

	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 дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Імікерадерм, крем, 50 мг/г
2. Заявник	ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "МІБЕ УКРАЇНА", Україна
3. Виробник	мібе ГмБХ Арцнайміттель, Німеччина (mibe GmbH Arzneimittel, Germany)
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного дослідження, кодовий номер клінічного дослідження	Double-blind, randomised clinical study comparing efficacy and safety of Imiquimod 5% Cream (Test) vs. Aldara® 5% Cream (Reference) vs. Vehicle in patients with actinic keratosis Подвійне сліпе, рандомізоване клінічне дослідження для порівняння ефективності та безпеки застосування препарату Іміквімод, 5% крем (досліджуваний препарат), препарату Алдара®, 5% крем (препарат порівняння) та плацебо в терапії пацієнтів з актинічним кератозом. № в базі даних Eudra CT: 2016-000712-15 Код спонсора: 16-04/Imi-C
6. Фаза клінічного дослідження	Фаза III
7. Період проведення клінічного дослідження	07 квітня 2017 – 18 січня 2019
8. Країни, де проводилося клінічне дослідження	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	запланована: 426 фактична: 433 рандомізовано
10. Мета та вторинні цілі клінічного дослідження	<u>Задачі</u>

	<p>Задачею цього дослідження була оцінка ефективності та безпеки застосування нового крему з 5% іміквімодом в порівнянні зі схваленим препаратом Алдара®, 5% крем, та відповідним плацебо, в терапії пацієнтів з актинічним кератозом (АК). Метою дослідження була демонстрація терапевтичної еквівалентності досліджуваного препарату та препарату Алдара®, 5% крем, а також вищої ефективності обох активних лікарських препаратів в порівнянні з плацебо.</p>
<p>11. Дизайн клінічного дослідження</p>	<p>Рандомізоване, подвійне сліпе, багато центрове дослідження в трьох паралельних терапевтичних групах</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Жінки та чоловіки віком ≥ 18 років. – Діагноз актинічний кератоз, встановлений згідно з загальноприйнятими критеріями. – Наявність (суцільної) зони площею приблизно 25 см² на обличчі чи лисіючій шкірі голови, що потребує медикаментозного лікування. – Ідентифікація щонайменше п'ятьох та не більше 10 розмежованих цільових уражень в зоні обробки з наступними характеристиками: від низького до середнього ступеня клінічної тяжкості (ступінь I чи II згідно з класифікацією Olsen, Abernethy та співавт. (1991), модифікованою за Stockfleth, Sterry та співавт. (2007)), діаметром ≥ 4 мм, без ознак гіпертрофії, без істотного гіперкератозу.
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p><u>Досліджуваний препарат</u> Іміквімод, 5% крем (Іміквімод (5 мг/100 мг)) Нанесення ввечері, перед сном, із залишенням на шкірі приблизно на вісім годин. Чотири тижні, з можливістю проведення другого курсу лікування тривалістю чотири тижні після чотиритижневого інтервалу.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p><u>Препарат порівняння</u> Алдара®, 5% крем (Іміквімод (5 мг/100 мг)) та <u>Плацебо</u> Обидва підлягали нанесенню ввечері, перед сном, із залишенням на шкірі приблизно на вісім годин. Чотири тижні, з можливістю проведення другого курсу лікування тривалістю чотири тижні після чотиритижневого інтервалу.</p>
<p>15. Супутні лікарські засоби</p>	<p>Застосування супутніх препаратів було дозволене за умови, що вони не впливають на оцінки, передбачені в цьому дослідженні, чи на безпеку пацієнтів. Наступні препарати були класифіковані, як здатні вплинути, отже, їхнє застосування було заборонено: Системні засоби: – Кортикостероїди</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - Ретиноїди - Імуносупресивні засоби - Інтерферон - Цитостатичні засоби <p>Засоби для зовнішнього застосування (для нанесення на ділянку обробки в період участі в дослідженні):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Всі препарати для зовнішнього застосування - Косметичні засоби, включно з сонцезахисними засобами - Оклюзивні пов'язки на ділянку обробки <p>Засоби для зовнішнього застосування, для нанесення на будь-яку ділянку тіла:</p> <p>Пацієнтам слід уникати значного впливу сонячного світла, утримуватись від відвідувань соляріїв, користування УФ-лампами чи іншими джерелами УФ-світла, якщо зона обробки не є адекватно захищеною.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Ефективність</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Первинний критерій ефективності: - Первинним критерієм ефективності є клінічна успішність (так, ні), за оцінкою, наданою при головному візиті для обстеження (LOCF). Клінічна успішність визначена, як зниження оцінки цільових уражень щонайменше на 75% в період між початком лікування (Візит 1) та головним обстеженням (через чотири тижні після (фінального) нанесення препарату). <p><u>Вторинні критерії ефективності:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Пацієнти, яким знадобився (лише) один чотиритижневий курс терапії (так, ні); відповідність критерію (так) реєструють, якщо пацієнт вибув з дослідження після Візиту 4 через «Достатнє зниження інтенсивності симптомів» (за оцінкою, наданою або пацієнтом, або дослідником), в іншому випадку відповідь «ні». - Пацієнти, які отримали один чотиритижневий курс терапії з подальшим чотиритижневим інтервалом та наступний (успішний) чотиритижневий курс терапії (так, ні); відповідність критерію (так) реєструють, якщо пацієнт здійснив Візит 6 і оцінка, надана при Візиті 6, загальної успішності лікування є «загоєння» або «покращення», в іншому випадку відповідь «ні». - Клінічна ефективність (так, ні), за оцінкою, наданою при Візиті 3, Візиті 4 та (фінальному) візиті після завершення лікування (LOCF), а саме, візиті V_{EOT}. - Повне клінічне одужання за показником кількості цільових уражень (TLNS = 0) (так, ні) за оцінкою, наданою при Візиті 3, Візиті 4, V_{EOT} та V_{ME}. - Зміна загальної оцінки ступеня тяжкості в період між V_1 та Візитом 3, Візитом 4, V_{EOT} та V_{ME}. - Повне клінічне одужання за показником загальної оцінки кількості уражень (CLNS = 0) (так, ні) за оцінкою, наданою при Візиті 3, Візиті 4, V_{EOT} та V_{ME}.

	Загальна успішність лікування (одужання, покращення, субклінічні стійкі прояви, рецидив), за оцінкою, наданою дослідником при Візиті 4 та V_{ME} .
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека</p> <ul style="list-style-type: none"> – Кількість та класифікація небажаних явищ. – Оцінка даних лабораторних обстежень, проведених при Візиті 0, Візиті 3 та Візиті 4. – Оцінка переносимості, надана дослідником при Візиті 2, Візиті 3 та Візиті 5. <p>Оцінка переносимості, надана пацієнтам при Візиті 2, Візиті 3 та Візиті 5.</p>
18. Статистичні методи	<p>Три статистичних тести, ґрунтовані на парному порівнянні даних за первинним критерієм ефективності, отриманих при застосуванні кожного з препаратів.</p> <p>Тест 1: Іміквімод, 5% крем, в порівнянні з Алдара® (перевірка еквівалентності, межа еквівалентності $\Delta = 0,2$, значення $\alpha = 0,025$).</p> <p>Тест 2: Іміквімод, 5% крем, в порівнянні з плацебо (перевірка вищої ефективності, двостороннє значення $\alpha = 0,05$).</p> <p>Тест 3: Алдара® в порівнянні з плацебо (перевірка вищої ефективності, двостороннє значення $\alpha = 0,05$).</p> <p>Підтверджувальний аналіз перевірку еквівалентності проводять з використанням даних, отриманих згідно з протоколом (PP), а два тести вищої ефективності ґрунтуються на даних пацієнтів, що потребують лікування (ITT). Всі три тести повинні були дати статистично вірогідний результат.</p> <p>Інші статистичні тести були пошуковими.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Жінки та чоловіки віком ≥ 18 років.
20. Результати ефективності	<p>Первинною задачею дослідження була демонстрація терапевтичної еквівалентності досліджуваного препарату (Іміквімод, 5% крем) та препарату Алдара® за первинним критерієм ефективності. Первинним критерієм ефективності була клінічна успішність лікування, за оцінкою, наданою під час фінального візиту для обстеження, визначена, як зниження оцінки цільових уражень (TLNS) щонайменше на 75% за період між початком лікування (візит V1) та головним візитом (через чотири тижні після (фінальної) обробки). В якості передумови, задля перевірки чутливості аналізу, повинна була бути продемонстрована вища ефективність активних препаратів в порівнянні з плацебо.</p> <p>Терапевтичні свідчення однакової ефективності препаратів Іміквімод, 5% крем, та Алдара®, за первинним критерієм ефективності, та вища ефективність обох активних препаратів в порівнянні з плацебо були статистично доведені з використанням обох наборів даних (ITT та PP). Таким чином, первинна задача дослідження була задоволена.</p>

	<p>Дані за вторинними параметрами ефективності (включно з оцінками повноти клінічного загоєння, ступеня тяжкості та загальної успішності лікування, наданими дослідником) повністю підтвердили результати аналізу за первинним критерієм.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>В період участі пацієнтів в дослідженні було зареєстровано 971 небажане явище в період терапії у 289 пацієнтів (Іміквімод, 5% крем: 115, Алдара ®: 108, плацебо: 66). Серед них 23 небажані явища були серйозними (Іміквімод, 5% крем: 6, Алдара ®: 5, плацебо: 4), жодне з явищ не було класифіковане як таке, що має причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваним лікарським препаратом.</p> <p>В цілому, про 738 небажаних явищ, пов'язаних з лікарським препаратом, тобто, небажані явища, причинно-наслідковий зв'язок яких з досліджуваним лікарським препаратом є щонайменше можливим, повідомили 228 пацієнтів (Іміквімод, 5% крем: 108, Алдара ®: 98, плацебо: 23). Майже у всіх пацієнтів з груп активних препаратів, що повідомили про небажані явища, ці явища належали до системи органів та класів (СОК) «Системні порушення та явища на ділянці введення». 113 небажаних явищ стали причиною відсторонення 37 пацієнтів від подальшої участі в дослідженні (Іміквімод, 5% крем: 22, Алдара ®: 13, плацебо: 2).</p> <p>В цілому, переносимість активних препаратів була прийнятною, про що свідчать оцінки переносимості, надані пацієнтами та дослідниками, а також кількість небажаних явищ. Нові сигнали з безпеки виявлені не були.</p>
<p>22. Висновок</p>	<p><u>Висновки щодо ефективності</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Іміквімод, 5% крем, був таким саме ефективним, як препарат Алдара ®, в терапії пацієнтів з актинічним кератозом, що продемонстровано результатами аналізу даних за первинним критерієм ефективності.- Обидва активні препарати, Іміквімод, 5% крем, та Алдара ® були ефективнішими за плацебо в терапії пацієнтів з актинічним кератозом, що продемонстровано результатами аналізу даних за первинним критерієм ефективності.- Ці висновки підтверджені результатами аналізу даних за усіма вторинними критеріями ефективності. <p><u>Висновки щодо безпеки</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Переносимість активних препаратів була прийнятною, про що свідчать оцінки переносимості, надані пацієнтами та дослідниками, а також кількість небажаних явищ.- Найчастішими небажаними явищами в групах активних препаратів були явища на ділянці нанесення (СОК «Системні порушення та явища на ділянці введення»), що пояснюється також і механізмом дії активних лікарських препаратів.- Випадки смерті в період проведення терапії в цьому дослідженні були відсутні.- Були отримані повідомлення про 23 СНЯ у 15 пацієнтів: жодне з явищ не було класифіковане як таке, що має причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваним лікарським препаратом.

	<ul style="list-style-type: none">– Підозрілі результати лабораторних аналізів отримані не були.– Нові сигнали з безпеки виявлені не були. <p><u>Загальний висновок:</u></p> <p>Задача цього дослідження, демонстрація терапевтичної еквівалентності препаратів Іміквімод, 5% крем, та Алдара ®, а також вищої ефективності обох активних препаратів в порівнянні з плацебо, була задоволена.</p>
--	--

Заявник
(власник реєстраційного
посвідчення)



(підпис)
Людмила МАЙСТРЕНКО

(ПБ)

	<p>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)</p>
--	---

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Імікерадерм, крем, 50 мг/г
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так ні ✓ якщо ні, обґрунтувати Згідно з Article 10(3) of Directive 2001/83/EC при подачі заяви на реєстрацію гібридного лікарського засобу немає необхідності проводити будь-які дослідження, оскільки ми посилаємося на дані, згенеровані оригіноматором.
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: in vitro	—
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	—
4) канцерогенність:	—
довгострокові дослідження	—
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	—
додаткові дослідження	—
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	—
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	—
ембріотоксичність	—
пренатальна і постнатальна токсичність	—
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)

ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА»



(підпис)
Людмила МАЙСТРЕНКО
(П. І. Б.)