

### Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	<b>ЛЕЙПРОРЕЛІН-ВІСТА, імплантат по 11,25 мг</b>				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб згідно з пунктом 2 (підпунктом 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.				
2) проведені дослідження	о	так	✓	ні	якщо ні, обґрунтувати
<p>Обґрунтування: Відповідно до вимог розділу III 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 (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 26.08.2005 № 426 [зі змінами, чинна редакція]) та статті 10.1 Директиви 2001/83/ЄС доклінічні дослідження не вимагаються.</p>					
2. Фармакологія:					
1) первинна фармакодинаміка	-				
2) вторинна фармакодинаміка	-				
3) фармакологія безпеки	-				
4) фармакодинамічні взаємодії	-				
3. Фармакокінетика:					
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	-				
2) всмоктування	-				
3) розподіл	-				
4) метаболізм	-				

5) виведення	-
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	-
7) інші фармакокінетичні дослідження	-
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	-
2) токсичність у разі повторних введень	-
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	-
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	-
4) канцерогенність:	-
довгострокові дослідження	-
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	-
додаткові дослідження	-
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	-
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	-
ембріотоксичність	-
пренатальна і постнатальна токсичність	-
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	-

б) місцева переносимість	-
7) додаткові дослідження токсичності:	-
антигенність (утворення антитіл)	-
імунотоксичність	-
дослідження механізмів дії	-
лікарська залежність	-
токсичність метаболітів	-
токсичність домішок	-
інше	-
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	-
Представник заявника (власника реєстраційного посвідчення)	 <p>(підпис) Співак В.В. (П. І. Б.)</p>

## Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	<b>ЛЕЙПРОРЕЛІН-ВІСТА, імплантат по 11,25 мг</b>			
2. Заявник	Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія			
3. Виробник	Виробництво готової лікарської форми, первинна та вторинна упаковка, контроль серії, випуск серії: АМВ ГмбХ, Німеччина			
4. Проведені дослідження:	✓	так	ні	якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб згідно з пунктом 2 (підпунктом 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.			
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Відкрите клінічне дослідження III фази із застосуванням багаторазових доз у пацієнтів із раком передміхурової залози для вивчення клінічної ефективності та безпеки нового імплантату GnRH (AMW Лейпрорелін 10,72 мг імплантат), який застосовували двічі кожні 84 дні AMW/003/C			
6. Фаза клінічного випробування	III фаза			
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку дослідження: травень 2012 р Дата завершення дослідження: лютий 2013 р			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина			
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 50			
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Загальна мета: • дослідити клінічну ефективність і безпеку нового імплантату гонадотропін-релізінг- гормону (GnRH) (імплантат AMW Лейпрорелін 10,72 мг), який застосовували двічі кожні 84 дні. Основна мета: • продемонструвати, що імплантат AMW Лейпрорелін 10,72 мг призводить до постійного пригнічення рівня тестостерону нижче рівня кастрації (0,5 нг/мл).			
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите клінічне дослідження, фаза III, багаторазова доза.			

12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Чоловіки віком від 18 років.</li> <li>• Діагностована місцево-поширена, рецидивна або метастатична карцинома передміхурової залози, придатна для гормональних маніпуляцій, включаючи пацієнтів із підвищенням ПСА після перенесеної операції або променевої терапії з лікувальною метою.</li> <li>• Нормальні значення тестостерону (<math>&gt; 8</math> нмоль/л або <math>&gt; 2,3</math> нг/мл) при скринінгу та вихідного візиту.</li> <li>• Тривалість життя не менше шести місяців,</li> <li>• Пацієнт здатний дати інформовану згоду, яка включала дотримання вимог та обмежень, зазначених у формі згоди.</li> <li>• Пацієнт здатний зрозуміти і слідувати інструкціям і міг брати участь у дослідженні протягом усього періоду дослідження.</li> <li>• Пацієнт дав свою письмову інформовану згоду на участь у дослідженні після отримання необхідної попередньої інформації та перед будь-якими процедурами, пов'язаними з дослідженням.</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Імплантат АМВ Лейпрорелін. Препарат застосовували підшкірно в 0 день і 84 день.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	-
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p><i>Первинні змінні ефективності:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Рівні тестостерону в плазмі вимірювали за допомогою РХ-МС/МС під час кожного візиту з 28 дня до кінця дослідження. Кінцеві точки ефективності, отримані з основних змінних ефективності:</li> <li>• Відсоток пацієнтів із рівнем тестостерону в плазмі нижче кастраційного рівня (тобто нижче 0,5 нг/мл) через 4 тижні після початку лікування (на 28-й день) і в кінці першого циклу лікування (84-й день);</li> <li>• Відсоток пацієнтів з рівнем тестостерону в плазмі нижче рівня кастрації (тобто нижче 0,5 нг/мл) наприкінці дослідження (день 168);</li> <li>• Відсоток пацієнтів з рівнем тестостерону вище рівня кастрації (тобто вище 0,5 нг/мл) на початку другого циклу лікування (тобто на 87-й день);</li> <li>• Відсоток пацієнтів із постійним</li> </ul>

	<p>пригніченням рівня тестостерону нижче рівня кастрації (тобто нижче 0,5 нг/мл) під час усіх візитів із 28-го дня до кінця дослідження;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Відсоток пацієнтів із 0, 1, 2 і більше ніж з 2 рівнями тестостерону, вимірними з 28 дня до кінця дослідження, вищими або рівними кастраційному рівню (тобто вищим або рівним 0,5 нг/мл).</li> </ul> <p><i>Вторинні змінні ефективності:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Рівні тестостерону в плазмі вимірювали РХ-МС/МС під час кожного візиту до 28 дня;</li> <li>• Рівні лейпрореліну під час кожного візиту з дня 0 до кінця дослідження;</li> <li>• Рівні ЛГ під час кожного візиту з 0 дня до кінця дослідження;</li> <li>• Рівні ФСГ під час кожного візиту з 0 дня до кінця дослідження;</li> <li>• Рівні ПСА на початковому рівні (день 0) і в кінці кожного циклу лікування.</li> </ul> <p><i>Вторинні кінцеві точки ефективності:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Середні значення рівнів тестостерону, лейпрореліну, ЛГ, ФСГ і ПСА під час відвідування;</li> <li>• Час до досягнення рівня тестостерону в плазмі нижче рівня кастрації, тобто перше відвідування з рівнем тестостерону в плазмі нижче рівня кастрації (тобто нижче 0,5 нг/мл).</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Побічні реакції (ПР),</li> <li>• Життєві показники (артеріальний тиск, частота серцевих скорочень), маса тіла та температура,</li> <li>• Лабораторні параметри безпеки,</li> <li>• Зміни в результатах обстеження передміхурової залози на початку і в кінці дослідження,</li> <li>• Оцінка місцевої переносимості імплантату.</li> </ul>
18. Статистичні методи	<p>Для статистичного аналізу первинних змінних ефективності було використано три набори аналізів: повний набір аналізів (FAS) (первинний набір аналізу для аналізу ефективності; усі пацієнти, яких дослідник вважав такими, що підходять для лікування під час візиту в день 0), "повний набір аналізів, проліковані пацієнти" (TRT) (усі пацієнти з повного набору для аналізу, крім пацієнтів із невдалим застосуванням досліджуваного препарату), та набір за протоколом (ПП) (аналіз за протоколом; усі</p>

	<p>пацієнти FAS, крім пацієнтів з серйозними порушеннями протоколу).</p> <p>До групи безпеки були включені пацієнти, які принаймні один раз отримували досліджуваний препарат.</p> <p>Основною метою цього дослідження III фази було продемонструвати, що імплантат AMW Лейпрорелін 10,72 мг призводить до постійного пригнічення рівня тестостерону нижче рівня кастрації (0,5 нг/мл).</p> <p>Основними змінними ефективності були рівні тестостерону в плазмі, виміряні РХ-МС/МС під час кожного візиту з 28-го дня до кінця дослідження. Перші чотири кінцеві точки ефективності, отримані з основних змінних ефективності, були проаналізовані з використанням абсолютних і відносних частот. Знаменником була кількість пацієнтів, для яких можна було оцінити кожен кінцеву точку (кількість пацієнтів із «так» або «ні»). Для цих кінцевих точок були розраховані двосторонні точні 95% довірчі інтервали (ДІ Клоппера-Пірсона).</p> <p>Знаменник для останньої кінцевої точки ефективності, отриманий із первинних змінних ефективності, представляв собою кількість пацієнтів із принаймні двома рівнями тестостерону, доступними починаючи з 28-го дня.</p> <p>Аналіз підгруп проводили, як було заплановано в протоколі та в Плані статистичного аналізу. Для аналізу всіх змінних використовувалися описові статистичні методи. Безперервні змінні узагальнено з використанням наступної стандартної описової підсумкової статистики: кількість спостережень, середнє арифметичне, стандартне відхилення, мінімум, нижній квантиль, медіана, верхній квантиль, максимум. Категоріальні дані описуються за допомогою абсолютних і відносних частот.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Відповідно до плану дослідження всі пацієнти були чоловічої статі (100%). Для пацієнтів з FAS середній вік на початку дослідження становив 74,2 року, середня вага на початку дослідження становила 84,1 кг, а середній зріст становив 175 см.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>У одного пацієнта (пацієнт 10-006) після першого імплантування значення</p>

лейпрореліну було нижче межі кількісного визначення. У пацієнта після першої імплантації рівень тестостерону був вищим за кастраційний рівень, а після другого імплантату – рівень тестостерону нижче рівня кастрації. Цей пацієнт був включений у FAS, але виключений з аналізу «FAS, пацієнти, які отримували лікування».

Ще два індивідуальні зразки, взяті під час візиту на 28-й день або пізніше, показали значення тестостерону вище рівня кастрації: Значення тестостерону у пацієнта 10-011 на 70-й день візиту становило 0,595 нг/мл, тобто трохи вище рівня кастрації. Значення тестостерону на 56-й день і 84-й день візиту того самого пацієнта були нижчими за межі кількісного визначення. Показник тестостерону у пацієнта 20-009 на 168 день візиту становив 0,564 нг/мл. Попереднє значення було нижче межі кількісного визначення.

Загалом у 47/50 пацієнтів з FAS (94,0%) рівень тестостерону був нижчим за рівень кастрації з 28 дня до кінця дослідження. Для одного пацієнта перший імплант не призвів до виявлених рівнів лейпрореліну та не спричинив зниження рівня тестостерону нижче рівня кастрації, інший пацієнт показав значення тестостерону трохи вище рівня кастрації на 70-й день, а третій пацієнт мав підвищення рівня тестостерону до значення трохи вище рівня кастрації в кінці другого циклу лікування.

Середній рівень тестостерону продемонстрував помітне зниження на 14-й день візиту, середнє значення залишалося низьким до кінця дослідження. Середні значення лейпрореліну показали пік під час візитів через 3 дні після кожної імплантації, як і очікувалося.

Середні рівні ЛГ і ФСГ знизилися на 14-й день візиту та залишалися на нижчому рівні протягом усього дослідження.

Так само низькі середні значення все ще спостерігалися в кінці другого циклу лікування.

Таким чином, дослідження успішно показує, що імплантат AMW Лейпрорелін 10,72 мг призводить до постійного пригнічення рівня тестостерону нижче рівня кастрації (0,5 нг/мл).

Послідовне пригнічення було досягнуто у



	<p>47/50 пацієнтів у FAS (94,0%, [83,45%; 98,75%]) і у 47/49 пацієнтів (95,92%, [86,02%; 99,50%]) аналізу “FAS, які отримували лікування”.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Загалом у 42 пацієнтів (84,0%) із встановленими імплантатами виникло 135 ПР. Переважна більшість побічних реакцій були легкого або середнього ступеня тяжкості. Не повідомлялося про жодні побічні реакції, які призвели б до припинення прийому досліджуваного препарату.</p> <p>Загалом 87 побічних реакцій у 36 пацієнтів (72,0%) були оцінені як побічні реакції на ліки (ПЛР), оскільки причинно-наслідковий зв'язок із імплантатом АМВ Лейпрорелін 10,72 мг вважався принаймні можливим. Усі ці 87 були побічними реакціями, що виникли під час лікування.</p> <p>У цьому дослідженні загалом у семи пацієнтів виникло загалом 7 СПР (14,0%). Оскільки причинно-наслідковий зв'язок для кожної СПР оцінювався як непов'язаний, жодна із цих СПР не була оголошена як побічна реакція.</p> <p>Один пацієнт віком 74 роки помер після гострої ниркової недостатності. Причинно-наслідковий зв'язок із досліджуваним продуктом дослідник оцінив як непов'язаний.</p> <p>Лабораторні параметри в цілому не викликали занепокоєння щодо безпеки.</p> <p>Імплантат АМВ Лейпрорелін 10,72 мг загалом добре переносився як місцево, так і системно. Кілька зареєстрованих побічних реакцій відображають передбачувану фармакологічну дію, тобто пригнічення рівня тестостерону.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Дослідження успішно показало, що імплантат АМВ Лейпрорелін 10,72 мг призводить до постійного пригнічення рівня тестостерону нижче рівня кастрації (0,5 нг/мл). Послідовне пригнічення було досягнуто у 47/50 пацієнтів у FAS (94,0%) та у 47/49 пацієнтів (95,92%) у FAS, які отримували лікування.</p> <p>Імплантат АМВ Лейпрорелін 10,72 мг загалом добре переносився як місцево, так і системно. Кілька зареєстрованих побічних реакцій відображають передбачувану фармакологічну дію, тобто пригнічення рівня</p>

тестостерону після тривалого лікування.  
У всіх пацієнтів, які отримували імплантат АМВ Лейпрорелін 10,72 мг, можна було досягти рівень тестостерону нижчий 0,5 нг/мл. На основі поточних даних імплантат АМВ Лейпрорелін 10,72 мг можна вважати ефективним і безпечним.  
Дослідження підтверджує сприятливий профіль користі/ризиків імплантату АМВ Лейпрорелін 10,72 мг у лікуванні місцево поширеної, рецидивної або метастатичної карциноми передміхурової залози, придатної для гормональних маніпуляцій у чоловіків.

Представник  
заявника  
(власника  
реєстраційного  
посвідчення)

