

### Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	<b>ГОЗЕРЕЛІН-ВІСТА, імплантат по 3,6 мг або по 10,8 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
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.					
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	-

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

## Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	<b>ГОЗЕРЕЛІН-ВІСТА, імплантат по 3,6 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:	<input checked="" type="checkbox"/>	так	<input type="checkbox"/>	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 паралельне групове клінічне дослідження фази III із застосуванням багаторазових доз у пацієнтів із раком передміхурової залози для вивчення клінічної ефективності та безпеки двох нових імплантатів GnRH (імплантат АМВ Гозерелін 3,6 мг та Лейпрорелін 3,6 мг), які застосовувалися кожні 28 днів протягом 84 днів AMW/001/C			
6. Фаза клінічного випробування	III фаза			
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку дослідження: травень 2010 р Дата завершення дослідження: лютий 2011 р			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина			
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 40 Фактична: 36			
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою дослідження було продемонструвати, що два нових імплантати AMW (AMW Гозерелін 3,6 мг імплантат і AMW Лейпрорелін 3,6 мг імплантат) призводять до послідовного та клінічно значущого пригнічення рівня тестостерону нижче рівня кастрації (0,5 нг/мл), який можливо підтримувати протягом решти фази активного лікування після його досягнення. Додатковими цілями дослідження було дослідження вторинних змінних			

	<p>ефективності:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Площа під кривою (AUC) рівня тестостерону на 28, 32, 35, 42, 56, 60, 63, 70 і 84 дні.</li> <li>• Відсоток пацієнтів, які досягли кастраційного рівня тестостерону (0,5 нг/мл) на кінець дослідження (день 84).</li> <li>• Рівні лейпрореліну та ЛГ/ФСГ у плазмі (дні 0, 14, 21, 28, 32, 35, 42, 56, 60, 63, 70 і 84).</li> <li>• Кількість тих, хто не відповів. Пацієнти, які не відповіли, були визначені як пацієнти, які не досягли кастраційного рівня тестостерону (0,50 нг/мл) наприкінці дослідження (день 84).</li> <li>• Результати клінічного обстеження простати. Пальцеве ректальне дослідження простати було задокументовано на день 0 (V1) і 84 день (V13).</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите паралельне групове клінічне дослідження, фаза III, багаторазова доза.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Чоловіки віком від 18 років.</li> <li>• Гістологічно підтверджений діагноз карциноми передміхурової залози, придатний для лікування гормональними маніпуляціями, включаючи пацієнтів із підвищенням ПСА після перенесеної операції або променевої терапії з лікувальною метою.</li> <li>• Нормальні значення тестостерону (&gt; 3 нг/мл) під час скринінгу та вихідного візиту.</li> <li>• Тривалість життя не менше шести місяців.</li> <li>• Пацієнт здатний дати інформовану згоду, що включає дотримання вимог та обмежень, зазначених у формі згоди.</li> <li>• Пацієнт здатний розуміти інструкції та виконувати їх, а також може брати в них участь протягом всього періоду дослідження.</li> <li>• Пацієнти повинні надати письмову інформовану згоду на участь у дослідженні після отримання належної попередньої інформації та до будь-якого конкретного дослідження по процедурі.</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Імплантат AMW Гозерелін 3,6 мг і імплантат AMW Лейпрорелін 3,6 мг. Два препарати застосовували підшкірно в день 0, день 28 і день 56.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Zoladex, 3,6 мг
15. Супутня терапія	-

16. Критерії оцінки ефективності	Було проведено аналіз повного набору аналізів (FAS)/наміру лікування (ІТТ), включаючи всіх рандомізованих пацієнтів. Крім того, було проведено аналіз за протоколом (РР). Популяція по протоколу включала всіх пацієнтів, які відповідали критеріям включення та виключення і серйозних порушень протоколу не було виявлено.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку та переносимість досліджуваних препаратів оцінювали за виникненням побічних реакцій після введення препарату (суб'єктивна переносимість) та частотою аномальних результатів у вимірюваннях об'єктивної переносимості, як описано: життєво важливі параметри, фізичні та лабораторні результати.
18. Статистичні методи	Оскільки очікувалося, що всі значення концентрації тестостерону на 28, 31, 35, 42, 56, 59, 63, 70 і 84 дні будуть нижчими за нижню межу кількісного визначення, кількісних статистичних даних немає. Тест на істинну концентрацію тестостерону, пов'язану із заздалегідь визначеною статистичною достовірністю або рівнем значущості, виконано. Для висновку було використано наступне правило прийняття рішень щодо ефективності: було необхідно, щоб кожне окреме значення первинної змінної ефективності для 9 візитів з 28 по 84 день у кожного пацієнта з популяції РР було нижчим за 0,5 нг/мл. Для вторинних змінних ефективності та безпеки використовувалися описові статистичні методи.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Пацієнти чоловічої статі з пізньою стадією раку передміхурової залози, придатні для гормональних маніпуляцій.
20. Результати ефективності	Застосування Гозерелін імплантату 3,6 мг викликало послідовне пригнічення тестостерону нижче рівня кастрації, який зберігався протягом решти фази активного лікування (3 місяці). Майже всі пацієнти з популяції згідно з протоколом досягли рівня кастрації протягом 28 днів після застосування без ознак передчасного виснаження імплантату або тривалого вивільнення після інтервалу дозування. Двоє пацієнтів досягли рівня кастрації лише

	<p>через 32 дні після застосування першого імплантата. В одного з цих пацієнтів спостерігався дуже високий рівень тестостерону (&gt; 22 нг/мл) на початку терапії ГнРГ. На 28-й день дослідження рівень тестостерону становив 0,75 нг/мл, і з 32-го дня рівень тестостерону залишався нижче рівня кастрації. В другого пацієнта на 28-й день дослідження спостерігався рівень тестостерону 0,545 нг/мл, що незначно перевищує рівень кастрації 0,5 нг/мл. У даного пацієнта рівень тестостерону також залишався нижче рівня кастрації з 32 дня.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Гозерелін 3,6 мг загалом добре переносився як місцево, так і системно. Побічні реакції, які можливо пов'язані з досліджуваним препаратом, в основному є результатом фармакологічної дії, тобто зниження рівня тестостерону після тривалого лікування.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Гозерелін імплантат 3,6 мг загалом добре переносився як місцево, так і системно. Більшість побічних реакцій, можливо пов'язаних із досліджуваним препаратом, були результатом фармакологічної дії, тобто зниження рівня тестостерону після тривалого лікування. Профіль користі/ризиків АМВ Гозерелін імплантату 3,6 мг при лікуванні раку простати у чоловіків сприятливий.</p>
<p>Представник заявника (власника реєстраційного посвідчення)</p>	<div style="text-align: center;">  <p>(підпис) Співак В.В. (П. І. Б.)</p> </div>

### Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	<b>ГОЗЕРЕЛІН-ВІСТА, імплантат по 10,8 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:	<input checked="" type="checkbox"/>	так	<input type="checkbox"/>	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 фази III із застосуванням багаторазових доз у пацієнтів з раком передміхурової залози для вивчення клінічної ефективності і безпеки нового імплантату GnRH (AMW Goserelin 10.8 мг імплантату) кожні 84 дні протягом 168 днів  AMW/002/C			
6. Фаза клінічного випробування	III фаза			
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку дослідження: лютий 2011 р Дата завершення дослідження: жовтень 2011 р			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина			
9. Кількість досліджуваних	Запланована кількість: 40 Проаналізована: 40/39			
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою дослідження було продемонструвати, що новий імплантат AMW Гозерелін 10,8 мг призводить до послідовного та клінічно значущого пригнічення рівня тестостерону нижче рівня кастрації (0,5 нг/мл), який можна підтримувати до завершення активної фази лікування після його досягнення.			
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите паралельне групове клінічне дослідження, фаза III, багаторазова доза.			
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Чоловіки віком від 18 років.</li> <li>• Гістологічно підтверджений діагноз карциноми передміхурової залози, придатний для гормонального лікування</li> </ul>			



	<p>маніпуляції, включаючи пацієнтів із підвищенням ПСА після перенесеної операції або променевої терапії з лікувальною метою.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Нормальні значення тестостерону (<math>&gt; 8</math> нмоль/л або <math>&gt; 2,3</math> нг/мл) під час скринінгу та вихідного рівня.</li> <li>• Тривалість життя не менше шести місяців.</li> <li>• Пацієнт здатний дати інформовану згоду, що включає дотримання вимог та обмежень, зазначених у формі згоди.</li> <li>• Пацієнт здатний розуміти і виконувати інструкції та брати участь у дослідженні протягом всього періоду.</li> <li>• Пацієнти повинні надати письмову інформовану згоду на участь у дослідженні після отримання належної попередньої інформації та до будь-якого конкретного дослідження по процедурі.</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Імплантат AMW Goserelin 10,8 мг. Препарат застосовували підшкірно в день 0 і день 84.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	-
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Було проведено аналіз повного набору аналізів (FAS)/наміру лікування (ITT), включаючи всіх пацієнтів, які беруть участь. Крім того, було проведено аналіз за протоколом (PP). Популяція за протоколом включала всіх пацієнтів, які відповідали критеріям включення та виключення та не виявлено серйозних порушень протоколу.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку та переносимість досліджуваних препаратів оцінювали за виникненням побічних реакцій після введення препарату (суб'єктивна переносимість) та частотою аномальних результатів у вимірюваннях об'єктивної переносимості, як описано: життєво важливі параметри, фізичні та лабораторні результати.
18. Статистичні методи	Оскільки очікувалося, що всі значення концентрації тестостерону на 28, 42, 56, 70, 84, 85, 88, 98, 112, 126, 140, 154 і 168 дні будуть нижчими за нижню межу кількісного визначення, кількісних статистичних даних немає. Тест на істинну концентрацію

	<p>тестостерону, пов'язану з попередньо визначеною статистичною достовірністю або рівнем значущості, виконано. Для висновку щодо ефективності було використано наступне правило прийняття рішень: було необхідно, щоб кожне окреме значення первинної змінної ефективності під час 13 візитів з 28 по 168 день у кожного пацієнта з популяції PP було нижчим за 0,5 нг/мл. Для вторинних змінних ефективності та безпеки використовувалися описові статистичні методи.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Пацієнти чоловічої статі з пізньою стадією раку передміхурової залози, придатні для гормональних маніпуляцій.
20. Результати ефективності	<p>Дослідження AMW/002/C продемонструвало, що імплантат AMW Гозерелін 10,8 мг викликав послідовне пригнічення тестостерону нижче рівня кастрації, яке підтримувалося протягом решти фази активного лікування (до 168 дня) у більшості пацієнтів з популяції за протоколом. Всього 79,5 % пацієнтів у популяції ПП показали значення тестостерону нижче рівня кастрації (0,5 нг/мл) у всі дні дослідження між днями 28 і 168.</p> <p>Усі пацієнти з популяції згідно з протоколом досягли рівня кастрації протягом 28 днів після застосування. Наприкінці дослідження (день 168) у 38 із 39 пацієнтів (97,4 %) рівень тестостерону був нижчим рівня кастрації (0,5 нг/мл). Тільки один пацієнт (№ 15) показав значення тестостерону вище рівня кастрації наприкінці дослідження.</p> <p>Було 6 пацієнтів (пацієнти № 5, 9, 11, 15, 19, 23) з рівнем тестостерону вище рівня кастрації між 84 і 88 днями, що вказує на десенсибілізацію рецепторів та/або зниження регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової осі не було завершено протягом першого періоду застосування. Проте у більшості із цих пацієнтів (5 із 6 пацієнтів) рівень кастрації зберігався до кінця дослідження (день 168) без подальших загострень.</p> <p>Інші 2 пацієнти (пацієнти № 6, 21) продемонстрували поодинокі випадки загострення на 154-й і 70-й день відповідно, при цьому всі інші значення тестостерону були значно нижчими за рівень кастрації. Рівень простат-специфічного антигену (PSA)</p>

	<p>вимірювали під час візитів 2, 10 і 18, що відповідає дням дослідження 0, 84 і 168. Помітне зниження цієї змінної спостерігалось навіть у тих пацієнтів, у яких під час лікування спостерігалось підвищення рівня тестостерону за одне або більше відвідувань.</p> <p>Результати можна порівняти з опублікованими даними, які вказують на те, що агоністи GnRH викликають кастрацію у дуже високого відсотка пацієнтів без будь-якого чіткого прогностичного фактора, корисного для виявлення тих пацієнтів, рецептори яких залишаються чутливими.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Загалом було задокументовано 112 побічних реакцій у 31 пацієнта. Отже, у 77,5 % усіх пацієнтів, які отримували лікування гозереліном, спостерігався принаймні один побічний ефект протягом клінічного дослідження.</p> <p>В одного пацієнта було 3 SAE (пневмонія, ХОЗЛ та апное уві сні). Проте всі серйозні побічні ефекти були класифіковані дослідниками як «не пов'язані» з досліджуваним препаратом.</p> <p>Найбільш поширеними класами систем органів (SOC) побічних реакцій були «Судинні розлади» (n=26), «Розлади опорно-рухового апарату та сполучної тканини» (n=15), «Інфекції та інвазії» (n=14) та «Загальні розлади та реакції у місці введення» (n=13).</p> <p>Найбільш поширеними поодинокими побічними явищами (бажані терміни) були «припливи» (n=22), «назофарингіт» (n=9) і «втома» (n=8). Більше 40% побічних реакцій повністю одужали (n=49 або 43,8 %). Погіршення результату було зареєстровано у 6 випадках. Більшість побічних реакцій були легкого ступеня (n=92 або 82,1 %). Причинно-наслідковий зв'язок побічних реакцій із досліджуваним препаратом спостерігався в 69 із 112 випадків (61,6 %).</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Імплантат АМВ Гозерелін 10,8 мг загалом добре переносився як місцево, так і системно. Більшість побічних реакцій, можливо пов'язаних із досліджуваним препаратом, були результатом фармакологічної дії, тобто зниження рівня тестостерону після тривалого лікування.</p>

У всіх пацієнтів, які отримували імплантат АМВ Гозерелін 10,8 мг, можна було досягти рівень тестостерону нижче 0,5 нг/мл. Грунтуючись на поточних даних, імплантат АМВ Гозерелін 10,8 мг можна вважати ефективним і безпечним, зокрема, з огляду на характеристики пацієнтів, включаючи рівні концентрації ПСА протягом тривалого часу у тих пацієнтів, які не досягли рівня кастрації в будь-який час під час лікування.

Представник  
заявника  
(власника  
реєстраційного  
посвідчення)



(підпис)  
Співак В.В.  
(П. І. Б.)