

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):	Мединокс, ліофілізований порошок для розчину для ін'єкцій по 100 ОД у флаконі, по 1 флакону з порошком в картонній коробці
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), інший лікарський засіб, відома діюча речовина
2) проведені дослідження	√ <u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Порівняльне фармакодинамічне дослідження МВА-Р01 і ВОТОХ [®] у мишей ICR (Номер дослідження: 17004Р1)
2) вторинна фармакодинаміка	Літературні дані
3) фармакологія безпеки	Літературні дані
4) фармакодинамічні взаємодії	Літературні дані
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валидації	-
2) всмоктування	Літературні дані
3) розподіл	Літературні дані
4) метаболізм	Літературні дані
5) виведення	Літературні дані
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Літературні дані
7) інші фармакокінетичні дослідження	Літературні дані
4. Токсикологія:	

1) токсичність у разі одноразового введення	<p>Дослідження токсичності одноразової внутрішньом'язової дози МВА-Р01 на щурах Спрег-Доулі (Номер дослідження: В17451)</p> <p>Дослідження токсичності одноразової внутрішньовенної дози МВА-Р01 на щурах Спрег-Доулі (Номер дослідження: В17450)</p>
2) токсичність у разі повторних введеннь	<p>Чотиритижневе повторне (1 раз/2 тижні) дослідження токсичності внутрішньом'язової дози з дванадцятитижневим відновленням МВА-Р01 у щурів Спрег-Доулі(Номер дослідження: В17452)</p> <p>Двадцятивосьмитижневе повторне (1 раз/4 тижні, всього 7 разів) дослідження токсичності внутрішньом'язової дози з двадцятишеститижневим відновленням МВА-Р01 у щурів Спрег-Доулі (Номер дослідження: В17997)</p> <p>13-тижневе дослідження токсичності повторної дози, що вводиться шляхом внутрішньом'язової ін'єкції мавпам <i>Cynomolgus</i> з 13-тижневим періодом відновлення (Номер дослідження: G218009)</p>
3) генотоксичність:	
in vitro	Літературні дані
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Літературні дані
4) канцерогенність:	
довгострокові дослідження	Літературні дані
короткострокові дослідження	Літературні дані
додаткові дослідження	Літературні дані
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	МВА-Р01: Дослідження фертильності та раннього ембріонального розвитку шляхом внутрішньом'язового введення щурам Спрег-Доулі (Номер дослідження: G118112)
ембріотоксичність	<p>МВА-Р01: Дослідження ембріо-фетального розвитку шляхом внутрішньом'язового введення щурам Спрег-Доулі (Номер дослідження: G118113)</p> <p>МВА-Р01: Дослідження ембріо-фетального розвитку з визначенням діапазону доз шляхом внутрішньом'язового введення новозеландським білим кроликам (Номер дослідження: N118027)</p>

<p>пренатальна і постнатальна токсичність</p>	<p>МВА-Р01: Дослідження дозового діапазону ембріонально-фетального розвитку та пре/постнатального розвитку шляхом внутрішньом'язового введення щурам Спрег-Доулі (Номер дослідження: N118026)</p> <p>МВА-Р01: Дослідження пре-/постнатального розвитку та материнської функції шляхом внутрішньом'язового введення щурам Спрег-Доулі (Номер дослідження: G118115)</p>
<p>дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія</p>	<p>Літературні дані</p>
<p>б) місцева переносимість</p>	<p>Дослідження токсичності одноразової внутрішньом'язової дози МВА-Р01 на щурах Спрег-Доулі (Номер дослідження: В17451)</p> <p>Чотиритижневе повторне (1 раз/2 тижні) дослідження токсичності внутрішньом'язової дози з двадцятищитижневим відновленням МВА-Р01 у щурів Спрег-Доулі (Номер дослідження: В17452)</p> <p>Двадцятивосьмитижневе повторне (1 раз/4 тижні, всього 7 разів) дослідження токсичності внутрішньом'язової дози з двадцятишеститижневим відновленням МВА-Р01 у щурів Спрег-Доулі (Номер дослідження: В17997)</p> <p>13-тижневе дослідження токсичності повторної дози, що вводиться шляхом внутрішньом'язової ін'єкції мавпам <i>Synomolgus</i> з 13-тижневим періодом відновлення (Номер дослідження: G218009)</p>
<p>7) додаткові дослідження токсичності:</p>	
<p>антигенність (утворення антитіл)</p>	<p>Аналіз на антигенність проводили для виявлення утворення комплексу антитіл проти ботулінічного токсину типу А в сироватці крові щурів (Номер дослідження: RR-19058) і мавп (Номер дослідження: RR-19010)</p> <p>Двадцятивосьмитижневе повторне (1 раз/4 тижні, всього 7 разів) дослідження токсичності внутрішньом'язової дози з двадцятишеститижневим відновленням МВА-Р01 у щурів Спрег-Доулі (Номер дослідження: В17997)</p> <p>13-тижневе дослідження токсичності повторної дози, що вводиться шляхом внутрішньом'язової ін'єкції мавпам <i>Synomolgus</i> з 13-тижневим періодом відновлення (Номер дослідження: G218009)</p>
<p>імунотоксичність</p>	<p>Літературні дані</p>
<p>дослідження механізмів дії</p>	<p>Літературні дані</p>
<p>лікарська залежність</p>	<p>Літературні дані</p>

токсичність метаболітів	Літературні дані
токсичність домішок	Літературні дані
інше	
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Лікарський засіб є безпечним в заявленому дозуванні.

Заявник (власник
реєстраційного посвід-
чення)



(підпис)

Вовк А.І., менеджер з реєстрації лікарських засобів

ТОВ «Регфарм»

(П. І. Б.)

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

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Мединокс, ліофілізований порошок для розчину для ін'єкцій по 100 ОД у флаконі, по 1 флакону з порошком в картонній коробці
2. Заявник	Нумеко Інк., Республіка Корея
3. Виробник	Медитокс Інк., Республіка Корея
4. Проведені дослідження:	√ так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), інший лікарський засіб, відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване подвійне сліпе активно контрольоване одноцентрове дослідження фази I для визначення фармакодинаміки та безпеки МВА-Р01 (Clostridium Botulinum Toxin Type A) у здорових чоловіків-добровольців. MT14-KR18EDB102
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	16.04.2018 - 01.11.2018
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Республіка Корея
9. Кількість досліджуваних	28
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Основна мета:</u> - порівняти фармакодинаміку МВА-Р01 та Botox® у здорових чоловіків-добровольців на основі процентного зниження амплітуди СМАР (Compound Muscle Action Potential), виміряної за допомогою електроміографії у короткого розгинача пальців обох стоп при кожному відвідування після введення досліджуваного ЛЗ.


	<p><u>Вторинні цілі:</u></p> <p>1) Порівняти безпеку МВА-Р01 і Botox[®], оцінивши ступінь дифузії в сусідню область на основі процентного зниження амплітуди СМАР м'язів, що відводять великий палець і м'язів, що відводять п'ятий палець, виміряного за допомогою електроміографії при кожному відвідуванні після введення досліджуваного ЛЗ.</p> <p>2) Порівняти безпеку МВА-Р01 та Botox[®], оцінивши місцеві побічні дії в обох нижніх кінцівках (еритема, болючість, набряк, свербіж та інші) після введення досліджуваного ЛЗ.</p> <p>3) Оцінити безпеку на основі побічних дій, показників життєдіяльності, фізичного огляду, лабораторних аналізів, ЕКГ, тесту на антитіла і т.п.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це клінічне дослідження було розроблено як рандомізоване, подвійне сліпе, активно контрольоване, одноцентрове, дослідження фази I.</p> <p>Суб'єкти, які добровільно надали письмову поінформовану згоду, пройшли процедури скринінгу, включаючи електроміографічну оцінку м'язів короткого розгинача пальців.</p> <p>Суб'єкти, які були визначені як відповідні під час скринінгу, були рандомізовані в одну з чотирьох дозових груп, 1 U, 5 U, 15 U та 30 U, та отримали ін'єкцію МВА-Р01 в КРП (короткий розгинач пальців) однієї стопи та рівнозначну дозу ін'єкції контрольованого препарату в короткий розгинач пальців іншої стопи подвійним сліпим методом.</p> <p>Фармакодинаміка вимірювалася як відсоткове зниження (%) від вихідного рівня в амплітуді потенціалу дії м'яза (СМАР) обох місць ін'єкції, виміряної поверхневою електроміографією на 3-й день, 14-й день, 4-й тиждень, 8-й тиждень та 12-й тиждень після введення досліджуваного продукту.</p> <p>Для оцінки безпеки також оцінювалися місцеві побічні дії та ступінь дифузії у сусідні м'язи. Потім суб'єкти, які погодилися на участь у розширеному дослідженні, були обстежені далі на 18-му та 24-му тижні після лікування.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p><u>Критерії включення</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Здорові дорослі чоловіки віком ≥ 20 і < 45 років. 2. ІМТ (індекс маси тіла) ≥ 18 і < 25 (розрахунок ІМТ: маса тіла (кг) / зріст (м)²). 3. Значення СМАР під час скринінгового візиту: <ul style="list-style-type: none"> - Амплітуда М-хвилі СМАР EDB (Extensor Digitorum Brevis) $\geq 4,0$ мВ. - Амплітуда М-хвилі СМАР АН (Abductor Hallucis muscle) $\geq 5,0$ мВ. - Амплітуда М-хвилі СМАР ADQ (Abductor Digiti Quinti) $\geq 5,0$ мВ. 4. Добровільна заява про намір взяти участь у клінічному дослідженні та підписання форми згоди.
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p><u>Досліджуваний лікарський засіб:</u> МВА-Р01</p> <p><u>Серія:</u> TFХА18001</p> <p><u>Режим і доза:</u> Досліджуваний препарат був розчинений з використанням 2 мл 0,9% фізіологічного розчину, в результаті чого концентрація становила 50 ОД/мл. Кожен суб'єкт</p>

	групи 1 U, 5 U, 15 U, або 30 U отримували 0,02 мл, 0,1 мл, 0,3 мл або 0,6 мл відновленого розчину для короткого розгинача пальців на призначену сторону.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p><u>Препарат порівняння:</u> Votox®</p> <p><u>Серія:</u> C4049C3</p> <p><u>Режим і доза:</u> Препарат порівняння розчиняли за допомогою 2 мл 0,9% фізіологічного розчину, в результаті чого концентрація становила 50 ОД/мл. Кожен суб'єкт групи 1 U, 5 U, 15 U, або 30 U отримували 0,02 мл, 0,1 мл, 0,3 мл або 0,6 мл відновленого розчину для короткого розгинача пальців на призначену сторону.</p>
15. Супутня терапія	<p>Ліки, які одночасно вводилися під час клінічного дослідження суб'єктам, які брали участь у цьому клінічному дослідженні, були досліджені та класифіковані за анатомічною основною групою та терапевтичною підгрупою за кодом АТС з використанням 201609 WHODD. Загалом 2 суб'єкти (1 суб'єкт у групі з дозою 5 U та 1 суб'єкт у групі з дозою 15 U) отримали супутні ліки під час клінічного дослідження. Один (1) суб'єкт у групі з дозою 5 U одночасно отримував «Препарати для лікування захворювань, пов'язаних з порушенням кислотності», «Інші препарати для лікування захворювань ШКТ і порушень обміну речовин», «Антибактеріальні препарати для системного застосування», «Вакцини», «Препарати для лікування акне», «Анестетики» та «Кортикостероїди для системного застосування» (всього 9 випадків). Один (1) суб'єкт у групі з дозою 15 U одночасно отримував «Препарати для лікування захворювань, пов'язаних з порушенням кислотності», «Антибактеріальні препарати для системного застосування», «Антибіотики і хіміотерапевтичні препарати для дерматологічного застосування» та «Анальгетики» (всього 4 випадки). Статистично значущої різниці між групами доз не спостерігалося.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Критерії оцінки:</u></p> <p>1. Фармакодинамічні кінцеві точки.</p> <p>Відсоткове зниження амплітуди складового потенціалу м'язової дії (СМАР) кожного короткого розгинача пальців.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p><u>Кінцеві точки безпеки:</u></p> <p>1. Відсоткове зниження амплітуди СМАР м'язів, що відводять великий палець, та м'язів, що відводять п'ятий палець, прилеглих до кожного короткого розгинача пальців, виміряне за допомогою електроміографії.</p> <p>2. Місцеві побічні дії в обох нижніх кінцівках (еритема, болючість, набряк, свербіж та ін.) та інші побічні дії, що виникають після введення досліджуваного ЛЗ.</p> <p>3. Життєвоважливі показники, фізикальне обстеження, лабораторні аналізи, електрокардіограма (ЕКГ) та тест на антитіла після введення досліджуваного ЛЗ.</p>

18. Статистичні методи	Для статистичного аналізу цього клінічного дослідження статистичне тестування проводилося з використанням двостороннього тесту при рівні значущості 0,05, якщо не вказано інше. Фонові та демографічні дані всіх суб'єктів, включених до цього клінічного дослідження, були узагальнені по дозовій групі. Відмінності між групами лікування порівнювалися з використанням ANOVA або методу Фаркела-Уолліса для безперервних змінних та з використанням точного тесту Фішера для категоріальних змінних. Якщо були якісь відсіви або відсутні дані до завершення клінічного дослідження при аналізі цього клінічного дослідження, вони були проаналізовані з використанням даних без коригування.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Демографічні та вихідні характеристики були розглянуті у 28 суб'єктів. Середній вік у кожній групі дозування наступний. Середній вік склав $33,86 \pm 6,20$ років у групі дозування 1U, $28,57 \pm 8,28$ років у групі дозування 5U, $28,00 \pm 6,16$ років у групі дозування 15U та $29,86 \pm 5,27$ років у групі дозування 30 U, що вказує на відсутність статистично значущої різниці у розподілі віку. Середній зріст складав $176,2 \pm 5,84$ см у групі з дозою 1 U, $171,6 \pm 7,42$ см у групі з дозою 5 U, $175,1 \pm 4,76$ см у групі з дозою 15 U та $178,0 \pm 7,54$ см у групі з дозою 30 U, що вказує на відсутність статистично значущої різниці у розподілі зросту. Середня вага тіла склала $74,50 \pm 6,78$ кг у групі з дозою 1 U, $69,21 \pm 11,20$ кг у групі з дозою 5 U, $73,16 \pm 6,07$ кг у групі з дозою 15 U та $75,30 \pm 11,12$ кг у групі з дозою 30 U, що вказує на відсутність статистично значущою різниці у розподілі ваги тіла. Усі випробувані були правшами.
20. Результати ефективності	У результатах фармакодинамічних оцінок відсоткове зниження амплітуди СМАР від вихідного рівня продемонструвало однакову картину для досліджуваного препарату та контрольного препарату. В обох групах лікування амплітуда СМАР показала найбільше зниження на 14 день після введення досліджуваного ЛЗ, а потім поступово відновилася. Амплітуда СМАР у групах з нижчою дозою (1U та 5U) відновилася до вихідного рівня на 18-му тижні, але групи з вищою дозою (15U досліджуваного препарату та 30U обох) не повністю відновили вихідний рівень до 24-го тижня. Відсоткове зниження амплітуди СМАР від вихідного рівня продемонструвало залежність від дози, з найменшим зниженням ($18,95 \pm 5,16$ %) для досліджуваного препарату та $22,19 \pm 11,97$ (%) для контрольного препарату на 14-й день) у групі 1U та найбільшим зниженням ($66,54 \pm 17,91$ %) для досліджуваного препарату та $68,23 \pm 14,99$ (%) для контрольного препарату на 14-й день) у групі 30U. Не було жодної істотної різниці між досліджуваним препаратом та контрольним препаратом у всіх групах дозування у всіх часових точках.
21. Результати безпеки	Відсоткове зниження амплітуди СМАР м'язів АН(Abductor Hallucis muscle) і ADQ (Abductor Digiti Quinti) від вихідного рівня перевірялося визначенням поширення досліджуваного ЛЗ. В цілому, відсоткове зниження амплітуди СМАР м'язів АН(Abductor Hallucis muscle) і ADQ (Abductor Digiti

	<p>Quinti) від вихідного рівня не відрізнялося від вихідного рівня, за винятком кількох спорадичних моментів часу, коли амплітуда СМАР була швидше збільшена від вихідного рівня. Не було значного зниження амплітуди СМАР від вихідного рівня у всіх моментах часу, тому не було свідчень дифузії досліджуваного препарату у сусідні м'язи, АН та ADQ. Крім того, не було статистично значної різниці у відсотковому зниженні амплітуди СМАР між двома групами лікування. Це показало, що обидві групи лікування вплинули тільки на цільовий м'яз, короткий розгинач пальців, а досліджуваний ЛЗ не дифундував у сусідні м'язи. Загалом суб'єкти отримали 10 побічних дій, і жодної побічної дії не сталося з візиту 8 (тиждень 18). Місцеві побічні дії у нижніх кінцівках спостерігалися загалом у 3 суб'єктів, які являли собою «оніміння» у 1 суб'єкта у кожній із груп доз 1 U та 15 U та «розрив» у 1 суб'єкта в групі доз 5 U. Було 4 небажані лікарські реакції, які являли собою «скелетно-м'язовий дискомфорт» (14,29% [1/7 суб'єктів], 1 випадок) та «гіперестезію» (14,29% [1/7 суб'єктів], 2 випадки) у групі доз 1 U та «гіперестезію» (14,29% [1/7 суб'єктів], 1 випадок) у групі доз 15 U. Всі побічні дії були легкого ступеня тяжкості, і не спостерігалося серйозних побічних дій. Жодних особливих проблем, пов'язаних з безпекою, не спостерігалося в лабораторних тестах, фізичному огляді, життєвоважливих функціях, ЕКГ, тесті на антитіла.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>На підставі вищенаведених результатів досліджуваній препарат статистично значно знизив амплітуду СМАР від вихідного рівня у всіх групах доз, і зниження збільшувалося зі збільшенням дози. І результати щодо групи доз та візиту не відрізнялися між досліджуваним препаратом та контрольним препаратом. Оскільки один суб'єкт отримував досліджуваний препарат та контрольний препарат одночасно, було важко виявити причинний препарат. Однак всі побічні дії, що виникли в дослідженні, були легкого ступеня тяжкості, і всі одужали. Підтверджено, що досліджуваний препарат діє досить довго, щоб його можна було використовувати з терапевтичною метою, і його можна використовувати безпечно. Фармакодинамічні та безпекові результати МВА-Р01 підтвердили можливість переходу до наступної клінічної фази МВА-Р01.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)


(підпис)

Вовк А.І., менеджер з реєстрації лікарських засобів

ТОВ «Регфарм»

(П. І. Б.)

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 № 2

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Мединокс, ліофілізований порошок для розчину для ін'єкцій по 100 ОД у флаконі, по 1 флакону з порошком в картонній коробці
2. Заявник	Нумеко Інк., Республіка Корея
3. Виробник	Медитокс Інк., Республіка Корея
4. Проведені дослідження:	√ так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), інший лікарський засіб, відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фаза II, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, багатоцентрове, дозорегулююче та відкрите додаткове клінічне дослідження для оцінки ефективності та безпеки МВА-Р01 при лікуванні помірних та виражених глабелярних зморшок. MT14-AU18GBL208
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II
7. Період проведення клінічного випробування	20.05.2019 - 01.09.2020
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Республіка Корея
9. Кількість досліджуваних	200
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Період дозування</u> Визначити ефект одноразової дози МВА-Р01 у пацієнтів з глабелярними зморшками у діапазоні доз (10 ОД, 20 ОД та 30 ОД) порівняно з плацебо. <u>Основна мета</u>

	<p>Визначити ефект одноразової дози МВА-Р01 у пацієнтів з глабелярними зморшками у діапазоні доз (10 ОД, 20 ОД та 30 ОД) порівняно з плацебо через 4 тижні після лікування.</p> <p><u>Вторинна мета</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Оцінити ефект одноразової дози МВА-Р01 у пацієнтів з глабелярними зморшками у діапазоні доз (10 ОД, 20 ОД та 30 ОД) порівняно з плацебо протягом 16 тижнів після лікування. - Оцінити безпеку одноразової дози МВА-Р01 у пацієнтів з глабелярними зморшками у діапазоні доз (10 ОД, 20 ОД та 30 ОД) порівняно з плацебо протягом 16 тижнів після лікування. <p><u>Відкрите додаткове дослідження</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Оцінити довгострокову безпеку повторної дози МВА-Р01 у пацієнтів з глабелярними зморшками. <p><u>Дослідницька мета</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Оцінити довгострокову безпеку повторної дози МВА-Р01 у пацієнтів з глабелярними зморшками. - Оцінити ефект повторної дози МВА-Р01 у пацієнтів з глабелярними зморшками. - Оцінити імуногенність МВА-Р01.
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це дослідження фази 2 включало два періоди лікування:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) період дозування, з 0-го по 16-й тиждень, який оцінював безпеку/переносимість, пов'язану з дозою, та покращення зовнішнього вигляду міжбрівної лінії, та 2) відкрите додаткове дослідження, яке оцінювало довгострокову безпеку 20 ОД МВАР01. <p>Період дозування був розроблений як рандомізоване, плацебо-контрольоване, подвійне сліпе, багатоцентрове, дозорегулююче. Після отримання добровільно підписаної поінформованої згоди від суб'єкта, його/її участь у дослідженні визначалася відповідно до критеріїв включення/виключення, демографічного опитування, історією хвороби та анамнезом прийому лікарських засобів, а також лабораторними тестами. Якщо суб'єкт був визнаний відповідним на етапі скринінгу, досліджуваний ЛЗ вводився у міжбрівні лінії. Ефективність та безпека МВА-Р01 досліджувалися протягом усього дослідження протягом 16 тижнів.</p> <p>Період відкритого додаткового дослідження був розроблений як багатоцентрове, одноступеневе, відкрите, повторне дослідження дози, яке оцінює довгострокову безпеку МВА-Р01 у суб'єктів, які завершили період дозування. У період відкритого додаткового дослідження суб'єкти спостерігалися кожні 4 тижні для оцінки безпеки та ефективності до 52 тижнів з моменту першого лікування. Суб'єкти отримували повторне лікування 20 одиницями МВА-Р01, якщо стан глабелярної лінії відповідав показанням для лікування (тобто від помірного до сильного при максимальному нахмуруванні, за оцінкою як дослідника, так і суб'єкта). Повторне лікування проводилося з мінімальним інтервалом 12 тижнів, до 3 додаткових циклів лікування протягом періоду відкритого</p>

	додаткового дослідження, з останнім лікуванням не пізніше ніж за 4 тижнів до кінця дослідження (52±2 тижні).
12. Основні критерії включення	<p><u>Критерії включення</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Чоловік чи жінка старше 18 років. 2) Двосторонні симетричні помірні або важкі глабеллярні зморшки при максимальному нахмуванні, за оцінкою як дослідника, так і суб'єкта з використанням FWS (Facial Wrinkle Scale). 3) Достатня гострота зору без використання окулярів (допускається використання контактних лінз), щоб точно оцінити зморшки на обличчі. 4) Добровільна поінформована згода.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджуваний лікарський засіб: МВА-Р01 (100U) Серія: TFXA19001 (2021-01-24) 0,1 мл вводили у кожне з 5 місць одноразово</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Плацебо Серія: TFXZ19001 (2021-02-12) Плацебо (2,5 мл розведеного), 0,1 мл одноразово в кожне з 5 місць</p>
15. Супутня терапія	<p><u>Період дозування</u> У період дозування супутні препарати визначалися як препарати, які або приймалися протягом періоду дослідження, або приймалися протягом 4 тижнів до скринінгу. Частка суб'єктів, яким призначалися супутні препарати протягом періоду дослідження дозування склала в загальній складності 77,89% (155/199 суб'єктів, 571 випадок). Різниця в пропорціях суб'єктів із супутнім прийомом ліків в анамнезі не була статистично значущою серед груп лікування ($p=0,5770$). При класифікації за основними анатомічними групами супутнім препаратом, що найбільш часто призначався була група «НЕРВОВА СИСТЕМА» для всіх груп лікування; 42,86% (21/49 суб'єктів, 35 випадків) у групі 20 U, 39,22% (20/51 суб'єкт, 44 випадки) у групі 10 U та 48,00% (24/50 суб'єктів, 40 випадків) у групі плацебо. При подальшій класифікації за терапевтичними підгрупами супутнім препаратом, що найчастіше призначався була група «АНАЛЬГЕТИКИ» на основі кількості суб'єктів для всіх груп лікування, за винятком групи МВА-Р01 10 U. Частка суб'єктів, яким призначали такі супутні препарати, склала 32,65% (16/49 суб'єктів, 25 випадків) у групі 30 ОД, 24,49% (12/49 суб'єктів, 17 випадків) у групі 20 ОД та 26,00% (13/50 суб'єктів, 21 випадок) у групі плацебо. У групі 10 U найчастіше призначалися «АНТИБАКТЕРІАЛНІ ПРЕПАРАТИ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ВИКОРИСТАННЯ» із частотою 29,41% (15/51 суб'єктів, 23 випадки).</p> <p><u>Період відкритого додаткового дослідження</u> Супутні препарати визначалися як препарати, що вводилися протягом періоду дослідження. Частка суб'єктів із супутніми препаратами протягом періоду відкритого додаткового дослідження становила 56,98%. (98/172 суб'єкта, 304 випадки) загалом. При класифікації за основними анатомічними групами супутнім</p>

	<p>препаратом, що призначався найчастіше була група «ПРОТИІНФЕКЦІЙНІ ЗАСОБИ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ЗАСТОСУВАННЯ», що становить 26,16% (45/172 суб'єкти, 71 випадок) суб'єктів у період відкритого додаткового дослідження. При подальшій класифікації за терапевтичними підгрупами супутнім препаратом, що найчастіше призначався була група були "АНАЛЬГЕТИКИ" на основі кількості суб'єктів. Частка суб'єктів, яким призначалися такі супутні препарати, становила 19,77% (34/172 суб'єкти, 64 випадки).</p> <p><u>Весь період дослідження</u></p> <p>Було виявлено, що 78,46% (153/195 суб'єктів, 736 випадків) суб'єктів приймали супутні ліки у якийсь момент протягом усього періоду дослідження. Супутнім препаратом, що найбільш часто призначався, за основною анатомічною групою, була група «НЕРВОВА СИСТЕМА», становлячи 46,15% (90/195 суб'єктів, 214 випадків) суб'єктів протягом усього періоду дослідження. Далі за частотою прийому слідували такі препарати: 33,85% суб'єктів (66/195 суб'єктів, 114 випадків) приймали «ПРОТИІНФЕКЦІЙНІ ПРЕПАРАТИ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ЗАСТОСУВАННЯ» та 24,10% суб'єктів (47/195 суб'єктів, 63 випадки) приймали препарати для лікування «ОПОРНО-РУХОВОЇ СИСТЕМИ». При подальшій класифікації на терапевтичні підгрупи, супутні препарати, які найчастіше призначалися були «АНАЛЬГЕТИКИ». Частка суб'єктів, яким вводили такі супутні ліки становила 35,38% (69/195 обстежених, 132 випадки).</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Первинна змінна ефективності</u></p> <p><u>Первинна кінцева точка</u></p> <p>- Частка суб'єктів, які досягли принаймні 2-бального поліпшення від вихідного рівня та оцінки 0 (немає) або 1 (легке) у FWS глабеллярних зморшок при максимальному нахмуруванні, за оцінкою дослідника та суб'єкта через 4 тижні після лікування.</p> <p><u>Вторинні кінцеві точки</u></p> <p>- Частка суб'єктів, які досягли принаймні 2-бального поліпшення від вихідного рівня та оцінки 0 (немає) або 1 (легке) у FWS глабеллярних зморшок при максимальному нахмуруванні, за оцінкою дослідника та суб'єкта, до 16 тижнів після лікування, за винятком 4 тижнів.</p> <p>- Частка суб'єктів, які досягли оцінки 0 (немає) або 1 (легке) у FWS глабеллярних зморшок при максимальному нахмуруванні, за оцінкою дослідника та суб'єкта, до 16 тижнів після лікування.</p> <p>- Частка суб'єктів, які досягли покращення принаймні на 1 бал від вихідного рівня у FWS глабеллярних зморшок у стані спокою, за оцінкою як дослідника, так і суб'єкта, до 16 тижнів після лікування.</p> <p>- Частка суб'єктів, які відповідали на оцінку 5 (у певній мірі задоволені) або вище в задоволеності суб'єктів, оцінка до 16 тижнів після лікування.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - Частота виникнення побічних дій, небажаних лікарських реакцій, серйозних побічних явищ та небажаних явищ особливого інтересу до 16 тижнів після лікування. - Лабораторна оцінка, фізичне обстеження, показники життєдіяльності до 16 тижнів після лікування. <p><u>Дослідницькі кінцеві точки</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Частка суб'єктів, які досягли поліпшення не менше ніж на 2 бали з 1-го дня та оцінки 0 (немає) або 1 (легке) у FWS глабелярних зморшок при максимальному нахмуруванні за оцінкою дослідника та суб'єкта в певні часові точки в кожному циклі. - Частка суб'єктів, які досягли поліпшення не менше ніж на 1 бал з 1-го дня у FWS глабелярних зморшок у стані спокою, за оцінкою дослідника та суб'єкта у певні тимчасові точки у кожному циклі. - Тривалість ефекту в кожному циклі: тривалість ефекту визначається як інтервал між лікуванням та часом, коли глабелярна лінія знову стає придатною для лікування. - Частка суб'єктів, які відповіли на оцінку 5 (у певній мірі задоволений) або вище в балах задоволеності суб'єктів у певні точки в кожному циклі. - Частота виникнення побічних дій, небажаних лікарських реакцій, серйозних побічних явищ та небажаних явищ особливого інтересу. - Лабораторна оцінка, фізикальне обстеження, основні показники життєдіяльності у кожному циклі. - Частота виникнення антитіл до лікарських препаратів (ADA) та нейтралізуючих антитіла (Nabs) до MBA-P01.
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні дії, показники життєдіяльності, фізикальне обстеження та лабораторні аналізи.
18. Статистичні методи	<p><u>Методи статистичного аналізу</u></p> <p><u>Набір аналізу</u></p> <p><u>Період дозування</u></p> <p>Основний аналіз для оцінки ефективності дослідження проводився в FAS (повний набір аналізу), а додатковий аналіз проводився у наборі PP (за протоколом) для порівняння результатів. Повний набір аналізу (FAS) включав усіх рандомізованих суб'єктів, які отримували досліджуваній ЛЗ, у яких існують дані оцінки ефективності після ін'єкції досліджуваного ЛЗ. Метод перенесення даних базового спостереження наперед (BOCF) використовувався для оцінки кінцевої точки ефективності FAS. Набір протоколу (PP) включав усіх суб'єктів у FAS, які не мали серйозних відхилень від протоколу. Набір безпеки включав усіх суб'єктів, які отримували лікування досліджуваним ЛЗ.</p> <p><u>Відкрите додаткове дослідження</u></p> <p>У період відкритого додаткового дослідження всі кінцеві дослідні точки аналізувалися з використанням набору розширення. Набір розширення включав усіх суб'єктів, які підписали інформовану добровільну згоду для періоду відкритого додаткового дослідження.</p> <p><u>Статистичний аналіз</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Первинна кінцева точка

Респондентом вважалася людина, яка досягла поліпшення не менше ніж на 2 бали порівняно з вихідним рівнем та оцінку 0 (немає) або 1 (легке) у FWS глабелярних зморшок при максимальному нахмуруванні, за оцінкою дослідника та суб'єкта на 4-му тижні. Частота та відсоток респондентів у кожній групі лікування були розраховані, та різниця у відсотку респондентів між групами лікування була представлена разом із 95% довірчим інтервалом для відсотка різниці. Основним порівнянням, яке представляє інтерес, було порівняння між показниками респондентів для MVAR01 20U, якщо не було виявлено, що це небезпечно, і плацебо. Тест хі-квадрат Мантеля-Хензеля, проведений для порівняння часток респондентів.

- Вторинні кінцеві точки FWS та задоволеність суб'єкта:
Частота та частка респондентів були підсумовані за групою лікування та візитом. Різницю у відсотку респондентів між групами лікування було представлено. Тест хі-квадрат Мантеля-Хензеля був проведений для порівняння часток респондентів у кожній часовій точці.

Побічні дії:

Усі побічні дії, що виникали після першої ін'єкції, були узагальнені та проаналізовані для набору безпеки. Частота кожної побічної дії, що виникала після першої ін'єкції, і відсоток суб'єктів, що відчувають принаймні одну побічну дію, були надані за групою лікування та класом систем органів (SOC) і переважним терміном (PT) з використанням MedDRA. Для частоти побічних дій, небажаних лікарських реакцій, серйозних побічних явищ та небажаних явищ особливого інтересу були надані за групою лікування. Тест хі-квадрат Пірсона або точний тест Фішера використовувався для перевірки різниці між групами.

Лабораторна оцінка та фізичне обстеження :

Усі клінічно значущі аномальні результати були узагальнені за групою лікування для набору безпеки. Порівняння між групами лікування проводилося з використанням тесту хі-квадрат Пірсона, або точного тесту Фішера, в залежності від ситуації.

Життєвоважливі показники :

Зміни у показниках життєво важливих показників були узагальнені описово за групою лікування та візитом для набору безпеки. Порівняння між групами лікування проводилося з використанням дисперсійного аналізу (ANOVA).

- Дослідницькі кінцеві точки

FWS та задоволеність суб'єкта :

кількість та частка покращення FWS та задоволеності суб'єкта були сумовані за візитом.

Тривалість ефекту :

медіанний час виживання за кривою Каплана-Майєра було повідомлено з їх 95% довірчим інтервалом

Побічні дії:


Всі побічні дії, які виникало в період додаткового дослідження, були підсумовані. Частота та відсоток суб'єктів, у яких виникла принаймні одна побічна дія, були

	<p>надані за системно-органним класом (SOC) та переважним терміном (PT) з використанням MedDRA. Частота всіх побічних дій, небажаних лікарських реакцій, серйозних побічних явищ та небажаних явищ особливого інтересу також були повідомлені.</p> <p><u>Лабораторна оцінка та фізикальне обстеження:</u> частота та частка клінічно значимих аномальних результатів були сумовані за візитом.</p> <p><u>Життєво важливі показники:</u> зміни у показниках життєво важливих показників були підсумовані описово за візитом.</p> <p><u>Аналізи імуногенності:</u> Результати антитіл до ботулінічного токсину А (наприклад, «позитивні» або «негативні») сумувалися за частотою та відсотком.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>У цьому дослідженні суб'єкти були переважно білими (94%, 187/199 суб'єктів) та жінками (93%, 186/199 суб'єктів). Середній вік суб'єктів для груп лікування 30 U, 20 U, 10 U та плацебо склав $46,8 \pm 9,1$ року, $45,7 \pm 9,6$ року, $47,6 \pm 9,1$ року та $44,8 \pm 9,4$ роки відповідно, і більшість суб'єктів були у віковій групі 36-50 років (57%, 113/199 суб'єктів). Не було статистично значимих відмінностей між групами лікування за віком, статтю або расою ($p > 0,05$).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Оцінка первинної кінцевої точки з використанням набору FA (full analysis) передбачає, що 65% (32/49 суб'єктів), 55% (27/49 суб'єктів) та 43% (22/51 суб'єктів) суб'єктів у групах 30 U, 20 U та 10 U відповідно досягли оцінки 0 або 1 та принаймні поліпшення на 2 бали на 4-му тижні; у групі плацебо, з іншого боку, не було жодного, хто відповів. Групи МВА-Р01 (10 U, 20 U та 30 U) показали більш високі показники тих, хто відповів, ніж група Плацебо, і відмінності між кожною групою МВА-Р01 і групою Плацебо були статистично значущими ($p < 0,001$), що передбачає перевагу МВА-Р01 (10 U, 20 U, 30 U) над Плацебо. Коли результати серед груп доз МВА-Р01 були порівняні, показники відповідали між групою МВА-Р01 30 U та групою МВА-Р01 10 U показали статистично значну різницю ($p = 0,0234$). Серед груп МВА-Р01 тест на тенденцію продемонстрував значну залежність доза-реакція ($p < 0,0001$), з найвищим показником відповіді у групі 30 U. Суб'єкти, які досягли оцінки 0 або 1 і покращення принаймні на 2 бали, також оцінювалися протягом 8, 12 та 16 тижнів, і було виявлено, що показники відповіді знижувалися з часом та дозою, як і очікувалося. Показники відповіді у групах МВА-Р01 були найвищими на 4 тижні та найнижчими на 16 тижні, а статистично значуща різниця між кожною групою МВА-Р01 та групою плацебо зберігалася до 12 тижнів.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Згідно з оцінкою аналізу безпеки, одноразова доза МВА-Р01 10 U, 20 U або 30 U, мабуть, добре переносилася. У цьому дослідженні відмінності в загальній частоті побічних дій, небажаних лікарських реакцій та небажаних явищ особливого інтересу серед груп лікування були статистично значущими ($p > 0,05$). Найбільш частою</p>

	<p>побічною дією у цьому дослідженні були: «Головний біль» у групі МВА-Р01 30 У; «Парез обличчя», «Птоз повік» та «Посмикування м'язів» у групі 20 У; «Головний біль» у групі 10 У; та «Посилення сльозотечі» та «Дизестезія у місці ін'єкції» у групі плацебо. Всі повідомлені побічні дії були передбачуваними з медичного погляду подіями, і не було жодних аномальних результатів фізикальних обстежень, життєво важливих показників та лабораторних тестів, що заслуговують на увагу. Крім того, всі суб'єкти дали негативний результат тесту на імуногенність, що свідчить про відсутність утворення антитіл до лікарських препаратів (АДА) після введення досліджуваного ЛЗ. Було три серйозних побічних явищ, які були зареєстровані у цьому дослідженні; проте вони не були пов'язані з досліджуваним препаратом і всі минули з часом.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Підсумовуючи, кожна група МВА-Р01 показала значно більшу ефективність, ніж група плацебо; рівень відповіді був вищим у групах МВА-Р01 порівняно з плацебо для більшості проведених оцінок ефективності. Показники відповідей були найвищими на 4-му тижні для всіх груп, поступово зменшувалися та досягали найнижчого рівня на 16-му тижні. Для кожного тижня респондент оцінював загалом також зменшення залежно від дози. Хоча особливих відмінностей у показниках відповіді між дозами МВА-Р01 не було, група 20 ОД вважається оптимальною дозою для лікування глабелярних зморшок. Для всіх кінцевих точок ефективності, показники відповіді в групі 20 ОД були вищими, ніж у групі 10 ОД, і рівень задоволеності на 4-му тижні в групі 20 ОД був статистично вищим порівняно з групою 10 ОД ($p=0,0042$). Інші порівняння між групами доз МВА-Р01 показали, що частота відповідей у групі 30 ОД була статистично значно вищою, ніж у групі 10 ОД. Однак доза 30 ОД загалом не посилювала ефективність далі, оскільки не було статистично значних відмінностей у показниках відповіді між групою 30 ОД та групою 20 ОД. Це могло б бути результатом «ефекту стелі». Крім того, показники респондентів групи МВА-Р01 200Д становили подібний до середнього рівня відповіді двох рандомізованих, подвійних сліпих і плацебо-контрольованих досліджень Хеомін[®], 53,9% [6,7]. Клінічне випробування Botox[®], отриманого з того самого штаму Hall A-hyper C. botulinum, що й МВА-Р01, порівнювало 10, 20, 30 та 40 ОД доз Botox[®] для покращення глабелярних зморшок у жінок. У цьому дослідженні доза 20 ~ 40 ОД виявилася значно ефективнішою для зниження глабелярних зморшок, ніж 10 ОД [8]. Дослідження запропонувало 20 ОД Botox[®] як оптимальну дозу лікування глабелярних зморшок, що підтверджує результати цього дослідження. Усі зареєстровані побічні явища після введення досліджуваного ЛЗ були медично передбачуваними та безпечними. Повідомлялося про небагато побічних дій, не пов'язаних з дозозалежним ефектом. Спостерігався дозозалежний ефект лікування щодо ефективності, і не спостерігалось чіткої диференціації між дозами 20 ОД і 30</p>

	ОД, що свідчить про те, що 20 ОД МВА-Р01 може бути найбільш прийнятною дозою для лікування глabeledарних зморшок.
--	---

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)

Вовк А.І., менеджер з реєстрації лікарських засобів

ТОВ «Регфарм»

(П. І. Б.)

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 № 3

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Мединокс, ліофілізований порошок для розчину для ін'єкцій по 100 ОД у флаконі, по 1 флакону з порошком в картонній коробці
2. Заявник	Нумеко Інк., Республіка Корея
3. Виробник	Медитокс Інк., Республіка Корея
4. Проведені дослідження:	√ так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), інший лікарський засіб, відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе, активно контрольоване, багатоцентрове дослідження фази III для оцінки ефективності та безпеки МВА-Р01 у суб'єктів з глабеллярними зморшки середнього та сильного ступеня. MT14-KR20GBL309
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	30.08.2021 – 29.02.2022
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Республіка Корея
9. Кількість досліджуваних	318
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Дане дослідження було проведене з метою оцінки ефективності та безпеки МВА-Р01 порівняно з активною контрольною групою з точки зору покращення помірних та виражених глабеллярних зморшок.
11. Дизайн клінічного випробування	

12. Основні критерії включення	<p><u>Критерії включення</u></p> <p>1) Дорослі чоловіки або жінки віком від ≥ 19 до ≤ 65 років.</p> <p>2) Шкала глабелярних зморшок ≥ 2 (помірна) при максимальному нахмуренні за оцінкою дослідника.</p> <p>3) Добровільно висловлений намір участі у дослідженні та підписання форми згоди досліджуваного або законного представника.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>МВА-Р01 (100 ОД)</p> <p>- Внутрішньом'язово вводили 0,1 мл у кожен з 5 ділянок (загалом 0,5 мл), по 2 у кожен м'яз-зморщувач брови і 1 м'яз-опускач перенісся. Доза досліджуваного препарату на ін'єкцію становила 4 ОД, а загальна введена доза - 20 ОД досліджуваного препарату.</p> <p>- Номер партії (термін придатності): TFXA21003 (19 травня 2024 р.)</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>ВОТОХ (100 ОД)</p> <p>- Внутрішньом'язово вводили 0,1 мл у кожен з 5 ділянок (загалом 0,5 мл), по 2 у кожен м'яз-зморщувач брови і 1 у м'яз-опускач перенісся. Доза досліджуваного препарату на ін'єкцію становила 4 ОД, а загальна введена доза - 20 ОД досліджуваного препарату</p> <p>- Номер партії (термін придатності): C6763C3 (10 грудня 2023 р.)</p>
15. Супутня терапія	<p>Частка суб'єктів, яким одночасно призначалися ліки під час дослідження, становила 55,35% (88/159 суб'єктів, 221 випадок) у досліджуваній групі та 52,20% (83/158 суб'єктів, 216 випадків) у контрольній групі, а частка суб'єктів, яким призначалися супутні ліки, не показала статистично значимих відмінностей між двома групами ($p=0,5739$). При класифікації за основними анатомічними групами супутніми ліками, що найбільш часто призначалися, на основі кількості суб'єктів були «ПРОТИІНФЕКЦІЙНІ ЗАСОБИ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ЗАСТОСУВАННЯ» як у досліджуваній групі, так і в контрольній групі. Частка суб'єктів, яким призначалися такі супутні ліки, становила 40,25% (64/159 суб'єктів, 83 випадки) у досліджуваній групі та 40,88% (65/158 суб'єктів, 84 випадки) у контрольній групі. При подальшій класифікації за терапевтичними супутніми ліками, що найбільш часто призначалися, за кількістю суб'єктів були «ВАКЦИНИ». Частка суб'єктів, яким призначалися такі супутні ліки, становила 38,99% (62/159 суб'єктів, 79 випадків) у досліджуваній групі та 39,62%. (63/158 суб'єктів, 80 випадків) у контрольній групі. Більшість зібраних супутніх ліків були вакцинами від COVID-19 та ліками, пов'язаними з наслідками вакцинації.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Первинна кінцева точка ефективності</u></p> <p>- Рівень відповіді* за глабелярними зморшками при максимальному нахмуруванні, визначений дослідником у реальному часі через 4 тижні після введення досліджуваного препарату</p> <p>* Відповідь було визначено як поліпшення не менше ніж на 2 бали порівняно з вихідним рівнем та 0 балів (відсутність) або 1 бал (легке) за шкалою FWS.</p> <p><u>Вторинні кінцеві точки ефективності</u></p>

	<p>- Коефіцієнт реагування* для глабелярних зморшок при максимальному нахмуруванні, визначений за живою оцінкою дослідника через 8, 12 та 16 тижнів після введення досліджуваного препарату.</p> <p>- Коефіцієнт реагування** для глабелярних зморшок у стані спокою, визначений за живою оцінкою дослідника через 4, 8, 12 та 16 тижнів після введення досліджуваного препарату.</p> <p>** Респондент визначався як пацієнту, у якого оцінка змінилася на 0 або 1 у суб'єктів із вихідною оцінкою 2 або вище.</p> <p>- Коефіцієнт реагування* для глабелярних зморшок при максимальному нахмуруванні, визначений за живою оцінкою суб'єкта через 4, 8, 12 та 16 тижнів після введення досліджуваного препарату.</p> <p>- Коефіцієнт реагування** для глабелярних зморшок у стані спокою, визначений за живою оцінкою суб'єкта через 4, 8, 12 та 16 тижнів після введення досліджуваного препарату.</p> <p>- Коефіцієнт реагування* для глабелярних зморшок при максимальному нахмуруванні, визначений за фотографічною оцінкою незалежного оцінювача через 4, 8, 12 та 16 тижнів після введення досліджуваного препарату.</p> <p>- Коефіцієнт реагування** для глабелярних зморшок у стані спокою, визначений за фотографічною оцінкою незалежного оцінювача через 4, 8, 12 та 16 тижнів після введення досліджуваного препарату.</p> <p>- Частка суб'єктів, які відповіли на оцінку 5 (у певній мірі задоволений) або вище в оцінці суб'єктом задоволеності лікуванням через 4, 8, 12 та 16 тижнів після введення досліджуваного препарату.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p><u>Критерії оцінки безпеки:</u> Побічні дії, показники життєдіяльності, фізикальне обстеження та лабораторні аналізи.</p>
18. Статистичні методи	<p><u>Метод статистичного аналізу</u> <u>Набір ефективності</u> У цьому дослідженні повний набір аналізу (FAS) був основним набором аналізу, а додатковий аналіз був виконаний на наборі протоколу (PPS) для порівняння результатів.</p> <p><u>1. Повний набір аналізу.</u> Повний набір аналізу FAS означає набір аналізу, який може найближче і повністю застосувати принцип ІТТ (Intention-to-treat), включивши всіх рандомізованих суб'єктів. FAS у цьому дослідженні включав суб'єктів, які були зараховані та рандомізовані в цьому дослідженні, оскільки вони відповідали критеріям включення/виключення, але ті, хто відповідав кожному з наступних були виключені з аналізу. Оскільки один суб'єкт у контрольній групі, який не мав оцінки ефективності після введення досліджуваного препарату, був виключений з FAS, всього було проаналізовано 317 суб'єктів.</p> <p>1. Суб'єкти, які були включені та рандомізовані в дослідження, але не отримали досліджуваного препарату.</p>

2. Суб'єкти, які не мали оцінки ефективності після введення досліджуваного препарату.

2.Набір за протоколом.

У PPS були включені суб'єкти у FAS, які завершили дослідження відповідно до протоколу без будь-яких серйозних відхилень, і в принципі суб'єкти, які значно вплинули на оцінку ефективності, були виключені з PPS. У FAS було виключено 1 суб'єкт у досліджуваній групі та 1 суб'єкт у контрольній групі, та всього 315 суб'єктів (досліджувана група: 158 суб'єктів, контрольна група: 157 суб'єктів) були включені до аналізу PPS.

3. Набір безпеки.

До набору безпеки увійшли всі суб'єкти, які отримали досліджуваний препарат та чиї дані щодо безпеки були оцінені дослідником принаймні один раз і 318 суб'єктів, які отримали досліджуваний, були включені в набір безпеки. Для даних, зібраних у цьому дослідженні, описова статистика, така як середнє значення, стандартне відхилення, медіана, мінімум і максимум, було надано для безперервних змінних, а частота і відсоток були надані для категоріальних змінних. Всі статистичні аналізи використовували останню версію SAS[®], та якщо не вказано інше, всі тести проводились з двостороннім тестом за рівня значущості 0,05. Дані оцінки ефективності були проаналізовані з FAS як первинний набір аналізу та PPS як вторинний набір аналізу, а дані оцінки безпеки були проаналізовані для набору безпеки. Усі відсутні дані кінцевих точках ефективності були підраховані з використанням методу перенесення базових спостережень вперед (BOCF). Для PPS необроблені дані проаналізовано без виправлення відсутніх значень. Усі відсутні дані в кінцевій точці безпеки не були підраховані, і необроблені дані були використані для аналізу.

Первинна оцінка ефективності.

Частота та відсоток суб'єктів з покращенням принаймні на 2 бали в оцінці глабеллярної лінії при максимальному нахмуруванні, як визначено дослідником у реальному часі через 4 тижні після введення досліджуваного препарату були представлені за групами лікування. Не менша ефективність досліджуваної групи порівняно з контрольною групою мала бути продемонстрована шляхом демонстрації того, що нижня межа довірчого інтервалу для різниці у показниках респондерів для глабеллярних ліній між досліджуваною групою та контрольною групою, який був розрахований з використанням аналізу СМН (Cochran-Mantel-Haenszel test) з урахуванням статі та вихідної оцінки глабеллярної лінії при максимальному нахмуруванні, оціненій дослідником, був більшим, ніж межа не меншої ефективності -15%.

Вторинна оцінка ефективності

1) Частота та відсоток суб'єктів із покращенням рівня глабеллярної лінії принаймні на 2 ступені при максимальній нахмуреності, як визначено дослідником в реальному часі через 8, 12 і 16 тижнів після введення досліджуваного препарату було представлено за групами лікування та

різницю в показниках відповіді на лікування глабелярні лінії під час кожного візиту між досліджуваною групою та контрольною групою аналізували за допомогою Критерій χ^2 -квадрат Пірсона або точний критерій Фішера залежно від очікуваної частоти.

2) Частота та відсоток суб'єктів із початковим рівнем глабелярної лінії 2 або вище у стані спокою за оцінкою дослідника змінюється на глабелярну лінію 0 або 1 у стані спокою, як визначено оцінка дослідника в реальному часі через 4, 8, 12 і 16 тижнів після введення досліджуваного препарату була представлені групами лікування, а також різниця в показниках відповіді на глабелярні лінії в кожній візит між досліджуваною групою та контрольною групою аналізували за допомогою χ^2 -квадрат Пірсона або точний тест Фішера в залежності від очікуваної частоти

3) Частота та відсоток суб'єктів із початковим рівнем глабелярної лінії 2 або вище максимальне нахмурення, оцінене суб'єктом, що досяг принаймні 2-ступеневого покращення глабелярної лінії при максимальному нахмуренні, як визначено оцінкою суб'єкта в реальному часі на 4, 8, 12 і 16 тижнів після введення досліджуваного препарату, були представлені групами лікування та різниця в частота відповідей на глабелярні зморшки під час кожного візиту між групою дослідження та групою контролю була аналізується за допомогою критерію χ^2 -квадрат Пірсона або точного критерію Фішера залежно від очікуваного частота.

4) Частота та відсоток суб'єктів із початковим рівнем глабелярної лінії 2 або вище у стані спокою за оцінкою суб'єкта, що змінюється на глабелярну лінію 0 або 1 у стані спокою, як визначено живу оцінку суб'єкта через 4, 8, 12 та 16 тижнів після введення досліджуваного препарату, представлені групи лікування та різницю в показниках відповіді на глабелярні зморшки під час кожного візиту між ними групу дослідження та контрольну групу аналізували за допомогою критерію χ^2 -квадрат Пірсона або Фішера точний тест залежно від очікуваної частоти.

5) Частота та відсоток суб'єктів із покращенням оцінки глабелярної лінії принаймні на 2 ступені при максимальному нахмуренні, як оцінено незалежним фотооцінювачем на основі фотографій, зроблених на 4, Через 8, 12 і 16 тижнів після III введення були представлені групами лікування, і різниця в показниках відповіді на глабелярні лінії під час кожного візиту між групою дослідження та групою контрольну групу аналізували за допомогою критерію χ^2 -квадрат Пірсона або точного критерію Фішера в залежності на очікуваній частоті.

6) Частота та відсоток суб'єктів із початковим рівнем глабелярної лінії 2 або вище у стані спокою згідно з оцінкою незалежних фотооцінювачів змінюється на глабелярну лінію класу 0 або 1 у стані спокою за оцінкою незалежних фотооцінювачів на основі фотографій, зроблених на 4, 8, 12 і 16 тижнів після III введення, були представлені групою лікування та різниця в частота відповідей на глабелярні зморшки під час кожного візиту між групою дослідження та групою контролю була аналізується за допомогою критерію

	<p>хі-квадрат Пірсона або точного критерію Фішера залежно від очікуваного частота.</p> <p>7) Частота та відсоток суб'єктів, які отримали оцінку 5 (дещо задоволений) або вище в оцінка пацієнтом задоволеності лікуванням через 4, 8, 12 і 16 тижнів після ПП адміністрування були представлені групами лікування, а різниця в рівнях задоволеності при кожен візит досліджуваної та контрольної групи аналізували за допомогою хі-квадрату Пірсона або точний тест Фішера залежно від очікуваної частоти.</p> <p><u>Оцінка безпеки</u></p> <p>Кінцеві точки безпеки оцінювали на основі побічних ефектів, лабораторних тестів, фізичного огляду та життєво-важливих показників.</p> <p><u>1. Побічні дії</u></p> <p>Побічні дії, побічні дії, що виникають при лікуванні, побічні лікарські реакції та серйозні побічні дії були закодовані з використанням Медичного словника з регуляторної діяльності (MedDRA) та представлені з використанням описової статистики (кількість суб'єктів, частота виникнення та кількість випадків) для кожної групи лікування в кожній групі дозування та проаналізовані з використанням точного критерію Фішера, щоб побачити, чи існує якась статистично значуща різниця у частоті виникнення побічних дій між кожною групою лікування.</p> <p><u>2. Життєвоважливі показники</u></p> <p>Для всіх елементів вимірювання описова статистика (середнє, стандартне відхилення, медіана, мінімум та максимум) для вимірювань при кожному відвідуванні та змін від вихідного рівня при останньому відвідуванні була представлена за групами лікування. Зміни (16-й тиждень після введення досліджуваного препарату – вихідний рівень) від вихідного рівня в кожному елементі вимірювання при останньому відвідуванні аналізувалися з використанням рангового критерію знаків Вілкоксона, щоб побачити, чи є якась значима різниця між групами лікування, і з використанням парного t-критерію або рангового критерію знаків Вілкоксона, щоб побачити, чи були зміни значень у групі лікування статистично значущими.</p> <p><u>3. Лабораторні тести</u></p> <p>Для лабораторних тестів кількість та частка суб'єктів, оцінених як клінічно значущі аномальні, були представлені за групами лікування в таблиці зсуву між до і після введення. Зміни між до та після введення порівнювалися з використанням критерію Макнемара і аналізувалися з використанням критерію хі-квадрат, щоб побачити, чи була якась статистично значуща різниця між кожною групою лікування у розподілі до та після введення.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Середній вік включених у дослідження суб'єктів становив $44,87 \pm 10,09$ років у досліджуваній групі та $45,80 \pm 9,46$ років у контрольної групи. Що стосується статі, 79,25% досліджуваної групи та 79,11% контрольної групи були жінками, а 20,75% досліджуваної групи та 20,89%</p>

	<p>контрольної групи були чоловіками. Частка суб'єктів з історією лікування ботулотоксином склала 41,51% у досліджуваній групі та 36,08% у контрольній групі, що показує, що частка суб'єктів без історії лікування ботулотоксином була вищою в обох групах. Не було статистично значущої різниці між досліджуваною та контрольною групами за віком, статтю або історією лікування ботулотоксином ($p > 0,05$). Частка суб'єктів з оцінкою 3 по глабеллярним зморшкам при максимальному нахмуруванні, за оцінкою дослідника на момент реєстрації, склала 50,94% (81/159 суб'єктів) у досліджуваній групі та 50,63% (80/158 суб'єктів) у контрольній групі, а частка суб'єктів з оцінкою 2 склала 49,06% (78/159 суб'єктів) досліджуваної групи та 49,37% (78/158 суб'єктів) у контрольній групі. Різниця між двома групами була статистично значущою ($P > 0,05$). Частка суб'єктів зі ступенем 3 для глабеллярних зморшок у стані спокою, за оцінкою дослідника, склала 19,50% (31/159 суб'єктів) досліджуваній групі та 8,86% (14/158 суб'єктів) у контрольній групі, а частка суб'єктів зі ступенем 2 склала 35,22% (56/159 суб'єктів) досліджуваній групі та 45,57% (72/158 суб'єктів) у контрольній групі. Частка суб'єктів зі ступенем 1 склала 34,59% (55/159 суб'єктів) досліджуваній групі та 35,44% (56/158 суб'єктів) у контрольній групі, а частка суб'єктів зі ступенем 0 становила 10,69% (17/159 суб'єктів) досліджуваній групі та 10,13% (16/158 суб'єктів) у контрольній групі. Частка суб'єктів з 3-м ступенем була трохи вищою в досліджуваній групі, і різниця між двома групами була статистично значущою ($p = 0,0374$).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Це дослідження було проведено для визначення ефективності та безпеки МВА-Р01 у пацієнтів з помірними та важкими глабеллярними зморшками, а також коефіцієнта реагування на глабеллярні зморшки при максимальному нахмуруванні, визначеного дослідником у реальному часі через 4 тижні після введення досліджуваного препарату, який був встановлений як первинна кінцева точка ефективності. Оцінка ефективності була проаналізована з використанням FAS (Full Analysis Set) як первинного набору аналізу, а додатковий аналіз був проведений на PPS (Per Protocol Set) для порівняння результатів. Первинною кінцевою точкою ефективності був коефіцієнт реагування на глабеллярні зморшки (як мінімум 2-бальне поліпшення від вихідного рівня та 0 або 1 бал) при максимальному нахмуруванні, визначений дослідником у реальному часі через 4 тижні після введення досліджуваного препарату. У FAS (первинному наборі аналізу) коефіцієнти реагування склали 87,42% у досліджуваній групі та 82,91% у контрольній групі. Різниця в коефіцієнтах реагування між групами лікування була статистично значущою ($p = 0,2586$). При розгляді коваріати для різниці у показниках респондентів за глабеллярними лініями між досліджуваною та контрольною групами 95% довірчий інтервал склав (-2,96, 11,53). Оскільки нижня межа довірчого інтервалу була більша, ніж межа не меншої ефективності -15%, було продемонстровано, що досліджувана група не поступається</p>

контрольній групі. Крім того, коли коваріата не враховувалася, 95% довірчий інтервал становив (-3,30, 12,32), що показує, що нижня межа довірчого інтервалу також була більшою, ніж межа не меншої ефективності.. Крім того, результати аналізу вторинних кінцевих точок ефективності на FAS, первинному наборі аналізу, є такими. Показники реагування на глабелярні зморшки при максимальному нахмуруванні, визначені за допомогою живої оцінки дослідника на 8, 12 та 16 тижні після введення досліджуваного препарату, склали 67,92% у досліджуваній групі та 62,03% у контрольній групі на 8 тижні; 47,80% у досліджуваній групі та 37,97% у контрольній групі на 12 тижні; та 27,04% у досліджуваній групі та 22,15% у контрольній групі на 16 тижні. Досліджувана група, як правило, демонструвала вищі показники реагування, ніж контрольна група у всі часові точки, але статистично значущої різниці між групами лікування не було ($p > 0,05$). Показники реагування на глабелярні зморшки у стані спокою, визначені за допомогою живої оцінки дослідника на 4, 8, 12 та 16 тижні після введення досліджуваного препарату, склали 77,01% у досліджуваній групі та 82,56% у контрольній групі на 4 тижні; 74,71% у досліджуваній групі та 80,23% у контрольній групі на 8 тижні; 68,97% у досліджуваній групі та 76,74% у контрольній групі на 12 тижні; та 55,17% у досліджуваній групі та 70,93% у контрольній групі на 16 тижні. Показники респондентів у стані спокою були вищими у контрольній групі, але статистично значущої різниці на 4, 8 та 12 тижнях не було ($p > 0,05$). Оцінки глабелярних зморшок у стані спокою до введення досліджуваного препарату показали, що більша кількість суб'єктів з оцінкою 3 (важка) були віднесені до досліджуваної групи, і була значна різниця у розподілі оцінок між двома групами. Вважається, що показники респондентів були нижчими, ніж у контрольній групі з цих причин. Показники реагування на глабелярні зморшки при максимальному нахмуруванні, визначені шляхом живої оцінки суб'єкта на 4, 8, 12 та 16 тижні після введення досліджуваного препарату, склали 77,18% у досліджуваній групі та 65,38% у контрольній групі на 4 тижні; 63,09% у досліджуваній групі та 42,95% у контрольній групі на 8 тижні; 37,58% у досліджуваній групі та 25,00% у контрольній групі на 12 тижні; та 18,12% у досліджуваній групі та 10,90% у контрольній групі на 16 тижні. Досліджувана група показала дещо вищі показники реагування, ніж контрольна група, у всіх часових точках, і спостерігалася статистично значуща різниця між групами лікування на 4, 8 та 12 тижні ($p < 0,05$). Показники відповіді на глабелярні зморшки у стані спокою, визначені шляхом живої оцінки суб'єкта на 4, 8, 12 та 16 тижнях після введення досліджуваного препарату, склали 88,37% у досліджуваній групі та 89,16% у контрольній групі на 4 тижні; 88,37% у досліджуваній групі та 86,75% у контрольній групі на 8 тижні; 76,74% у досліджуваній групі та 75,90% у контрольній групі на 12 тижні; та 68,60% у досліджуваній групі та 66,27% у контрольній групі на 16 тижні.

	<p>Статистично значущої різниці між групами не було ($p > 0,05$). На додаток до живої оцінки дослідника було проведено фотографічну оцінку фотоексперта для підтвердження ефективності. Показники реагування на глабеллярні зморшки при максимальному нахмуруванні, визначені за допомогою фотографічної оцінки незалежного оцінювача на 4, 8, 12 та 16 тижнях після введення досліджуваного препарату, склали 93,63% у досліджуваній групі та 87,97% у контрольній групі на 4 тижні; 75,16% у досліджуваній групі та 64,56% у контрольній групі на 8 тижні; 49,04% у досліджуваній групі та 35,44% у контрольній групі на 12 тижні; та 25,48% у досліджуваній групі та 20,25% у контрольній групі на 16 тижні. При фотографічній оцінці досліджувана група також показала трохи вищі показники реагування, ніж контрольна група у всіх часових точках, і спостерігалася статистично значуща різниця між групами лікування на 8 та 12 тижнях ($p < 0,05$). Показники відповіді на глабеллярні зморшки у стані спокою, визначені за допомогою фотографічної оцінки незалежного оцінювача на 4, 8, 12 та 16 тижні після введення досліджуваного препарату, склали 36,84% у досліджуваній групі та 21,43% у контрольній групі на 4 тижні; 42,11% у досліджуваній групі та 21,43% у контрольній групі на 8 тижні; 39,47% у досліджуваній групі та 17,86% у контрольній групі на 12 тижні; та 28,95% у досліджуваній групі та 14,29% у контрольній групі на 16 тижні. Статистично значущої різниці між групами не було ($p > 0,05$). Крім того, задоволеність суб'єктів лікуванням оцінювалася за 7-бальною шкалою (від 1: Дуже незадоволений до 7: Дуже задоволений). Частка суб'єктів, що відповіли на оцінку 5 (в деякій мірі задоволений) або вище після введення досліджуваного препарату, склала 98,11% у досліджуваній групі та 95,57% у контрольній групі на 4-му тижні; 94,97% у досліджуваній групі та 91,14% у контрольній групі на 8-му тижні; 93,59% у досліджуваній групі та 81,01% у контрольній групі на 12-му тижні; та 85,35% у досліджуваній групі та 76,13% у контрольній групі на 16-му тижні. Досліджувана група показала трохи вищі показники задоволеності, ніж контрольна група, у всіх часових точках, і спостерігалася статистично значуща різниця на 12-й і 16-й тижнях ($p = 0,0008, 0,0388$). Ті ж тенденції, як і для результату FAS, спостерігалися в результаті аналізу для PPS.</p>
21. Результати безпеки	<p>Побічні дії були зібрані з моменту інформованої згоди, і всі побічні дії, зібрані в дослідженні, були побічні дії, що виникли під час лікування (TEAEs). Частота TEAE склала 18,87% (30/159 суб'єктів, 45 випадків) у досліджуваній групі та 16,98% (27/159 суб'єктів, 39 випадків) у контрольній групі. Симптоми, які могли бути пов'язані з місцевим і віддаленим поширенням токсину, були позначені як побічні дії особливого інтересу, і вони виникли тільки в досліджуваній групі (1,26%, 2/159 суб'єктів, 2 випадки). Частота побічних дій на ліки (ADR), для яких не можна було виключити причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваним препаратом, склала 2,52% (4/159 суб'єктів, 4</p>

	<p>випадки) в досліджуваній групі і 0,63% (1/159 суб'єктів, 1 випадок) в контрольній групі. Серйозні побічні дії виникли тільки в досліджуваній групі (0,63%, 1/159 суб'єктів, 1 випадок). Не було статистично значимої різниці в показниках побічних дії, що виникли під час лікування, побічних дії особливого інтересу та серйозних побічних дії між двома групами ($p > 0,05$). Більшість зібраних побічних дії були симптомами, викликаними інфекцією COVID-19 і вакцинацією, і вони були в основному легкого або середнього ступеня тяжкості. Що стосується побічних дії, виникла «реакція в місці ін'єкції» (по 1 випадку) в досліджуваній групі і контрольній групі, а «сенсорний розлад повік» (2 випадки) і «головний біль» (1 випадок) виникли тільки в досліджуваній групі. Усі 3 побічні дії на ліки були легкого ступеня тяжкості, і було підтверджено, що вони минули. Що стосується серйозних побічних дії, «розрив зв'язки» стався тільки в досліджуваній групі (1 суб'єкт), але він не мав причинно-наслідкового зв'язку з досліджуваним препаратом. Не було жодної статистично значущої різниці між досліджуваною групою та контрольною групою в жодній з побічних дії, побічних дії, особливого інтересу, побічних дії на ліки так серйозних побічних дії. ($p > 0,05$). Жоден із лабораторних тестів, оцінений як клінічно значущо аномальний, не був пов'язаний з досліджуваним препаратом. Не було ніяких інших проблем, які могли б вплинути на безпеку суб'єктів після введення досліджуваного препарату. Відповідно до результату тесту на антитіла, після введення досліджуваного препарату не було вироблено антитіл проти препарату (ADA).</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Було продемонстровано, що група MBA-P01 (дослідна група) не поступається контрольній групі в покращенні помірних та важких глабелярних зморшок, і вважається, що побічні дії, які виникли в результаті досліджень та інших тестів безпеки є прийнятними з медичної точки зору. Тому вважається, що MBA-P01 дуже клінічно корисний з точки зору покращення глабелярних зморшок і безпеки, і забезпечить більше варіантів лікування для пацієнтів.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)

Вовк А.І., менеджер з реєстрації лікарських засобів

ТОВ «Регфарм»

(П. І. Б.)