bioavailability of co-administered pertuzumab and trastuzumab SC and are consistent with clinical data.</p>

Safety of both pertuzumab IV and trastuzumab IV and SC have been demonstrated in comprehensive toxicology programs and based on clinical experience (Perjeta and Herceptin SC dossiers, respectively). The safety of rHuPH20 has been characterized in a comprehensive nonclinical program to establish safety and the data support its use in PH FDC SC formulation (see Herceptin SC dossier).

In conclusion, the nonclinical pharmacology, pharmacokinetics, and toxicology of pertuzumab and trastuzumab have been well characterized. Overall, the available data, including clinical experience, support the use of the PH FDC SC to patients.

Applicant (Marketing Authorization Holder)

ppa. Catalina
F. Hoffmann-La Roche Ltd
International Regulatory
Basel, Switzerland
Catalina Rojas

Leyla Lister
F. Hoffmann-La Roche Ltd
International Regulatory
Basel, Switzerland
Leyla Lister

ЗВІТ про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ФЕСГО® (PHESGO)
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією згідно пункту 1 (підпункту 1.5) розділу V Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
<p>2) Проведені дослідження: <input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати</p> <p>Ця заявка стосується готового для застосування розчину, що містить комбінований лікарський засіб з фіксованим дозуванням пертузумабу та трастузумабу у поєднанні з рекомбінантною гіалорунідазою людини PH20 (rHuPH20) для підшкірного введення (у реєстраційному досьє під назвою «PH FDC SC»). Пертузумаб і трастузумаб у PH FDC SC є ідентичними до таких у складі схвалених на сьогодні однокомпонентних лікарських засобів Пер'ета® та Герцептин®.</p> <p>Більша частина даних в Модулі 4 для поточної подачі PH FDC SC підтримується раніше поданими інформацією та звітами; тому не включені в цю заявку. На основі сукупності даних, отриманих в доклінічному та клінічному досвіді, включаючи передбачувану експозицію та прийнятні безпеку та переносимість пертузумабу і трастузумабу, що відображають відповідальне застосування у тварин, спеціальні доклінічні дослідження безпеки PH FDC SC не проводились. Однак у карликових свиней вивчалися біодоступність і фармакокінетика підшкірного введення пертузумабу + rHuPH20 і підшкірного введення пертузумабу + трастузумабу + rHuPH20 в одноразовій дозі (Дослідження № 8225144, звіт № 1038750).</p> <p>Відповідні посилання на існуючі дані, отримані для пертузумабу та трастузумабу, зазначені нижче і також включені в поточну заявку.</p>	
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	<p>Спеціальні доклінічні дослідження фармакології не проводились для PH FDC SC. Первинна фармакодинаміка вивчалась для пертузумабу та трастузумабу. Доклінічна характеристика фармакодинаміки пертузумабу та трастузумабу описані в раніше схвалених досьє (схвалені досьє для лікарських засобів Пер'ета для внутрішньовенного введення та Герцептин для внутрішньовенного введення та підшкірного введення).</p> <p>Основні спостереження з раніше повідомлених фармакологічних досліджень є наступними:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Співпадає з результатами ідентифікації амінокислотної послідовності (99 %) між позаклітинним доменом (ECD) HER2 людини та білками ErbB2 яванських макак, пертузумаб і трастузумаб зв'язуються з HER2 людини та ErbB2 мавп з порівняльною афінністю <i>in vitro</i> (досьє для лікарського засобу Пер'ета для внутрішньовенного введення: дослідження № 01-249-1821).



Директор Віталій
Кучеренко І.В.

	<p>- Пертузумаб і трастузумаб містять ідентичний регіон Fc і можуть взаємодіяти з Fcγ та FcRn рецепторами (досьє для лікарського засобу Пер'єта для внутрішньовенного введення).</p> <p>- Пертузумаб і трастузумаб опосередковують антитілозалежну клітинноопосередковану цитотоксичність (ADCC) з аналогічною активністю (Scheuer та співавтори, 2009).</p> <p>- Пертузумаб <i>in vitro</i> (трастузумаб ні) блокує херегулін (HRG)-індуковану активацію шляху виживаності PI3K клітин (Lewis та співавтори, 1996; Schaefer та співавтори, 1997; Mann та співавтори, 2001; Agus та співавтори, 2002).</p>
2) вторинна фармакодинаміка	<p>Спеціальні доклінічні дослідження фармакології не проводились для PH FDC SC. Відповідно до ICH S6 (R1) і як зазначено в ICH S7a спеціальні дослідження для вивчення вторинних фармакодинамічних ефектів не проводились.</p>
3) фармакологія безпеки	<p>Спеціальні доклінічні дослідження фармакологічної безпеки не проводились. Відповідно до ICH S6 (R1), ICH S7a і ICH M3, кінцеві точки фармакології безпеки були включені в базові дослідження токсичності повторних введень.</p> <p>Введення пертузумабу або трастузумабу не призвело до серцево-судинних, дихальних, неврологічних або офтальмологічних відхилень у яванських макак (досьє для лікарського засобу Пер'єта для внутрішньовенного введення: дослідження 99-520-1820, 00-377-1821 і 01-458-1821 відповідно; досьє для лікарського засобу Герцептин для внутрішньовенного введення: дослідження 91-667-1450, 94-455-1450 і 97-333-1450 відповідно).</p>
4) фармакодинамічні взаємодії	<p>Спеціальні доклінічні дослідження фармакодинамічної взаємодії між лікарськими засобами не проводились для PH FDC SC, оскільки не очікуються зміни порівняно з комерціалізованою формою випуску трастузумабу та пертузумабу.</p> <p>Пертузумаб демонструє синергетичну протипухлинну активність у комбінації з трастузумабом при внутрішньовенному, підшкірному або внутрішньочеревному введенні. Наприклад, посилена протипухлинна активність включає спостереження повної регресії пухлини та пригнічення метастатичного поширення пухлини у тварин з ксенотрансплантатом при внутрішньочеревному введенні (досьє для лікарського засобу Пер'єта для внутрішньовенного введення: звіти 1019398 і 1021305).</p> <p>Синергетична дія пертузумабу та трастузумабу пояснюється їх взаємодоповнюючими механізмами дії: у той час, як пертузумаб попереджає ліганд-активоване утворення HER2 гетеродимерів, трастузумаб перешкоджає злученню HER2 ECD (ефективно блокує конститутивну активацію вкорочених</p>

Перетич В.В.
Кур'єв Е.В.

	рецепторів), і є ефективним в перериванні ліганд-незалежного утворення комплексу HER2-HER3-PI3K (Junttila та співавтори, 2009; Scheuer та співавтори, 2009).
3. Фармакокінетика:	<p>Фармакологічні та токсикологічні дослідження пертузумабу та трастузумабу проводились у мишей, щурів, карликових свиней і мавп з метою охарактеризувати фармакокінетичний профіль і підтримати токсикологічні дослідження. Ці дослідження описані в попередніх досьє для лікарських засобів Пер'ета для внутрішньовенного введення та Герцептин для внутрішньовенного введення та підшкірного введення.</p> <p>Біодоступність і фармакокінетика підшкірного введення пертузумабу + гHuPH20 і підшкірного введення пертузумабу + трастузумабу + гHuPH20 в одноразовій дозі вивчались у карликових свиней (Дослідження № 8225144, звіт 1038750).</p>
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Визначення пертузумабу та трастузумабу в зразках плазми крові карликових свиней за допомогою імуоферментного аналізу (ELISA) – біоаналітичний звіт для заключного звіту про клінічне дослідження № 8225144.
2) всмоктування	<p>Основні спостереження у відповідних фармакокінетичних дослідженнях є наступними:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Дослідження № 8225144 «RO5221651 (пертузумаб) і RO0452317 (трастузумаб): дослідження біодоступності після одноразового внутрішньовенного або підшкірного введення карликовим свиням» (звіт 1038750) було проведене з метою визначення абсолютної біодоступності пертузумабу в одній формі випуску з гHuPH20 для підшкірного введення або у поєднанні з трастузумабом (в одній формі випуску з гHuPH20). Основні результати зазначені нижче: <ul style="list-style-type: none"> - Після внутрішньовенного введення 10 мг/кг пертузумабу карликовим свиням фармакокінетичні параметри пертузумабу знаходились в очікуваному діапазоні для імуноглобуліну G у великих тварин. Середній кліренс становив 0,00158 мл/хв/кг (еквівалентно 0,095 мл/год/кг). Середній об'єм розподілу в рівноважному стані та очевидний кінцевий період напіввиведення становили 0,0782 л/кг і 612 годин відповідно. - Після підшкірного введення 120 мг/тварину пертузумабу в одній формі випуску з 2000 Од гHuPH20, пертузумаб відносно швидко всмоктувався з максимальним спостережуваним рівнем в плазмі крові через 7–48 годин після введення препарату. Показники середньої C_{max} і $AUC_{(0-672h)}$ становили 138 мг/мл і 52800 мг/год/мл відповідно. Період напіввиведення (524 години) був подібним до такого після внутрішньовенного введення. Середня біодоступність пертузумабу після підшкірного введення становила 73,8 %. - Розраховані параметри популяції за допомогою нелінійної

Територіальний орган
 Міністерства охорони здоров'я України
 Державний центр
 лікування та
 контролю якості
 лікарських засобів
 України
 Київ
 Перемислю В.М.
 Мухомово С.В.

моделі змішаних ефектів добре узгоджуються з такими, визначеними за допомогою некомпартментного аналізу (NCA) після внутрішньовенного введення пертузумабу. Кліренс, розрахований за допомогою NCA (0,00158 мл/хв/кг; еквівалентний 0,095 мл/год/кг), був майже ідентичним 0,102 мл/год/кг за результатами компартментного аналізу. Сума об'єму центральної камери (V_{pl}) і об'єму тканинного компартменту (V_{tis}) (72,4 мл/кг) також була практично ідентичною об'єму розподілу в рівноважному стані (V_{ss}), визначеного за допомогою NCA (78,2 мл/кг).

- На підставі даних в плазмі крові після підшкірного введення лише пертузумабу розрахункова швидкість всмоктування (k_a) становила $0,107 \text{ год}^{-1}$ і фракція, що всмокталась (F_a), становила 0,714. Було виконане популяційне кінетичне моделювання із застосуванням лише даних після внутрішньовенного і підшкірного пертузумабу в монорежимі, і не супутнього підшкірного введення пертузумабу і трастузумабу. Тому оцінка ефекту трастузумабу при супутньому введенні відсутні.

- Прискорений кліренс не спостерігався в жодній з 15 вивчених тварин.

- Фармакокінетичні дослідження у разі одноразового підшкірного введення трастузумабу у вигляді форми випуску, що містить HuRH20 мишам (досьє для лікарського засобу Герцептин для підшкірного введення: звіт 1032235) та яванським макакам (досьє для лікарського засобу Герцептин для підшкірного введення: звіт 1031088) продемонстрували відносно швидке всмоктування. Максимальна концентрація трастузумабу в сироватці крові була досягнута через 7 і 24 годин у мишей та мавп відповідно. У мишей у групі введення внутрішньовенної дози для визначення біодоступності трастузумабу при підшкірному введенні була розрахована на рівні 83,4 %. У яванських макак біодоступність при підшкірному введенні становила близько 100 %.

- Після одноразового підшкірного введення всмоктування трастузумабу у карликових свиней було більш швидким при застосуванні форм випуску, що містили rHuRH20, порівняно з формами випуску, що не містять rHuRH20. Середній час до досягнення максимальної концентрації в сироватці крові (T_{max}) був скорочений з 72 годин без rHuRH20 до 24 годин для усіх форм випуску, що містять rHuRH20 (2000 і 6000 Од/мл rHuRH20). Не спостерігалось відповідного збільшення константи швидкості абсорбції для форм випуску, що містять 2000 порівняно з 6000 Од/мл rHuRH20, і компартментне моделювання не виявило суттєвої відмінності щодо абсорбованої фракції

Перелік Врм
Курявель Е.В.

	<p>трастузумабу (за оцінками на рівні 85,4 %). Біодоступність трастузумабу при підшкірному введенні була подібною для усіх форм випуску з чи без гHuRH20 (середнє ± стандартне відхилення: 90,2 ± 23,1, 81,8 ± 10,2 і 87,2 ± 10,8 % для 0, 2000 і 6000 Од/мл гHuRH20 відповідно) (досьє для лікарського засобу Герцептин для підшкірного введення: звіт 1029906).</p> <ul style="list-style-type: none"> Токсикокінетика трастузумабу у разі повторних підшкірних введень у складі форми випуску, що містить гHuRH20, вивчалась у яванських макак (досьє для лікарського засобу Герцептин для підшкірного введення: звіт 1027259) і підтверджує експозицію після підшкірного введення. Спостережуваний індекс кумуляції AUC був однорідним з інтервалом щотижневого введення і термінальний період напіввиведення трастузумабу становив 12,3 доби, як спостерігалось у дослідженні фармакокінетики одноразового введення у мавп (досьє для лікарського засобу Герцептин для підшкірного введення: звіт 1031088).
3) розподіл	<p>Спеціальні доклінічні дослідження розподілу не проводились для RH FDC SC, оскільки очікується, що потрапивши в системний кровообіг і пертузумаб, і трастузумаб після підшкірного введення зазнають подібного розподілу відносно до того, що спостерігається після внутрішньовенного введення.</p> <p>Основні спостереження у відповідних фармакокінетичних дослідженнях є наступними:</p> <ul style="list-style-type: none"> Фармакокінетика пертузумабу і трастузумабу після внутрішньовенного болюсного введення мишам, щурам і мавпам співпадає з такою для інших IgG1 моноклональних антитіл, які мають аналогічний регіон Fc, що охарактеризовано фазою розподілу менше 1 доби, термінальний період напіввиведення (β-HL) близько 10 діб і об'єм розподілу центрального компартменту (V_c) від 30 до 50 мл/кг, що приблизно відповідає об'єму сироватки крові (досьє для лікарського засобу Пер'ета для внутрішньовенного введення: дослідження 00-573-1821, 00-574-1821, 00-564-1821, 00-377-1821, 01-458-1821 і 00-604-1560). Пертузумаб характеризувався більш швидким кліренсом (CL) у мишей-пухлиноносіїв ніж у мишей-непухлиноносіїв після внутрішньовенного болюсного введення (досьє для лікарського засобу Пер'ета для внутрішньовенного введення: дослідження 02-056A-1821). <p>Примати (рід макака) були єдиним відповідним видом для доклінічних досліджень (види, що здатні зв'язувати пертузумаб і трастузумаб). Тому на підставі сукупності підтверджуючих даних щодо розподілу, включаючи фармакокінетику, характеристики експресії тканинних рецепторів, і результатів</p>

Перетичу Веронік
Кудревич Е.В.

	досліджень перехресної реактивності зі схожими епітопами тканин <i>ex vivo</i> в умовах належної лабораторної практики (GLP) для пертузумабу у яванських макак та тканинах людини і для трастузумабу у макак-резус та тканинах людини, спеціальні дослідження, що вивчають розподіл пертузумабу <i>in vivo</i> не проводились (див. розділи 4.2.2.2 і 4.2.3.7 досьє для лікарського засобу Пер'єта для внутрішньовенного введення і досьє для лікарського засобу Герцептин для підшкірного введення).
4) метаболізм	Відповідно до ICH S6 (R1) оскільки очікуваним результатом метаболізму пертузумабу та трастузумабу є деградація на дрібні пептиди та окремі амінокислоти, дослідження метаболізму не проводились для PH FDC SC, а також для пертузумабу та трастузумабу.
5) виведення	Відповідно до ICH S6 (R1) оскільки очікуваним результатом метаболізму пертузумабу та трастузумабу є деградація на дрібні пептиди та окремі амінокислоти, дослідження метаболізму не проводились для PH FDC SC, а також для пертузумабу та трастузумабу.
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	<p>Біодоступність і фармакокінетика підшкірного введення пертузумабу + rHuPH20 і підшкірного введення пертузумабу + трастузумабу + rHuPH20 в одноразовій дозі вивчалися у карликових свиней (звіт 1038750):</p> <ul style="list-style-type: none"> - супутнє введення трастузумабу підшкірно не мало очевидного впливу на підшкірне всмоктування 120 мг пертузумабу (обидва містили 2000 Од rHuPH20 у складі форми випуску). Подвоєння експозиції (C_{max} і AUC) після введення пертузумабу та трастузумабу порівняно з введенням лише пертузумабу свідчить про те, що підшкірне всмоктування пертузумабу не порушується через супутнє введення трастузумабу). - після супутнього введення трастузумабу підшкірно T_{max} сумарних концентрацій пертузумабу та трастузумабу досягався більш однорідно та становив 24 години після введення в усіх п'яти досліджуваних тварин. Середні показники C_{max} і AUC_(0-672h) для сумарної концентрації становили 296 мкг/мл і 108000 мкг год/мл відповідно. Період напіввиведення становив 396 годин.
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не застосовно; інші фармакокінетичні дослідження не проводились для PH FDC SC і дані, отримані для пертузумабу та трастузумабу, не застосовні для даної подачі.
4. Токсикологія:	
Була виконана комплексна програма токсикологічних досліджень на підтримку розробки пертузумабу та трастузумабу для повторного внутрішньовенного введення (досьє для лікарського засобу Пер'єта для внутрішньовенного введення та досьє для лікарського засобу Герцептин для	

МІНІСТЕРСТВО ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
 Державне агентство з питань регулювання лікарських засобів
 Перетина Вікторія
 Куровська Є.В.

внутрішньовенного введення відповідно). Були виконані також спеціальні програми токсикологічних досліджень на підтримку клінічного застосування лікарського засобу Герцептин для підшкірного введення та форми випуску з гНuPH20 (досьє для лікарського засобу Герцептин для підшкірного введення).	
1) токсичність у разі одноразового введення	Спеціальні доклінічні дослідження для вивчення токсичності у разі одноразового введення не проводились для PH FDC SC, пертузумабу та трастузумабу.
2) токсичність у разі повторних введень	<p>Спеціальні дослідження токсичності у разі повторних підшкірних введень не проводились для PH FDC SC. Однак найвищі допустимі дози вивчалися у дослідженнях токсичності у разі повторних введень пертузумабу (розділ 4.2.3.2 досьє для лікарського засобу Герцептин для внутрішньовенного введення), а також були виконані експерименти у разі одноразового введення для трастузумабу для внутрішньовенного введення (до 94 мг/кг) (розділ 2.4 досьє для лікарського засобу Герцептин для підшкірного введення).</p> <p>Основні спостереження у відповідних токсикологічних дослідженнях є наступними:</p> <ul style="list-style-type: none"> - підшкірне введення 250 мг/кг пертузумабу яванським макакам щотижнево протягом 4 тижнів переносилось добре (див. досьє для лікарського засобу Пер'ета для внутрішньовенного введення для дослідження 00-604-1560). - Повторне внутрішньовенне введення пертузумабу в дозах до 150 мг/кг протягом до 26 тижнів яванським макакам, за винятком періодичних керованих епізодів діареї, переносилось добре і не було знахідок в плані фармакологічної безпеки, включаючи відсутність підтвердження кардіальної токсичності (досьє для лікарського засобу Пер'ета для внутрішньовенного введення: дослідження 99-520-1820, 00-377-1821 і 01-458-1821 відповідно). - Пов'язане з пертузумабом збільшення частоти діареї, без гістопатологічних корелятів, спостерігалось у яванських макак, яким вводили пертузумаб внутрішньовенно в дозах ≥ 15 мг/кг в 7- та 26-тижневих дослідженнях базових, GLP та повторних внутрішньовенних введень (досьє для лікарського засобу Пер'ета для внутрішньовенного введення: дослідження 00-377-1821 і 01-458-1821 відповідно). - Повторні внутрішньовенні введення трастузумабу в максимальних допустимих дозах 25 мг/кг двічі на тиждень макакам-резус переносились добре і не було знахідок в плані фармакологічної безпеки, включаючи відсутність підтвердження кардіальної токсичності (досьє для лікарського засобу Герцептин для внутрішньовенного введення: дослідження 91-667-1450, 94-455-1450 і 97-333-1450 відповідно). - Повторні підшкірні введення трастузумабу в дозі 30 мг/кг у



 Перетинає Вірнін
 Куревань Е.В.

	формі випуску, що містила rHuPH20, один раз на тиждень протягом 13 тижнів яванським макакам, супроводжувались досягненням концентрацій експозиції, еквівалентних 25 мг/кг трастузумабу при внутрішньовенному введенні двічі на тиждень і добре переносились (досьє для лікарського засобу Герцептин для підшкірного введення: звіт 1027259).
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	Дослідження генотоксичності не проводились та не планувались для PH FDC SC. Відповідно до керівництва ICH S6 (R1) стандартні тести на мутагенність не вимагаються для оцінки безпеки моноклональних антитіл чи рекомбінантних білків людини, таких як rHuPH20.
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	-
4) Канцерогенність:	Відповідно до керівництва ICH S6 дослідження канцерогенності для препаратів біотехнологічного походження не вимагаються.
довгострокові дослідження	-
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	-
додаткові дослідження	-
5) Репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	<p>Дослідження вивчення репродуктивної токсичності та токсичного впливу на розвиток потомства при підшкірному введенні PH FDC SC не заплановані.</p> <p>Було виконане усестороннє вивчення репродуктивної токсичності пертузумабу (досьє для лікарського засобу Пер'ета для внутрішньовенного введення), трастузумабу (досьє для лікарського засобу Герцептин для внутрішньовенного введення) і rHuPH20 (досьє для лікарського засобу Герцептин для підшкірного введення).</p> <p>Основні спостереження у відповідних дослідженнях є наступними:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Пов'язана з пертузумабом ембріофетальна летальність, олігогідрамніон і мікроскопічні докази затримки розвитку нирок спостерігались у дослідженні ембріофетального розвитку, коли пертузумаб вводився внутрішньовенно вагітним яванським макакам з 19 по 50 день гестації, період органогенезу у цього виду (20–50 дні гестації). Була підтверджена системна експозиція матері та плоду в клінічно значимих концентраціях пертузумабу (досьє для лікарського засобу Пер'ета для внутрішньовенного введення: дослідження 07-0925). - Для трастузумабу для внутрішньовенного введення були виконані дослідження фертильності у жінок, ембріофетального розвитку та пізнього гестаційного/плацентарного переносу у

Перелічу Вітниць
Кучерович С.В.

	яванських макак, які не виявили суттєвої токсичності для матері чи потомства. Була підтверджена системна експозиція матері та плоду в клінічно значимих концентраціях трастузумабу (досьє для лікарського засобу Герцептин для внутрішньовенного введення: дослідження 95-038-1450, 95-039-1450 і 95-238-1450 відповідно).
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	<p>Спеціальні дослідження вивчення впливу PH FDC SC на фертильність не проводились. Дослідження впливу трастузумабу для внутрішньовенного введення на фертильність у яванських макак не виявили впливу на кінцеві точки фертильності.</p> <p>Спеціальні дослідження впливу пертузумабу для внутрішньовенного введення на фертильність не проводились; однак не спостерігалось впливу пертузумабу на репродуктивні органи яванських макак в дослідженнях токсичності у разі повторних введень тривалістю до 26 тижнів. Кінцеві точки в цих дослідженнях токсичності у разі повторних введень включали масу органу та патогістологічну оцінку репродуктивних органів (розділ 4.2.3.2 досьє для лікарського засобу Пер'ета для внутрішньовенного введення та розділ 4.2.3.5.1 досьє для лікарського засобу Герцептин для підшкірного введення).</p>
ембріотоксичність	Спеціальні дослідження впливу PH FDC SC на ембріофетальний розвиток не проводились, однак були проведені для пертузумабу для внутрішньовенного введення та трастузумабу для внутрішньовенного введення (основні результати відповідних досліджень зазначені вище).
пренатальна та постнатальна токсичність	Спеціальні дослідження пренатальної та постнатальної токсичності, у тому числі на материнську функцію для препарату PH FDC SC не проводились.
дослідження, при яких препарат вводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Що узгоджується з сукупністю всіх рандомізованих пацієнтів відповідно призначеному лікуванню (ранній і метастатичний рак молочної залози), спеціальні дослідження у нестатевозрілих тварин не проводились для PH FDC SC.
б) місцева переносимість	<p>Спеціальні доклінічні дослідження місцевої переносимості при підшкірному введенні для PH FDC SC не проводились.</p> <p>- Пертузумаб характеризувався доброю локальною переносимістю в дослідженнях токсичності внутрішньовенного та підшкірного введення у мавп. Жодні пов'язані з пертузумабом клінічні (при внутрішньовенному чи підшкірному введенні) або патогістологічні (лише при внутрішньовенному введенні) спостереження не відзначалися в місцях ін'єкції (досьє для лікарського засобу Пер'ета для внутрішньовенного введення).</p> <p>- Оцінка місцевої переносимості після підшкірного введення</p>

Перелічу Вурмін
Мурович Є.В.



	<p>трастузумабу у складі форми випуску, що містить гHuPH20, була включена в дослідження токсичності у разі повторних введень і також була проведена в спеціальному дослідженні локальної переносимості кроликів. Форма випуску для підшкірного введення характеризувалася доброю локальною переносимістю в обох дослідженнях (досьє для лікарського засобу Герцептин для підшкірного введення: звіти 1027259 і 1030364 відповідно).</p>
7) додаткові дослідження токсичності:	Інші дослідження токсичності не вважаються необхідними для PH FDC SC.
антигенність (утворення антитіл)	-
імунотоксичність	-
дослідження механізмів дії	-
медикаментозна залежність	-
токсичність метаболітів	-
токсичність домішок	-
інше	-
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>Наявні доклінічні дані для пертузумабу та трастузумабу, включаючи фармакологію, фармакокінетику та токсикологію, разом із клінічним досвідом підтверджують застосування PH FDC SC у пацієнтів.</p> <p>Фармакологія пертузумабу та трастузумабу є добре зрозумілими та охарактеризованими шляхом повного набору доклінічних даних, включаючи ряд досліджень <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i> після внутрішньовенного введення, як описано в оригінальному схваленому досьє для препаратів Пер'ета та Герцептин для внутрішньовенного та підшкірного введення. Спеціальні дослідження внутрішньовенного/підшкірного введення в HER2-позитивній мишачій моделі ксенотрансплантата продемонстрували подібне пригнічення трастузумабом росту пухлини після внутрішньовенного та підшкірного введення, коли подібна мінімальна концентрація трастузумабу в сироватці крові була досягнута при обох шляхах введення (звіт 1032485). Ці результати додатково підтверджуються клінічною ефективністю, що свідчить про те, що шлях введення не впливає на ефективність.</p> <p>Фармакокінетика пертузумабу та трастузумабу у мишей, щурів і мавп співпадає з такою для інших моноклональних антитіл IgG₁, які мають один і той самий регіон Fc. Токсикокінетичний аналіз також підтверджує, що системна експозиція трастузумабу в дослідженнях токсичності у разі повторних внутрішньовенних та підшкірних введень у яванських макак була порівняльною (досьє для лікарського</p>

Директор
3 червня 2015 р.
Перстич Віталій
Моравський С.В.

Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	PHESGO
2. Applicant	F.Hoffmann-La Roche Ltd Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland
3. Manufacturer	F.Hoffmann-La Roche Ltd Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland
4. Trials conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Fixed combination medicinal product according to item 1 (sub-item 1.5) of section III of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07. 2015 № 460.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Study WO40324 (FeDeriCa) – A phase III, randomized, multicenter, open-label, two-arm study to evaluate the pharmacokinetics, efficacy, and safety of subcutaneous administration of the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab in combination with chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer. Primary Clinical Study Report No. 1096382. December, 2019.
6. Clinical trial phase	III
7. Period of the clinical trial	from: 14 June 2018 (first patient randomized) till: 24 December 2018 (last patient randomized) Clinical cut-off date (CCOD) primary analysis: 4 July 2019
8. Countries where the clinical trial was conducted	This is a multinational, multicenter study with 106 sites in 19 countries: Argentina (3), Belgium (6), Brazil (3), Canada (5), Czech Republic (2), France (7), Germany (8), Italy (6), Japan (16), Mexico (3), Poland (6), Republic of Korea (4), Russian Federation (6), Spain (9), Taiwan (3), Thailand (3), Ukraine (5), United Kingdom (7), United States (4)
9. Number of study participants	planned: approximately 500 patients. actual: 500 patients (252 to the P+H IV arm and 248 to the PH FDC SC arm).
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	Primary objective:

	<ul style="list-style-type: none"> - To explore changes in biomarker levels or biomarker profiles pre- and post-treatment based on tumor tissue. - To assess blood-based biomarkers at baseline and longitudinally to explore changes over time and potential relationship to pCR and long-term efficacy endpoints.
11. Design of the clinical trial	<p>FeDeriCa is a global Phase III, two-arm, open-label, multicenter, randomized study to investigate the pharmacokinetics, efficacy, and safety of PH FDC SC in combination with chemotherapy in patients with HER2-positive BC in the neoadjuvant/adjuvant setting.</p> <p>Patients with HER2-positive, operable or locally advanced/inflammatory BC with a tumor size of >2 cm or node-positive (N+) were randomized to one of the following treatment arms in a 1:1 ratio:</p> <ul style="list-style-type: none"> - P+H IV arm (Perjeta IV + Herceptin IV): Patients received 8 cycles of neoadjuvant chemotherapy. Perjeta + Herceptin was given IV for 4 cycles (Q3W) concurrently with the taxane component of chemotherapy. After completing their neoadjuvant therapy, patients underwent surgery. Thereafter, patients received an additional 14 cycles of Perjeta IV and Herceptin IV for a total of 18 cycles. - PH FDC SC arm (PH FDC SC): Patients received 8 cycles of neoadjuvant chemotherapy. PH FDC SC was given SC for 4 cycles (Q3W) concurrently with the taxane component of chemotherapy. After completing their neoadjuvant therapy, patients underwent surgery. Thereafter, patients received an additional 14 cycles of PH FDC SC for a total of 18 cycles. <p>After the end of study treatment, patients will be followed for safety and efficacy for at least 3 years after last patient last treatment.</p>
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> - Age \geq 18 years at time of signing Informed Consent Form (ICF). - Female and male patients with Stage II–IIIc (T2–T4 plus any N, or any T plus N1–3, M0), locally advanced, inflammatory, or early-stage, unilateral, and histologically confirmed invasive BC. Patients with inflammatory BC had to be able to have a core-needle biopsy. - Primary tumor >2 cm in diameter, or N+ disease (clinically or on imaging, and node positivity confirmed with cytology and/or histopathology). - HER2-positive BC confirmed by a central laboratory prior to study enrollment. Patients with multifocal tumors (more than one tumor confined to the same quadrant as the

	<p>primary tumor) were eligible provided at least one focus was sampled and centrally confirmed as HER2-positive.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hormone receptor status of the primary tumor, centrally confirmed. - Baseline LVEF \geq 55% measured by echocardiogram (ECHO) or multiple-gated acquisition scan (MUGA).
<p>13. The investigational medicinal product, method of administration, strength</p>	<p>For patients randomized to receive PH FDC SC, administration was non-weight-based and given at a loading dose at the first cycle and a maintenance dose at subsequent cycles, as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Loading dose: 1200 mg pertuzumab plus 600 mg trastuzumab plus 30,000 U rHuPH20 SC. - Maintenance dose: 600 mg pertuzumab plus 600 mg trastuzumab plus 20,000 U rHuPH20 SC, administered Q3W.
<p>14. Comparator, dose, method of administration, strength</p>	<p>For patients randomized to receive the IV formulations of Perjeta and Herceptin, administration was given as follows:</p> <p>Perjeta was given as a fixed non-weight-based dose, as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Loading dose: 840 mg IV. - Maintenance dose: 420 mg IV, administered Q3W. <p>Herceptin was given in a weight-based manner, as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Loading dose: 8-mg/kg IV. - Maintenance dose: 6-mg/kg IV, administered Q3W. <p>The order of administration of Perjeta and Herceptin was according to Investigator preference.</p> <p>In instances where Herceptin SC was given in the adjuvant setting instead of Herceptin IV, the patient received a fixed non-weight-based dose of 600 mg Herceptin SC, administered Q3W.</p> <p>Anthracycline-based chemotherapy:</p> <p>Prior to receiving P+H IV or PH FDC SC, all patients received chemotherapy, either:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dose-dense doxorubicin 60 mg/m² IV and cyclophosphamide 600 mg/m² IV (ddAC) every 2 weeks (Q2W) for 4 cycles, followed by paclitaxel 80 mg/m² every week (QW) for 12 cycles. - doxorubicin 60 mg/m² IV and cyclophosphamide 600 mg/m² IV (AC) Q3W for 4 cycles, followed by docetaxel 75 mg/m² IV escalating to 100 mg/m² IV if no dose-limiting toxicity occurs, Q3W for 4 cycles.

	<p>Following ddAC/AC administration, the paclitaxel or docetaxel regimen were administered in combination with P+H IV or PH FDC SC during the neoadjuvant phase.</p>
<p>15. Concomitant therapy</p>	<p>Permitted Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> - Acceptable methods of contraception. - H1 and H2 antagonists (e.g., diphenhydramine, cimetidine). - Cardiovascular medications: angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin receptor blockers, beta blockers, calcium channel blockers and diuretics (for treatment of arterial hypertension with a goal to reduce blood pressure <140/90mmHg), beta blockers, calcium channel blockers and digoxin (for heart rate control), thrombocyte aggregation inhibitors. - Analgesics/anti-inflammatories (e.g., paracetamol/acetaminophen, meperidine, opioids). - Short-term use of corticosteroids to treat or prevent allergic or infusion reactions. - Standard premedications for neoadjuvant chemotherapy, including corticosteroids and antiemetics. - Standard therapies for preexisting medical conditions and medical and/or surgical complications. - Any medication intended solely for supportive care (e.g., analgesics, antidiarrheals, antidepressants) at the investigator's discretion. - Colony-stimulating factors (e.g., G-CSF). - Blood transfusions at the investigator's discretion. - Estrogen-receptor (ER) antagonists (e.g., tamoxifen) or aromatase inhibitor (AI) for postmenopausal patients or tamoxifen with or without ovarian suppression for premenopausal patients or aromatase inhibitor with ovarian suppression for premenopausal patients initiated after surgery, as per local practice. <p>Endocrine therapy must not be given concurrently with neoadjuvant therapy.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists for fertility preservation. - Vitamin and mineral supplements. - Bisphosphonates. - Any other medication not included in the list of prohibited medications. <p>In general, investigators should manage a patient's care with supportive therapies as clinically indicated, per local standard practice.</p>

	<p>Herbal therapies not intended for the treatment of cancer may be used during the study at the discretion of the investigator.</p> <p>Adjuvant hormonal therapy was initiated in patients with hormone receptor-positive disease only after primary surgery according to guidelines provided in the protocol. The number of patients who received at least one hormonal treatment at the time of CCOD was comparable between the two arms (61 [24.2%] P+H IV vs. 52 [21.0%] PH FDC SC patients). The most frequently used hormonal treatments consisted of anti-estrogens (tamoxifen), administered to 45 (17.9%) vs. 25 (10.1%) patients in the P+H IV arm and PH FDC SC arms, respectively.</p> <p>Almost all patients (251 [99.6%] P+H IV vs. 247 [99.6%] PH FDC SC) had at least one concomitant treatment (that started during study). The most frequently used treatments were premedications to relieve side-effects of chemotherapy or HER2-targeted therapy such as analgesics, local anesthetics and antihistamines, antibiotics, and corticosteroids.</p>
16. Efficacy evaluation criteria	<p><u>Primary PK endpoint:</u> serum pertuzumab C_{trough} during Cycle 7 (pre-dose Cycle 8).</p> <p><u>Secondary PK endpoint:</u> serum trastuzumab C_{trough} during Cycle 7 (pre-dose Cycle 8).</p> <p><u>Secondary efficacy endpoint:</u> total pathological complete response (tpCR) of PH FDC SC + chemotherapy compared with Perjeta IV and Herceptin IV + chemotherapy.</p> <p>Other secondary efficacy endpoints (invasive disease-free survival [iDFS], iDFS including second primary non-BC [SPN-BC], event-free survival [EFS], EFS including SPN-BC distant breast cancer recurrence [DRFI], overall survival [OS]) will be presented in the final study report.</p>
17. Safety evaluation criteria	<p><u>Secondary safety endpoints:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Incidence and severity of adverse events (AEs) and serious adverse events (SAEs), with severity determined according to National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) v4.0. - Laboratory test abnormalities according to NCI CTCAE v4.0. <p><u>Primary cardiac endpoints:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Incidence of a symptomatic ejection fraction decrease ('Heart failure') of New York Heart Association (NYHA) Class III or IV and a drop in left ventricular ejection

	<p>fraction (LVEF) of at least 10-percentage points from baseline and to below 50%.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cardiac death <p><u>Secondary cardiac endpoint</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Incidence of an asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular systolic dysfunction ('Ejection fraction decreased') of NYHA Class II, defined as an LVEF decrease of ≥ 10-percentage points below the baseline measurement to an absolute LVEF value of $<50\%$, confirmed by a second assessment within approximately 3 weeks.
18. Statistical methods	<p>The non-inferiority of the SC and IV dose of pertuzumab and trastuzumab were tested in a hierarchical order to adjust for multiple statistical testing and control the type I error at a one-sided 5% significance level.</p> <p>The following hypotheses were tested:</p> <ul style="list-style-type: none"> - H0: The SC dose is inferior to the IV dose (i.e., the $C_{\text{troughSC}}/C_{\text{troughIV}}$ geometric mean ratio (GMR) of the SC dose relative to the IV dose is not greater than 0.8) versus - H1: The SC dose is non-inferior to the IV dose (i.e. the $C_{\text{troughSC}}/C_{\text{troughIV}}$ GMR of the SC dose relative to the IV dose is equal or greater than 0.8). <p>The hierarchical testing procedure followed the steps below:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Test the primary endpoint, Cycle 7 pertuzumab serum $C_{\text{troughSC}}/C_{\text{troughIV}}$, at a one-sided 5% significance level. If positive, continue to Step 2; otherwise, stop. 2. Test the secondary endpoint, Cycle 7 trastuzumab serum $C_{\text{troughSC}}/C_{\text{troughIV}}$, at a one-sided 5% significance level. <p>The non-inferiority of the SC and IV dose was assessed by a one-sided testing procedure. The null hypothesis was rejected and non-inferiority concluded if the lower bound of the 90% CI of the GMR was ≥ 0.8.</p>
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	<p>The two treatment arms were well-balanced with respect to most baseline demographic characteristics (age, ethnicity, and race); patients enrolled were predominantly White (164 [65.1%] patients in the P+H IV arm vs. 165 [66.5%] patients in the PH FDC SC arm), with a median age of 49 years (P+H IV arm) vs. 52 years (PH FDC SC arm). All but 2 patients in the P+H IV arm were female.</p>
20. Efficacy results	<p>Pharmacokinetic results</p> <p>The primary, secondary and exploratory PK analyses (with the exception of the exposure-response and drug-</p>

drug interaction [DDI] analyses) were conducted in the Per Protocol PK (PPP) population (i.e. patients who strictly adhered to pre-defined protocol criteria).

The primary endpoint (Cycle 7 [pre-dose Cycle 8] serum pertuzumab C_{trough}) was met and demonstrated non-inferior Cycle 7 (pre-dose Cycle 8) serum pertuzumab C_{trough} within PH FDC SC compared with Perjeta (P+H IV arm). The geometric mean ratio (GMR) of Cycle 7 (pre-dose Cycle 8) serum pertuzumab $C_{trough, SC/C_{trough, IV}}$ values was 1.22 (90% CI: 1.14, 1.31). The observed lower limit of the two-sided 90% CI of 1.14, was above the pre-specified non-inferiority margin of 0.8.

The secondary PK endpoint was also met, and demonstrated non-inferior Cycle 7 (pre-dose Cycle 8) serum trastuzumab C_{trough} within PH FDC SC compared with Herceptin IV (P+H IV arm).

The GMR of Cycle 7 (pre-dose Cycle 8) serum trastuzumab $C_{trough, SC/C_{trough, IV}}$ values was 1.33 (90% CI; 1.24, 1.43). The observed lower limit of the two-sided 90% CI of 1.24 was above the pre-specified non-inferiority margin of 0.8.

Exploratory PK analyses showed that the pertuzumab and trastuzumab loading doses in the PH FDC SC formulation provided comparable exposure when compared to the standard IV loading dose in the P+H IV arm and did not compromise drug exposure based on Cycle 5 (pre-dose Cycle 6) C_{trough} values. The exposure-response analysis demonstrated that increased pertuzumab exposures were associated with slightly higher rates of tpCR. No exposure-safety relationships were identified for any of the evaluated safety endpoints (injection-related reactions, SAEs, cardiac events, any grade hypersensitivity/anaphylaxis events, Grade ≥ 3 AEs, and Grade ≥ 3 diarrhea and neutropenia). There was no impact of pertuzumab on trastuzumab PK when administered as PH FDC SC.

Efficacy results

The proportion of patients in the intent-to-treat (ITT) population who achieved tpCR following 8 cycles of neoadjuvant treatment was comparable between treatment arms, 59.5% in the P+H IV arm and 59.7% in the PH FDC SC arm, resulting in a difference of 0.15% (95% CI: -8.67, 8.97).

Subgroup analyses across multiple, pre-specified, clinically relevant subgroups showed no noticeable difference in the tpCR rates between the two treatment

	<p>arms, further demonstrating consistency with the results in the overall ITT population.</p> <p>Exploratory analyses, including breast pathologic complete response (bpCR) and German Breast Group pathologic complete response (GBG pCR) were consistent with the main efficacy results.</p> <p>The majority of patients in both arms had a clinical response (complete response [CR] or partial response [PR]) to neoadjuvant treatment.</p> <p>At the time of CCOD, patients were still in the adjuvant phase and, as a result, there was insufficient data for analysis of time-to-event (TTE) endpoints, i.e., iDFS, iDFS including second primary non-breast cancer, EFS, EFS including second primary non-breast cancer, DRFI, and OS.</p>
21. Safety results	<p>The overall safety profile and tolerability in the PH FDC SC arm was comparable to that of the P+H IV arm.</p> <p>Key findings were as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Exposure to study treatment was balanced between the treatment arms, and most patients (96% P+H IV and 94.4% PH FDC SC) completed neoadjuvant study treatment as planned. - Almost all patients experienced at least one AE (99.6% P+H IV vs. 100.0% PH FDC SC). - The most frequently reported (in $\geq 30\%$ of patients in either arm) all grade AEs were (percentages expressed as P+H IV arm vs. PH FDC SC arm): alopecia (70.2% vs. 77.0%), nausea (60.3% vs. 58.9%), diarrhea (55.2% vs. 58.5%), anemia (40.9% vs. 33.9%), and asthenia (30.2% vs. 28.2%). - The proportions of patients who experienced at least one AE, SAE, Grade 3-5 AE, and AE leading to withdrawal from HER2 treatment were balanced across the treatment arms. - The incidence of primary cardiac events was low (no patients in the P+H IV arm and 2 [0.8%] patients in the PH FDC SC arm). - The incidence of secondary cardiac events (defined as LVEF decrease of ≥ 10 percentage points below the baseline measurement to an absolute LVEF value of $< 50\%$ and confirmed by a second LVEF assessment within approximately 3 weeks) was low and occurred in 2 (0.8%) patients in the P+H IV arm and 1 (0.4%) patient in the PH FDC SC arm. - The incidence of AEs to monitor was also consistent with the known safety profiles of Perjeta in combination

	<p>with Herceptin and chemotherapy in HER2-positive breast cancer trials:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ The incidence and severity of diarrhea events were comparable between the two treatment arms (55.2% P+H IV vs. 58.5% PH FDC SC patients), and were low grade for the majority. ○ The incidence and severity of neutropenia/febrile neutropenia/leukopenia events were comparable between the two treatment arms (52.8% P+H IV vs. 48.0% PH FDC SC patients). ○ Overall, the incidence and severity of anaphylaxis and hypersensitivity was low in both treatment arms (2% P+H IV vs. 1.6% PH FDC SC patients) and mostly low grade. ○ Infusion/administration-related reactions occurring within 24 hours of HER2-targeted therapy were slightly higher in the PH FDC SC arm compared to the P+H IV arm (13.5% P+H IV vs. 17.3% PH FDC SC) and were low grade for the majority. <p>Immunogenicity results</p> <p>The incidence of treatment-emergent anti-drug antibodies (ADAs) was comparable between the P+H IV and PH FDC SC treatment arms. In the P+H IV arm, the incidence of treatment-emergent ADAs to pertuzumab and trastuzumab was 3.0% (7/237 patients) and 0.4% (1/237 patients), respectively. In the PH FDC SC FDC arm, the incidence of treatment-emergent ADAs to pertuzumab and trastuzumab, and anti-rHuPH20 antibodies was 4.8% (11/231 patients), 0.9% (2/232 patients), and 0.9% (2/225 patients), respectively. The exploratory analyses indicated that the occurrence of treatment-emergent ADAs to pertuzumab and trastuzumab, and/or anti-rHuPH20 antibodies did not appear to have any clinical consequences with respect to PK, efficacy or safety.</p>
22. Conclusion	<p>The FeDeriCa primary analysis results demonstrate that the PH FDC SC regimen provides non-inferior Cycle 7 (pre-dose Cycle 8) serum pertuzumab and trastuzumab C_{trough} compared to the approved IV Perjeta and Herceptin treatment regimen in patients with HER2-positive EBC.</p> <p>Efficacy of the PH FDC SC regimen was comparable with the P+H IV treatment regimen, as almost identical tpCR rates were achieved in both treatment arms (59.5% in the P+H IV arm vs. 59.7% in the PH FDC SC arm). These results are in line with tpCR rates observed in other neoadjuvant studies with Perjeta, Herceptin and chemotherapy.</p>

Overall, the safety data for the PH FDC SC arm was comparable to the P+H IV arm, and consistent with the known safety profile of the Perjeta treatment regimen in combination with Herceptin and chemotherapy in HER2-positive breast cancer, with the exception of ARRs which were associated with the SC route of administration of PH FDC SC and were mostly of low grade intensity. No new or unexpected toxicities were encountered.

The post-baseline incidence of ADAs was low and comparable between both the P+H IV and PH FDC SC treatment arms, and the occurrence of ADAs did not appear to have any clinical consequences with respect to PK, efficacy, or safety.

In conclusion, given the non-inferiority of PK and comparable efficacy and safety of PH FDC SC with P+H IV, the FeDeriCa primary analysis established a favorable benefit-risk profile and offers a less invasive and faster method of pertuzumab plus trastuzumab administration for HER2-positive breast cancer.

Applicant (Marketing Authorization Holder)


F. Hoffmann-La Roche Ltd
International Regulatory
Basel, Switzerland
Catalina Rojas


F. Hoffmann-La Roche Ltd
International Regulatory
Basel, Switzerland
Leyla Lister

000034

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ФЕСГО® (PHESGO)
2. Заявник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцарія
3. Виробник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією згідно пункту 1 (підпункту 1.5) розділу V Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Дослідження WO40324 (FeDeriCa) – рандомізоване, багатоцентрове, відкрите дослідження III фази з двома групами, в якому проводилась оцінка фармакокінетики, ефективності та безпеки підшкірного введення комбінованого лікарського засобу з фіксованим дозуванням пертузумабу і трастузумабу у поєднанні з хіміотерапією у пацієнтів з HER2-позитивним раннім раком молочної залози. Первинний звіт про клінічне дослідження № 1096382. Грудень 2019 року.
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	з: 14 червня 2018 року (рандомізація першого пацієнта) до: 24 грудня 2018 року (рандомізація останнього пацієнта) Дата завершення збору клінічних даних для первинного аналізу: 4 липня 2019 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Це дослідження є міжнародним багатоцентровим дослідженням за участю 106 дослідницьких центрів у 19 країнах: Аргентина (3), Бельгія (6), Бразилія (3), Канада (5), Чеська Республіка (2), Франція (7), Німеччина (8), Італія (6), Японія (16), Мексика (3), Польща (6), Республіка Корея (4), Російська Федерація (6), Іспанія (9), Тайвань (3), Таїланд (3), Україна (5), Велика Британія (7), Сполучені Штати Америки (4)
9. Кількість досліджуваних	запланована: приблизно 500 пацієнтів.



	фактична: 500 пацієнтів (252 у групі П+Г для внутрішньовенного введення та 248 у групі ПГ FDC для підшкірного введення).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Первинні цілі: Продемонструвати порівнянність C_{trough} у сироватці крові пертузумабу для підшкірного введення на момент циклу 7 (пре-доза циклу 8) у складі комбінованого лікарського засобу з фіксованим дозуванням (пертузумаб плюс трастузумаб) для підшкірного введення (ПГ FDC SC) порівняно з препаратом Пер'ета (П) для внутрішньовенного введення.</p> <p>Вторинні цілі: - Продемонструвати порівнянність C_{trough} в сироватці крові трастузумабу для підшкірного введення на момент циклу 7 (пре-доза циклу 8) у складі комбінованого лікарського засобу з фіксованим дозуванням (пертузумаб плюс трастузумаб) для підшкірного введення (ПГ FDC SC) порівняно з препаратом Герцептин (Г) для внутрішньовенного введення. - Оцінити ефективність ПГ FDC для підшкірного введення + хіміотерапія порівняно з препаратом Пер'ета для внутрішньовенного введення та препаратом Герцептин для внутрішньовенного введення + хіміотерапія. - Оцінити безпеку ПГ FDC для підшкірного введення порівняно з препаратом Пер'ета для внутрішньовенного введення та препаратом Герцептин для внутрішньовенного введення.</p> <p>Додаткові пошукові цілі включали цілі щодо фармакокінетики, ефективності, імуногенності та біомаркерів: - Охарактеризувати фармакокінетику пертузумабу та трастузумабу після введення ПГ FDC для підшкірного введення. - Порівняти фармакокінетику (у тому числі фармакокінетичні параметри, такі як AUC [площа під кривою концентрація-час] і C_{max}) після підшкірного введення ПГ FDC порівняно з препаратом Пер'ета для внутрішньовенного введення та препаратом Герцептин для внутрішньовенного введення (у комбінації з хіміотерапією). - оцінити фармакокінетичний профіль пертузумабу та спостережувану C_{trough} на момент циклу 7 (пре-доза</p>


Переклад В.Р.М.М.
Мурованко С.А.

	<p>циклу 8) і циклу 12 (після хірургічного лікування) після підшкірного введення ПГ FDC.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Порівняти експозицію пертузумабу в циклі 5 між препаратом Пер'ета у дозі 840 мг для внутрішньовенного введення та ПГ FDC для підшкірного введення (пертузумаб для підшкірного введення у дозі 1200 мг). - Оцінити потенційний зв'язок між експозицією пертузумабу та ефективністю і безпекою ПГ FDC для підшкірного введення за допомогою аналізу експозиція-відповідь для пертузумабу. - Оцінити вплив потенційної фармакокінетичної взаємодії між пертузумабом та трастузумабом після підшкірного введення ПГ FDC. - Оцінити ефективність ПГ FDC для підшкірного введення + хіміотерапія порівняно з препаратом Пер'ета для внутрішньовенного введення та препаратом Герцептин для внутрішньовенного введення + хіміотерапія. - Оцінити імунну відповідь на пертузумаб, трастузумаб і rHuPH20 в складі ПГ FDC для підшкірного введення порівняно з препаратом Пер'ета для внутрішньовенного введення та препаратом Герцептин для внутрішньовенного введення. - Оцінити потенційні ефекти антитіл до лікарського засобу (ADA). - Вивчити потенційний зв'язок тканинних біомаркерів та профілю біомаркерів з повною патологічною відповіддю (pCR). - Вивчити зміни в рівні біомаркерів або профілі біомаркерів до та після лікування на основі тканини пухлини. - Оцінити біомаркери крові на початку та впродовж дослідження з метою вивчення змін з часом і потенційного зв'язку з pCR та кінцевими точками довгострокової ефективності.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>FeDeriCa – це глобальне відкрите, багатоцентрове, рандомізоване дослідження III фази із двома групами з вивчення фармакокінетики, ефективності та безпеки лікарського засобу ПГ FDC для підшкірного введення у комбінації з хіміотерапією у пацієнтів з HER2-позитивним раком молочної залози в неoad'ювантному/ад'ювантному режимі.</p> <p>Пацієнти з HER2-позитивним, операбельним або місцеворозповсюдженим/запальним раком молочної</p>

Державна лікарня
 Курявська С. Р.



	<p>залози з розміром пухлини > 2 см або з ураженням лімфатичних вузлів (N+) були рандомізовані в одну з наступних груп лікування у співвідношенні 1:1:</p> <ul style="list-style-type: none"> - група П+Г для внутрішньовенного введення (Пер'ета для внутрішньовенного введення та Герцептин для внутрішньовенного введення): пацієнти отримали 8 циклів неoad'ювантної хіміотерапії. Пер'ета + Герцептин вводились внутрішньовенно протягом 4 циклів (кожні 3 тижні) одночасно з таксановим компонентом хіміотерапії. Після завершення неoad'ювантної терапії пацієнтам проводилось хірургічне лікування. Після цього пацієнти отримали додатково 14 циклів препарату Пер'ета для внутрішньовенного введення та препарату Герцептин для внутрішньовенного введення (загалом 18 циклів). - група ПГ FDC для підшкірного введення (PH FDC SC): пацієнти отримали 8 циклів неoad'ювантної хіміотерапії. ПГ FDC SC застосовували підшкірно протягом 4 циклів (кожні 3 тижні) одночасно з таксановим компонентом хіміотерапії. Після завершення неoad'ювантної терапії пацієнтам проводилось хірургічне лікування. Після цього пацієнти отримали додатково 14 циклів ПГ FDC SC (загалом 18 циклів). <p>Після завершення досліджуваного лікування пацієнтів спостерігали на предмет безпеки та ефективності протягом щонайменше 3 років після того, як останній пацієнт отримав останнє лікування.</p>
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> - вік ≥ 18 років на момент підписання форми інформованої згоди (ФІЗ). - жінки та чоловіки зі стадією II–IIIС (T2–T4 плюс будь-яка стадія N або будь-яка стадія T плюс N1–3, M0), місцеворозповсюджений, запальний або ранньої стадії, односторонній і гістологічно підтверджений інвазивний рак молочної залози. Пацієнти з запальним раком молочної залози повинні бути спроможні до пункційної біопсії. - первинна пухлина > 2 см у діаметрі або N+ захворювання (підтверджена клінічно або за допомогою методів візуалізації та з підтвердженням ураження лімфовузлів за допомогою цитологічного дослідження та/або гістопатологічного дослідження). - HER2-позитивний статус раку молочної залози підтверджений центральною лабораторією до включення в дослідження. Пацієнти з множинними

Переклад відома
Кучерівська С.В.

	<p>пухлинами (більше однієї пухлини у тому ж квадранті, що і первинна пухлина) були придатними для включення в дослідження за умови, що зразок було відібрано щонайменше з одного осередку та центральною лабораторією підтверджена позитивність на HER2.</p> <ul style="list-style-type: none"> - гормональний рецепторний статус первинної пухлини підтверджений центральною лабораторією. - вихідний показник фракції викиду лівого шлуночка $\geq 55\%$ за результатами ехокардіографії (ЕЧО) або мультисинхронізованої радіонуклідної ангіографії (MUGA).
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Для пацієнтів, рандомізованих на отримання ПП FDC SC, введення не залежало від маси тіла. У першому циклі вводилась навантажувальна доза із подальшим введенням підтримувальної дози в наступних циклах:</p> <ul style="list-style-type: none"> - навантажувальна доза: 1200 мг пертузумабу плюс 600 мг трастузумабу плюс 30000 Од ^90YPH20 підшкірно. - підтримувальна доза: 600 мг пертузумабу плюс 600 мг трастузумабу плюс 20000 Од ^90YPH20 підшкірно, вводиться кожні 3 тижні.
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Пацієнтам, рандомізованим на отримання внутрішньовенних форм випуску препаратів Пер'ета та Герцептин із введенням по схемі:</p> <p>Препарат Пер'ета вводився у фіксованій дозі незалежно від маси тіла по схемі:</p> <ul style="list-style-type: none"> - навантажувальна доза: 840 мг внутрішньовенно. - підтримувальна доза: 420 мг внутрішньовенно, вводилася кожні 3 тижні. <p>Препарат Герцептин вводився залежно від маси тіла по схемі:</p> <ul style="list-style-type: none"> - навантажувальна доза: 8 мг/кг внутрішньовенно. - підтримувальна доза: 6 мг/кг внутрішньовенно, вводилася кожні 3 тижні. <p>Послідовність введення препаратів Пер'ета та Герцептин залежала від уподобання дослідника.</p> <p>У випадках, коли препарат Герцептин для підшкірного введення застосовувався в ад'ювантному режимі замість препарату Герцептин для внутрішньовенного введення, пацієнт отримував фіксовану дозу 600 мг препарату Герцептин для підшкірного введення незалежно від маси тіла, із введенням кожні 3 тижні.</p>

Перелік вірний
Курявечко С.В.



	<p>Хіміотерапія на основі антрацикліну:</p> <p>Перед отриманням П+Г внутрішньовенно або ПГ FDC підшкірно усі пацієнти отримували хіміотерапію:</p> <ul style="list-style-type: none"> - щільність дози доксорубіцину 60 мг/м² внутрішньовенно та циклофосфаміду 600 мг/м² внутрішньовенно (ddAC) кожні 2 тижні протягом 4 циклів, із наступним застосуванням паклітакселу 80 мг/м² кожен тиждень протягом 12 циклів. або - доксорубіцин 60 мг/м² внутрішньовенно та циклофосфамід 600 мг/м² внутрішньовенно (AC) кожні 3 тижні протягом 4 циклів, із наступним застосуванням доцетакселу 75 мг/м² внутрішньовенно із підвищенням дози до 100 мг/м² внутрішньовенно при відсутності обмежуючої дозу токсичності, кожні 3 тижні протягом 4 циклів. <p>Після введення ddAC/AC режим паклітакселу або доцетакселу застосовувався у комбінації з П+Г внутрішньовенно або ПГ FDC підшкірно протягом неoad'ювантної фази.</p>
15. Супутня терапія	<p>Дозволене лікування</p> <ul style="list-style-type: none"> - Прийнятні методи контрацепції. - Н1 і Н2 антагоністи (наприклад дифенгідрамін, циметидин). - Препарати для лікування серцево-судинних захворювань: інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), блокатори рецепторів ангіотензину, β-блокатори, блокатори кальцієвих каналів і діуретики (для лікування артеріальної гіпертензії з метою зниження артеріального тиску до < 140/90 мм рт.ст.), β-блокатори, блокатори кальцієвих каналів і дигоксин (для контролю частоти серцевих скорочень) і інгібітори агрегації тромбоцитів. - Знеболювальні/протизапальні засоби (наприклад парацетамол/ацетамінофен, меперидин, опіоїди). - Короткострокове застосування кортикостероїдів для лікування або профілактики алергічних або інфузійних реакцій. - Стандартна премедикація для неoad'ювантної хіміотерапії, включаючи кортикостероїди та протиблювотні засоби. - Стандартна терапія раніше існуючих медичних станів і медичних та/або хірургічних ускладнень. - Будь-який лікарський засіб, показаний виключно з



 Перемислює Вірний
 Куревичь Г. Г.


метою підтримувальної терапії (наприклад анальгетики, протидіарейні препарати, антидепресанти) за рішенням дослідника.

- Колонієстимулюючі фактори (наприклад гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор).

- Переливання крові за рішенням дослідника.

- Антагоністи рецепторів до естрогену (наприклад тамоксифен) або інгібітор ароматази (IA) для постменопаузальних пацієнтів або тамоксифен з або без пригнічення функції яєчників для пацієнтів у пременопаузі або інгібітор ароматази із пригніченням функції яєчників для пацієнтів у пременопаузі, прийом яких розпочато після хірургічного лікування, відповідно до локальної практики.

Ендокринну терапію не слід застосовувати одночасно з неoad'ювантною терапією.

- Агоністи рилізінг-гормону гонадотропіну (GnRH) з метою збереження фертильності.

- Вітаміни та мінеральні добавки.

- Бісфосфонати.

- Будь-які інші лікарські засоби, не включені в перелік заборонених препаратів.

Загалом дослідники повинні керувати доглядом за пацієнтами із застосуванням підтримувальної терапії у разі клінічної необхідності та відповідно до локальної стандартної практики.

Фітотерапія, не призначена для лікування раку, може застосовуватися під час дослідження на розсуд дослідника.

Ад'ювантна гормональна терапія була розпочата у пацієнтів з позитивним гормональним рецепторним статусом лише після первинного хірургічного лікування згідно з керівництвами, наведеними в протоколі. Кількість пацієнтів, які отримали щонайменше одне гормональне лікування на дату завершення збору клінічних даних, була порівняльною між двома групами (61 [24,2 %] пацієнт у групі П+Г внутрішньовенно порівняно з 52 [21 %] пацієнтами у групі ПГ FDC підшкірно). Найбільш часто застосовувані методи гормональної терапії склалися з антиестрогенів (тамоксифен), які застосовували 45 (17,9 %) проти 25 (10,1 %) пацієнтів у групі П+Г для внутрішньовенного введення та у групі ПГ FDC для підшкірного введення відповідно.

Практично усі пацієнти (251 [99,6 %] П+Г для

Перемисл Віршич
Муровель Г.В.

	<p>внутрішньовенного введення проти 247 [99,6%] ПГ FDC для підшкірного введення) отримували щонайменше одну супутню терапію (що розпочалася під час дослідження). Найчастіше застосовувалися премедикація з метою ослаблення побічних ефектів хіміотерапії або HER2-таргетної терапії як зокрема анальгетики, місцеві анестетики та антигістамінні препарати, антибіотики та кортикостероїди.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p><u>Первинна фармакокінетична кінцева точка:</u> C_{trough} пертузумабу в сироватці крові під час циклу 7 (предоза циклу 8).</p> <p><u>Вторинна фармакокінетична кінцева точка:</u> C_{trough} трастузумабу в сироватці крові під час циклу 7 (предоза циклу 8).</p> <p><u>Вторинні кінцеві точки ефективності:</u> загальна патоморфологічна повна відповідь (tpCR) ПГ FDC для підшкірного введення + хіміотерапія порівняно з препаратом Пер'ета для внутрішньовенного введення та препаратом Герцептин для внутрішньовенного введення + хіміотерапія.</p> <p>Інші вторинні кінцеві точки ефективності (виживаність без інвазивного захворювання [iDFS], iDFS, включаючи другий первинний рак з локалізацією не в молочній залозі [SPN-BC], виживаність без подій [EFS], EFS включаючи SPN-BC віддалений рецидив раку молочної залози [DRFI], загальну виживаність [ЗВ]) будуть представлені в заключному звіті клінічного дослідження.</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p><u>Вторинні кінцеві точки з безпеки:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - частота та тяжкість небажаних явищ (НЯ) і серйозних небажаних явищ (СНЯ), із тяжкістю, визначеною за загальними термінологічними критеріями для оцінки небажаних явищ Національного інституту раку (NCI CTCAE) версії 4.0. - відхилення лабораторних показників відповідно до NCI CTCAE версії 4.0. <p><u>Первинні кардіальні кінцеві точки:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - частота симптоматичного зниження фракції викиду («серцева недостатність») класу III або IV за Нью-Йоркською кардіологічною асоціацією, NYHA) і зменшення фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) щонайменше на 10 відсоткових балів від вихідного рівня та менше 50 %. - Серцева смерть

Переклад Версія
Кудрєвська К.В.

	<p><u>Вторинні кардіальні кінцеві точки</u></p> <p>- Частота безсимптомної чи симптоматичної легкого ступеня систолічної дисфункції лівого шлуночка («зменшення фракції викиду») класу II за NYHA, що визначається як зменшення ФВЛШ на ≥ 10 відсоткових балів порівняно з початковим показником до абсолютного показника ФВЛШ до $< 50\%$, що підтверджено другим обстеженням протягом близько 3 тижнів.</p>
18. Статистичні методи	<p>Порівнянність дози для підшкірного та внутрішньовенного введення пертузумабу та трастузумабу вивчалась в ієрархічному порядку з метою корекції на предмет множинної статистики та контролю помилки I типу із одностороннім 5% рівнем значущості.</p> <p>Тестувались наступні гіпотези:</p> <p>- H0: підшкірна доза є щонайменше еквівалентною дозі для внутрішньовенного введення (тобто відношення геометричних середніх C_{trough} при підшкірному введенні/C_{trough} при внутрішньовенному введенні для підшкірної дози стосовно внутрішньовенної дози не перевищує 0,8) проти</p> <p>- H1: доза для підшкірного введення є щонайменше еквівалентною дозі для внутрішньовенного введення (тобто відношення геометричних середніх C_{trough} при підшкірному введенні/C_{trough} при внутрішньовенному введенні для підшкірної дози стосовно внутрішньовенної дози дорівнює або перевищує 0,8).</p> <p>Процедура ієрархічного тестування виконувалась за наступними кроками:</p> <p>1. Тестування первинної кінцевої точки, C_{trough} при підшкірному введенні/C_{trough} при внутрішньовенному введенні пертузумабу в сироватці крові під час циклу 7 із одностороннім 5% рівнем значущості.</p> <p>При позитивному результаті продовжують тестування відповідно до кроку 2; при негативному результаті тестування зупиняють.</p> <p>2. Тестування вторинної кінцевої точки, C_{trough} при підшкірному введенні/C_{trough} при внутрішньовенному введенні трастузумабу в сироватці крові під час циклу 7 із одностороннім 5% рівнем значущості.</p> <p>Порівнянність дози для підшкірного та внутрішньовенного введення оцінювалась шляхом методики одностороннього тестування. Нульову</p>

Перстач Віктор
Куріанов С.В.



	гіпотезу було відхилено і порівнянність було підтверджено, якщо нижня межа 90 % ДІ відношення геометричних середніх становила $\geq 0,8$.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Дві групи лікування були добре збалансовані стосовно більшості вихідних демографічних характеристик (вік, етнічна приналежність і раса); включені в дослідження пацієнти в основному були європеїдної раси (164 [65,1 %] пацієнтів у групі П+Г для внутрішньовенного введення порівняно з 165 [66,5 %] пацієнтами у групі ПГ FDC для підшкірного введення), із середнім віком 49 років (група П+Г для внутрішньовенного введення) проти 52 років (група ПГ FDC для підшкірного введення). Усі окрім 2 пацієнтів у групі П+Г для внутрішньовенного введення були жінками.
20. Результати ефективності	<p>Фармакокінетичні результати</p> <p>Первинний, вторинний та пошуковий фармакокінетичний аналізи (за винятком аналізів експозиції-відповіді та взаємодії з іншими лікарськими засобами) були виконані відповідно до фармакокінетичної популяції по протоколу (тобто пацієнти, які строго відповідають заздалегідь визначеним протоколом критеріям).</p> <p>Первинна кінцева точка (C_{trough} пертузумабу в сироватці крові на момент циклу 7 [пре-доза циклу 8]) була досягнута та продемонстрована аналогічність C_{trough} пертузумабу в сироватці крові на момент циклу 7 (пре-доза циклу 8) в складі препарату ПГ FDC для підшкірного введення порівняно з препаратом Пер'ета (група П+Г для внутрішньовенного введення). Відношення геометричних середніх величин сироваткових концентрацій пертузумабу C_{trough} при підшкірному введенні/C_{trough} при внутрішньовенному введенні на момент циклу 7 (пре-доза циклу 8) становило 1,22 (90 % ДІ: 1,14, 1,31). Спостережувана нижня межа двостороннього 90 % ДІ 1,14 була вище попередньо зазначеної межі порівнянності 0,8.</p> <p>Вторинна фармакокінетична кінцева точка також була досягнута та продемонстровано аналогічність C_{trough} трастузумабу в сироватці крові на момент циклу 7 (пре-доза циклу 8) в складі препарату ПГ FDC для підшкірного введення порівняно з препаратом Герцептин для внутрішньовенного введення (група П+Г для внутрішньовенного введення).</p>

Перемисль В.В.
Курявін Е.В.

Відношення геометричних середніх величин сироваткових концентрацій трастузумабу C_{trough} при підшкірному введенні/ C_{trough} при внутрішньовенному введенні трастузумабу на момент циклу 7 (пре-доза циклу 8) становило 1,33 (90 % ДІ; 1,24, 1,43). Спостережувана нижня межа двостороннього 90 % ДІ 1,24 була вище попередньо зазначеної межі порівняльності 0,8.

Пошуковий фармакокінетичний аналіз показав, що навантажувальні дози пертузумабу та трастузумабу в складі лікарського засобу ПГ FDC для підшкірного введення забезпечують порівняльну експозицію при порівнянні зі стандартною навантажувальною дозою при внутрішньовенному введенні в групі П+Г для внутрішньовенного введення і не порушує експозицію лікарського засобу на підставі показників C_{trough} під час циклу 5 (пре-доза циклу 6). Аналіз експозиції-відповіді продемонстрував, що збільшення експозиції пертузумабу асоціювалось із дещо вищою частотою $trCR$. Не було ідентифіковано зв'язку між експозицією та безпекою для будь-якої з оцінених кінцевих точок безпеки (реакції, пов'язані з ін'єкцією, СНЯ, кардіальні явища, явища гіперчутливості/анафілаксії будь-якого ступеня, НЯ ≥ 3 ступеня та діарея і нейтропенія ≥ 3 ступеня). Не спостерігалось впливу пертузумабу на фармакокінетику трастузумабу при введенні у вигляді ПГ FDC для підшкірного введення.

Результати ефективності

Частка пацієнтів у популяції всіх рандомізованих пацієнтів відповідно призначеного лікування (ІТТ), у яких була досягнута $trCR$ після 8 циклів неоад'ювантної терапії, була порівняльною між групами лікування, 59,5 % у групі П+Г для внутрішньовенного введення та 59,7 % у групі ПГ FDC для підшкірного введення, із відмінністю у результаті 0,15 % (95 % ДІ: -8,67, 8,97).

Підгруповий аналіз у множинних, попередньо визначених, клінічно значимих підгрупах показав відсутність помітної різниці в частоті $trCR$ між двома групами лікування, що далі демонструє однорідність з результатами в загальній популяції ІТТ.

Пошуковий аналіз, у тому числі повна патологічна відповідь з боку молочної залози ($brCR$) і повна патологічна відповідь за критеріями німецької групи з молочної залози ($GBG\ pCR$) були однорідними з

Перетин В.Г.М.
Куревен С.В.

	<p>основними результатами ефективності.</p> <p>У більшості пацієнтів в обох групах спостерігалась клінічна відповідь (повна відповідь [CR] або часткова відповідь [PR]) на неоад'ювантну терапію.</p> <p>На дату завершення збору клінічних даних пацієнти все ще були в ад'ювантній фазі і в результаті було недостатньо даних для аналізу кінцевих точок час до виникнення події, тобто iDFS, iDFS включаючи вторинний первинний рак з локалізацією поза молочною залозою, виживаність без подій, виживаність без подій включаючи другий первинний рак з локалізацією поза молочною залозою, DRFI та загальна виживаність.</p>
21. Результати безпеки	<p>Загальний профіль безпеки та переносимість у групі ПГ FDC для підшкірного введення був порівняльним з групою П+Г для внутрішньовенного введення.</p> <p>Основні результати були наступними:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Експозиція досліджуваним лікуванням була збалансована між групами лікування і більшість пацієнтів (96 % П+Г для внутрішньовенного введення та 94,4 % ПГ FDC для підшкірного введення) завершили неоад'ювантне досліджуване лікування як заплановано. - Практично у всіх пацієнтів виникло щонайменше одне НЯ (99,6 % П+Г для внутрішньовенного введення проти 100 % РПГ FDC для підшкірного введення). - Найчастіше повідомлялось (у ≥ 30 % пацієнтів у кожній із груп) про НЯ усіх ступенів тяжкості (відсоток виражений як група П+Г для внутрішньовенного введення проти ПГ FDC для підшкірного введення): алопеція (70,2 % проти 77 %), нудота (60,3 % проти 58,9 %), діарея (55,2 % проти 58,5 %), анемія (40,9 % проти 33,9 %) та астенія (30,2 % проти 28,2 %). - Частки пацієнтів, у яких виникло щонайменше одне НЯ, СНЯ, НЯ 3–5 ступеня тяжкості та НЯ, що призвело до передчасного припинення анти-HER2 лікування, були збалансовані у групах лікування. - Частота первинних кардіальних явищ була низькою (жодного пацієнта у групі П+Г для внутрішньовенного введення та 2 [0,8 %] пацієнти у групі ПГ FDC для підшкірного введення). - Частота вторинних кардіальних явищ (визначених як зниження фракції викиду лівого шлуночка на ≥ 10 відсоткових балів менше вихідного показника до

Державний архів
 Історичний архів
 Історичний архів

абсолютного показника фракції викиду лівого шлуночка < 50 % та підтверджено при другому вимірюванні фракції викиду лівого шлуночка протягом приблизно 3 тижнів) була низькою і виникла у 2 (0,8 %) пацієнтів у групі П+Г для внутрішньовенного введення та у 1 (0,4 %) пацієнта у групі ПГ FDC у групі підшкірного введення.

- Частота НЯ для моніторингу також співпадала з відомим профілем безпеки препарату Пер'ета у комбінації з препаратом Герцептин і хіміотерапією в дослідженнях HER2-позитивного раку молочної залози:

○ Частота та тяжкість діареї були порівняльними між двома групами лікування (55,2 % у групі П+Г для внутрішньовенного введення проти 58,5 % у групі ПГ FDC для підшкірного введення), і в більшості випадків діарея була слабо вираженою.

○ Частота та тяжкість нейтропенії/фебрильної нейтропенії/лейкопенії були порівняльними між двома групами лікування (52,8 % у групі П+Г для внутрішньовенного введення проти 48 % у групі ПГ FDC для підшкірного введення).

○ Загалом частота та тяжкість анафілаксії та гіперчутливості була низькою в обох групах лікування (2 % у групі П+Г для внутрішньовенного введення проти 1,6 % у групі ПГ FDC для підшкірного введення) і в більшості випадків були слабо вираженими.

○ Інфузійні реакції/реакції, пов'язані із введенням, які виникали протягом 24 годин після введення HER2-таргетної терапії, спостерігалися дещо частіше у групі ПГ FDC для підшкірного введення порівняно з групою П+Г для внутрішньовенного введення (13,5 % у групі П+Г для внутрішньовенного введення проти 17,3 % у групі ПГ FDC для підшкірного введення) і в більшості випадків були слабо вираженими.

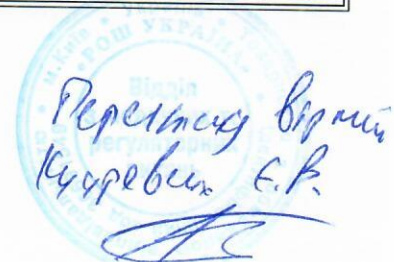
Результати щодо імуногенності

Частота виникнення антитіл до лікарського засобу (ADA), які виникали під час лікування, була порівняльною між групами лікування П+Г для внутрішньовенного введення та ПГ FDC для підшкірного введення. У групі П+Г для внутрішньовенного введення частота виникнення антитіл до пертузумабу та трастузумабу, які виникали під час лікування, становила 3 % (7/237 пацієнтів) і

Перемичу Вірній
Куревська Є.В.

	<p>0,4 % (1/237 пацієнтів) відповідно. У групі ПГ FDC для підшкірного введення частота виникнення антитіл до пертузумабу та трастузумабу, які виникали під час лікування, та антитіл до rHuPH20 становила 4,8 % (11/231 пацієнтів), 0,9 % (2/232 пацієнтів) і 0,9 % (2/225 пацієнтів) відповідно. Пошуковий аналіз свідчить, що виникнення антитіл до пертузумабу та трастузумабу, які виникали під час лікування, та/або антитіл до rHuPH20 не має будь-яких клінічних наслідків стосовно фармакокінетики, ефективності чи безпеки.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Результати первинного аналізу дослідження FeDeriCa продемонстрували, що режим ПГ FDC для підшкірного введення забезпечує порівняльність C_{trough} пертузумабу та трастузумабу в сироватці крові під час циклу 7 (пре-доза циклу 8) зі схваленими режимами лікування препаратами Пер'ета для внутрішньовенного введення та препарату Герцептин у пацієнтів із HER2-позитивним раннім раком молочної залози.</p> <p>Ефективність режиму ПГ FDC для підшкірного введення була порівняльною з режимом лікування П+Г для внутрішньовенного введення, оскільки була досягнута практично ідентична частота trCR в обох групах лікування (59,5 % у групі П+Г для внутрішньовенного введення проти 59,7 % у групі ПГ FDC для підшкірного введення). Ці результати узгоджуються з частотою trCR, що спостерігалась в інших дослідженнях неoad'ювантного лікування препаратів Пер'ета, Герцептин та хіміотерапії.</p> <p>Загалом дані з безпеки у групі ПГ FDC для підшкірного введення були порівняльними з групою П+Г для внутрішньовенного введення та є однорідним з відомим профілем безпеки режиму лікування препаратом Пер'ета у комбінації з препаратом Герцептин та хіміотерапією при HER2-позитивному раку молочної залози, за винятком реакцій, пов'язаних із введенням, які асоціювались із підшкірним шляхом введення ПГ FDC для підшкірного введення та в більшості випадків були слабо вираженими. Жодної нової або несподіваної токсичності не виявлено.</p> <p>Частота виникнення антитіл до лікарського засобу, виявлених після початкового обстеження, була низькою та порівняльною між групами лікування П+Г для внутрішньовенного введення та ПГ FDC для</p>

Перетичу Веріч
Кучерева Е.В.



	<p>підшкірного введення. Виникнення ADA не мало яких-небудь клінічних наслідків стосовно фармакокінетики, ефективності та безпеки.</p> <p>На завершення, враховуючи порівняльність фармакокінетики та порівняльні ефективність та безпеку ПГ FDC для підшкірного введення з П+Г для внутрішньовенного введення, первинний аналіз дослідження FeDeriCa встановив сприятливий профіль користь-ризик і пропонує менш інвазивний та більш швидкий метод введення пертузумабу плюс трастузумабу при HER2-позитивному раку молочної залози.</p>
--	---

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

Підпис
Каталіна Рохас
Базель, Швейцарія
Відділ з міжнародних регуляторних питань

Підпис
Лейла Лістер
Базель, Швейцарія
Відділ з міжнародних регуляторних питань

Переклад вірний
Курявено С.В.



Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	PHESGO
2. Applicant	F.Hoffmann-La Roche Ltd Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland
3. Manufacturer	F.Hoffmann-La Roche Ltd Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland
4. Trials conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Fixed combination medicinal product according to item 1 (sub-item 1.5) of section III of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07. 2015 № 460.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Study BO30185: A phase I, open-label, two-part, multicenter Perjeta® subcutaneous dose-finding study in combination with Herceptin® in healthy male volunteers and female patients with early breast cancer. Final Clinical Study Report No. 1089515, November 2018
6. Clinical trial phase	Ib
7. Period of the clinical trial	from 23 June 2016 till 31 May 2018 (clinical cut-off)
8. Countries where the clinical trial was conducted	New Zealand (2 investigator centers)
9. Number of study participants	planned: Part 1: approximately 48 healthy volunteers. Part 2: approximately 40 patients with early breast cancer (EBC). actual: Part 1: 48 healthy male volunteers (HMs) (6 each in Cohorts 1–8). Part 2: 40 female patients with EBC (20 patients each in Cohorts B and C).
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	Primary Objectives <u>Part 1 (Dose Finding)</u> - To select the SC loading and maintenance dose of Perjeta that resulted in comparable exposure to IV Perjeta when Perjeta SC was given as a single-agent injection (for eventual use in co-administration with Herceptin SC). - To select the SC loading and maintenance dose of Perjeta that resulted in comparable exposure to IV Perjeta

	<p>when Perjeta SC was given mixed with Herceptin SC as a single injection (co-mixed).</p> <ul style="list-style-type: none"> - To assess whether additional recombinant human hyaluronidase (rHuPH20) was needed when Perjeta SC and Herceptin SC were co-mixed SC. <p><u>Part 2 (Dose Confirmation)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - To confirm the maintenance dose of Perjeta SC when given as a single agent injection as part of co-administration with Herceptin SC <p>or</p> <ul style="list-style-type: none"> - To confirm the maintenance dose of Perjeta SC when given mixed with Herceptin SC in a single injection (co-mixed) or co-formulated with Herceptin SC in a ready-to-use single injection (FDC). <p>Secondary Objectives</p> <p>To assess the safety and tolerability of Perjeta SC given alone or in combination with Herceptin (co-mixed or PH FDC SC) in HMVs and female patients with EBC who had completed standard breast cancer therapy, on the basis of the following endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Incidence, nature, and severity of adverse events (AEs) graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) v4.03; - Changes in vital signs, LVEF, and electrocardiogram (ECG) parameters; - Changes in clinical laboratory results; - Incidence of anti-drug antibody (ADA) response.
11. Design of the clinical trial	<p>This was an open-label, two-part, multi-center study of Perjeta SC.</p> <p>Part 1 of the study was dose finding in HMVs in which the loading and maintenance dose of Perjeta SC were determined. Two types of Perjeta SC injections were assessed: Perjeta given as a single agent injection, and Perjeta SC co-mixed with Herceptin SC in a single injection.</p> <p>Part 2 of the study was dose confirmation in female patients with EBC. The dose of Perjeta SC in Part 2 Cohort B was co-mixed with Herceptin SC (i.e., both agents administered in one injection); the dose of Perjeta SC in Part 2 Cohort C was co-formulated with Herceptin SC (i.e., both agents formulated together and administered as one (PH FDC SC injection).</p> <p>Part 2 included Perjeta SC dose confirmation as well as</p>

	planned to investigate Perjeta SC co-administered with Herceptin SC as separate agents; this Cohort was not required.)
12. Main inclusion criteria	<p><u>Key Inclusion Criteria for Part 1:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Signed Informed Consent Form. 2. Healthy male subjects, ages 18 to 45 years inclusive. 3. Able to comply with the study protocol, in the investigator's judgment. 3. LVEF $\geq 55\%$ measured by echocardiography (ECHO) or multi-gated acquisition (MUGA) scan. 4. A body mass index (BMI) between 18 and 32 kg/m² inclusive. 5. Agreement to remain abstinent (refrain from heterosexual intercourse) or use contraceptive measures and agreement to refrain from donating sperm. 6. No contraindications from detailed medical and surgical history and physical examinations. 7. Intact normal skin without potentially obscuring tattoos, pigmentation, or lesions in the area for intended injection in the thighs. <p>Part 2 Inclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Signed Informed Consent Form. 2. Females age ≥ 18 years. 3. Able to comply with the study protocol, in the investigator's judgment. 4. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0. 5. Current non-metastatic adenocarcinoma of the breast that meets the following criteria: <ul style="list-style-type: none"> - Treated with adequate surgical procedure. - Completed standard anticancer (neo)adjuvant treatment (chemotherapy/biological) > 7 months prior to study drug administration. - Treated with radiotherapy if applicable. 6. Baseline LVEF $\geq 55\%$ measured by ECHO or MUGA scan. 7. Negative pregnancy test in women of childbearing potential who are premenopausal or less than 12 months of amenorrhea post-menopause, and have not undergone surgical sterilization. 8. For women of childbearing potential: agreement to remain abstinent (refrain from heterosexual intercourse) or use non-hormonal contraceptive methods that result in a failure rate of < 1% per year during the treatment period and

	for at least 7 months after the administration of Perjeta and Herceptin.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	<p><u>HMVs in Part 1 received a single dose of either:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Perjeta IV. HMVs in Cohort 1 receiving Perjeta IV were to be given a dose of 420 mg. The dose of Perjeta was to be administered by intravenous infusion over 60 (\pm 10) minutes. The infusion was to be slowed or interrupted if the patient experienced symptoms of infusion-related reactions. - Perjeta SC. HMVs in Cohorts 2–4 receiving Perjeta SC were to be given doses between 400 mg and 1200 mg by subcutaneous injection. - Herceptin SC. HMVs in Cohort 5 receiving Herceptin SC were to be given a dose of 600 mg by subcutaneous injection. - Perjeta SC + Herceptin SC co-mixed. HMVs in Cohorts 6–8 were to receive 400 mg (Cohort 6) or 1200 mg (Cohorts 7 and 8) Perjeta SC mixed together with 600 mg Herceptin SC given as a single co-mixed injection. <p><u>EBC patients in Part 2 received a single dose of Perjeta + Herceptin as follows:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Perjeta SC + Herceptin SC co-mixed: EBC patients in Cohort B were to receive the co-mixed injection containing 600 mg Perjeta SC (dose determined from Part 1) and 600 mg Herceptin SC. - FDC SC: EBC patients in Cohort C were to receive the fixed dose combination injection containing 600 mg Perjeta SC (dose determined from Part 1) and 600 mg Herceptin co-formulated in one injection.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable
15. Concomitant therapy	<p>Permitted therapy</p> <p>For the healthy volunteers, no concomitant medication was permitted.</p> <p>For patients with EBC, the following treatments were permitted during the study:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Acceptable methods of contraception. - H1 and H2 antagonists (e.g., diphenhydramine, cimetidine). - Cardiovascular medications: angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin receptor blockers, β-blockers, calcium-channel blockers and diuretics (for treatment of arterial hypertension with a goal to reduce blood pressure to <140/90 mmHg), β-blockers, calcium-

	<p>channel blockers, and digoxin (for heart rate control), and thrombocyte aggregation inhibitors.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Analgesics/anti-inflammatories (e.g., paracetamol/acetaminophen, meperidine, opioids). - Short-term use of corticosteroids to treat or prevent allergic or infusion reactions. - Anti-emetics (approved prophylactic serotonin antagonists, benzodiazepines, dopamine antagonists, etc.). - Medication to treat diarrhea (e.g., loperamide). - Estrogen-receptor antagonists (e.g., tamoxifen), aromatase inhibitors (e.g., anastrozole, exemestane), and gonadotrophin hormone releasing hormone agonists (e.g., buserelin, triptorelin) after surgery, as per local practice and guidelines. - Ovarian suppression (luteinizing hormone-releasing hormone [LHRH] analog). - Bisphosphonates (to be used in accordance with the approved labeled indication and/or nationally recognized treatment guidelines). <p>At the discretion of the investigator, healthy volunteers and patients may have also been administered a pre-medication (e.g., acetaminophen [paracetamol] and/or promethazine) prior to the administration of Perjeta SC/Herceptin SC/PH FDC SC to reduce the risk of infusion-related or injection-related reactions.</p> <p>Twenty-four HMVs (50%) received at least one concomitant medication. The most commonly given concomitant medications were analgesics, predominantly paracetamol, which was received by 12 HMVs (25%). All medications given in Part 1 of the study were prescribed to treat AEs.</p> <p>All patients in Part 2 received at least one concomitant medication (137 treatments in Cohort B and 132 treatments in Cohort C). The most commonly given concomitant medications were analgesics (32 patients taking 57 treatments). Other treatments taken by $\geq 25\%$ of patients in either cohort were antiestrogens, antihistamines, non-steroidal antiinflammatories, selective serotonin reuptake inhibitors, and steroids; these are as expected in this population of EBC patients who have completed standard (neo)adjuvant treatment.</p>
16. Efficacy evaluation criteria	<p>There were no efficacy assessments in this study.</p> <p><u>Pharmacokinetics:</u> Pharmacokinetic data from Part 1 was analyzed using noncompartmental analysis (NCA) to estimate the following parameters: serum trough</p>

	<p>concentrations (C_{trough}), area under the concentration–time curve from start of study treatment 0 to infinity ($AUC_{0-\text{inf}}$), maximum serum concentration (C_{max}), time of maximum serum concentration (T_{max}).</p> <p>Additionally, a popPK model was built to describe pertuzumab pharmacokinetics and popPK model-based clinical trial simulations were used to select a Perjeta SC dose for Part 2.</p> <p>Pharmacokinetic data from Part 2 (Cohorts B and C) were also analyzed using NCA and the popPK model and popPK model-based clinical trial simulations were refreshed with this additional data. Part 2 PK data confirmed the Perjeta SC dose in an EBC population. The totality of data from the Phase 1b study provided the recommended loading and maintenance doses for Perjeta SC for the Phase III study.</p>
17. Safety evaluation criteria	<p>Safety parameters for this study consisted of protocol-specified safety laboratory assessments, vital signs, ECG, left ventricular ejection fraction (LVEF). Adverse events (AEs), including serious AEs (SAEs), specific AEs to Monitor, AEs of Special Interest (AESI), and deaths were monitored continuously irrespective of their relationship to the study drug until Day 85 after the last dose of study drug. Events on-going at Day 85 or related events occurring after Day 85 were monitored until follow-up at 7 months post study treatment.</p> <p>Immunogenicity: Immunogenicity analyses for pertuzumab, trastuzumab, and rHuPH20: numbers and proportions of anti-drug antibody (ADA)-positive patients and ADA-negative patients during both the treatment and follow-up periods.</p>
18. Statistical methods	<p>This was an exploratory study and no formal hypothesis testing was performed. Results are summarized descriptively for each treatment cohort.</p> <p>The sample sizes for both Part 1 and Part 2 were determined by using simulation methods. Given the sampling time schedule and assumptions on the PK parameters, the uncertainty on the estimates of the fixed parameters were expected to be lower than 30% for a number of 6 HMs per cohort in Part 1 and lower than 20% with an additional 20 subcutaneously treated patients in Part 2.</p>
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	<p>Overall, the baseline demographics of HMs were balanced among cohorts in Part 1. The treatment groups were generally similar with respect to age, race, and ethnicity. All subjects were males, per the inclusion criteria.</p>

	<p>The median age of HMVs ranged from 20.5 – 28.0 years across cohorts. The majority of HMVs (38 [79.2%]) were White. The ethnicity of most HMVs (42 [87.5%]) across all cohorts was “not Hispanic or Latino”.</p> <p>All 40 EBC patients enrolled in Part 2 were females, per the inclusion criteria. The median age was 56.5 years old (range: 42–77) for Cohort B and 52.5 years old (range: 37–69) for Cohort C. The majority of patients (32 [80%]) were White. The ethnicity of all patients was “not Hispanic or Latino”.</p>
20. Efficacy results	<p>No efficacy data were collected in this study.</p> <p>Pharmacokinetic results</p> <p><u>Pertuzumab and Trastuzumab Pharmacokinetics</u></p> <p>Part 1: As expected, pertuzumab concentrations after an IV administered dose of 420 mg followed a biphasic pattern with a distinct distribution and elimination phase. When administered subcutaneously, pertuzumab resulted in a time to reach maximum concentration (T_{max}) between 4–7 days and approximately dose-proportional increases in exposure. The dose-proportional data was used to select the FDC loading dose. There was no apparent impact of trastuzumab on the PK of pertuzumab when the two antibodies were delivered SC co-mixed.</p> <p>Part 2: Pertuzumab exposures (observed single-dose PK/noncompartmental C_{trough} and AUC) were similar between 600 mg SC (Part 2, Cohort B) and 420 mg IV (Part 1, Cohort 1). The pertuzumab exposure including C_{max} and AUC_{inf} in patients with EBC (Cohort B and Cohort C) is comparable to that of HMVs (Part 1 Cohort 3) when given SC pertuzumab administration. The pertuzumab PK profile following a FDC single co-formulated dose used in Cohort C was comparable with the co-mixed formulation used in Cohort B.</p> <p>There was no apparent impact of SC trastuzumab on the PK of SC pertuzumab when comparing pertuzumab PK of Cohorts B and C (pertuzumab with trastuzumab) and Part 1 Cohort 3 (pertuzumab alone).</p> <p>There was no apparent impact of lowering the rHuPH20 concentration from 2000 U/mL to 1000 U/mL (Cohort B) or 667 U/mL (Cohort 8) on the PK of pertuzumab or trastuzumab.</p> <p><u>rHuPH20 Pharmacokinetics</u></p> <p>Plasma rHuPH20 concentrations were below the limit of quantification (BLQ) for all sampling time points.</p>

	<p>indicating no quantifiable systemic exposure to the enzyme at the rHuPH20 doses used in this study.</p>
21. Safety results	<p>The safety results in this study were generally consistent with previous experience with the combination treatment of Perjeta IV and Herceptin IV/SC. No new safety signals were identified.</p> <p>Part 1</p> <ul style="list-style-type: none"> - The majority (44/48 [91.7%]) of HMVs reported at least one AE (148 AEs). Of these, 38 HMVs (79.2%) experienced at least one study drug-related AE (87 events). - The majority of AEs were Grade 1 or 2. Two Grade 3 AEs (PT: diarrhea, arthropod bite) occurred and both events resolved. - There was no notable difference in the type and frequency of all-grade AEs across treatment cohorts in Part 1. - There were no deaths, SAEs, withdrawals from treatment due to AEs, or AESIs reported. There were no pregnancies for patient's partners. - There were no events of LVD/CHF reported. - There were no clinically significant changes in laboratory parameters, vital signs, or ECG parameters. <p>Part 2</p> <ul style="list-style-type: none"> - All patients in both cohorts (40/40 [100%]) experienced at least one AE, with a total of 242 AEs reported (115 in Cohort B and 127 in Cohort C). 90% of patients in Cohort B and 100% of those in Cohort C had study drug-related AEs (63 events and 89 events, respectively). - The majority of AEs were Grade 1 or 2. There was one event of Grade 3 diarrhea reported in Cohort B (which resolved). - One SAE (Grade 3; PT cellulitis of the right arm) was reported in Cohort C, which resolved. - There were no deaths, pregnancies or withdrawals from treatment due to AEs, or AESIs reported. - There were two events of LVD/CHF in Cohort B: one Grade 2 (NYHA Class I) asymptomatic AE of ejection fraction decreased, and one Grade 1 event of peripheral swelling (reported term: swelling of hands). There were no events of LVD/CHF reported in Cohort C. - There were no clinically significant changes in laboratory parameters, vital signs, or ECG parameters.
22. Conclusion	<p>Based on the PK and safety findings in BO30185 study (Parts 1 and 2) the recommended FDC SC formulation is as follows:</p>

- Loading dose: Perjeta 1200 mg + Herceptin 600 mg, with rHuPH20 2,000 U/mL.

- Maintenance dose: Perjeta 600 mg + Herceptin 600 mg, with rHuPH20 2,000 U/mL.

These doses have been shown to result in equivalent exposure to 840 mg loading dose and 420 mg maintenance dose of Perjeta IV, respectively.

The safety results from BO30185 were generally consistent with previous experience with the combination treatment of Perjeta IV and Herceptin IV/SC. No new safety signals were identified.

The PK, safety and tolerability results of Study BO30185 support further development of PH FDC SC.

Applicant (Marketing Authorization Holder)


F. Hoffmann-La Roche Ltd
International Regulatory
Basel, Switzerland
Catalina Rojas


F. Hoffmann-La Roche Ltd
International Regulatory
Basel, Switzerland
Leyla Lister

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ФЕСГО® (PHESGO)
2. Заявник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцарія
3. Виробник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією згідно пункту 1 (підпункту 1.5) розділу V Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Дослідження ВО30185: відкрите багатоцентрове дослідження I фази з двома частинами з пошуку дози для підшкірного введення препарату Пер'ета® у комбінації з препаратом Герцептин® у здорових чоловіків-добровольців і жінок із раннім раком молочної залози. Заключний звіт про клінічне дослідження № 1089515, листопад 2018 року.
6. Фаза клінічного випробування	Ib
7. Період проведення клінічного випробування	З 23 червня 2016 року по 31 травня 2018 року (дата завершення збору клінічних даних)
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Нова Зеландія (2 дослідницьких центри)
9. Кількість досліджуваних	запланована: Частина 1: приблизно 48 здорових добровольців. Частина 2: приблизно 40 пацієнтів з раннім раком молочної залози (ранній рак молочної залози). фактична: Частина 1: 48 здорових чоловіків-добровольців (по 6 в кожній когорті 1-8). Частина 2: 40 жінок з раннім раком молочної залози (по 20 пацієнтів в кожній когорті B та C).
10. Мета та вторинні цілі клінічного	Первинні цілі



випробування

Частина 1 (з пошуку дози)

- Обрати навантажувальну та підтримувальну дозу для підшкірного введення для препарату Пер'ета, що забезпечила б порівняльну експозицію з внутрішньовенним введенням препарату Пер'ета, при підшкірному введенні препарату Пер'ета в режимі монотерапії (для подальшого супутнього підшкірного введення із препаратом Герцептин).

- Обрати навантажувальну та підтримувальну дозу для підшкірного введення для препарату Пер'ета, що забезпечила б порівняльну експозицію із внутрішньовенним введенням препарату Пер'ета, при підшкірному введенні суміші препаратів Пер'ета та Герцептин в одній ін'єкції (суміш).

- Оцінити чи необхідна додаткова рекомбінантна гіалуронідаза людини (гHuPH20) при підшкірному введенні суміші препаратів Пер'ета та Герцептин.

Частина 2 (Підтвердження дози)

- Підтвердити підтримувальну дозу препарату Пер'ета для підшкірного введення, при підшкірному введенні препарату Пер'ета, як у режимі монотерапії, так і як частини супутнього застосування із препаратом Герцептин для підшкірного введення).
або

- Підтвердити підтримувальну дозу препарату Пер'ета для підшкірного введення, при підшкірному введенні суміші препаратів Пер'ета та Герцептин в одній ін'єкції або комбінованого лікарського засобу із препаратом Герцептин для підшкірного введення у вигляді готової до застосування однієї ін'єкції (FDC).

Вторинні цілі

Оцінити безпеку та переносимість препарату Пер'ета для підшкірного введення в режимі монотерапії або в комбінації з препаратом Герцептин (суміш або комбінація фіксованих доз препаратів Пер'ета + Герцептин для підшкірного введення) здоровим чоловікам-добровольцям і жінкам з раннім раком молочної залози, які завершили стандартну протипухлинну терапію з приводу раку молочної залози, на підставі наступних кінцевих точок:

- частота, характер і тяжкість небажаних явищ (НЯ) за загальними термінологічними критеріями для оцінки небажаних явищ Національного інституту раку (NCI CTCAE) версії 4.03;

Державний інститут
з досліджень та
реєстрації лікарських засобів
Держлікарський центр
Курбачко В.В.


	<ul style="list-style-type: none"> - зміни в основних показниках життєдіяльності, фракції викиду лівого шлуночка та параметрах електрокардіограми (ЕКГ); - зміни в клінічних лабораторних результатах; - частота виникнення антитіл до лікарського засобу (ADA).
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було відкрите багатоцентрове дослідження I фази з двома частинами з вивчення препарату Пер'ета для підшкірного введення.</p> <p>Частина 1 дослідження була з пошуку дози у здорових чоловіків-добровольців, у яких визначали навантажувальну та підтримувальну дозу препарату Пер'ета для підшкірного введення. Вивчались два типи підшкірних ін'єкцій препарату Пер'ета: препарат Пер'ета вводився у вигляді однієї ін'єкції та як суміш препарату Пер'ета для підшкірного введення та препарату Герцептин для підшкірного введення у вигляді однієї ін'єкції.</p> <p>Частина 2 дослідження була з підтвердження дози у жінок з раннім раком молочної залози. Доза препарату Пер'ета для підшкірного введення в частині 2 для когорти В змішувалась з препаратом Герцептин для підшкірного введення (тобто обидва препарати вводились в одній ін'єкції); доза препарату Пер'ета для підшкірного введення в частині 2 для когорти С була комбінована з препаратом Герцептин для підшкірного введення (тобто обидва препарати були поєднані в фіксовану комбінацію та вводились як один препарат (підшкірна ін'єкція комбінації фіксованих доз препаратів Пер'ета та Герцептин, PH FDC SC).</p> <p>Частина 2 включала підтвердження дози препарату Пер'ета для підшкірного введення та порівняння ФК в когортах суміші та PH FDC SC до проведення дослідження III фази (у частині 2 когорти А була запланована для вивчення препарату Пер'ета для підшкірного введення при супутньому застосуванні з препаратом Герцептин для підшкірного введення як окремих препаратів; ця когорти не вимагалась).</p>
12. Основні критерії включення	<p><u>Основні критерії включення в частину 1:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Підписана форма інформованої згоди. 2. Здорові чоловіки віком від 18 до 45 років включно. 3. Спроможність дотримуватись протоколу дослідження, на думку дослідника. 3. Фракція викиду лівого шлуночка $\geq 55\%$ за

Відділ
з медичних та
фармацевтичних
досліджень

Вересня Вікторія
Курієва С.А.

	<p>результатами ехокардіографії (ЕНО) або мультисинхронізованої радіонуклідної ангіографії (MUGA).</p> <p>4. Індекс маси тіла (ІМТ) в межах 18–32 кг/м² включно.</p> <p>5. Згода на утримання (утримуватися від гетеросексуальних статевих стосунків) або застосовувати методи контрацепції та згода утримуватися від здачі сперми.</p> <p>6. Відсутність протипоказань за результатами аналізу медичного та хірургічного анамнезів і фізикального обстеження.</p> <p>7. Неушкоджена нормальна шкіра без потенційно затуляючих тату, пігментації, або уражень в зоні ін'єкцій в стегно.</p> <p><u>Критерії включення в частину 2:</u></p> <p>1. Підписана форма інформованої згоди.</p> <p>2. Жінки віком ≥ 18 років.</p> <p>3. Спроможність дотримуватись протоколу дослідження, на думку дослідника.</p> <p>4. Показник загального стану 0 за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG).</p> <p>5. Поточна неметастатична аденокарцинома молочної залози, що відповідає наступним критеріям:</p> <ul style="list-style-type: none"> - лікована за допомогою відповідної хірургічної процедури. - завершене стандартне протипухлинне (нео)ад'ювантне лікування (хіміотерапія/біологічне лікування) > 7 місяців перед застосуванням досліджуваного лікарського засобу. - променева терапія, якщо застосовно. <p>6. Вихідний рівень фракції викиду лівого шлуночка $\geq 55\%$ за результатами ЕНО або MUGA.</p> <p>7. Негативний тест на вагітність у жінок із репродуктивним потенціалом у пременопаузі або менше 12 місяців аменореї у постменопаузі, та яким не проводилась хірургічна стерилізація.</p> <p>8. Для жінок дітородного віку: згода на утримання (утримуватися від гетеросексуальних статевих стосунків) або застосування негормональних методів контрацепції з показником неефективності $< 1\%$ в рік під час періоду лікування та протягом щонайменше 7 місяців після введення препаратів Пер'ета та Герцептин.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб	Здорові чоловіки-добровольці в частині 1

Перекладач Вірменія
Кучеровська Є.В.



застосування, сила дії	<p>отримували одноразову дозу одного із зазначеного нижче лікування:</p> <ul style="list-style-type: none"> - препарат Пер'ета для внутрішньовенного введення. Здорові чоловіки-добровольці в когорті 1 отримували препарат Пер'ета для внутрішньовенного введення в дозі 420 мг. Доза препарату Пер'ета вводилась шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 60 (\pm 10) хвилин. При виникненні у пацієнта симптомів інфузійних реакцій інфузію сповільнювали або переривали. - препарат Пер'ета для підшкірного введення. Здорові чоловіки-добровольці в когортах 2-4 отримували препарат Пер'ета для підшкірного введення в дозі від 400 мг до 1200 мг шляхом підшкірної ін'єкції. - препарат Герцептин для підшкірного введення. Здорові чоловіки-добровольці в когорті 5 отримували препарат Герцептин для підшкірного введення в дозі 600 мг шляхом підшкірної ін'єкції. - суміш препаратів Пер'ета для підшкірного введення + Герцептин для підшкірного введення. Здорові чоловіки-добровольці в когортах 6-8 отримували 400 мг (когорта 6) або 1200 мг (когорти 7 і 8) препарату Пер'ета для підшкірного введення, змішаного з препаратом Герцептин для підшкірного введення 600 мг у вигляді одноразової ін'єкції суміші. <p><u>Пацієнти з раннім раком молочної залози в частині 2</u> отримали одноразову дозу препаратів Пер'ета та Герцептин як зазначено нижче:</p> <ul style="list-style-type: none"> - суміш препаратів Пер'ета + Герцептин для підшкірного введення: пацієнти з раннім раком молочної залози в когорті В отримували ін'єкцію суміші, що містила 600 мг препарату Пер'ета для підшкірного введення (доза, визначена в частині 1) і 600 мг препарату Герцептин для підшкірного введення. - комбінація фіксованих доз для підшкірного введення: пацієнти з раннім раком молочної залози в когорті С отримували ін'єкцію комбінації фіксованих доз, що містила 600 мг препарату Пер'ета для підшкірного введення (доза, визначена в частині 1) і 600 мг препарату Герцептин у складі фіксованої комбінації в одній ін'єкції.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно.


 Перелік вірних
 Куревин С.В.


15. Супутня терапія

Дозволена терапія

Здоровим добровольцям супутня терапія не дозволялась.

Пацієнтам з раннім раком молочної залози під час лікування було дозволене наступне лікування:

- прийнятні методи контрацепції.
 - антагоністи H1 і H2 (наприклад, дифенгідрамін, циметидин).
 - Препарати для лікування серцево-судинних захворювань: інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), блокатори рецепторів ангіотензину, β-блокатори, блокатори кальцієвих каналів і діуретики (для лікування артеріальної гіпертензії з метою зниження артеріального тиску до < 140/90 мм рт.ст.), β-блокатори, блокатори кальцієвих каналів і дигоксин (для контролю частоти серцевих скорочень) та інгібітори агрегації тромбоцитів.
 - Знеболювальні /протизапальні засоби (наприклад парацетамол/ацетамінофен, меперидин, опіоїди).
 - Короткострокове застосування кортикостероїдів для лікування або профілактики алергічних або інфузійних реакцій.
 - Протиблювотні засоби (схвалені для застосування з метою профілактики антагоністи серотоніну, бензодіазепіни, антагоністи допаміну, тощо).
 - Препарати для лікування діареї (наприклад, лоперамід).
 - Антагоністи рецепторів естрогену (наприклад тамоксифен), інгібітори ароматази (наприклад анастразол, ексеместан) і агоністи рилізінг-гормону гонадотропіну (наприклад бусерелін, трипторелін) після хірургічного лікування, відповідно до локальної практики та керівництв.
 - Пригнічення функції яєчників (аналог гормону, що стимулює вивільнення лютеїнізуючого гормону [LHRH]).
 - Бісфосфонати (які використовуються у відповідності до показання, схваленого в інструкції для медичного застосування, та/або лікування, визнаного національними керівництвами).
- За рішенням дослідника здорові добровольці та пацієнти також могли отримувати премедикацію (наприклад ацетамінофен [парацетамол] та/або прометазин) перед введенням препарату Пер'ета для підшкірного введення/препарату Герцептин для

Перелік в.р.ч.
Курявський С.В.

	<p>підшкірного введення/PH FDC для підшкірного введення з метою зниження ризику інфузійних реакцій та реакцій, пов'язаних з ін'єкцією.</p> <p>24 здорові чоловіки-добровольці (50 %) отримали щонайменше одне супутнє медикаментозне лікування. Найбільш часто застосовуваними супутніми лікарськими засобами були знеболювальні, в основному парацетамол, який отримали 12 здорових чоловіків-добровольців (25 %). Усі лікарські засоби, які застосовувались у частині 1 дослідження, були призначені для лікування НЯ.</p> <p>Усі пацієнти в частині 2 отримали щонайменше одне супутнє лікування (137 прийомів у когорті В і 132 прийоми в когорті С). Найбільш часто застосовуваними супутніми лікарськими засобами були знеболювальні (32 пацієнта отримали 57 прийомів). Іншими препаратами, які отримали ≥ 25 % пацієнтів у будь-якій із когорт, були антиестрогени, антигістамінні препарати, нестероїдні протизапальні засоби, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та стероїди; застосування яких є очікуваним у цій популяції пацієнтів із раннім раком молочної залози, які завершили стандартне (нео)ад'ювантне лікування.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Оцінка ефективності не проводилась у цьому дослідженні.</p> <p><u>Фармакокінетика:</u> фармакокінетичні дані, отримані в частині 1, аналізувались за допомогою некомпартментного аналізу (NCA) для оцінки наступних параметрів: мінімальна концентрація в сироватці крові (C_{trough}), площа під кривою концентрація-час з початку лікування 0 до безкінечності (AUC_{0-inf}), максимальна концентрація в сироватці крові (C_{max}), час до досягнення максимальної концентрації в сироватці крові (T_{max}).</p> <p>Окрім того, була створена популяційна фармакокінетична модель для опису фармакокінетики пертузумабу та були використані симуляції в клінічному дослідженні на основі популяційної фармакокінетичної моделі для вибору дози препарату Пер'ета для підшкірного введення для частини 2.</p> <p>Фармакокінетичні дані з частини 2 (когорти В і С) також аналізувались за допомогою NCA і популяційної фармакокінетичної моделі симуляції в клінічному дослідженні на основі популяційної</p>

Переліку віраїти
Курявель Е.К.



	<p>фармакокінетичної моделі та оновлені цими додатковими даними. Фармакокінетичні дані, отримані в частині 2, підтверджують дозу препарату Пер'ета для підшкірного введення в популяції пацієнтів з раннім раком молочної залози. Сукупність даних, отриманих в дослідженні 1b фази, надають інформацію про рекомендовану навантажувальну та підтримувальну дози препарату Пер'ета для підшкірного введення для дослідження III фази.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Параметри безпеки в даному дослідженні становили оцінка зазначених протоколом лабораторних показників з безпеки, основні показники життєдіяльності, ЕКГ, фракція викиду лівого шлуночка (LVEF). Небажані явища (НЯ), у тому числі серйозні НЯ (СНЯ), специфічні НЯ для моніторингу, НЯ, що представляють собою особливий інтерес, і смерті відслідковувались постійно незалежно від їх зв'язку із досліджуваним препаратом до дня 85 після отримання останньої дози досліджуваного препарату. Явища, які тривали на день 85 або пов'язані з лікуванням явища, які виникли після дня 85, моніторувались протягом періоду спостереження до 7 місяців після отримання досліджуваного лікування.</p> <p><u>Імуногенність:</u> Аналіз імуногенності пертузумабу, трастузумабу та rHuPH20: кількість і частка пацієнтів з антитілами до лікарського засобу (ADA) та пацієнтів без антитіл до лікарського засобу під час періоду лікування та періоду спостереження.</p>
18. Статистичні методи	<p>Це було пошукове дослідження і не проводилось формальної перевірки гіпотези. Результати резюмовано описово для кожної когорти лікування.</p> <p>Розмір вибірки для частин 1 і частини 2 визначався за допомогою методів симуляції. Враховуючи графік часу відбору проб і припущення щодо фармакокінетичних параметрів, очікувалось, що невизначеність оцінок фіксованих параметрів буде нижчою ніж 30 % для числа 6 здорових чоловіків-добровольців на когорті в частині 1 і нижчою ніж 20% при додаткових 20 пацієнтах, які отримували підшкірне лікування в частині 2.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Загалом вихідні демографічні характеристики здорових чоловіків-добровольців були збалансовані серед когорт у частині 1. Групи лікування були загалом подібними за віком, расою та етнічною</p>


 Перемисль Вікторія
 Куревичь С.В.

	<p>приналежністю. Усі учасники дослідження були чоловіками відповідно до критеріїв включення. Середній вік здорових чоловіків-добровольців становив у діапазоні 20,5–28 років у всіх когортах. Більшість здорових чоловіків-добровольців (38 [79,2 %]) були європеїдної раси. Етнічна принадлежність більшості здорових чоловіків-добровольців (42 [87,5 %]) в усіх когортах була «не іспанського або латиноамериканського походження».</p> <p>Усі 40 пацієнтів із раннім раком молочної залози, включені в частину 2, були жінки, відповідно до критеріїв включення. Середній вік становив 56,5 років (діапазон: 42–77) в когорті В і 52,5 років (діапазон: 37–69) в когорті С. Більшість пацієнтів (32 [80 %]) були європеїдної раси. Етнічна принадлежність усіх пацієнтів була «не іспанського або латиноамериканського походження».</p>
20. Результати ефективності	<p>У цьому дослідженні дані з ефективності не збирались.</p> <p>Фармакокінетичні результати</p> <p><u>Фармакокінетика пертузумабу та трастузумабу</u></p> <p>Частина 1: як очікувалось, концентрація пертузумабу після внутрішньовенного введення дози 420 мг мала двофазний характер із чітко вираженою фазою розподілу та елімінації. Після підшкірного введення пертузумабу час до досягнення максимальної концентрації (T_{max}) становив 4–7 днів, зростання експозиції було майже пропорційним дозі. Дані щодо пропорційності дозі використовувались для вибору навантажувальної дози FDC. Не спостерігалось очевидного впливу трастузумабу на фармакокінетику пертузумабу, коли два антитіла вводились підшкірно у вигляді суміші.</p> <p>Частина 2: Експозиція пертузумабу (спостережувана фармакокінетика одноразової дози/некомпаратментна C_{trough} і AUC) була подібною для підшкірного введення 600 мг (частина 2, когорта В) і внутрішньовенного введення 420 мг (частина 1, когорта 1). Експозиція пертузумабу, включаючи C_{max} і AUC_{inf}, у пацієнтів з раннім раком молочної залози (когорти В і С) є порівняльною з такою у здорових чоловіків-добровольців (частина 1, когорта 3) після підшкірного введення пертузумабу. Фармакокінетичний профіль пертузумабу після одноразового введення комбінованої дози FDC, що</p>

Перелік вірних
Курівенко Є.В.



	<p>застосовувалась у когорті С, був порівняльним зі змішаною формою випуску, що застосовувалась у когорті В.</p> <p>Не спостерігалось очевидного впливу трастузумабу для підшкірного введення на фармакокінетику пертузумабу при підшкірному введенні при порівнянні фармакокінетики пертузумабу в когортах В і С (пертузумаб із трастузумабом) і частині 1, когорти 3 (лише пертузумаб).</p> <p>Не спостерігалось очевидного впливу зниження концентрації гHuRH20 з 2000 Од/мл до 1000 Од/мл (когорта В) або 667 Од/мл (когорта 8) на фармакокінетику пертузумабу або трастузумабу.</p> <p><u>Фармакокінетика гHuRH20</u></p> <p>Концентрація HuRH20 у плазмі крові була менше межі кількісного визначення для усіх часових точок відбору проб, що свідчить про відсутність кількісно вимірюваної системної експозиції ферментом у дозах гHuRH20, які застосовувались у цьому дослідженні.</p>
21. Результати безпеки	<p>Результати безпеки в цьому дослідженні загалом співпадали з попереднім досвідом комбінованого лікування препаратом Пер'ета для внутрішньовенного введення та препаратом Герцептин для внутрішньовенного/підшкірного введення. Нові сигнали з безпеки не були ідентифіковані.</p> <p>Частина 1</p> <ul style="list-style-type: none"> - Більшість (44/48 [91,7 %]) здорових чоловіків-добровольців повідомляли щонайменше про одне НЯ (148 НЯ). З них у 38 здорових чоловіків-добровольців (79,2 %) виникло щонайменше одне НЯ, пов'язане із застосуванням досліджуваного препарату (87 явищ). - Більшість НЯ були 1 або 2 ступеня. Виникли два НЯ 3 ступеня (термін переважного використання: діарея, укус членистоногих), обидва явища розішились. - Не спостерігалось помітної різниці у типі та частоті НЯ усіх ступенів у когортах лікування в частині 1. - Не було випадків смертей, СНЯ, передчасної відміни лікування через НЯ або НЯ, які представляють особливий інтерес. Не було випадків вагітностей партнерок пацієнтів. - Не повідомлялось про явища дисфункції лівого шлуночка/застійну серцеву недостатність. - Не спостерігалось клінічно значущих змін в лабораторних показниках, основних показниках життєдіяльності та параметрах ЕКГ.

Перетягу Віталій
Муровцев А.В.



	<p>Частина 2</p> <ul style="list-style-type: none"> - В усіх пацієнтів в обох когортах (40/40 [100 %]) виникло щонайменше одне НЯ, при цьому загальне число повідомлених НЯ становило 242 (115 в когорті В і 127 в когорті С). У 90 % пацієнтів у когорті В і 100 % пацієнтів у когорті С спостерігались НЯ, пов'язані з досліджуванним препаратом (63 явища та 89 явищ відповідно). - Більшість НЯ були 1 або 2 ступеня. Було повідомлене одне явище діареї 3 ступеня в когорті В (що розрішилось). - Було повідомлено про одне СНЯ (3 ступеня; термін переважного використання: запалення підшкірної клітковини правої руки) в когорті С, що розрішилось. - Не було випадків смертей, вагітностей або передчасної відміни лікування через НЯ або НЯ, які представляють особливий інтерес. - Було повідомлено два явища дисфункції лівого шлуночка/застійної серцевої недостатності в когорті В: одне 2 ступеня тяжкості (клас І за Нью-Йоркською кардіологічною асоціацією, NYHA) – безсимптомне НЯ зниження фракції викиду лівого шлуночка та одне явище 1 ступеня тяжкості – периферичний набряк (повідомлений термін: набряк рук). У когорті С не повідомлялось про явища дисфункції лівого шлуночка/застійної серцевої недостатності. - Не спостерігалось клінічно значущих змін в лабораторних показниках, основних показниках життєдіяльності та параметрах ЕКГ.
22. Висновок (заключення)	<p>На основі даних з фармакокінетики та безпеки в дослідженні ВО30185 (частини 1 і 2) рекомендована доза FDC для підшкірного введення становить:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Навантажувальна доза: Пер'ета 1200 мг + Герцептин 600 мг, гHuPH20 2000 Од/мл. - Підтримувальна доза: Пер'ета 600 мг + Герцептин 600 мг, гHuPH20 2000 Од/мл. <p>Було показано, що ці дози забезпечують експозицію, еквівалентну препарату Пер'ета для внутрішньовенного введення в навантажувальній дозі 840 мг і підтримувальній дозі 420 мг відповідно.</p> <p>Результати безпеки, отримані в дослідженні ВО30185, загалом співпадали з попереднім досвідом комбінованого лікування препаратом Пер'ета для внутрішньовенного введення і препаратом Герцептин для внутрішньовенного/підшкірного введення. Нові сигнали з безпеки не були ідентифіковані.</p>

Переліку Вірний
Курбаченко С.В.



	Результати дослідження ВО30185 з фармакокінетики, безпеки та переносимості підтримують подальшу розробку РН FDC для підшкірного введення.
--	---

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

Підпис
Каталіна Рохас
Базель, Швейцарія
Відділ з міжнародних регуляторних питань

Підпис
Лейла Лістер
Базель, Швейцарія
Відділ з міжнародних регуляторних питань

Перемислук Вікторія
Курбачко С.В.

