

REPORT on pre-clinical studies

1. Name of the Medicinal Product (Marketing Authorization No., if any):	Versavo (Bevacizumab), concentrate for solution for infusion, 25 mg/ml, 100mg/4mL and 400mg/16mL, single dose vials
1) type of the medicinal product registered or to be registered	Similar biological medicinal product
2) performed studies:	<input checked="" type="checkbox"/> Yes or <input type="checkbox"/> No (if No, Provide reasons)
2. Pharmacology:	
1) primary pharmacodynamics	Primary pharmacodynamic activities of multiple lots of Dr. Reddy's bevacizumab and RMP, Avastin [®] sourced from U.S. [Reference Product (RP)] and E.U [Reference Medicinal Product (RMP)] were evaluated for Fab mediated activities and Fc mediated binding using multiple <i>in vitro</i> studies to establish preclinical comparability. The relative potency of the three products in the cell-based assays was comparable. The binding of all three products to FcRn, FcγRIa, FcγRIIa, FcγRIIb and C1q was found to be similar to Avastin [®] (U.S.) and Avastin [®] (E.U.).
2) secondary pharmacodynamics	Not performed since no significant differences in biological activity were observed between Versavo (Company code: DRL_BZ) and the Innovator product during <i>in vitro</i> studies
3) pharmacology of safety	Not evaluated since safety pharmacology studies are not required for the non-clinical testing of biosimilars {based on ICH S6 (R1) and EMA guidelines}*
4) pharmacodynamic interactions	Not Applicable
3. Pharmacokinetics:	
1) analytical procedures and reports on their validation	The procedure for determination of bevacizumab in mouse plasma using an ELISA has been successfully validated and the reports are available.
2) absorption	Not applicable as route of administration is intravenous
3) distribution	Not applicable
4) metabolism	Pharmacokinetic parameter, AUC (hr*μg/mL) evaluated as part of repeat dose toxicity study in Swiss albino mice was comparable between Dr. Reddy's Bevacizumab and RMP, Avastin [®] .

5) excretion	Pharmacokinetic parameter, clearance (Cl-mL/hr/kg) evaluated as part of repeat dose toxicity study in Swiss albino mice was comparable between Dr. Reddy's Bevacizumab and RMP, Avastin®.
6) pharmacokinetic interactions (pre-clinical)	Not Applicable
7) other pharmacokinetic studies	Not Evaluated
4. Toxicology:	
1) single administration toxicity	Not mandatory for the non-clinical testing of biosimilars*
2) multiple administrations toxicity	<p>1. Comparative Repeated dose toxicity study of Dr. Reddy's Bevacizumab vs. Avastin® after intravenous administration for 4 weeks to Swiss albino mice was evaluated. Repeated weekly administration of Dr. Reddy's Bevacizumab and Avastin® at 500 mg/kg body weight was well tolerated and did not produce any evidence of toxicity in Swiss albino mice by intravenous route. Clinical pathology, histopathology and TK profiles of Dr. Reddy's Bevacizumab were found to be comparable with Avastin®</p> <p>2. The comparative systemic toxicity and immunogenicity study of repeated intravenous administration of Dr. Reddy's bevacizumab Vs. Avastin® was conducted with delayed follow-up in mature New Zealand rabbits. The comparative toxicity and local irritant effect of repeated intravenous administration of Dr. Reddy's bevacizumab and Avastin® found that the products are equitoxic (with equivalent toxic properties) regarding the effect of triple intravenous infusion on the body of mature males and females of rabbits and during the period of delayed follow-up. Assessment of the anti-drug antibody in the serum samples of animals showed similar incidence of immunogenicity.</p>
3) genotoxicity: in vitro	Not generally required for the non-clinical testing of biosimilars*
in vivo (including additional estimation on toxicokinetics)	Not available
4) carcinogenicity:	Not generally required for the non-clinical testing of biosimilars*
long-term studies	Not applicable
short-term studies or mid-term studies	Not applicable
additional studies	Not applicable
5) reproductive toxicity and toxic effect on offspring development:	Not generally required for the non-clinical testing of biosimilars*

effect on fertility and early embryo development	Not generally required for the non-clinical testing of biosimilars*
embryotoxicity	Not generally required for the non-clinical testing of biosimilars*
pre-natal and post-natal toxicity	Not generally required for the non-clinical testing of biosimilars*
drug-exposed offspring (immature animals) studies and/or studies evaluating the delayed effect	Not generally required for the non-clinical testing of biosimilars*
6) local tolerability	Evaluation of local tolerance was conducted as a part of comparative repeated dose toxicity and immunogenicity study in rabbits. There were no treatment related changes at the injection site observed.
7) additional studies of toxicity:	No other toxicity studies were conducted
antigenicity (formation of antibodies)	Not Applicable
imunotoxicity	Not Applicable
mechanism of action studies	Not Applicable
substance dependence	Not Applicable
metabolites toxicity	Not Applicable
toxicity of related substances	Not Applicable
other	Tissue cross reactivity study Comparative Assessment of the Potential Cross-Reactivity of Dr. Reddy's Bevacizumab with Avastin® using a Selected Panel of Human Tissues was conducted. No specific positive staining was observed in any of the tissues examined with either Dr. Reddy's Bevacizumab-FITC or Avastin-FITC.
5. Conclusions on pre-clinical studies	The functional comparison of DRL_BZ and Innovator product (Avastin®) was performed using cell-based assays for evaluating the mechanism of action. The relative potency of the two products in the cell-based assays was comparable with overlapping dose response curve with that of the Avastin lots. The relative binding and relative binding affinity of the two products in all the VEGF binding assays and Fc assays including FcRn and C1q were comparable. Pharmacokinetic parameters were evaluated for DRL_BZ as part of repeated dose toxicity study in Swiss albino mice in comparison with innovator bevacizumab. Time versus concentration profiles of male and female animals were similar and the systemic exposure and observed Cmax were comparable in DRL_BZ and innovator product. In comparative repeated dose toxicity study in Swiss albino mice, repeated weekly administration of DRL_BZ and innovator bevacizumab at 500 mg/kg body weight was well tolerated and did not produce any evidence of toxicity by intravenous route and the clinical pathology, histopathology and TK

profiles of DRL_BZ were comparable to those of innovator product.

The comparative toxicity and local irritant effect of repeated intravenous administration of Dr. Reddy's bevacizumab and Avastin® in New Zealand white rabbits found that the **products are equitoxic** (with equivalent toxic properties) and Assessment of the anti-drug antibody in the serum samples of animals showed similar incidence of immunogenicity.

Evaluation of local tolerance was conducted as a part of comparative repeated dose toxicity and immunogenicity study in rabbits. To assess the local tolerance, deviations in the appearance of vessels and soft tissues at the injection site during necropsy were visually registered, and the histological evaluation of tissues being directly in contact with the products was performed. There were no treatment related changes at the injection site observed.

In Comparative Assessment of the Potential Cross-Reactivity study, no specific positive staining was observed in any of the tissues examined with either Dr. Reddy's Bevacizumab-FITC or Avastin-FITC. Variable, cytoplasmic staining of vascular smooth muscle and tumour cells was, however, observed with both Dr. Reddy's Bevacizumab-FITC and Avastin-FITC in the positive control material at all concentrations examined. The observed staining with Dr. Reddy's Bevacizumab-FITC was generally comparable to that with Avastin-FITC.

*European Medicines Agency (2012) Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues.

Applicant (Marketing Authorization holder)

DocuSigned by:
Kajal Bhambhani
C67BD5E2EAF6403...
12-Aug-2020 | 6:22 PM IST

(signature)
Kajal Bhambhani

(full name)



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

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	Версаво (бевацизумаб), концентрат для розчину для інфузій, 25 мг/мл, 100 мг/4 мл та 400 мг/16 мл, однодозові флакони)
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Подібний біологічний лікарський засіб
2) проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні (якщо ні, обґрунтувати)
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Первинна фармакодинамічна активність декількох серій препарату бевацизумаб компанії «Д-р Редді'с» та референтного лікарського засобу (RMP) Авастин®, отриманого з США [референтний препарат (RP)], та з ЄС [референтний лікарський засіб (RMP)] оцінювалася на наявність Fab-опосередкованої активності та Fc-опосередкованого зв'язування за допомогою численних досліджень <i>in vitro</i> з метою встановлення порівнянності на доклінічному етапі. Відносна біологічна активність трьох препаратів у дослідженнях на клітинах була порівнюваною. Було встановлено, що зв'язування всіх трьох препаратів з FcRn, FcγRIa, FcγRIIa, FcγRIIb та Clq є аналогічним для препаратів Авастин® (США) та Авастин® (ЄС).
2) вторинна фармакодинаміка	Дослідження не проводилися, оскільки не було виявлено суттєвих відмінностей у біологічній активності між препаратом Версаво (код, наданий компанією: DRL_BZ) та інноваційним препаратом під час досліджень <i>in vitro</i> .
3) фармакологія безпеки	Не оцінювалася, оскільки дослідження з фармакології безпеки не вимагається при проведенні доклінічних досліджень біоаналогічних препаратів {згідно настанови ICH S6 (R1) та настанов ЕМА }*
4) фармакодинамічні взаємодії	Не застосовне
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їхньої валідації	Процедура визначення бевацизумабу у мишачій плазмі методом імуноферментного аналізу ELISA була успішно валідована, і відповідні звіти є у наявності.

2) всмоктування	Не застосовне, оскільки шлях введення - внутрішньовенний.
3) розподіл	Не застосовне
4) метаболізм	Фармакокінетичний показник AUC (год*мг/мл), який оцінювався у дослідженні токсичності при багатократному введенні препарату мишам лінії Swiss albino, був порівнюваним для препарату бевацизумаб компанії «Д-р Редді'с» та RMP, Авастин®.
5) виведення	Фармакокінетичний показник кліренс (Cl-мл/год/кг), який оцінювався у дослідженні токсичності при багатократному введенні препарату мишам лінії Swiss albino, був порівнюваним для препарату бевацизумаб компанії «Д-р Редді'с» та RMP, Авастин®.
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не застосовне
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не проводилися
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Не є обов'язковим при проведенні доклінічних досліджень біоаналогічних препаратів *
2) токсичність у разі повторних введень	<p>1. Було проведено порівняльне дослідження токсичності при багатократному введенні препарату бевацизумаб компанії «Д-р Редді'с» і препарату Авастин® після внутрішньовенного введення протягом 4 тижнів мишам лінії Swiss albino.</p> <p>Багатократне щотижневе введення препарату бевацизумаб компанії «Д-р Редді'с» та препарату Авастин® у дозі 500 мг/кг маси тіла добре переносилося і не викликало жодних токсичних явищ у мишей лінії Swiss albino при введенні внутрішньовенним шляхом. За результатами лабораторних, патогістологічних та токсикокінетичних досліджень було встановлено, що препарат бевацизумаб компанії «Д-р Редді'с» був порівнюваним із препаратом Авастин®.</p> <p>2. Порівняльне дослідження системної токсичності та імуногенності при багатократному внутрішньовенному введенні препарату бевацизумаб компанії «Д-р Редді'с» та препарату Авастин® із періодом спостереження за віддаленими ефектами було проведено на дорослих новозеландських кролях.</p> <p>У порівняльному дослідженні токсичності та місцевої подразнюючої дії при багатократному внутрішньовенному введенні препарату бевацизумаб компанії «Д-р Редді'с» та препарату Авастин® було виявлено, що ці препарати є еквітоксичними (мають однакові токсичні</p>

	властивості) з точки зору впливу потрібної внутрішньовенної інфузії на організм зрілих самців та самиць кролів та протягом періоду спостереження за віддаленими ефектами. Оцінка утворення антитіл до препарату, проведена на зразках сироватки крові тварин, продемонструвала аналогічну імуногенність.
3) генотоксичність: in vitro	Як правило, не вимагається при проведенні доклінічних досліджень біоаналогічних препаратів *
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Дані відсутні
4) канцерогенність:	Як правило, не вимагається при проведенні доклінічних досліджень біоаналогічних препаратів *
довгострокові дослідження	Не застосовне
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не застосовне
додаткові дослідження	Не застосовне
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Як правило, не вимагається при проведенні доклінічних досліджень біоаналогічних препаратів *
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Як правило, не вимагається при проведенні доклінічних досліджень біоаналогічних препаратів *
ембріотоксичність	Як правило, не вимагається при проведенні доклінічних досліджень біоаналогічних препаратів *
пренатальна і постнатальна токсичність	Як правило, не вимагається при проведенні доклінічних досліджень біоаналогічних препаратів *
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Як правило, не вимагається при проведенні доклінічних досліджень біоаналогічних препаратів *
6) місцева переносимість	Оцінка місцевої переносимості виконувалася у порівняльному дослідженні токсичності при багатократному введенні препарату та імуногенності на кролях. У місці ін'єкційного введення не спостерігалось жодних змін, пов'язаних із застосуванням препарату.
7) додаткові дослідження токсичності:	Як правило, не вимагається при проведенні доклінічних досліджень біоаналогічних препаратів *
антигенність (утворення антитіл)	Інших досліджень токсичності не проводилося
імунотоксичність	Не застосовне
дослідження механізмів дії	Не застосовне
лікарська залежність	Не застосовне
токсичність метаболітів	Не застосовне
токсичність домішок	Не застосовне

інше	<p>Дослідження перехресної реактивності тканин</p> <p>Була проведена порівняльна оцінка потенційної перехресної реактивності препарату бевацизумаб компанії «Д-р Редді'с» та препарату Авастин® з використанням окремого набору тканин людини. Не спостерігалось жодного специфічного позитивного фарбування жодної з досліджуваних тканин ані при застосуванні препарату бевацизумаб компанії «Д-р Редді'с», міченого флуоресцеїн ізотіоціанатом (FTTC), ані при застосуванні препарату Авастин®, міченого FTTC.</p>
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>Функціональне порівняння препарату DRL BZ та інноваційного препарату (Авастин®) проводилося з використанням досліджень на клітинах з метою оцінки механізму їхньої дії. Відносна біологічна активність двох препаратів у дослідженнях на клітинах була порівнюваною з частковим співпадінням кривої залежності «доза-ефект» із такою для серій препарату Авастин. Відносна зв'язування та відносна зв'язувальна здатність двох препаратів у дослідженнях на зв'язування з VEGF та у дослідженнях з Fc, включаючи FcRn та Clq, були порівнюваними.</p> <p>Фармакокінетичні показники DRL BZ оцінювалися у дослідженні токсичності при багатократному введенні препарату мишам лінії Swiss albino, порівняно з інноваційним препаратом бевацизумаб. Показники залежності концентрації препарату у крові від часу у самців та самиць були однаковими, а системна експозиція та зафіксований показник C_{max} були порівнюваними для DRL BZ та інноваційного препарату. У порівняльному дослідженні токсичності при багатократному введенні препарату мишам лінії Swiss albino багатократне щотижневе введення препарату DRL BZ та інноваційного препарату бевацизумаб у дозі 500 мг/кг маси тіла добре переносилося і не викликало жодних токсичних явищ при введенні внутрішньовенним шляхом, а результати лабораторних, патогістологічних та токсикокінетичних досліджень, отримані для DRL BZ, були порівнюваними із такими для інноваційного препарату.</p> <p>При порівняльному дослідженні токсичності та місцевої подразнюючої дії при багатократному внутрішньовенному введенні препарату бевацизумаб компанії «Д-р Редді'с» та препарату Авастин® білим новозеландським кролям було виявлено, що ці препарати є еквітоксичними (мають однакові токсичні властивості), а оцінка</p>

	<p>утворення антитіл до препарату, проведена на зразках сироватки крові тварин, продемонструвала аналогічну імуногенність. Оцінка місцевої переносимості виконувалася у порівняльному дослідженні токсичності при багатократному введенні препарату та імуногенності на кролях. З метою оцінки місцевої переносимості препарату під час розтину візуально реєстрували відхилення у зовнішньому вигляді судин та м'яких тканин у місці ін'єкційного введення препарату, а також проводили гістологічну оцінку тканин, що безпосередньо контактували з препаратами. У місці ін'єкційного введення не спостерігалось жодних змін, пов'язаних із застосуванням препарату.</p> <p>При проведенні дослідження з порівняльною оцінкою потенційної перехресної реактивності не спостерігалось жодного специфічного позитивного фарбування жодної з досліджуваних тканин при застосуванні препарату бевацизумаб компанії «Д-р Редді'с», міченого FTTC, або препарату Авастин®, міченого FTTC. Однак різноманітне цитоплазматичне фарбування гладких м'язів судин та пухлинних клітин спостерігалось як при застосуванні препарату бевацизумаб компанії «Д-р Редді'с», міченого FTTC, так і при застосуванні препарату Авастин®, міченого FTTC, порівняно із позитивним контролем в усіх концентраціях, що досліджувалися. Фарбування, яке спостерігалось при застосуванні препарату бевацизумаб компанії «Д-р Редді'с», міченого FTTC, як правило, було порівнюваним і з таким при застосуванні препарату Авастин®, міченого FTTC.</p>
<p>* Європейське агентство з лікарських засобів (2012) «Настанова з аналогічних біологічних лікарських засобів, що містять моноклональні антитіла: доклінічні та клінічні питання»).</p>	

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

12-серпня-2020 | 6:22 PM IST
(підпис)

Каджал Бамхані (Kajal Bhambhani)
(прізвище, ім'я, по батькові)



Annex 30
to Procedure for Expert Evaluation of
Registration Materials for Medicinal
Products Submitted for State
Registration (Re-registration), as well as for
Expert Evaluation of Materials Introducing
Amendments into the Registration Materials
during the Validity Period of Marketing
Authorization
(paragraph 4 of Section IV)

**Report
on clinical trial**

1. Name of the Medicinal Product (Marketing Authorization No., if any)	Versavo (Bevacizumab), concentrate for solution for infusion, 25 mg/ml, 100mg/4mL and 400mg/16mL, single dose vials
2. Applicant	Dr. Reddy's Laboratories Ltd 8-2-337, Road No.3, Banjara Hills, Hyderabad, Telangana - 500 034, India
3. Manufacturer	Dr. Reddy's Laboratories Ltd Survey No. 47, Bachupally Village, Bachupally Mandal, Medchal Malkajgiri District, Telangana, India
4. Performed studies:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if no, provide reasons
1) type of the medicinal product registered or to be registered	Similar biological medicinal product
5. Full name of clinical trials, code number of clinical trial	1. Phase I: A Single Dose, Double-Blind, Parallel Arm, Comparative Pharmacokinetic Study of Three Bevacizumab Preparations, Administered by the Intravenous Route to Male Normal Healthy Volunteers; Study identifier: BZ-01-001 2. Phase III: A randomised double-blind study in two parts mCRC (Part A): - Comparing two humanised monoclonal antibodies that target Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in combination with mFOLFOX6 in patients with non-resectable metastatic colorectal cancer (mCRC) and NSCLC (Part B): - Comparing two humanised monoclonal antibodies that target VEGF in combination with pemetrexed and carboplatin in recurrent or advanced non- squamous non-small cell lung cancer (NSCLC); Study identifier: BZ-01-002
6. Phase of clinical trial	Phase I and Phase III
7. Clinical trial was held	Phase I: from 24 November 2015 to 24 June 2016 Phase III: from 29 Jan 2016 to 21 Feb 2019
8. Countries where the clinical trial was held	Phase I: New Zealand Phase III: India and Russia
9. Number of subjects	<u>Phase I:</u> planned: 150 subjects actually enrolled: 149 subjects <u>Phase III:</u> planned: 224 Subjects actually enrolled: Part A: 101 subjects and additionally 47 and Part B: 60 subjects)
10. Objective and secondary goals of the clinical trial	Phase I: Primary Objective- To demonstrate pharmacokinetic (PK) similarity of Dr Reddy's Laboratories Bevacizumab (DRL_BZ) versus the Reference Medicinal Product (RMP; EU-approved Avastin®) and the Reference Product (RP; US-licensed Avastin®) after administration of a single 1 mg/kg intravenous (IV) dose in healthy male subjects. Secondary Objectives- To assess the safety and immunogenicity of the administered dose of DRL_BZ, RMP, and RP in healthy male subjects. Phase III: Primary Objective- To compare the efficacy measured in terms of progression free survival at 6 months

	<p>(PFS6) of two anti-VEGF antibodies administered in combination with chemotherapy for mCRC (Stage IV) as first-line treatment for metastatic disease and recurrent or advanced non-squamous NSCLC not previously treated with chemotherapy.</p> <p>Secondary Objectives- To compare the efficacy measured in terms of progression free survival at 9 months (PFS9), Overall Response Rate (ORR) and Disease Control rate (DCR) of DRL_BZ (investigational medicinal product-IMP) and Avastin® (reference medicinal product-RMP) administered in combination with chemotherapy for mCRC as first-line treatment for metastatic disease and to assess safety, tolerability and immunogenicity of DRL_BZ and RMP in patients with mCRC</p> <p>NSCLC (Part B): To compare the efficacy measured in terms of ORR and DCR of DRL_BZ and RMP administered in combination with chemotherapy for recurrent or advanced non-squamous NSCLC not previously treated with chemotherapy. To assess safety, tolerability and to compare immunogenicity and pharmacokinetics of DRL_BZ and RMP in patients with non-squamous NSCLC.</p>
11. Clinical trial design	<p>Phase I: Double-blind, parallel, single dose, comparative PK study</p> <p>Phase III: A randomised double-blind study in two parts to compare the efficacy and safety of DRL-bevacizumab (DRL_BZ) and Avastin® in combination with mFOLFOX6 and 5-flourouracil (5FU) in patients being treated for the first time for mCRC and in combination with pemetrexed & carboplatin in patients with non-squamous NSCLC</p>
12. Main entry criteria	<p>Phase I: Healthy adult male subjects, 20 to 45 years of age with a body weight between 50 and 100 kg and a body mass index between 18.0 and 28.5 kg/m² and in general good health.</p> <p>Phase III: Male or female patient between 18-75 years of age with metastatic colorectal cancer or NSCLC of non-squamous histology.</p>
13. Studied drug, posology, strength	<p>Phase I: Dr. Reddy's Bevacizumab (DRL_BZ) administered at a dose of 1 mg/kg single intravenous dose</p> <p>Phase III: Dr. Reddy's Bevacizumab (DRL_BZ) administered at a dose of 5 mg/kg as an IV infusion for mCRC and 15 mg/kg as a single IV infusion for NSCLC</p>
14. Comparator, dosage, posology, strength	<p>Phase I: EU-approved Avastin®(RMP) and US-licensed Avastin®(RP) at a dose of 1 mg/kg single intravenous dose</p> <p>Phase III: EU-approved Avastin®(RMP) at a dose of 5 mg/kg as an IV infusion for mCRC and 15 mg/kg as a single IV infusion for NSCLC.</p>
15. Concomitant therapy	<p>Phase I: None (as the study was conducted in healthy volunteers)</p> <p>Phase III: A combination therapy of oxaliplatin, leucovorin and 5-flourouracil (mFOLFOX6) for mCRC and pemetrexed & carboplatin for non-squamous NSCLC</p>
16. Efficacy Endpoints	<p>Phase I: Primary PK parameters-AUC(0-t), (AUC(0 -∞)) and C_{max} and Secondary parameters-T_{max}, V_{ss}, t_{1/2}, CL</p> <p>Phase III: Primary end point- Progression Free Survival at 6 months (PFS6 Rate) and secondary end point- Progression Free Survival at 9 months (PFS9 Rate), Overall Response Rate (ORR) and Disease Control Rate (DCR).</p> <p>Primary PK parameters - AUC_{0-t}, AUC_{0-tau} and C_{max} while the secondary PK parameters included t_{1/2}, λ_z, AUC_{0-∞}, AUC_{extrap%}, CL, C_{trough1}, C_{trough4}, V_{ss} and V_z.</p>
17. Safety Endpoints	<p>Phase I: vital signs, adverse events (AEs), physical examination, electrocardiograms, and clinical laboratory safety data</p> <p>Phase III: monitoring of adverse events (AEs), infusion reactions and serious adverse events (SAEs), clinical safety assessments including physical examination, vital signs, and</p>

	<p>clinical laboratory evaluations (haematology, biochemistry and urine analysis).</p> <p>For immunogenicity - determination of presence of anti-drug antibodies</p>
<p>18. Statistical methods</p>	<p>Phase I: Bevacizumab concentrations and PK parameters were listed and summarized by treatment using appropriate descriptive statistics. For the primary parameters $AUC_{(0-\infty)}$, $AUC_{(0-t)}$, and C_{max}, a 3-way statistical comparison was conducted to test between DRL_BZ and the RP and RMP, as well as between the RP and RMP. Based on the predefined acceptance criteria, PK similarity was concluded for all 3 comparisons for all primary PK parameters ($AUC_{(0-\infty)}$, $AUC_{(0-t)}$, and C_{max}) since the 90% CIs for all comparisons were contained within the predefined bioequivalence limits of 80.00% to 125.00%. The CI estimates were narrow at around 100%. The observed inter-subject variability was $\leq 20.5\%$ for all PK parameters across all 3 treatments.</p> <p>Demographic and safety data were listed and descriptively summarized by treatment and jointly (as appropriate) using descriptive statistics.</p> <p>Phase III: All statistical analyses relating to the study were performed on statistical software, SAS version 9.2</p> <p>Sample Size</p> <p>mCRC (Part A): The sample size calculation targeted an 85% statistical power to conclude non-inferiority with a margin of half of the difference (18.8%) of DRL_BZ as compared to Avastin®. The 18.8% non-inferiority limit is half of the effect size in the PFS rate at 6 months of the addition of bevacizumab to modified IFL chemotherapy reported in the ARTIST trial. Due to the use of a different chemotherapy backbone (mFOLFOX6) the PFS6 rate needed to reconfirm in a BSSR after data for PFS 6 rate was available for approximately 100 patients.</p> <p>The study finally recruited and randomized 117 patients: 101 patients in India and 16 patients in Russia in DRL_BZ and Avastin arm and in addition, 47 patients were recruited from India in the test arm to comply with revised "Guideline on Similar Biologics-Regulatory Requirement for Marketing Authorisation in India, 2016 (Effective 15 August 2016)" to ensure at least 100 patients in the test arm (DRL_BZ).</p> <p>NSCLC (Part B): Empirically, a sample size of about 30 patients per arm was expected to provide an appropriate detection of gross differences of therapeutic outcomes between both treatment arms. Twelve patients in each treatment arm were considered adequate for a descriptive comparison of PK profiles of DRL_BZ versus RMP to meet the secondary objective.</p>
<p>19. Demographics of the studied population (gender, age, race as well)</p>	<p>Phase I: Healthy adult male subjects, 20 to 45 years of age</p> <p>Phase III: Male or female patient between 18-75 years of age with metastatic colorectal cancer or NSCLC of non-squamous histology.</p>
<p>20. Efficacy Results</p>	<p>Phase I: Pharmacokinetic similarity has been demonstrated for all comparisons (DRL_BZ versus RP [US-licensed Avastin®], DRL_BZ versus RMP [EU-approved Avastin®], and between the RP [US licensed Avastin®] versus RMP [EU-approved Avastin®]). For all comparisons, the 90% CIs for $AUC_{(0-\infty)}$, $AUC_{(0-t)}$ and C_{max} were contained within the predefined 80.00% to 125.00% bioequivalence limits.</p> <p>Phase III:</p> <p>mCRC (Part A): Efficacy in terms of PFS6 rate was comparable for DRL_BZ and Avastin® across all the populations. The PFS6 rate has been compared with two-sided 90% confidence intervals for the difference between DRL_BZ and Avastin® arms. In the mITT population the difference between the arms estimated by Wilson Score Method was 7.8% with a two sided 90 % CI of -8.7 to 23.7. Thus, the lower limit of 90% CIs for the difference between arms was above the</p>

	<p>protocol defined non-inferiority limit of -18.8%, proving the non-inferiority of DRL_BZ arm efficacy as compared with the Avastin®. Similar results were observed for the ITT and PP populations. Further all the secondary endpoints (PFS9 rate, ORR and DCR) were also comparable in both arms.</p> <p>Hence, it can be concluded that no significant differences in efficacy observed between DRL_BZ and Avastin® in the treatment of mCRC. For primary efficacy endpoint (PFS6 rate), the statistically demonstrated efficacy similarity using the protocol defined non-inferiority criterion for DRL_BZ as compared to Avastin® for all the analysis populations and observed comparable values for secondary efficacy endpoints. Thus, the primary protocol endpoint was fulfilled in the mITT, ITT and PP based population analyses showing DRL_BZ to be comparable/non-inferior to Avastin®, in terms of efficacy as supported by the comparable results for the secondary efficacy endpoints (PFS9 rate, ORR and DCR).</p> <p>NSCLC (Part B): The PFS rate at 6 months was 44.0% (two sided 90% CI 29.1, 60.1) in the DRL_BZ arm and 45.0% (two sided 90% CI 28.4, 62.8) in the Avastin® arm, for the mITT population. The difference in percentage between the arms estimated by Wilson Score Method was - 1.0% with a two sided 90 % CI of -24.2 to 22.1. The PFS rate at 6 months was comparable for both arms.</p> <p>The ORR observed at EOS assessment was also numerically comparable between the treatment arms for the mITT population [41.4 % (two sided 90% 27.7 - 56.5) in the DRL_BZ arm and 48.1% (two sided 90% CI 33.2 - 63.4) in the Avastin® arm]. The difference in percentage between the arms estimated by Wilson Score Method was - 6.8% with a two sided 90 % CI of -27.2, 14.5.</p> <p>The DCR observed at EOS assessment was also numerically comparable in both arms for the mITT population [62.1% (two sided 90% CIs 46.8, 75.3) in the DRL_BZ arm and 63.0% (two sided 90% CIs 47.2, 76.4) in the Avastin® arm]. The difference in percentage between the arms estimated by Wilson Score Method was - 0.9% with a two sided 90 % CI of -21.2 to 19.7].</p> <p>Thus, both secondary efficacy end points (ORR and DCR) were comparable, further supporting the conclusions from the analysis of the above primary efficacy endpoint PFS6 results.</p> <p>Hence, it can be concluded that no significant differences in efficacy was observed between DRL_BZ and Avastin® in the treatment of NSCLC.</p>
21. Safety Results	<p>Phase I: No deaths or serious AEs were reported during the study and no subjects were discontinued due to AEs. A similar number of subjects reported a similar number of treatment-emergent AEs (TEAEs) in the 3 treatment arms: on DRL_BZ, 37 subjects (74.0%) reported 89 TEAEs; 38 subjects (77.6%) on the RP reported 89 TEAEs and on the RMP, 35 subjects (70.0%) subjects reported 105 TEAEs.</p> <p>The number of subjects with TEAEs assessed as related to the study drug by the Investigator was similar for the RP and RMP (9 subjects [18.4%] with 13 TEAEs and 11 subjects [22.0%] with 20 TEAEs, respectively). The number of subjects with treatment-related TEAEs were numerically fewer with DRL_BZ (5 subjects [10.0%] with 7 TEAEs). Only 1 TEAE of Grade 3 severity was reported (in the RMP treatment arm), there were no events reported with Grade 4 or 5 severity. The most frequently reported TEAE considered related to the study drug was headache. Most of the TEAEs were Grade 1 in severity and resolved.</p> <p>No safety concerns based on laboratory measurements, vital signs or electrocardiograms were reported.</p> <p>Phase III:</p> <p>mCRC (Part A): safety analysis population consisted of 117 patients (58 DRL_BZ arm and 59 Avastin® arm) who received at least one dose of DRL_BZ or Avastin®. The total dose, treatment</p>

duration, and duration of observation were comparable for both arms.

A total of 1246 (572 in the DRL_BZ arm and 674 in the Avastin® arm) TEAEs were reported in 113 (96.6%) patients [57 (98.3) patients in the DRL_BZ arm 56 (94.9) patients in the Avastin® arm]. The incidence of TEAEs ((98.3% in the DRL_BZ arm and 94.9% in the Avastin® arm) was comparable in both arms. Most TEAEs [DRL_BZ arm: 475 events in 56 (96.6%) patients, Avastin® arm: 560 events in 55 (93.2%) patients] were not related to the study drug. The most frequently reported TEAEs in both arms were, thrombocytopenia [DRL_BZ arm: 51 events in 19 (32.8%) patients, Avastin® arm: 53 events in 19 (32.2%) patients, anaemia [DRL_BZ arm: 41 events in 19 (32.8%) patients, Avastin® arm: 31 events in 21 (35.6%) patients] and diarrhoea [DRL_BZ arm: 34 events in 21 (36.2%) patients, Avastin® arm: 39 events in 21 (35.6%) patients]. The majority of the reported TEAEs were mild [DRL_BZ arm: 315 events in 52 (89.7%) patients, Avastin® arm: 357 events in 49 (83.1%) patients]. The number of infusion related reactions reported in the study has been low, a total of 9 infusion related reactions (4 in the DRL_BZ arm and 5 in the Avastin® arm) were reported. Majority of the reported infusion related reactions were mild to moderate in intensity.

Overall 67 SAEs (27 in the DRL_BZ arm, 40 in the Avastin® arm) were reported in 37 (31.6%) patients (17 (29.3%) patients in the DRL_BZ arm and 20 (33.9%) patients in the Avastin® arm. A total of 8 (6.8%) patients (4 patients in each arm) reported TEAEs resulting in death, none of them were related to study drug. A total of 30 (25.6%) patients [16 (27.6%) patients in the DRL_BZ arm and 14 (23.7%) patients in the Avastin® arm] discontinued from the study due to TEAEs.

There were no clinically meaningful changes from baseline to endpoint/during the study for haematology and biochemistry parameters across both the treatment arms. Thrombocytopenia [DRL_BZ arm: 51 events in 19 (32.8%) patients, Avastin® arm: 53 events in 19 (32.2%) patients] was the most common laboratory abnormality reported during the study. Analyses of vital sign and physical examination findings did not reveal any clinically relevant difference between the arms.

In mCRC (Part A) test arm patients, the incidence of TEAEs in test arm patients was 98.1% (103 patients), with a total of 988 events. The TEAE profile was in line with that reported for the randomised data set which is known for bevacizumab.


NSCLC (Part B): safety analysis population consisted of 60 patients (30 in each arm) who received at least one dose of DRL_BZ or Avastin®. The total dose, treatment duration, and duration of follow-up were comparable for both arms.

A total of 388 (214 in the DRL_BZ arm and 174 in the Avastin® arm) TEAEs were reported in 51 (85.0%) patients [28 (93.3) patients in the DRL_BZ arm 23 (76.7) patients in the Avastin® arm]. The incidence of TEAEs in the DRL_BZ arm was 93.3% (28 patients) and in the Avastin® arm was 76.7% (23 patients). Most TEAEs were not related [DRL_BZ arm: 197 events in 28 (93.3%) patients, Avastin® arm: 163 events in 21 (70%) patients] to the study drug. The most common TEAEs were anaemia [DRL_BZ arm: 29 events in 15 (50%) patients, Avastin® arm: 26 events in 14 (46.7%) patients] and asthenia [DRL_BZ arm: 12 events in 11 (36.7%) patients in each arm]. Majority of the TEAEs reported were mild [DRL_BZ arm: 101 events in 23 (76.7%) patients, Avastin® arm: 93 events in 16 (53.3%) patients] in severity. A single infusion reaction (reported as hypertension) of moderate in severity was reported in the DRL_BZ arm.

Overall, 24 SAEs (15 in the DRL_BZ arm and 9 in the Avastin® arm) were reported in 17 (28.3%) patients (12 (40.0%) patients in the DRL_BZ arm and 5 (16.7%) patients in the Avastin® arm) during the study. A total of 6 (10%) patients reported TEAEs

	<p>resulting in death (4 (13.3%) patients in the DRL_BZ arm and 2 (6.7%) patient in the Avastin® arm) during the study. A total of 12 patients (6 in each arm) discontinued from the study due to TEAEs.</p> <p>There were no clinically meaningful changes from baseline to endpoint/during the study for haematology, biochemistry parameters across both the treatment arms. Analyses of vital sign and physical examination findings did not reveal any clinically relevant difference between the arms.</p> <p>Thus it can be concluded that safety for DRL_BZ was found to be similar with the safety data of the RP (US licensed Avastin®) and RMP (EU-approved Avastin®), and in line with that known for Avastin®.</p>
<p>22. Conclusions</p>	<p>Phase I:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharmacokinetic similarity has been demonstrated for all comparisons (DRL_BZ versus RP [US-licensed Avastin] and RMP [EU-approved Avastin], and between the RP [US-licensed Avastin] versus RMP [EU-approved Avastin]). For all comparisons, the 90% CIs for AUC_(0-∞), AUC_(0-t) and C_{max} were contained within the predefined 80.00% to 125.00% bioequivalence limits. • The results of this study indicate a comparable immunogenicity profile of DRL_BZ, US-licensed Avastin, and EU-approved Avastin. Only 1 subject had a positive ADA incidence (in DRL_BZ) at the Day 85 visit, and was found to be a non-neutralizing type of antibody upon nAb analysis. Thus, the 3 products DRL_BZ, RP and RMP do not appear to be different in their immunogenicity profile. The low immunogenicity profile observed in this study is in line with published data and the label/summary of product characteristics. • DRL_BZ, RP (US-licensed Avastin), and RMP (EU-approved Avastin) were well tolerated when administered as a single 1 mg/kg iv dose to healthy subjects in this study. • The overall safety data for DRL_BZ was found to be similar with that of the RP (US-licensed Avastin) and RMP (EU-approved Avastin), and in line with that known for Avastin. <p>Phase III: Overall efficacy similarity between DRL_BZ and Avastin® was established given that DRL_BZ was found to be non-inferior to Avastin® in terms of efficacy in mCRC patients, as measured by PFS6, and comparable for the other efficacy parameters, including PFS9 rate, ORR and DCR in mCRC patients. Results were also numerically comparable for the parameters PFS6 rate, ORR and DCR in NSCLC patients. . Safety profile of DRL_BZ and Avastin® was comparable and consistent with the known safety profile of bevacizumab for both the studied indications.</p> <p>Prevalence of ADAs was low and no differences were observed between the treatment arms in both the indications studied. The descriptive data for primary PK parameters C_{max}, AUC_{0-t} and AUC_{0-tau} were also numerically comparable between the arms.</p> <p>In conclusion, DRL_BZ administered in healthy subjects as well as patients with mCRC and NSCLC in combination with chemotherapy is found to have similar pharmacokinetics and comparable efficacy immunogenicity, and safety as of the innovator bevacizumab Avastin®.</p>

Applicant (Marketing Authorization holder)

DocuSigned by:
Kajal Bhambhani
 C67BD5E2FAF6403
 05-Aug-2020 | 4:31 PM IST
 (signature)
 Kajal Bhambhani
 (full name)


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

**Звіт
про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	Версаво (бевацизумаб), концентрат для розчину для інфузій, 25 мг/мл, 100 мг/4 мл та 400 мг/16 мл, однодозові флакони)
2. Заявник	Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд [Dr. Reddy's Laboratories Ltd] 8-2-337, Роуд № 3, Банджара Хіллз, Хайдерабад, Телангана - 500 034, Індія [8-2-337, RoadNo.3, Banjara Hills, Hyderabad, Telangana - 500 034, India]
3. Виробник	Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд» [Dr. Reddy's Laboratories Ltd] Дільниця № 47, с. Бачупалі, Бачупалі Мандал, округ Медчал Малкайгірі, Телангана, Індія [Survey No. 47, Bachupally Village, Bachupally Mandal, Medchal Malkajgiri District, Telangana, India].
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні, якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Подібний біологічний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	1. Фаза I: Подвійне-сліпе, однодозове, порівняльне фармакокінетичне дослідження у паралельних групах трьох форм випуску препарату бевацизумаб, які вводилися внутрішньовенним шляхом нормальним здоровим добровольцям чоловічої статі; Ідентифікатор дослідження: BZ-01-001 2. Фаза III: Рандомізоване подвійне-сліпе дослідження, яке складається з двох частин: mCRC (Частина А): Порівняння двох гуманізованих моноклональних антитіл, мішенню яких є фактор росту ендотелію судин (VEGF), у комбінації зі схемою хіміотерапії mFOLFOX6 у пацієнтів з нерезектабельним метастатичним колоректальним раком (mCRC) та НДКРЛ (частина В): порівняння двох гуманізованих моноклональних антитіл, мішенню яких є VEGF, у комбінації з препаратами пеметрексед та карбоплатин у пацієнтів з рецидивним або поширеним неплоскоклітинним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ); Ідентифікатор дослідження: BZ-01-002
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I та Фаза III

7. Період проведення клінічного випробування	Фаза I: з 24 листопада 2015 року по 24 червня 2016 року Фаза III: з 29 січня 2016 року по 21 лютого 2019 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Фаза I: Нова Зеландія Фаза III: Індія та Росія
9. Кількість досліджуваних	<p>Фаза I: запланована кількість: 150 учасників дослідження фактично включено: 149 учасників дослідження</p> <p>Фаза III: запланована кількість: 224 учасників дослідження фактично включено: Частина А: 101 учасник дослідження та додатково 47 учасників дослідження та Частина В: 60 пацієнтів)</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Фаза I: Первинна мета - продемонструвати фармакокінетичну (ФК) подібність препарату бевацизумаб компанії «Д-р Редді'с Лабораторіз» (DRL BZ) та референтного лікарського засобу (RMP; препарат Авастин®, затверджений у ЄС) та референтного препарату (RP; препарат Авастин®, дозволений у США) після внутрішньовенного (В/В) введення однократної дози 1 мг/кг здоровим добровольцям чоловічої статі.</p> <p>Вторинні цілі - Оцінити безпеку та імуногенність препаратів DRL BZ, RMP та RP при введенні здоровим добровольцям чоловічої статі.</p> <p>Фаза III: Первинна мета - порівняти ефективність, яка оцінюється за показником виживаність без прогресування через 6 місяців (PFS6), двох антитіл проти VEGF, які вводяться у комбінації з хіміотерапією при mCRC (IV стадія) в якості терапії першої лінії при наявності метастазів та при рецидивуючому або поширеному неплоскоклітинному НДКРЛ, з приводу яких хіміотерапія раніше не проводилася.</p> <p>Вторинні цілі - порівняти ефективність, яка оцінюється за показниками виживаність без прогресування через 9 місяців (PFS9), частота виникнення загальної відповіді на лікування (ORR) та частота досягнення контролю за захворюванням (DCR), препарату DRL BZ (досліджуваний лікарський засіб - ДЛЗ) та препарату Авастин® (референтний лікарський засіб - RMP), які вводяться у комбінації з хіміотерапією при mCRC в якості терапії першої лінії, а також оцінити безпеку, переносимість та імуногенність препаратів DRL BZ та RMP у пацієнтів з mCRC</p> <p>НДКРЛ (частина В): Порівняти ефективність, яка оцінюється за показниками ORR та DCR, препаратів DRL BZ та RMP, що вводяться у комбінації з хіміотерапією при рецидивуючому або поширеному неплоскоклітинному НДКРЛ, з приводу якого хіміотерапія раніше не проводилася. Оцінити безпеку, переносимість та порівняти імуногенність та фармакокінетику препаратів DRL BZ та RMP у пацієнтів з неплоскоклітинним НДКРЛ.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Фаза I: Подвійне-сліпе, однодозове, порівняльне ФК дослідження в паралельних групах</p> <p>Фаза III: Рандомізоване подвійне-сліпе дослідження з двох частин для порівняння ефективності та безпеки препарату бевацизумаб компанії «Д-р Редді'с Лабораторіз» (DRL BZ) та препарату Авастин® у комбінації зі схемою хіміотерапії mFOLFOX6 та 5-флуорурацилом (5FU) у пацієнтів, яким вперше проводилося лікування з приводу mCRC, та у комбінації з препаратами пеметрексед та карбоплатином у пацієнтів з неплоскоклітинним НДКРЛ</p>
12. Основні критерії включення	Фаза I: Здорові дорослі добровольці чоловічої статі віком від 20 до 45 років, з масою тіла від 50 до 100 кг та індексом маси тіла від 18,0 та 28,5 кг/м ² та загалом задовільним станом здоров'я.

	<p>Фаза III: Пацієнти чоловічої чи жіночої статі віком від 18 до 75 років з метастатичним колоректальним раком або неплоскоклітинним НДКРЛ.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Фаза I: Препарат бевацизумаб компанії «Д-р Редді'с Лабораторіз» (DRL BZ), який вводився у дозі 1 мг/кг однократно внутрішньовенно</p> <p>Фаза III: Препарат бевацизумаб компанії «Д-р Редді'с Лабораторіз» (DRL BZ), який вводився у дозі 5 мг/кг шляхом В/В інфузії з приводу mCRC та 15 мг/кг шляхом однократної В/В інфузії з приводу НДКРЛ</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Фаза I: Препарат Авастин®, затверджений у ЄС (RMP), та препарат Авастин®, дозволений у США (RP), у дозі 1 мг/кг однократно внутрішньовенно</p> <p>Фаза III: Препарат Авастин®, затверджений у ЄС (RMP), у дозі 5 мг/кг шляхом В/В інфузії з приводу mCRC та 15 мг/кг шляхом однократної В/В інфузії з приводу НДКРЛ</p>
15. Супутня терапія	<p>Фаза I: Немає (дослідження проводиться за участі здорових добровольців)</p> <p>Фаза III: Комбінована терапія препаратами оксаліплатин, лейковорин та 5-фторурацил (схема mFOLFOX6) з приводу mCRC та препаратами пеметрексед та карбоплатин з приводу неплоскоклітинного НДКРЛ.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Фаза I: Первинні ФК показники -AUC(0-t), (AUC(0-∞)) та C_{max} та Вторинні показники -T_{max}, V_{ss}, t_{1/2}, CL</p> <p>Фаза III: Первинна кінцева точка - виживаність без прогресування через 6 місяців (показник частоти PFS6) та вторинні кінцеві точки - виживаність без прогресування через 9 місяців (показник частоти PFS9), частота виникнення загальної відповіді на лікування (ORR) та частота досягнення контролю за захворюванням (DCR).</p> <p>Первинні ФК показники - AUC_{0-t}, AUC_{0-tau} та C_{max} в той час як вторинними ФК показниками є t_{1/2}, λ_z, AUC_{0-∞}, AUC_{extrap%}, CL, C_{trough1}, C_{trough4}, V_{ss} та V_z.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Фаза I: основні життєві показники, побічні явища (ПЯ), медичний огляд, електрокардіограма та дані лабораторних аналізів для оцінювання безпеки</p> <p>Фаза III: моніторинг побічних явищ (ПЯ), інфузійних реакцій та серйозний побічних явищ (СПЯ), клінічна оцінка безпеки лікування, включаючи медичний огляд, основні життєві показники та дані клінічних лабораторних аналізів (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові та аналіз сечі).</p> <p>Для оцінювання імуногенності - визначення наявності антитіл до лікарського засобу</p>
18. Статистичні методи	<p>Фаза I: Концентрації препарату бевацизумаб та ФК показники були наведені та підсумовані по кожному з видів лікування з використанням відповідних методів описової статистики. Для первинних показників AUC (0-∞), AUC (0-t) та C_{max} було виконане статистичне порівняння у 3-х напрямках для проведення аналізу між препаратами DRL BZ та RP і RMP, а також між RP та RMP. Виходячи із попередньо визначених критеріїв прийнятності, було зроблено висновок про ФК подібність для всіх 3 порівнянь по усіх первинних ФК показниках (AUC (0-t), AUC (0-∞) та C_{max}), оскільки 90% ДІ для всіх порівнянь знаходилися у попередньо визначених межах біоеквівалентності від 80,00% до 125,00%. Визначені ДІ були вузькими на рівні близько 100%. Міжіндивідуальна варіабельність становила ≤20,5% для всіх ФК показників при усіх 3-х варіантах лікування.</p> <p>Демографічні дані та дані щодо безпеки були наведені та підсумовані методом описової статистики по кожному з видів лікування та сукупно (у відповідних випадках) з використанням методів описової статистики.</p> <p>Фаза III: Всі статистичні аналізи, пов'язані з дослідженням, проводилися з використанням статистичного програмного забезпечення, версія SAS 9.2</p> <p><i>Розмір вибірки</i></p>

	<p>mCRC (Частина А): Розрахунок розміру вибірки був спрямований на досягнення 85% статистичної потужності для отримання висновку про не меншу ефективність, межею для якої була половина різниці (18,8%) між препаратами DRL BZ та Авастин®. Граничною межею не меншої ефективності 18,8% є половина величини ефекту для показника частоти PFS через 6 місяців після додавання бевацизумабу до модифікованої IFL хіміотерапії, зафіксованого у дослідженні ARTIST. У зв'язку із використанням іншої базової схеми хіміотерапії (mFOLFOX6) необхідно було повторно підтвердити показник частоти PFS6 у BSSR після того, як дані про частоту PFS6 були отримані приблизно для 100 пацієнтів. У дослідження з рештою було набрано та рандомізовано 117 пацієнтів: 101 пацієнт у Індії та 16 пацієнтів у Росії до груп, які отримували препарати DRL BZ та Авастин, а також додатково було залучено 47 пацієнтів у Індії в групу, яка отримувала експериментальний препарат, з метою дотримання вимог оновленої «Настанови з нормативно-правових вимог до аналогічних біологічних препаратів для отримання торгової ліцензії у Індії, 2016 рік (діє з 15 серпня 2016 року)», щоб забезпечити включення щонайменше 100 пацієнтів у групу, яка отримує експериментальний препарат (DRL BZ).</p> <p>НДКРЛ (Частина В): Виходячи з наявного досвіду, очікувалося, що розмір вибірки, який становить приблизно 30 пацієнтів у кожній групі, забезпечить належне виявлення принципових відмінностей між обома групами лікування щодо терапевтичних результатів. Дванадцять пацієнтів у кожній групі лікування вважалися достатніми для описового порівняння ФК показників препаратів DRL_BZ та RMP з метою досягнення вторинної мети.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Фаза I: Здорові дорослі добровольці чоловічої статі, віком від 20 до 45 років</p> <p>Фаза III: Пацієнти чоловічої чи жіночої статі віком від 18 до 75 років з метастатичним колоректальним раком або неплоскоклітинним НДКРЛ.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Фаза I: Фармакокінетична подібність була продемонстрована при проведенні усіх порівнянь (DRL BZ з RP [препарат Авастин®, дозволений у США], DRL_BZ з RMP [препарат Авастин®, затверджений у ЄС], та RP [препарат Авастин®, дозволений у США] з RMP [препарат Авастин®, затверджений у ЄС]). Для усіх порівнянь 90% ДІ для $AUC_{(0-\infty)}$, $AUC_{(0-t)}$ та C_{max} знаходилися в попередньо визначених межах біоеквівалентності 80,00% - 125,00%.</p> <p>Фаза III:</p> <p>mCRC (Частина А): Ефективність з точки зору показника частоти PFS6 була порівнюваною між препаратами DRL BZ та Авастин® в усіх популяціях пацієнтів. Проводилося порівняння показника частоти PFS6 з двосторонніми 90% довірчими інтервалами для виявлення різниці між групами, які отримували DRL BZ та Авастин®. У популяції mITT різниця між групами, яка визначалася за допомогою методу оцінки Вільсона, становила 7,8% при двосторонньому 90% ДІ від -8,7 до 23,7. Таким чином, нижня межа 90% ДІ для різниці між групами була вище визначеної протоколом межі не меншої ефективності -18,8%, що підтверджує не меншу ефективність лікування препаратом DRL_BZ, порівняно з лікуванням препаратом Авастин®. Аналогічні результати спостерігалися і у популяціях ITT та PP. При подальших аналізах всі вторинні кінцеві точки (частота PFS9, ORR та DCR) були також порівнюваними в обох групах.</p> <p>Отже, можна зробити висновок про відсутність суттєвих відмінностей у ефективності між препаратами DRL_BZ та Авастин® при лікуванні mCRC. Для первинної кінцевої точки ефективності (показник частоти PFS6) при статистичному аналізі була продемонстрована подібність з точки зору ефективності за допомогою визначеного у протоколі</p>

	<p>критерію не меншої ефективності для DRL_BZ порівняно з препаратом Авастин® для всіх популяцій, які аналізувалися, а також були отримані порівнювані результати для вторинних кінцевих точок ефективності. Таким чином, первинна кінцева точка, визначена у протоколі, виконувалася в аналізах, проведених для mITT, ITT та PP популяцій, а це доводить, що препарат DRL_BZ є порівнюваним/ не менш ефективним, ніж Авастин®, і підтверджується порівнюваними результатами для вторинних кінцевих точок ефективності (частота PFS9, ORR і DCR).</p> <p>НДКРЛ (частина В): Показник частота PFS через 6 місяців становив 44,0% (двосторонній 90% ДІ 29,1, 60,1) у групі, яка отримувала препарат DRL_BZ, та 45,0% (двосторонній 90% ДІ 28,4, 62,8) у групі, яка отримувала препарат Авастин®, для популяції mITT. Різниця у відсотках між групами, яка визначалася за допомогою методу оцінки Вільсона, становила – 1,0% з двостороннім 90% ДІ від -24,2 до 22,1. Частота PFS через 6 місяців була порівнюваною в обох групах.</p> <p>Показник ORR, який спостерігався при EOS оцінюванні, у числовому значенні також був порівнюваним в групах лікування у популяції mITT [41,4 % (двосторонній 90% ДІ 27,7 – 56,5) у групі, яка отримувала препарат DRL_BZ, та 48,1% (двосторонній 90% ДІ 33,2 – 63,4) у групі, яка отримувала препарат Авастин®]. Різниця у відсотках між групами, яка визначалася за допомогою методу оцінки Вільсона, становила -6,8% при двосторонньому 90% ДІ -27,2, 14,5.</p> <p>Показник DCR, який спостерігався при EOS оцінюванні, у числовому значенні також був порівнюваним в обох групах лікування в популяції mITT [62,1 % (двосторонній 90% ДІ 46,8, 75,3) у групі, яка отримувала препарат DRL_BZ, та 63,0% (двосторонній 90% ДІ 47,2, 76,4) у групі, яка отримувала препарат Авастин®]. Різниця у відсотках між групами, яка визначалася за допомогою методу оцінки Вільсона, становила -0,9% при двосторонньому 90% ДІ -21,2 до 19,7].</p> <p>Таким чином обидві вторинні кінцеві точки ефективності (ORR та DCR) були порівнюваними, що додатково підтверджує висновки, зроблені за підсумками аналізів результатів первинної кінцевої точки ефективності PFS6.</p> <p>Отже, можна зробити висновок про відсутність суттєвих відмінностей у ефективності між препаратами DRL_BZ та Авастин® при лікуванні НДКРЛ.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Фаза I: Під час дослідження не було зафіксовано випадків смерті та серйозних ПЯ, і жоден пацієнт не припинив участь у дослідженні через виникнення ПЯ. У аналогічній кількості пацієнтів була зафіксована однакова кількість НЯ на фоні лікування (TEAE) у трьох групах лікування: при застосуванні препарату DRL_BZ у 37 пацієнтів (74,0%) спостерігалось 89 TEAE; у 38 пацієнтів (77,6%) при застосуванні RP спостерігалось 89 TEAE та при застосуванні RMP у 35 пацієнтів (70,0%) спостерігалось 105 TEAE.</p> <p>Кількість пацієнтів з TEAE, що, на думку дослідника, були пов'язані із застосуванням досліджуваного засобу, була аналогічною при застосуванні RP та RMP (9 пацієнтів [18,4%] з 13 TEAE та 11 пацієнтів [22,0%] з 20 TEAE відповідно). Кількість пацієнтів з TEAE, пов'язаними з лікуванням, у числовому значенні була меншою при застосуванні препарату DRL_BZ (5 пацієнтів [10,0%] із 7 TEAE). Повідомлялося лише про 1 TEAE 3 ступеня важкості (у групі, яка отримувала RMP), не було зафіксовано жодного явища 4 або 5 ступеня важкості. Найчастішим TEAE, яке вважається пов'язаним з застосуванням досліджуваного засобу, був головний біль. Більшість TEAE були 1 ступеня важкості та повністю минули.</p> <p>За результатами проведення лабораторних аналізів, оцінювання основних життєвих показників та електрокардіограми не було зафіксовано жодних проблем безпеки.</p> <p>Фаза III:</p>

mCRC (Частина А): популяція для аналізу безпеки складалася з 117 пацієнтів (58 у групі, яка отримувала препарат DRL_BZ, та 59 у групі, яка отримувала препарат Авастин®), яким була введена принаймні одна доза препарату DRL_BZ або Авастин®. Сукупна доза, тривалість лікування та тривалість спостереження були порівнюваними в обох групах.

Загалом було зареєстровано 1246 (572 у групі, яка отримувала препарат DRL_BZ, та 674 у групі, яка отримувала препарат Авастин®) ТЕАЕ у 113 (96,6%) пацієнтів [57 (98,3%) пацієнтів у групі, яка отримувала препарат DRL_BZ, 56 (94,9%) пацієнтів у групі, яка отримувала препарат Авастин®]. Частота виникнення ТЕАЕ ((98,3% у групі, яка отримувала препарат DRL_BZ, та 94,9% у групі, яка отримувала препарат Авастин®) була порівнюваною в обох групах. Більшість ТЕАЕ [група, яка отримувала препарат DRL_BZ: 475 явищ у 56 (96,6%) пацієнтів, у групі, яка отримувала препарат Авастин®: 560 явищ у 55 (93,2%) пацієнтів] не були пов'язані з застосуванням досліджуваного засобу. ТЕАЕ, про які повідомлялося найчастіше у обох групах, були тромбоцитопенія [група, яка отримувала препарат DRL_BZ: 51 явище у 19 (32,8%) пацієнтів, група, яка отримувала препарат Авастин®: 53 явища у 19 (32,8%) пацієнтів, анемія [група, яка отримувала препарат DRL_BZ: 41 явище у 19 (32,8%) пацієнтів, група, яка отримувала препарат Авастин®: 31 явище у 21 (35,6%) пацієнта, та діарея [група, яка отримувала препарат DRL_BZ: 34 явища у 21 (36,2%) пацієнтів, група, яка отримувала препарат Авастин®: 39 явищ у 21 (35,6%) пацієнта]. Більшість з тих ТЕАЕ, про які повідомлялося, були легкими [група, яка отримувала препарат DRL_BZ: 315 явищ у 52 (89,7%) пацієнтів, група, яка отримувала препарат Авастин®: 357 явищ у 49 (83,1%) пацієнтів]. Кількість інфузійних реакцій, зафіксованих у дослідженні, була незначною; усього було зареєстровано 9 інфузійних реакцій (4 у групі, яка отримувала препарат DRL_BZ, та 5 у групі, яка отримувала препарат Авастин®). Більшість зафіксованих інфузійних реакцій були легкого або помірного ступеня важкості.

Загалом було зареєстровано 67 СПЯ (27 у групі, яка отримувала препарат DRL_BZ, та 40 у групі, яка отримувала препарат Авастин®) у 37 (31,6%) пацієнтів (17 (29,3%) пацієнтів у групі, яка отримувала препарат DRL_BZ, та 20 (33,9%) пацієнтів у групі, яка отримувала препарат Авастин®). Усього у 8 (6,8%) пацієнтів (4 пацієнтів у кожній групі) були зафіксовані ТЕАЕ, що призвели до смерті, жоден з цих випадків не був пов'язаний з застосуванням досліджуваного засобу. Усього 30 (25,6%) пацієнтів [16 (27,6%) пацієнтів у групі, яка отримувала препарат DRL_BZ, та 14 (23,7%) пацієнтів у групі, яка отримувала препарат Авастин®) припинили участь у дослідженні через виникнення ТЕАЕ.

Не було зафіксовано клінічно значущих змін між вихідним рівнем та кінцевою точкою/під час дослідження у показниках загального аналізу крові та біохімічного аналізу крові в обох групах лікування. Тромбоцитопенія [група, яка отримувала препарат DRL_BZ: 51 явище у 19 (32,8%) пацієнтів, група, яка отримувала препарат Авастин®: 53 явища у 19 (35,6%) пацієнтів] була найбільш поширеним відхиленням від норми, про яке повідомлялося під час дослідження. Аналізи показників основних життєвих функцій та результатів медичного огляду не виявили клінічно значущих відмінностей між групами.

У пацієнтів, які брали участь у дослідженні mCRC (Частина А) та отримували експериментальний препарат, частота ТЕАЕ у пацієнтів, які отримували експериментальний препарат, становила 98,1% (103 пацієнта), при загальній кількості 988 випадків. Характер ТЕАЕ узгоджувався з тими, що були зафіксовані на підставі набору рандомізованих даних, наявних для препарату бевацизумаб.

НДКРЛ (Частина В): популяція для аналізу безпеки складалася з 60 пацієнтів (по 30 у кожній групі), яким була введена принаймні одна доза

	<p>препарату DRL_BZ або Авастин®. Сукупна доза, тривалість лікування та тривалість подальшого спостереження були порівнюваними в обох групах.</p> <p>Загалом було зареєстровано 388 (214 у групі, яка отримувала препарат DRL_BZ, та 174 у групі, яка отримувала препарат Авастин®) ТЕАЕ у 51 (96,6%) пацієнта [28 (93,3) пацієнтів у групі, яка отримувала препарат DRL_BZ, 23 (76,7) пацієнтів у групі, яка отримувала препарат Авастин®]. Частота ТЕАЕ в групі, яка отримувала препарат DRL_BZ, становила 93,3% (28 пацієнтів), а у групі, яка отримувала препарат Авастин®, 76,7% (23 пацієнти). Більшість ТЕАЕ не були пов'язані [група, яка отримувала препарат DRL_BZ: 197 явищ у 28 (93,3%) пацієнтів, група, яка отримувала препарат Авастин®: 163 явища у 21 (70%) пацієнта] з застосуванням досліджуваного засобу. Найчастішими ТЕАЕ були анемія [група, яка отримувала препарат DRL_BZ: 29 явищ у 15 (50%) пацієнтів, група, яка отримувала препарат Авастин®: 26 явищ у 14 (46,7%) пацієнтів] та астенія [група, яка отримувала препарат DRL_BZ: 12 явищ у 11 (36,7%) пацієнтів у кожній групі]. Більшість з тих ТЕАЕ, про які повідомлялося, були легкого ступеня важкості [група, яка отримувала препарат DRL_BZ: 101 явище у 23 (76,7%) пацієнтів, група, яка отримувала Авастин®: 93 явища у 16 (53,3%) пацієнтів]. Одиначна інфузійна реакція (зафіксована як підвищення артеріального тиску помірного ступеня важкості) була зареєстрована у групі, яка отримувала препарат DRL_BZ.</p> <p>Загалом, під час дослідження було зареєстровано 24 СПЯ (15 у групі, яка отримувала препарат DRL_BZ, та 9 у групі, яка отримувала препарат Авастин®) у 17 (28,3%) пацієнтів (12 (40,0%) пацієнтів у групі, яка отримувала DRL_BZ, та 5 (16,7%) пацієнтів у групі, яка отримувала препарат Авастин®). Усього у 6 (10%) пацієнтів були зафіксовані ТЕАЕ, що призвели до смерті [4 (13,3%) пацієнти у групі, яка отримувала препарат DRL_BZ, та 2 (6,7%) пацієнти у групі, яка отримувала препарат Авастин®). Усього 12 (по 6 у кожній групі) пацієнтів припинили участь у дослідженні через виникнення ТЕАЕ.</p> <p>Не було зафіксовано клінічно значущих змін між вихідним рівнем та кінцевою точкою/під час дослідження у показниках загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові в обох групах лікування. Аналізи показників основних життєвих функцій та результатів медичного огляду не виявили клінічно значущих відмінностей між групами.</p> <p>Отже можна зробити висновок, що безпека препарату DRL BZ була аналогічною даним з безпеки RP [препарат Авастин®, дозволений у США] та RMP [препарат Авастин®, затверджений у ЄС]), та узгоджувалася з наявними даними для препарату Авастин®.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Фаза I:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Фармакокінетична подібність була продемонстрована при проведенні усіх порівнянь (препарату DRL BZ з RP [препарат Авастин®, дозволений у США], препарату DRL_BZ з RMP [препарат Авастин®, затверджений у ЄС], та RP [препарат Авастин®, дозволений у США] з RMP [препарат Авастин®, затверджений у ЄС]). Для усіх порівнянь 90% ДІ для AUC(0-∞), AUC(0-t) та C_{max} знаходилися в попередньо визначених межах біоеквівалентності 80,00% - 125,00%. • Результати цього дослідження вказують на порівнюваний профіль імуногенності препаратів DRL BZ, препарату Авастин®, дозволеного у США, та препарату Авастин®, затвердженого у ЄС. Лише у одного пацієнта були зафіксовані антитіла до препарату (ADA) (у групі, яка отримувала препарат DRL BZ) під час візиту в День 85. Аналіз pAb показав, що ці антитіла не були нейтралізуючими антитілами. Таким чином, виявилось, що 3 препарати DRL BZ, RP та RMP не відрізняються за їхнім профілем імуногенності. Низький імуногенний потенціал, який спостерігається в цьому дослідженні, узгоджується з

	<p>опублікованими даними та офіційними даними про препарат/загальною характеристикою лікарського засобу.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Препарати DRL BZ, RP [препарат Авастин®, дозволений у США] та RMP [препарат Авастин®, затверджений у ЄС] добре переносилися при внутрішньовенному введенні однократної дози 1 мг/кг здоровим добровольцям під час цього дослідження. • Було встановлено, що сукупні дані щодо безпеки препарату DRL_BZ є аналогічними даним з безпеки RP [препарат Авастин®, дозволений у США] та RMP [препарат Авастин®, затверджений у ЄС]), та узгоджувалися з наявними даними про препарат Авастин®. <p>Фаза III: Було встановлено, що загальна ефективність є подібною у препаратів DRL BZ та Авастин®, враховуючи те, що препарат DRL_BZ був визнаний не менш ефективним, ніж препарат Авастин® у пацієнтів з mCRC, що визначалося на підставі PFS6, і порівнюваною з іншими параметрами ефективності, в тому числі показниками частоти PFS9, ORR та DCR у пацієнтів з mCRC. Отримані результати у числовому значенні також були порівнюваними для показників PFS6, ORR та DCR у пацієнтів з НДКРЛ. Профілі побічних явищ препаратів DRL BZ та Авастин® були порівнюваними та узгоджувалися з відомими профілем побічних явищ препарату беvacизумаб для обох показань для застосування, що вивчалися у дослідженні. Частота утворення ADA була низькою, і жодних відмінностей між групами лікування для обох показань для застосування, що вивчалися у дослідженні, виявлено не було. Дані описової статистики для первинних ФК показників Smax, AUCo-t та AUCo-tau у числовому значенні також були порівнюваними між групами лікування. У підсумку слід зазначити, що препарат DRL BZ, який вводився здоровим добровольцям, а також пацієнтам із mCRC та НДКРЛ у комбінації з хіміотерапією, має подібну фармакокінетику та ефективність, імуногенність та безпечність, порівнювану із цими показниками у інноваційного препарату беvacизумабу Авастин®.</p>
--	--

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

05-серпня-2020 року | 4:31 PM IST
(підпис)

Каджал Бамхані (Kajal Bhamhani)
(прізвище, ім'я, по батькові)

ЗІЛА ПАТОЛОГІЯ ЛАБОРАТОРІЯ
ORIGINATED
Калія
MAHARASHTRA, INDIA
идентифікаційний код 22070
Kajal Bhamhani