


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 (п. 4, розділ IV)

Звіт про доклінічні дослідження

1. Найменування лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	МІЛЕНОН [®] , гель 15%				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб				
2) проведені дослідження	о	так	√	ні	(якщо ні, обґрунтуйте)
<p>Азелаїнова кислота – це природна дикарбонова кислота, яку виробляє <i>Malassezia furfur</i> і яка міститься в цільнозернових злаках, житі, ячмені та продуктах тваринного походження. Азелаїнова кислота має антибактеріальну, кератолітичну, комедолітичну та антиоксидантну дію. Азелаїнова кислота має бактерицидну дію проти <i>Propionibacterium acnes</i> і <i>Staphylococcus epidermidis</i> завдяки пригнічувальній дії на синтез білків мікробної клітини. Азелаїнова кислота проявляє свою кератолітичну та комедолітичну дію, зменшуючи товщину рогового шару шкіри та зменшуючи кількість кератогіалінових гранул за рахунок зменшення кількості та розподілу філагрину в шарах епідермісу. Азелаїнова кислота також має прямий протизапальний ефект завдяки своїй здатності поглинати вільні кисневі радикали. Цей препарат використовується місцево для зменшення запалення, пов'язаного з акне та розацеа. У відкритому доступі є ряд досліджень, які підтверджують доклінічну частину. Наукові дані щодо азелаїнової кислоти, що вводиться перорально, не виявляють особливої небезпеки в дослідженнях на тваринах на основі звичайних досліджень канцерогенності, генетичної токсикології та досліджень фертильності тварин.</p> <p>Ця заявка відноситься до гібридного лікарського засобу згідно з наказом МОЗ від 26.08.2005 № 426 (в ред. наказу МОЗ від 23.07.2015 № 460). Таким чином, заявником не проводилось жодних додаткових доклінічних досліджень з лікарським засобом, що розглядається.</p>					
2. Фармакологія:					
1) первинна фармакодинаміка	Не застосовується				
2) вторинна фармакодинаміка	Не застосовується				
3) фармакологія безпеки	Не застосовується				
4) фармакодинамічні взаємодії	Не застосовується				

3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методи та звіти про їх валідацію	Не застосовується
2) всмоктування	Не застосовується
3) розподіл	Не застосовується
4) метаболізм	Не застосовується
5) виведення	Не застосовується
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не застосовується
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не застосовується
4. Токсикологія:	
1) токсичність при одноразовому введенні	Не застосовується
2) токсичність при повторних введеннях	Не застосовується
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	Не застосовується
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку токсикокінетики)	Не застосовується
4) канцерогенність:	
довгострокові дослідження	Не застосовується
короткострокові або середньострокові дослідження	Не застосовується
додаткові дослідження	Не застосовується
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність та ранній ембріональний розвиток	Не застосовується
ембріотоксичність	Не застосовується
пренатальна та постнатальна токсичність	Не застосовується

дослідження, в яких препарат вводять потомству (статеву незрілим тваринам) та/або оцінюються довгострокові ефекти	Не застосовується
б) місцева переносимість	Не застосовується
7) додаткові дослідження токсичності:	Не застосовується
антигенність (утворення антитіл)	Не застосовується
імунотоксичність	Не застосовується
вивчення механізмів дії	Не застосовується
лікарська залежність	Не застосовується
токсичність метаболітів	Не застосовується
токсичність домішок	Не застосовується
інше	Не застосовується
5. Висновок щодо доклінічного дослідження	Спонсор не проводив жодних доклінічних досліджень для заявки за гібридним типом ЛЗ. Оскільки існує низка досліджень, доступних у відкритому доступі, які підтверджують доклінічну частину, тобто наукові дані для місцевого застосування азелаїнової кислоти не виявляють жодних особливих небезпек у дослідженнях на тваринах на основі звичайних досліджень канцерогенності, генетичної токсикології та досліджень фертильності тварин.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 <p>сенко О.А. "ГЛЕДФАРМ" ЛТД Ідентифікаційний код 20075891</p>

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
(п. 4, розділ IV)

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності-номер реєстраційного посвідчення)	МІЛЕНОН®, гель 15%			
2. Заявник	ТОВ «ГЛЕДФАРМ ЛТД»			
3. Виробник	Кусум Хелтхкер Пвт Лтд, СП-289 (А), РІКО Індастріал ара, Чопанкі, Бхіваді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія			
4. Проведені дослідження	√	так	о	ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб			
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване, багатоцентрове дослідження в паралельних групах для оцінки клінічної еквівалентності досліджуваної композиції 15% гелю азелаїнової кислоти компанії Кусум Хелтхкер Пвт Лтд, Індія з гелем Скінорен 15% (азелаїнова кислота) компанії Лео Фарма Мануфактурінг Італі СРЛ, ЄС серед суб'єктів із легкими та помірними папульозно-пустульозними акне на обличчі або розацеа на обличчі. Код дослідження: Номер дослідження: Азелаїнова кислота-01			
6. Фаза клінічного випробування	Клінічна еквівалентність			
7. Період проведення клінічного випробування	Клінічна: 30.08.2022–27.05.2023			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія			
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 330 Фактична: 330			

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Первинна мета: Оцінити клінічну еквівалентність досліджуваної композиції 15% гелю азелаїнової кислоти компанії Кусум Хелтхкер Пвт Лтд, Індія з гелем Скінорен 15% (азелаїнова кислота) компанії Лео Фарма Мануфактурінг Італі СРЛ, ЄС серед суб'єктів із легкими та помірними папульозно-пустульозними акне на обличчі або розацеа на обличчі.</p> <p>Вторинна мета: Оцінити безпеку 15% гелю азелаїнової кислоти компанії Кусум Хелтхкер Пвт Лтд, Індія порівняно з наявною на ринку формою 15% гелю Скінорен серед суб'єктів із легкими та помірними папульозно-пустульозними акне на обличчі або розацеа на обличчі.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване, багатоцентрове дослідження в паралельних групах для оцінки клінічної еквівалентності.</p> <p>Номер дослідження: Азелаїнова кислота-01</p>
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> 1. Суб'єкти мали право брати участь у дослідженні, лише якщо вони відповідали всім наступним критеріям: 2. Чоловік або невагітна жінка віком ≥ 18 років із клінічним діагнозом легкого або помірного папульозно-пустульозного акне на обличчі АБО розацеа на обличчі, що визначається як наявність: <ol style="list-style-type: none"> i. Принаймні восьми і не більше п'ятдесяти запальних уражень обличчя (тобто папули/пустули) і ≤ 2 вузликів на обличчі (ураження очей і шкіри голови слід виключити з підрахунку) АБО ≥ 25 незапальних уражень (тобто, відкриті та закриті комедони) ≤ 2 нодулокістозні ураження (тобто вузлики та кісти); ii. Загальна оцінка дослідником (IGA) тяжкості акне 2, 3 або 4 ступеня. iii. Стійка еритема (виразне почервоніння, яке легко розпізнати). iv. Телеангіоектазії на обличчі. Суб'єкти повинні мати чіткий клінічний діагноз розацеа обличчя легкого та середнього ступеня тяжкості згідно з IGE. 3. Суб'єкт бажає звести до мінімуму зовнішні чинники, які можуть спровокувати спалах акне/розацеа (наприклад, гостра їжа, термічна їжа та напої, жарке середовище, тривале перебування на сонці, сильний вітер та алкогольні напої). 4. Суб'єкт повинен мати загальний стан здоров'я та не мати будь-яких клінічно значущих захворювань, окрім акне/розацеа, які можуть заважати дослідженню. 5. Бажання надати письмову інформовану згоду на участь у дослідженні та дотримуватися вимог протоколу. 6. Суб'єкти, які погоджуються повернутися для повторних контрольних візитів.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб	<p>Досліджуваний препарат: 15% гель азелаїнової кислоти.</p> <p>Спосіб застосування: Місцеве застосування</p>

застосування, сила дії	Дозування: 150 мг/г
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Референтний препарат: Скінорен 15% гель Спосіб застосування: Місцеве застосування Дозування: 150 мг/г
15. Супутня терапія	Супутня терапія суб'єктам не проводилась.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Аналіз первинної кінцевої точки</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Середній відсоток змін кількості запальних (папули та пустули) уражень від вихідного рівня до 12-го тижня (84-й день). ➤ Середній відсоток змін кількості незапальних уражень (відкритих і закритих комедонів) від вихідного рівня до 12-го тижня. Під час підрахунку вугрів на обличчі важливо врахувати всі ураження, включно з тими, що є на носі. Підрахунки вузликів і кіст повідомлятимуться окремо та не включатимуться до кількості запальних чи незапальних уражень. ➤ Папула визначається як запальне ураження; невелике (≤ 5 мм у діаметрі), тверде пальпаторне ураження, як правило, із запаленою припухлістю шкіри, яке не містить гною [Часові рамки: вихідний рівень і кінець лікування]. ➤ Пустула визначається як запальне ураження; невелика (≤ 5 мм у діаметрі) запалена припухлість шкіри, наповнена гноем. Кіста та вузлик визначаються як пальпаторне тверде або м'яке ураження >5 мм у діаметрі [Часові рамки: вихідний рівень і кінець лікування]. <p>АБО</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ За допомогою EDDP (Цифрова фотографія, спрямована на еритему) [Часові рамки: вихідний рівень і кінець лікування]. <p>Вторинна кінцева точка</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Відсоток учасників із успішним лікуванням на основі оцінки IGE [Часові рамки: вихідний рівень і кінець лікування] ➤ Успіх лікування визначається як загальна оцінка дослідника (IGE) на 12-му тижні, що становить 0 (чиста шкіра) або 1 (майже чиста шкіра) або щонайменше двоступеневе покращення порівняно з вихідним рівнем. Перегляньте список I для загальної оцінки дослідника. ➤ Переносимість [Часові рамки: з моменту першого застосування досліджуваного препарату і станом на кінець лікування] ➤ Реакції у місці застосування, такі як еритема, сухість, печіння/поколювання, ерозія, набряк, біль і свербіж, будуть зареєстровані. Переносимість буде оцінена за допомогою шкали, наведеної в Списку II. ➤ Оцінка безпеки досліджуваних продуктів [Часові рамки: з моменту першого застосування досліджуваного препарату і станом на кінець лікування] <ul style="list-style-type: none"> • Побічна реакція

	<ul style="list-style-type: none"> • Фізикальний огляд ➤ EDDP (цифрова фотографія, спрямована на еритему), якщо потрібно.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Спостереження за побічними реакціями, тобто (оцінка безпеки)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Побічна реакція • Серйозна побічна реакція
18. Статистичні методи	<p>Усі статистичні аналізи проводили за допомогою програмного забезпечення SAS® версії 9.4. Для всіх аналізів представлені описові статистичні дані були підрахунками частоти (n) і відсотками для якісних/категоріальних змінних. Кількісні/безперервні змінні були узагальнені за допомогою n, середнього арифметичного, стандартного відхилення, середнього, мінімального та максимального значень.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Стать: чоловіки та жінки. Вік: від 18 років. Раса: монголоїдна.</p>
20. Результати ефективності	<p>Після застосування один раз на добу протягом 84 днів досліджуваний препарат 15% гель азелаїнової кислоти (Кусум Хелтхкер Пвт Лтд, Індія) був клінічно еквівалентним референтному препарату Скінорен 15% гель (азелаїнова кислота) (Лео Фарма Мануфактурінг Італі СРЛ, ЄС) при лікуванні розацеа на обличчі. Це було продемонстровано первинними кінцевими точками середнього відсотка зміни від вихідного рівня до 12-го тижня у кількості запальних (папули та пустули) уражень у популяціях mITT та сукупності за протоколом.</p> <p>У популяції сукупності за протоколом 90% ДІ у співвідношенні досліджуваний-референтний препарати становили від 0,80 до 1,25 для середнього відсотка зміни кількості запальних і незапальних уражень від вихідного рівня до 12-го тижня. Крім того, середня відсоткова зміна (зменшення) від вихідного рівня до 12-го тижня для кожного активного лікування, як для запальних, так і для незапальних уражень, була більшою, ніж ($p < 0,0001$), і статистично відрізнялася від такої для препарату в популяції mITT, що демонструє перевагу двох активних препаратів над плацебо.</p>
21. Результати безпеки	<p>У дослідженні не було повідомлено про серйозні побічні реакції. Як досліджуваний, так і референтний препарати добре переносилися під час дослідження.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Було показано, що 15% гель азелаїнової кислоти (Кусум Хелтхкер Пвт Лтд, Індія) є клінічно еквівалентним еталонному продукту Скінорен 15% гелю (азелаїнова кислота) (Лео Фарма Мануфактурінг Італі СРЛ, ЄС), і обидва статистично перевершують плацебо. Не спостерігалось помітних відмінностей у прояві реакцій на місці застосування в групах активного лікування. Досліджуваний препарат виявився безпечним і загалом добре</p>

переносився, а профіль ПР був порівнянним з референтним препаратом.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

