

REPORT
about a clinical trial

1. Name of the medicinal product (if available - registration certificate number)	NABOTA® (Botulinum Toxin Type A)
2. Applicant	TOTISPHARMA GROUP LLC
3. Manufacturer	Daewoong Pharmaceutical co.,LTD
4. Conducted trials:	yes
1) the type of medicinal product for which registration has been conducted or is planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)
5. Full name of the clinical trial, coded number of the clinical trial	A Phase III multi-center, randomized double blind placebo-controlled single dose trial to demonstrate the safety and efficacy of DWP-450 in adjust subject for treatment of moderate to severe glabellar lines.
6. Clinical trial phase	Phase III
7. Clinical trial period	From Jan 14, 2015 until Sep 03, 2015
8. Countries where the clinical trial was conducted	US
9. Number of subjects	planned: 324 actual: 334 screened, 330 randomized
10. Purpose and secondary objectives of the clinical trial	To demonstrate safety and efficacy of DWP-450 in treatment of sever glabellar lines associated with corrugator and procerus muscle activity in adults.
11. Clinical trial design	multicenter, randomized (3:1), double blind, placebo controlled, single dose
12. Basic inclusion criteria	A subject must have met the following criteria in order to be eligible for enrollment in the study:

	<ul style="list-style-type: none"> • an stable healthy adult at least 18 years of age • understood and have signed the informed consent, and could comply with study instructions • moderate to severe glabellar lines at maximum frown as assessed by the Investigator using the GLS • was willing and able to complete the entire course of the study
13. The investigated drug, method of application, potency	DWP-450 (botulinum toxin type A, NABOTA [®]) each containing 100 units (U) of vacuum-dried DWP-450 (Botulinum Toxin Type A) were reconstituted gently and without shaking with 2.5 mL of 0.9% sterile, non-preserved saline solution for a final dilution of 4 U/0.1 mL. Using a 30 G needle and 1 cc syringe, subjects were injected intramuscularly into the 5 target sites specified in Methodology with 0.1 mL (4 U) for a total of 0.5 mL (20 U).
14. The drug of comparison, dose, method of application, potency	Placebo vials are empty and they were filled with 2.5mL of 0.9% sterile, non-preserved saline solution in a similar manner to that specified for the test product, Using a 30G needle and 1cc syringe, subjects were injected intramuscularly into the same 5 target sites. In this case, each site was injected with 0.1mL of saline for total of 0.5mL Saline was sourced from commercial supplies.
15. Concomitant therapy	Not applicable.
16. Criteria for evaluating effectiveness	<ul style="list-style-type: none"> • GLS (Glabellar lines scale) by Investigator's assessment (IA) and subject assessment (SA) • GAIS (Global aesthetic improvement scale) by IA and SA • SSS (Subject satisfaction scale) by SA
17. Security assessment criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Exposure to treatment • Adverse events • Medical history • Directed questionnaire • Directed review of systems • Physical exam • Laboratory tests (hematology, chemistry, urinalysis, anti-botulinum antibodies) • ECG • Vital signs

	• Concomitant medications
18. Statistical methods	Detail information is stated in each Study CSR Section 9.7
19. Demographic indicators of the studied population (sex, age, race, etc.)	Age, Sex, Fertility status of women, Race, Fitzpatrick skin's Type, Prior history of botulinum toxin treatment.
20. Efficiency results	Refer to Table 2
21. Results of safety	Refer to Table 3
22. Conclusion	The safety and efficacy profile exhibited in the study are believed to be representative of the safety and efficacy profile DWP-450 DP will exhibit in the market place. DWP-450 DP is a candidate drug for the treatment of glabellar line with a high effectiveness profile and low adverse event frequency.

Applicant (owner of MA)



(signature)
(Name)

Table 1: Demographic History of Clinical Studies- EV-001

	EV-001 US Pivotal Phase III Safety and Efficacy
Demography	<ul style="list-style-type: none"> • mean age \approx 50 years (range 22-81) <ul style="list-style-type: none"> – 50.4 years Placebo – 50.2 years DWP-450
	<ul style="list-style-type: none"> • 10.6% \geq 65 years (35/330) • 92.7% female (306/330); 7.3% male (24/330) • 81.2% white (268/330); 7.6% black (25/330); 1.8% Asian (6/330)
	Fitzpatrick skin type: <ul style="list-style-type: none"> • 4.5% Type I (15/330) • 33.3% Type II (110/330) • 39.1% Type III (129/330) • 16.1% Type IV (53/330) • 5.8% Type V (19/330) • 1.2% Type VI (4/330)
	<ul style="list-style-type: none"> • 40.6% prior history of exposure (134/330)

Table 2: Efficacy Endpoints and Outcomes of Clinical Studies- EV-001

	EV-001 US pivotal Phase III safety and efficacy
Primary Endpoint	<ul style="list-style-type: none"> • Proportion of subjects classified as responders on D30 • This was a composite endpoint • A responder was a subject with a ≥ 2 point improvement on the GLS from D0 to D30 at maximum frown, only if independently agreed by both IA and SA (ITT)
Analysis of Primary Endpoint	<ul style="list-style-type: none"> • Using the ITT Population, the primary hypothesis tested if the proportion of responders in the DWP-450 group at D30 was equal to the proportion of responders in the Placebo group • Hypothesis was tested using the exact unconditional test, with its exact CI calculated by inversion of two one-sided intervals • Overall study wide Type 1 error rate (alpha) was 0.05
Primary Endpoint Result	<ul style="list-style-type: none"> • Percentages of responders (i.e., for the composite endpoint): <ul style="list-style-type: none"> – 1.2% Placebo; 95% CI (0.0, 6.5) – 67.5% DWP-450; 95% CI (61.2, 73.4) – 66.3% difference; 95% CI (59.0, 72.4), $p < 0.001$ • By each of IA and SA individually (i.e., the components of the composite endpoint), the absolute difference between DWP-450 and Placebo groups in the percentages of responders: <ul style="list-style-type: none"> – 76.3% by IA; 95% CI (69.4, 81.7), $p < 0.001$ – 73.1% by SA; 95% CI (65.0, 79.3), $p < 0.001$

Table 3: Overview of Adverse Events in the DWP-450 Clinical Development Program

	EV-001 (N=330) US Pivotal Phase III Safety and Efficacy
Any AE	<ul style="list-style-type: none"> • 38.2% DWP-450 • 32.1% Placebo • 6.1% Difference 95% CI (-6.3, 18.3)
Most Common AEs – i.e., $\geq 5\%$	<u>Headache</u> <ul style="list-style-type: none"> • 14.6% DWP-450 • 16.7% Placebo • -2.0% Difference 95% CI (-14.4, 10.3)
Serious AEs	<ul style="list-style-type: none"> • 1.2% DWP-450 (n=3) • 0.0% Placebo • None study drug related
AEs Leading to Study Discontinuation	<ul style="list-style-type: none"> • 0.0% DWP-450 • 0.0% Placebo
AEs Leading to Death	<ul style="list-style-type: none"> • 0.0% DWP-450 • 0.0% Placebo
Severe AEs	<ul style="list-style-type: none"> • 0.4% DWP-450 (n=1) • 0.0% Placebo
Study Drug-Related AEs	<ul style="list-style-type: none"> • 15.4% DWP-450 (n=38) • 13.1% Placebo (n=11)
AEs of Special Interest	<ul style="list-style-type: none"> • 2.0% DWP-450 (n=5) • 1.2% Placebo (n=1)
Possible Hypersensitivity Reactions	<ul style="list-style-type: none"> • 2.0% DWP-450 (n=5) • 2.4% Placebo (n=2)

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. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Набота (Nabota®)
2. Заявник	ТОВ "ТОТІСФАРМА ГРУП»
3. Виробник	Дейвон Фармасьютікал Ко., Лтд, 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 (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фаза III, багатоцентрове, рандомізоване подвійне сліпе, контрольоване плацебо однодозове дослідження, яке демонструє безпеку та ефективність Набота для коригування обстеження для лікування помірних до глибоких глабелярних зморшок.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	З 14 січня 2015 року до 3 вересня 2015 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 324 / Фактично: 334 скринінг, 330 рандомізовано.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Продемонструвати безпеку та ефективність препарату Набота при лікуванні у дорослих окремих глабелярних зморшок, пов'язаних з активністю м'язом, який зморщує брову та / або гордіїв м'яз.
11. Дизайн клінічного випробування	багатоцентрове, рандомізоване (3: 1), подвійне сліпе, плацебо контрольоване, однодозове
12. Основні критерії включення	суб'єкт повинен відповідати наступним критеріям, щоб мати право брати участь у дослідженні: <ul style="list-style-type: none"> • доросла, здорова людина віком від 18 років • зрозумів та підписав інформовану згоду та міг виконувати інструкції з вивчення • від помірних до глибоких глабелярних зморшок з максимальним насупленням, як оцінював дослідник із застосуванням GLS, • бажав і міг пройти весь курс дослідження
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Набота (ботулінічний токсин типу А), кожен з яких містить 100 одиниць (ОД) висушеного у вакуумі ботулінічного токсину типу А були відновлені обережно і без струшування з 2,5 мл 0,9% стерильного, неконсервованого фізіологічного розчину для остаточного розведення 4 ОД / 0,1 мл. За допомогою голки 30 G та шприца 1 куб.см суб'єктам вводили внутрішньом'язово

	в 5 цільових місць, зазначених в Методиці, 0,1 мл (4 ОД) загалом 0,5 мл (20 ОД).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Флакони з плацебо були порожні, і їх заповнювали 2,5 мл 0,9% стерильного, неконсервованого фізіологічного розчину, аналогічно тому, що вказаний для тестованого продукту. За допомогою голки 30G та шприца 1 куб.см пацієнтам вводили внутрішньом'язово в ті ж 5 цільових місць. У цьому випадку в кожну ділянку вводили 0,1 мл фізіологічного розчину, загалом 0,5 мл. Фізіологічний розчин купували у комерційних постачальників.
15. Супутня терапія	Не застосовується.
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> • GLS (шкала глабелярних зморшок) за оцінкою дослідника (IA) та оцінкою суб'єкта (SA) • GAIS (Глобальна шкала естетичного вдосконалення) від IA та SA • SSS (шкала задоволеності суб'єкта) за SA
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Вплив на лікування • Побічні ефекти • Медична історія • Направлена анкета • Орієнтований огляд систем • Фізичний огляд • Лабораторні дослідження (гематологія, хімія, аналіз сечі, антиботулінові антитіла) • ЕКГ • Життєво-важливі ознаки • Супутні лікарські засоби
18. Статистичні методи	Детальна інформація вказана в кожному Розділі 9.7 КСВ дослідження
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Вік, стать, статус фертильності жінок, раса, тип шкіри за Фіцпатріком, попередня історія лікування ботулінічним токсином.
20. Результати ефективності	Результати узагальнено в таблиці 2.
21. Результати безпеки	Результати узагальнено в таблиці 3.
22. Висновок (заключення)	Вважається, що профіль безпеки та ефективності, представлений у дослідженні, є репрезентативним для профілю безпеки та ефективності Набота, який буде представлений на ринку. Набота - лікарський засіб, що є одним із варіантів для лікування глабулярних зморшок з високим профілем ефективності та низьким рівнем побічних реакцій.

Заявник (представник
заявника)



Директор ТОВ «АВІЦЕНАГРУП», Зубрійчук А.Г.

(П. І. Б.)

Додаток

Таблиця 1 Демографічна історія клінічних досліджень – EV-001

EV-001 US базова Фаза III Безпека та Ефективність	
Демографія	Приблизний вік – 50 років (від 22-81) -50.4 років плацебо -50.2 років Набота
	10.6 % \geq 65 років (35/330) 92.7 % жінки (306/330) 7.3 % чоловіки (24/330) 81.2 % біла шкіра (268/330) 7.6 % темношкірі (25/330) 1.8 % азіати (6/330)
	Тип шкіри за Фітцпатріком 4.5 % Тип I (15/330) 33.3 % Тип II (110/330) 39.1 % Тип III (129/330) 16.1 % Тип IV (19/330) 5.8 % Тип V (19/330) 1.2 % Тип VI (4/330)
	40.6 % історія попереднього впливу (134/330)

Таблиця 2

Кінцеві точки ефективності та результати клінічних досліджень - EV-001

EV-001 US базова Фаза III Безпека та Ефективність	
Первинна кінцева точка	Частка випробовуваних, класифікованих як відповіді на D30 Це була комбінована кінцева точка Респондент був суб'єктом із покращенням GLS на \geq 2 бали з D0 до D30 при максимальному насупленні, лише за умови незалежної згоди як IA, так і SA (ITT)
Аналіз первинної кінцевої точки	Використовуючи популяцію ITT, перевіряли первинну гіпотезу, якщо частка респондентів у групі DWP-450 у D30 дорівнювала частці респондентів у групі плацебо. Гіпотезу перевіряли за допомогою точного безумовного тесту, при цьому його точний ДІ обчислювали шляхом інверсії двох односторонніх інтервалів. Загальний коефіцієнт похибки для дослідження типу 1 (альфа) становив 0,05
Результат первинної кінцевої точки	Відсотки респондентів (тобто для комбінованої кінцевої точки): -1,2% плацебо; 95% ДІ (0.0, 6,5) -67,5% DWP-450; 95% ДІ (61.2, 73,4) -66,3% різниця; 95% ДІ (59.0, 72,4), $p < 0,001$ Кожною з IA та SA окремо (тобто компонентами складеної кінцевої точки), абсолютна різниця між DWP-450 та плацебо групами
	Відсотки респондентів: -76,3% IA; 95% ДІ (69.4, 81.7), $p < 0,001$ -73.1% SA; 95% ДІ (65.0, 79.3), $p < 0,001$

Таблиця 3

Огляд побічних реакцій від Набота (клінічна програма розробки)

EV-001 (N=330) US базова Фаза III Безпека та Ефективність	
Будь-які побічні реакції	38,2 % Набота 32,1% Плацебо 6.1% різниця 95% ДІ (-6,3, 18,3)
Більш часті побічні реакції та інші \geq 5%	<u>Головна біль</u> 14.6% Набота 6.7% плацебо 2.0% різниця 95% ДІ (-14.4, 10.3)
Серйозні побічні реакції	1.2% Набота (n=3) 0.0% плацебо Немає відповідного дослідження
Побічні реакції, які призводять до припинення дослідження	0.0% Набота 0.0% плацебо
Побічні реакції, які призводять до смерті	0.0% Набота 0.0% плацебо
Важкі побічні реакції	0.4% Набота (n=1) 0.0% плацебо
Побічні реакції, що становлять особливий інтерес	2.0% Набота (n=5) 1.2% плацебо (n=1)
Ймовірність реакцій гіперчутливості	2.0% Набота (n=5) 1.2% плацебо (n=2)

REPORT
about a clinical trial

1. Name of the medicinal product (if available - registration certificate number)	NABOTA® (Botulinum Toxin Type A)
2. Applicant	TOTISPHARMA GROUP LLC
3. Manufacturer	Daewoong Pharmaceutical co.,LTD
4. Conducted trials:	yes
1) the type of medicinal product for which registration has been conducted or is planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)
5. Full name of the clinical trial, coded number of the clinical trial	A Phase III multi-center randomized double blind, placebo-controlled, single dose trial to demonstrate the safety and efficacy of DWP-450 in adult subjects for treatment of moderate-to sever glabellar lines
6. Clinical trial phase	Phase III
7. Clinical trial period	From Jan 15, 2015 until Sep 10, 2015
8. Countries where the clinical trial was conducted	US
9. Number of subjects	planned: 324 actual: 334 screened, 324 randomized
10. Purpose and secondary objectives of the clinical trial	To demonstrate the safety and efficacy of DWP-450 in the treatment of moderate to severe glabellar lines associated with corrugator and/or procerus muscle activity in adults
11. Clinical trial design	multicenter, randomized (3:1), double blind, placebo controlled, single dose
12. Basic inclusion criteria	A subject must have met the following criteria in order to be eligible for enrollment in the study: • an adult 18 years of age and over

	<ul style="list-style-type: none"> • understood and have signed the informed consent, and could comply with study instructions • moderate to severe glabellar lines at maximum frown as assessed by the Investigator using the GLS • was willing and able to complete the entire course of the study
13. The investigated drug, method of application, potency	DWP-450 (botulinum toxin type A, NABOTA [®]) each containing 100 units (U) of vacuum-dried DWP-450 (Botulinum Toxin Type A) were reconstituted gently and without shaking with 2.5 mL of 0.9% sterile, non-preserved saline solution for a final dilution of 4 U/0.1 mL. Using a 30 G needle and 1 cc syringe, subjects were injected intramuscularly into the 5 target sites specified in Methodology with 0.1 mL (4 U) for a total of 0.5 mL (20 U).
14. The drug of comparison, dose, method of application, potency	Placebo vials are empty and they were filled with 2.5mL of 0.9% sterile, non-preserved saline solution in a similar manner to that specified for the test product, Using a 30G needle and 1cc syringe, subjects were injected intramuscularly into the same 5 target sites. In this case, each site was injected with 0.1mL of saline for total of 0.5mL Saline was sourced from commercial supplies.
15. Concomitant therapy	Not applicable.
16. Criteria for evaluating effectiveness	<ul style="list-style-type: none"> • GLS (Glabellar lines scale) by Investigator's assessment (IA) and subject assessment (SA) • GAIS (Global aesthetic improvement scale) by IA and SA • SSS (Subject satisfaction scale) by SA
17. Security assessment criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Exposure to treatment • Adverse events • Medical history • Directed questionnaire • Directed review of systems • Physical exam • Laboratory tests (hematology, chemistry, urinalysis, anti-botulinum antibodies) • ECG • Vital signs • Concomitant medications
18. Statistical methods	Detail information is stated in each Study CSR Section 9.7

19. Demographic indicators of the studied population (sex, age, race, etc.)	Age, Sex, Fertility status of women, Race, Fitzpatrick skin's Type, Prior history of botulinum toxin treatment.
20. Efficiency results	Refer to attached Table 2
21. Results of safety	Refer to attached Table 3
22. Conclusion	The safety and efficacy profile exhibited in the study are believed to be representative of the safety and efficacy profile DWP-450 DP will exhibit in the market place. DWP-450 DP is a candidate drug for the treatment of glabellar line with a high effectiveness profile and low adverse event frequency.

Applicant (owner of MA)



_____ (signature)

_____ (Name)

[Attachment]

Table 1: Demographic History of Clinical Studies- EV-002

	EV-002 US Pivotal Phase III Safety and Efficacy
Demography	<ul style="list-style-type: none"> • mean age \approx 51 years (range 18-81): <ul style="list-style-type: none"> – 50.4 years Placebo – 51.5 years DWP-450 • 10.2% \geq 65 years (33/324) • 89.5% female (290/324); 10.5% male (34/324) • 87.7% white (284/324); 7.7% black (25/324); 2.2% Asian (7/324)
	Fitzpatrick skin type: <ul style="list-style-type: none"> • 4.9% Type I (16/324) • 25.3% Type II (82/324) • 37.0% Type III (120/324) • 22.5% Type IV (73/324) • 6.5% Type V (21/324) • 3.7% Type VI (12/324)
	<ul style="list-style-type: none"> • 36.1% prior history of exposure (117/324)

Table 2: Efficacy Endpoints and Outcomes of Clinical Studies- EV-002

	EV-002 US pivotal Phase III safety and efficacy
Primary Endpoint	<ul style="list-style-type: none"> • Proportion of subjects classified as responders on D30 • This was a composite endpoint • A responder was a subject with a \geq2 point improvement on the GLS from D0 to D30 at maximum frown, only if independently agreed by both IA and SA (ITT)
Analysis of Primary Endpoint	<ul style="list-style-type: none"> • Using the ITT Population, the primary hypothesis tested if the proportion of responders in the DWP-450 group at D30 was equal to the proportion of responders in the Placebo group • Hypothesis was tested using the exact unconditional test, with its exact CI calculated by inversion of two one-sided intervals • Overall study wide Type 1 error rate (alpha) was 0.05
Primary Endpoint Result	<ul style="list-style-type: none"> • Percentages of responders (i.e., for the composite endpoint): <ul style="list-style-type: none"> – 1.3% Placebo; 95% CI (0.0, 7.2) – 70.4% DWP-450; 95% CI (64.2, 76.1) – 69.1% difference; 95% CI (61.5, 75.1), $p < 0.001$ • By each of IA and SA individually (i.e., the components of the composite endpoint), the absolute difference between DWP-450 and Placebo groups in the percentages of responders: <ul style="list-style-type: none"> – 79.8% by IA; 95% CI (72.1, 85.2), $p < 0.001$ – 72.3% by SA; 95% CI (63.7, 78.5), $p < 0.001$

Table 3: Overview of Adverse Events in the DWP-450 Clinical Development Program

	EV-002 (N=324) US Pivotal Phase III Safety and Efficacy
Any AE	<ul style="list-style-type: none"> • 28.5% DWP-450 • 26.9% Placebo • 1.5% Difference 95% CI (-11.2, 14.2)
Most Common AEs – i.e., $\geq 5\%$	<u>Headache</u> <ul style="list-style-type: none"> • 8.5% DWP-450 • 9.0% Placebo • -0.4% Difference 95% CI (-13.1, 12.3)
Serious AEs	<ul style="list-style-type: none"> • 1.6% DWP-450 (n=4) • 0.0% Placebo • None study drug related
AEs Leading to Study Discontinuation	<ul style="list-style-type: none"> • 0.4% DWP-450 (n=1) • 0.0% Placebo
AEs Leading to Death	<ul style="list-style-type: none"> • 0.0% DWP-450 • 0.0% Placebo
Severe AEs	<ul style="list-style-type: none"> • 1.2% DWP-450 (n=3) • 0.0% Placebo
Study Drug-Related AEs	<ul style="list-style-type: none"> • 9.8% DWP-450 (n=24) • 7.7% Placebo (n=6)
AEs of Special Interest	<ul style="list-style-type: none"> • 3.3% DWP-450 (n=8) • 0.0% Placebo
Possible Hypersensitivity Reactions	<ul style="list-style-type: none"> • 1.2% DWP-450 (n=3) • 1.3% Placebo (n=1)

14

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. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Набота (Nabota®)
2. Заявник	ТОВ "ТОТІСФАРМА ГРУП»
3. Виробник	Дейвон Фармасьютікал Ко., Лтд, 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 (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фаза III, багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе, контрольоване плацебо, однодозове дослідження, що демонструє безпеку та ефективність Набота у дорослих для лікування помірних до глибоких глабелярних зморшок.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	З 10 січня 2015 року до 15 вересня 2015 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 324 / Фактично: 334 скринінг, 324 рандомізовано
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Продемонструвати безпеку та ефективність Набота при лікуванні від помірних до глибоких глабелярних зморшок пов'язані м'язом, який зморщує брову та / або гордіїв м'яз.
11. Дизайн клінічного випробування	багатоцентрове, рандомізоване (3: 1), подвійне сліпе, плацебо контрольоване, однодозове
12. Основні критерії включення	суб'єкт повинен відповідати наступним критеріям, щоб мати право брати участь у дослідженні: <ul style="list-style-type: none"> • дорослий віком від 18 років • зрозумів та підписав інформовану згоду та міг виконувати інструкції з вивчення • від помірних до глибоких глабелярних зморшок з максимальним насупленням, як оцінював дослідник із застосуванням GLS, • бажав і міг пройти весь курс дослідження
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Набота (ботулінічний токсин типу А), кожен з яких містить 100 одиниць (ОД) висушеного у вакуумі ботулінічного токсину типу А були відновлені обережно і без струшування з 2,5 мл 0,9% стерильного, неконсервованого фізіологічного розчину для остаточного розведення 4 ОД / 0,1 мл. За допомогою голки 30 G та шприца 1 куб.см суб'єктам вводили внутрішньом'язово в 5 цільових місць, зазначених в Методиці, 0,1 мл (4 ОД) загалом 0,5 мл (20 ОД).

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Флакони з плацебо були порожні, і їх заповнювали 2,5 мл 0,9% стерильного, неконсервованого фізіологічного розчину, аналогічно тому, що вказаний для тестованого продукту. За допомогою голки 30G та шприца 1 куб.см пацієнтам вводили внутрішньом'язово в ті ж 5 цільових місць. У цьому випадку в кожен ділянку вводили 0,1 мл фізіологічного розчину, загалом 0,5 мл. Фізіологічний розчин купували у комерційних постачальників.
15. Супутня терапія	Не застосовується.
16. Критерії оцінки ефективності	EV-001, EV-002 <ul style="list-style-type: none"> • GLS (шкала глабеллярних зморшок) за оцінкою дослідника (IA) та оцінкою суб'єкта (SA) • GAIS (Глобальна шкала естетичного вдосконалення) від IA та SA • SSS (шкала задоволеності суб'єкта) за SA
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Вплив на лікування • Побічні ефекти • Медична історія • Направлена анкета • Орієнтований огляд систем • Фізичний огляд • Лабораторні дослідження (гематологія, хімія, аналіз сечі, антиботулінові антитіла) • ЕКГ • Життєво-важливі ознаки • Супутні лікарські засоби
18. Статистичні методи	Детальна інформація вказана в кожному Розділі 9.7 КСВ дослідження
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Вік, стать, статус фертильності жінок, раса, тип шкіри за Фіцпатріком, попередня історія лікування ботулінічним токсином.
20. Результати ефективності	Результати узагальнено в таблиці 2.
21. Результати безпеки	Результати узагальнено в таблиці 3.
22. Висновок (заключення)	Вважається, що профіль безпеки та ефективності, представлений у дослідженні, є репрезентативним для профілю безпеки та ефективності Набота, який буде представлений на ринку. Набота - лікарський засіб, що є одним із варіантів для лікування глабеллярних зморшок з високим профілем ефективності та низьким рівнем побічних реакцій.

Заявник (представник
заявника)



(підпис)

Директор ТОВ «АВІСЕНАГРУП», Зубрійчук А.Г.

(П. І. Б.)

Додаток

Таблиця 1 Демографічна історія клінічних досліджень - EV-002

	EV-002 US базова Фаза III Безпека та Ефективність
Демографія	Приблизний вік – 51 років (від 18-81) -50.4 років плацебо -51.5 років Набота
	10.2 % \geq 65 років (33/324) 89.5 % жінки (290/324) 10.5 % чоловіки (34/324) 87.7 % біла шкіра (284/324) 7.7 % темношкірі (25/324) 2.2 % азіати (7/324)
	Тип шкіри за Фітцпатріком 4.9 % Тип I (16/324) 25.3 % Тип II (82/324) 37.0 % Тип III (120/324) 22.5 % Тип IV (73/324) 6.5 % Тип V (21/324) 3.7 % Тип VI (12/324)
	36.1 % історія попереднього впливу (117/324)

Таблиця 2

Кінцеві точки ефективності та результати клінічних досліджень - EV-002

	EV-002 US базова Фаза III Безпека та Ефективність
Первинна кінцева точка	Частка випробовуваних, класифікованих як відповіді на D30 Це була комбінована кінцева точка Респондент був суб'єктом із покращенням GLS на \geq 2 бали з D0 до D30 при максимальному насупленні, лише за умови незалежної згоди як IA, так і SA (ITT)
Аналіз первинної кінцевої точки	Використовуючи популяцію ITT, перевіряли первинну гіпотезу, якщо частка респондентів у групі Набота D30 дорівнювала частці респондентів у групі плацебо Гіпотезу перевіряли за допомогою точного безумовного тесту, при цьому його точний ДІ обчислювали шляхом інверсії двох односторонніх інтервалів Загальний коефіцієнт похибки для дослідження типу 1 (альфа) становив 0,05
Результат первинної кінцевої точки	Відсотки респондентів (тобто для кожної комбінованої кінцевої точки): -1,3% плацебо; 95% ДІ (0.0, 7,2) -70,4% DWP-450; 95% ДІ (64,2, 76,1) -69,1% різниця; 95% ДІ (61.5, 75,1), $p < 0,001$
	Кожною з IA та SA окремо (тобто компонентами складеної кінцевої точки), абсолютна різниця між Набота та плацебо групами Відсотки респондентів: -79,8% IA; 95% ДІ (72.1, 85.2), $p < 0,001$ -72.3% SA; 95% ДІ (63.7, 78.5) $p < 0,001$

Таблиця 3

Огляд побічних реакцій Набота (клінічна програма розробки)

	EV-002 (N=324) US базова Фаза III Безпека та Ефективність
Будь-які побічні реакції (AE)	28.5% Набота 26.9% плацебо 1.5% різниця 95% ДІ (-11.2, 14.2)
Більш часті побічні реакції \geq 5%	<u>Головна біль</u> 8.5% Набота 9.0% плацебо -0.4% різниця 95% ДІ (-13.1, 12.3)
Серйозні побічні реакції	1.6% Набота (n=4) 0.0% плацебо Немає відповідного дослідження
Побічні реакції, які призводять до припинення дослідження	0.4% Набота (n=1) 0.0% плацебо
Побічні реакції, які призводять до смерті	0.0% Набота 0.0% плацебо
Важкі побічні реакції	1.2% Набота (n=3) 0.0% плацебо
Побічні реакції, пов'язані з лік.засобом в період дослідження	9.8% Набота (n=24) 7.7% плацебо (n=6)
Побічні реакції, що становлять особливий інтерес	3.3% Набота (n=8) 0.0% плацебо
Можливі реакції гіперчутливості	1.2% Набота (n=3) 1.3% плацебо (n=1)

REPORT
about a clinical trial

1. Name of the medicinal product (if available - registration certificate number)	NABOTA® (Botulinum Toxin Type A)
2. Applicant	TOTISPHARMA GROUP LLC
3. Manufacturer	Daewoong Pharmaceutical co.,LTD
4. Conducted trials:	yes
1) the type of medicinal product for which registration has been conducted or is planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)
5. Full name of the clinical trial, coded number of the clinical trial	A phase III, multi-center, randomized, double blind, active and placebo control, single dose trial to demonstrate the efficacy and safety of DWP-450 in adult subjects for treatment of moderate-to-severe glabellar lines
6. Clinical trial phase	Phase III
7. Clinical trial period	From Jun 11, 2015 until Apr 16, 2016
8. Countries where the clinical trial was conducted	EU, Canada
9. Number of subjects	planned: 540 actual: 529 screened, 540 randomized
10. Purpose and secondary objectives of the clinical trial	To demonstrate the safety and efficacy of DWP-450 in the treatment of moderate to severe glabellar lines associated with corrugator and/or procerus muscle activity in adult subjects at maximum frown
11. Clinical trial design	multicenter, randomized (5:5:1), double blind, placebo and active controlled, single dose
12. Basic inclusion criteria	A subject must have met the following criteria in order to

	<p>be eligible for enrollment in the study:</p> <ul style="list-style-type: none"> • an adult 18 years of age and over • understood and have signed the informed consent, and could comply with study instructions • moderate to severe glabellar lines at maximum frown as assessed by the Investigator using the GLS • was willing and able to complete the entire course of the study • found that their glabellar lines had an important psychological impact (on mood, anxiety and/or depressive symptoms).
13. The investigated drug, method of application, potency	DWP-450 (botulinum toxin type A, NABOTA [®]) each containing 100 units (U) of vacuum-dried DWP-450 (Botulinum Toxin Type A) were reconstituted gently and without shaking with 2.5 mL of 0.9% sterile, non-preserved saline solution for a final dilution of 4 U/0.1 mL. Using a 30 G needle and 1 cc syringe, subjects were injected intramuscularly into the 5 target sites specified in Methodology with 0.1 mL (4 U) for a total of 0.5 mL (20 U).
14. The drug of comparison, dose, method of application, potency	Active Control vials contained 100 U of BOTOX (Clostridium botulinum toxin type A). Placebo Control vials were empty. Active and Placebo Control vials were filled with 2.5 mL of 0.9% sterile, non-preserved saline solution in a similar manner to that specified above for the test product. In the case of the Active Control, the final dilution of botulinum toxin type A was 4 U/0.1 mL – identical to that of the test product. Using a 30 G needle and 1 cc syringe, subjects were injected intramuscularly into the same 5 target sites as the test product. Each target site was injected with 0.1 mL (4 U) for a total of 0.5 mL (20 U). In the case of the Placebo Control, each target site was injected with 0.1 mL of saline for a total of 0.5 mL. BOTOX and saline were sourced from commercial supplies (Allergan Inc. and B Braun Medical, respectively)
15. Concomitant therapy	Not applicable.
16. Criteria for evaluating effectiveness	<ul style="list-style-type: none"> • GLS (Glabellar lines scale) by Investigator's assessment (IA) and subject assessment (SA) • HADS-A (Hospital anxiety and depression scale-anxiety) and HADS-D by SA • GAIS (Global aesthetic improvement scale) by IA and SA • SSS (Subject satisfaction scale) by SA
17. Security assessment criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Exposure to treatment

	<ul style="list-style-type: none"> • Adverse events • Medical history • Directed questionnaire • Directed review of systems • Physical exam • Vital signs • Concomitant medications
18. Statistical methods	Detail information is stated in each Study CSR Section 9.7
19. Demographic indicators of the studied population (sex, age, race, etc.)	Age, Sex, Fertility status of women, Race, Fitzpatrick type
20. Efficiency results	Refer to attached Table 2
21. Results of safety	Refer to attached Table 3
22. Conclusion	The safety and efficacy profile exhibited in the study are believed to be representative of the safety and efficacy profile DWP-450 DP will exhibit in the market place. DWP-450 DP is a candidate drug for the treatment of glabellar line with a high effectiveness profile and low adverse event frequency.

Applicant (owner of MA)



_____ (signature)

_____ (Name)

Table 1: Demographic History of Clinical Studies- EVb-003

	EVb-003 EU Pivotal Phase III Safety and Efficacy
Demography	<ul style="list-style-type: none"> • mean age \approx 49 years (range 22-79): <ul style="list-style-type: none"> – 48.4 years Placebo – 49.7 years BOTOX – 48.8 years DWP-450
	<ul style="list-style-type: none"> • 7.4% \geq 65 years (40/540) • 88.1% female (476/540); 11.9% male (64/540) • 92.8% white (384/414 subjects for whom race data were collected)
	Fitzpatrick skin type: <ul style="list-style-type: none"> • 2.8% Type I (15/540) • 34.1% Type II (184/540) • 47.8% Type III (258/540) • 13.3% Type IV (72/540) • 1.5% Type V (8/540) • 0.6% Type VI (3/540)
	<ul style="list-style-type: none"> • data not collected for prior history of exposure

Table 2: Efficacy Endpoints and Outcomes of Clinical Studies- EVb-003

	EVb-003 EU Pivotal Phase III Safety and Efficacy
Primary Endpoint	<ul style="list-style-type: none"> • Proportion of subjects classified as responders on D30 • A responder was a subject with a GLS score of 0 or 1, by IA <u>only</u> at maximum frown on D30 (PP)
Analysis of Primary Endpoint	<ul style="list-style-type: none"> • Using the PP Population, the primary hypothesis tested if the proportion of responders in the DWP-450 and BOTOX groups were each superior to placebo, AND if the proportion of responders in the DWP-450 group was non-inferior to that of the BOTOX group • Test of superiority was performed using the unconditional exact test, by inversion of two one-sided tests using standardized statistics; a p-value < 0.025 was required for each test to conclude that DWP-450 and BOTOX were each superior to Placebo • Test of non-inferiority used the two-sided 95% CI of the difference between the proportion of responders in each group. If the lower bound of the 95% CI of the difference was greater than -0.10 (i.e., $> -10.0\%$), non-inferiority of DWP-450 vs. BOTOX was concluded.
Primary Endpoint Result	<ul style="list-style-type: none"> • Percentages of responders (as defined above): <ul style="list-style-type: none"> – 4.2% Placebo; 95% CI (0.0, 9.8) – 82.8% BOTOX; 95% CI (78.1, 87.5) – 87.2% DWP-450; 95% CI (83.0, 91.5) • Tests of superiority versus Placebo were highly statistically significant, with absolute differences of: <ul style="list-style-type: none"> – 78.6% BOTOX vs. Placebo; 95% CI (66.5, 85.5), $p < 0.001$ – 83.1% DWP-450 vs. Placebo; 95% CI (70.3, 89.4), $p < 0.001$ • Absolute difference, DWP-450 vs. BOTOX: 4.4%; 95% CI (-1.9, 10.8) <ul style="list-style-type: none"> – Given that the lower bound of the 95% CI interval for the difference was greater than -10.0%, non-inferiority of DWP-450 versus BOTOX was concluded.

Table 3: Overview of Adverse Events in the DWP-450 Clinical Development Program

	EVb-003 (N=540) EU Pivotal Phase III Safety and Efficacy	
Any AE	<ul style="list-style-type: none"> • 37.6% DWP-450 • 41.9% BOTOX • 32.7% Placebo • -4.3 % Diff. DWP-450 vs. BOTOX, 95% CI (-13.3, 4.4) 	
Most Common AEs – i.e., ≥5%	<u>Headache</u>	<u>Nasopharyngitis</u>
	<ul style="list-style-type: none"> • 13.9% DWP-450 • 10.2% BOTOX • 14.3% Placebo • 3.7% Diff. DWP-450 vs. BOTOX 	<ul style="list-style-type: none"> • 8.6% DWP-450 • 11.4% BOTOX • 4.1% Placebo • -2.8% Diff. DWP-450 vs. BOTOX
Serious AEs	<ul style="list-style-type: none"> • 1.2% DWP-450 (n=3) • 0.4% BOTOX (n=1) • 2.0% Placebo (n=1) • None study drug related 	
AEs Leading to Study Discontinuation	<ul style="list-style-type: none"> • 0.0% DWP-450 • 0.4% BOTOX (n=1) • 0.0% Placebo 	
AEs Leading to Death	<ul style="list-style-type: none"> • 0.0% DWP-450 • 0.0% BOTOX • 0.0% Placebo 	
Severe AEs	<ul style="list-style-type: none"> • 3.3% DWP-450 (n=8) • 2.0% BOTOX (n=5) • 4.1% Placebo (n=2) 	
Study Drug-Related AEs	<ul style="list-style-type: none"> • 15.5% DWP-450 (n=38) • 14.6% BOTOX (n=36) • 4.1% Placebo (n=2) 	
AEs of Special Interest	<ul style="list-style-type: none"> • 2.9% DWP-450 (n=7) • 1.6% BOTOX (n=4) • 0.0% Placebo 	
Possible Hypersensitivity Reactions	<ul style="list-style-type: none"> • 1.6% DWP-450 (n=4) • 2.0% BOTOX (n=5) • 0.0% Placebo 	

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Набота (Nabota®)
2. Заявник	ТОВ "ТОТІСФАРМА ГРУП"
3. Виробник	Дейвон Фармасьютікал Ко., Лтд, 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 (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фаза III, багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, активне та плацебо-контрольоване, однодозове дослідження, щоб продемонструвати ефективність та безпеку Набота у дорослих для лікування помірних до глибоких глабелярних зморшок.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	з 11 червня 2015 р. до 16 квітня 2016 р
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада, ЄС
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 540 / Фактично: 529 скринінг, 540 рандомізовано
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Продемонструвати безпеку та ефективність Набота при лікування від помірних до глибоких глабелярних зморшок пов'язані м'язом, який зморщує брову та / або гордіїв м'яз у дорослих при максимальному насупленні.
11. Дизайн клінічного випробування	багатоцентрове, рандомізоване (5:5:1), подвійне сліпе, плацебо та активно контрольоване, однодозове
12. Основні критерії включення	суб'єкт повинен відповідати наступним критеріям, щоб мати право брати участь у дослідженні: <ul style="list-style-type: none"> • дорослий віком від 18 років • зрозумів та підписав інформовану згоду та міг виконувати інструкції з вивчення • від помірних до глибоких глабелярних зморшок з максимальним насупленням, як оцінював дослідник із застосуванням GLS, • бажав і міг пройти весь курс дослідження • глабелярні зморшки мали важливий психологічний вплив (на настрої, тривожність та / або симптоми депресії).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Набота (ботулінічний токсин типу А), кожен з яких містить 100 одиниць (ОД) висушеного у вакуумі ботулінічного токсину типу А були відновлені обережно і без струшування з 2,5 мл 0,9% стерильного, неконсервованого фізіологічного розчину для остаточного розведення 4 ОД / 0,1 мл. За допомогою голки

	30 G та шприца 1 куб.см суб'єктам вводили внутрішньом'язово в 5 цільових місць, зазначених в Методиці, 0,1 мл (4 ОД) загалом 0,5 мл (20 ОД).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Флакони з активною речовиною містили 100 одиниць БОТОКС (токсин Clostridium botulinum toxin type A). Флакони з плацебо були порожніми. Обидва флакони заповнювали 2,5 мл 0,9% стерильного, неконсервованого фізіологічного розчину подібним чином, як зазначено вище для досліджуваного продукту. У випадку з активною речовиною остаточне розведення ботулічного токсину типу А становило 4 ОД / 0.1 мл - ідентичне розведенню досліджуваного продукту. За допомогою голки 30 G та шприца 1 куб.см пацієнтам вводили внутрішньом'язово туди ж 5 цільових ін'єкцій як тестовий продукт. В кожну точку вводили ін'єкцію 0,1 мл (4 ОД) загалом 0,5 мл (20 ОД). У випадку плацебо, в кожну точку вводили 0,1 мл фізіологічного розчину загалом 0,5 мл. БОТОКС та фізіологічний розчин отримували з комерційних постачальників (Allergan Inc. та B Braun Medical).
15. Супутня терапія	Не застосовується.
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> • GLS від IA та SA • HADS-A (шкала страху від лікарень та депресії) • HADS-D від SA • GAIS за IA та SA • SSS від SA
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Вплив на лікування • Побічні ефекти • Медична історія • Направлена анкета • Орієнтований огляд систем • Фізичний огляд • Лабораторні дослідження (гематологія, хімія, аналіз сечі, антиботулінові антитіла) • ЕКГ • Життєво-важливі ознаки • Супутні лікарські засоби
18. Статистичні методи	Детальна інформація вказана в кожному Розділі 9.7 КСВ дослідження
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Вік, стать, статус фертильності жінок, раса, тип шкіри за Фіцпатріком
20. Результати ефективності	Результати узагальнено в таблиці 2.
21. Результати безпеки	Результати узагальнено в таблиці 3.
22. Висновок (заклучення)	<p>Вважається, що профіль безпеки та ефективності, представлений у дослідженні, є репрезентативним для профілю безпеки та ефективності Набота, який буде представлений на ринку.</p> <p>Набота - лікарський засіб, що є одним із варіантів для лікування глабулярних зморшок з високим профілем ефективності та низьким рівнем побічних реакцій.</p>

Заявник (представник
заявника)


Директор ТОВ «АВЦЕНАГРУП», Зубрійчук А.Г.
(П. І. Б.)

Таблиця 1 Демографічна історія клінічних досліджень – EVb-003

	EVb-003 ЄС базова Фаза III Безпека та Ефективність
Демографія	Приблизний вік – 49 років (від 22-79) -48.4 років плацебо -49.7 років БОТОКС -48.8 років Набота
	7.4 % \geq 65 років (40/540) 88.1 % жінки (476/540) 11.9 % чоловіки (64/540) 92.8 % біла шкіра (384/414 суб'єкти, для яких були зібрані дані про расу)
	Тип шкіри за Фітцпатріком 2.8 % Тип I (15/540) 34.1 % Тип II (184/540) 47.8 % Тип III (258/540) 13.3 % Тип IV (72/540) 1.5 % Тип V (8/540) 0.6 % Тип VI (3/540)
	Дані не зібрані про історію попереднього впливу

Таблиця 2

Кінцеві точки ефективності та результати клінічних досліджень - EVb-003

	EV-003 ЄС базова Фаза III Безпека та Ефективність
Первинна кінцева точка	Частка випробовуваних, класифікованих як відповіді на D30 Респондентом був суб'єкт з оцінкою GLS 0 або 1, виконаний IA лише при максимальному насуپленні D30 (PP)
Аналіз первинної кінцевої точки	Використовуючи популяцію PP, перевіряли первинну гіпотезу, чи частка респондентів у групах Набота та БОТОКС перевищувала плацебо, і якщо частка респондентів у групі Набота не була нижчою від групи БОТОКС Тест на перевагу проводився за допомогою безумовного точного тесту шляхом інверсії двох односторонніх тестів із використанням стандартизованої статистики; для кожного тесту потрібно було значення $p < 0,025$, щоб зробити висновок, що Набота і БОТОКС перевершують плацебо Тест на неповноцінність використовував двосторонній 95% ДІ різниці між часткою респондентів у кожній групі. Якщо нижня межа різниці 95% ДІ перевищувала на -0,10 (тобто $> -10,0\%$), було зроблено висновок про неповноцінність Набота щодо БОТОКС.
Результат первинної кінцевої точки	Відсотки респондентів (як визначено вище): -4,2% плацебо; 95% ДІ (0,0, 9,8) -82,8% БОТОКС; 95% ДІ (78,1, 87,5) -87,2% DWP-450; 95% ДІ (83,0, 91,5) Тести на перевагу порівняно з плацебо були високо статистично значущими, з абсолютними відмінностями: - 78,6% БОТОКС порівняно з плацебо; 95% ДІ (66,5, 85,5), $p < 0,001$ -83,1% Набота порівняно з плацебо; 95% ДІ (70,3, 89,4), $p < 0,001$ абсолютна різниця, Набота проти БОТОКС: 4,4%; 95% ДІ (-1,9, 10,8)
	Враховуючи, що нижня межа інтервалу 95% ДІ для різниці була більше - 10,0%, було зроблено висновок про неповноцінність Набота у порівнянні з БОТОКС.

Таблиця 3
Огляд побічних реакцій в Набота (клінічна програма розробки)

EV-003 (N=540) ЄС базова Фаза III Безпека та Ефективність											
Будь-які побічні реакції	37.6% Набота 41.9% БОТОКС 32,7% Плацебо 4.3% різниця Набота проти БОТОКС, 95% ДІ (-13.3, 4.4)										
Більш часті побічні реакції та інші $\geq 5\%$	<table border="1"> <thead> <tr> <th><u>Головна біль</u></th> <th><u>Назофарингіт</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>13.9% Набота</td> <td>8,6 % Набота</td> </tr> <tr> <td>10.2% БОТОКС</td> <td>11,4 % БОТОКС</td> </tr> <tr> <td>14.3% Плацебо</td> <td>4,1 % Плацебо</td> </tr> <tr> <td>3.7% різниця між Набота з БОТОКС</td> <td>-2,8% різниця між Набота з БОТОКС</td> </tr> </tbody> </table>	<u>Головна біль</u>	<u>Назофарингіт</u>	13.9% Набота	8,6 % Набота	10.2% БОТОКС	11,4 % БОТОКС	14.3% Плацебо	4,1 % Плацебо	3.7% різниця між Набота з БОТОКС	-2,8% різниця між Набота з БОТОКС
<u>Головна біль</u>	<u>Назофарингіт</u>										
13.9% Набота	8,6 % Набота										
10.2% БОТОКС	11,4 % БОТОКС										
14.3% Плацебо	4,1 % Плацебо										
3.7% різниця між Набота з БОТОКС	-2,8% різниця між Набота з БОТОКС										
Серйозні побічні реакції	1.2% Набота (n=3) 0.4% БОТОКС (n=1) 2.0% плацебо (n=1) Немає відповідного дослідження										
Побічні реакції, які призводять до припинення дослідження	0.0% Набота 0.4% БОТОКС (n=1) 0.0% плацебо										
Побічні реакції, які призводять до смерті	0.0% Набота 0.0% БОТОКС 0.0% плацебо										
Важкі побічні реакції	3.3% Набота (n=8) 2.0% БОТОКС (n=5) 4.1% плацебо (n=2)										
Побічні реакції, пов'язані з лік.засобом в період дослідження	15.5% Набота (n=38) 14.6% БОТОКС (n=36) 4.1% плацебо (n=2)										
Побічні реакції, що становлять особливий інтерес	2.9% Набота (n=7) 1.6% БОТОКС (n=4) 0.0% плацебо										
Можливі реакції гіперчутливості	1.6% Набота (n=4) 2.0% БОТОКС (n=5) 0.0% плацебо										

REPORT
about a clinical trial

1. Name of the medicinal product (if available - registration certificate number)	NABOTA® (Botulinum Toxin Type A)
2. Applicant	TOTISPHARMA GROUP LLC
3. Manufacturer	Daewoong Pharmaceutical co.,LTD
4. Conducted trials:	yes
1) the type of medicinal product for which registration has been conducted or is planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)
5. Full name of the clinical trial, coded number of the clinical trial	A multi-center, open label, multiple dose, phase II trial to demonstrate the safety of DWP-450 in adult subjects for treatment of moderate-to-severe glabellar lines
6. Clinical trial phase	Phase II
7. Clinical trial period	From Sep 15, 2014 until Nov 23, 2015
8. Countries where the clinical trial was conducted	US
9. Number of subjects	planned: 354 actual: 371 screened, 352 randomized
10. Purpose and secondary objectives of the clinical trial	To demonstrate the safety, and establish an estimate of risk for adverse events, in adult subjects receiving repeat doses of DWP-450 for the treatment of moderate to severe glabellar lines associated with corrugator and/or procerus muscle activity in adult subjects
11. Clinical trial design	multicenter, non-randomized, open label, multiple dose
12. Basic inclusion criteria	A subject must have met the following criteria in order to be eligible for enrollment in the study:

	<ul style="list-style-type: none"> • an adult 18 years of age and over • understood and have signed the informed consent, and could comply with study instructions • moderate to severe glabellar lines at maximum frown as assessed by the Investigator using the GLS • was willing and able to complete the entire course of the study
13. The investigated drug, method of application, potency	DWP-450 (botulinum toxin type A, NABOTA [®]) each containing 100 units (U) of vacuum-dried DWP-450 (Botulinum Toxin Type A) were reconstituted gently and without shaking with 2.5 mL of 0.9% sterile, non-preserved saline solution for a final dilution of 4 U/0.1 mL. Using a 30 G needle and 1 cc syringe, subjects were injected intramuscularly into the 5 target sites specified in Methodology with 0.1 mL (4 U) for a total of 0.5 mL (20 U)
14. The drug of comparison, dose, method of application, potency	Not applicable
15. Concomitant therapy	Not applicable.
16. Criteria for evaluating effectiveness	<ul style="list-style-type: none"> • Glabellar lines scale (GLS) by Investigator's assessment (IA) • Global aesthetic improvement scale (GAIS) by subject assessment (SA) • Subject satisfaction scale (SSS) by SA
17. Security assessment criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Exposure to treatment • Adverse events • Medical history • Directed questionnaire • Directed review of systems • Physical exam • Laboratory tests (hematology, chemistry, urinalysis, anti-botulinum antibodies) • ECG • Vital signs • Concomitant medications
18. Statistical methods	Detail information is stated in each Study CSR Section 9.7
19. Demographic indicators of the studied	Age, Sex, Fertility status of women, Race, Ethnicity,

population (sex, age, race, etc.)	Fitzpatrick skin's Type
<p>20. Efficiency results</p>	<p>The long-term study, undertaken primarily to assess the safety of DWP-450 in the treatment of moderate to severe glabellar lines, were designed as identical, multicenter (11 US sites), non-randomized, open label, multiple dose studies of 365 days duration. 352 healthy adult subjects who had moderate to severe glabellar lines (GLS score of ≥ 2) at maximum frown were enrolled. In the study, the GLS assessment was by Investigator only.</p> <p>All subjects were administered a single initial treatment (IT) of DWP-450 (total of 20 U, administered as 4 U/ 0.1 mL injected into each of 5 sites) on Day 0. Subjects were then followed up at office visits on Day 3, 7, 14, 30 and 90.</p> <p>On and after Day 90, subjects were eligible for a repeat treatment (RT) if their GLS score was ≥ 2 at maximum frown, as assessed by the Investigator. If a subject did not have a GLS score ≥ 2, they were followed monthly until eligible for RT or until the study ended on Day 365. After each RT, subjects were followed up by telephone on Day 3 and 14, and at office visits on Days 7, 30 and 90. Subjects could receive a maximum of 4 treatments (the IT plus 3RTs). No treatment was to be allowed after Day 330, such that subjects with a last treatment on that day had at least 30 days of follow-up.</p> <p>350 subjects formed the Safety Population formed the Response Evaluable Population for the assessment of efficacy, defined as all subjects who received at least one dose of DWP-450 on Day 0 and had at least one post-baseline Investigator or subject assessment. Most subjects completed these study: 84.4%. By definition, no major protocol deviations occurred in the multiple dose studies since all efficacy endpoints in these studies were exploratory in nature. Subjects were highly similar in their demographic and other baseline characteristics. Subjects in the study had a mean age of 50.8 years. Most were less than 65 years of age; 9.4% were 65 years of age or older. Most were female: 94.0%.</p> <p>Most were racially identified as white: 91.8%. All Fitzpatrick skin types were represented; the most common types were II, III and IV. More subjects had an assessment of severe (rather than moderate) glabellar lines on the GLS at maximum frown at baseline: 71.3 by Investigator assessment.</p> <p>Because of their open-label non-randomized designs, all efficacy endpoints in the multiple dose study were considered exploratory. The only efficacy endpoint for which 95% CIs were constructed was the proportion of subjects with a ≥ 1 point improvement from baseline GLS score at rest at Day 365 (i.e., the end of study, EOS) by</p>

28

	<p>Investigator assessment:</p> <ul style="list-style-type: none"> – By Investigator assessment, 323 subjects had a GLS score at rest >0 (i.e., 1, 2 or 3) at baseline and therefore could potentially have had a ≥ 1 point improvement in GLS score at rest at a post-baseline visit; 32 were missing the EOS GLS assessment – 75.9% (95% CI of 70.6, 80.7) of those who also had EOS GLS data had a ≥ 1 point improvement from baseline GLS score at rest at EOS. <p>Efficacy data from the multiple dose studies were primarily used to investigate the persistence of effectiveness following repeat treatments of 20 U of DWP-450. Using pooled data, the endpoints examined for this purpose in the Integrated Summary of Efficacy (ISE) included: a ≥ 2 point improvement at maximum frown on Day 30 from Day 0 on the GLS following each treatment by Investigator assessment; GAIS score on Day 30 following each treatment by Investigator assessment and, SSS score on Day 30 following each treatment.</p>
21. Results of safety	Refer to attached Table 2
22. Conclusion	<p>The safety and efficacy profile exhibited in the study are believed to be representative of the safety and efficacy profile DWP-450 DP will exhibit in the market place. DWP-450 DP is a candidate drug for the treatment of glabellar line with a high effectiveness profile and low adverse event frequency.</p>

Applicant (owner of MA)



 _____ (signature)

 _____ (Name)

Table 1: Demographic History of Clinical Studies- EV-004

	EV-004 US Phase II Long-term Safety
Demography	<ul style="list-style-type: none"> • mean age 50.8 years (range 23 – 83) • 9.4% ≥ 65 years (33/352) • 94.0% female (331/352); 6.0% male (21/352) • 91.8% white (323/352); 4.3% black (15/352) • 19.3% Hispanic (68/352)
	Fitzpatrick skin type: <ul style="list-style-type: none"> • 10.2% Type I (36/352) • 32.1% Type II (113/352) • 31.5% Type III (111/352) • 21.9% Type IV (77/352) • 3.4% Type V (12/352) • 0.9% Type VI (3/352)
	<ul style="list-style-type: none"> • data not collected for prior history of exposure

Table 2: Overview of Adverse Events in the DWP-450 Clinical Development Program

	EV-004 (N=352) US Phase II Long-term Safety
Any AE	<ul style="list-style-type: none"> • 42.0% overall <ul style="list-style-type: none"> – 29.5% after IT – 15.4% after RT1 – 12.6% after RT2 – 10.4% after RT3
Most Common AEs – i.e., ≥5%	<u>Headache</u> <ul style="list-style-type: none"> • 15.3% DWP-450
Serious AEs	<ul style="list-style-type: none"> • 2.0% DWP-450 (n=7) • None study drug related
AEs Leading to Study Discontinuation	<ul style="list-style-type: none"> • 0.6% DWP-450 (n=2)
AEs Leading to Death	<ul style="list-style-type: none"> • 0.0% DWP-450
Severe AEs	<ul style="list-style-type: none"> • 2.6% DWP-450 (n=9)
Study Drug-Related AEs	<ul style="list-style-type: none"> • 14.5% DWP-450 (n=51)
AEs of Special Interest	<ul style="list-style-type: none"> • 3.1% DWP-450 (n=11)
Possible Hypersensitivity Reactions	<ul style="list-style-type: none"> • 1.7% DWP-450 (n=6)

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. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Набота (Nabota®)
2. Заявник	ТОВ "ТОТІСФАРМА ГРУП"
3. Виробник	Дейвон Фармасьютікал Ко., Лтд, 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 (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Багатоцентрове, відкрите, багаторазове дослідження, фаза II випробування щоб продемонструвати безпеку Набота у дорослих пацієнтів для лікування помірних до глибоких глабелярних зморшок.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II
7. Період проведення клінічного випробування	З 15 вересня 2014 до 23 листопада 2015
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 354 / Фактично: 371 скринінг, 352 рандомізовано
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	EV-004: Продемонструвати безпеку та встановити оцінку ризику побічних реакцій у дорослих при отримання повторних доз Набота для лікування помірних або глибоких глабелярних зморшок, пов'язаних з м'язом, який зморщує брову та / або гордіїв м'яз у дорослих.
11. Дизайн клінічного випробування	багатоцентрове, нерандомізоване, відкрите, багаторазова доза
12. Основні критерії включення	суб'єкт повинен відповідати наступним критеріям, щоб мати право брати участь у дослідженні: <ul style="list-style-type: none"> • дорослий віком від 18 років • зрозумів та підписав інформовану згоду та міг виконувати інструкції з вивчення • від помірних до глибоких глабелярних зморшок з максимальним насупленням, як оцінював дослідник із застосуванням GLS, • бажав і міг пройти весь курс дослідження
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Набота (ботулінічний токсин типу А), кожен з яких містить 100 одиниць (ОД) висушеного у вакуумі ботулінічного токсину типу А були відновлені обережно і без струшування з 2,5 мл 0,9% стерильного, неконсервованого фізіологічного розчину для остаточного розведення 4 ОД / 0,1 мл. За допомогою голки 30 G та шприца 1 куб.см суб'єктам вводили внутрішньом'язово

	в 5 цільових місць, зазначених в Методиці, 0,1 мл (4 ОД) загалом 0,5 мл (20 ОД).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується.
15. Супутня терапія	Не застосовується.
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> • Шкала глабелярних ліній (GLS) за оцінкою дослідника (IA) • Глобальна шкала естетичного вдосконалення (GAIS) за оцінкою суб'єкта (SA) • Шкала задоволеності суб'єкта (SSS)
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Вплив на лікування • Побічні реакції • Медична історія • Направлена анкета • Орієнтований огляд систем • Фізичний огляд • Лабораторні дослідження (гематологія, хімія, аналіз сечі, антитотулінові антитіла) • ЕКГ • Життєво-важливі ознаки • Супутні лікарські засоби
18. Статистичні методи	Детальна інформація вказана в кожному Розділі 9.7 КСВ дослідження
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Вік, стать, статус фертильності жінок, раса, національність, тип шкіри за Фіцпатріком
20. Результати ефективності	<p>Довгострокові дослідження, проведені насамперед з метою оцінки безпеки Набота при лікуванні середньотяжких та тяжких глабелярних ліній, були розроблені як ідентичні, багатоцентрові (11 американських сайтів), нерандомізовані, відкриті, багатодозові дослідження з тривалістю в 365 днів. Було зараховано 352 здорових дорослих суб'єктів, які мали від помірних до глибоких глабелярні зморшки (оцінка GLS ≥ 2) при максимальному насупленні. У дослідженні, оцінку GLS проводив лише дослідник.</p> <p>Всім суб'єктам вводили одноразово (IT) препарат Набота (загалом 20 ОД, у вигляді 4 ОД / 0,1 мл, вводячи в кожну з 5 ділянок) в день 0. Суб'єктів потім спостерігали на День 3, 7, 14, 30 і 90.</p> <p>На і після 90-го дня суб'єкти мали право на повторне лікування (RT), якщо їх показник GLS становив ≥ 2 при максимальному насупленні, при оцінці дослідника. Якщо суб'єкт не мав оцінки GLS ≥ 2, за ними спостерігали щомісяця, доки не отримали право на повторне лікування або до закінчення дослідження на 365 день. Після кожного повторного лікування за всуб'єктами спостерігали по телефону на 3 та 14 день та під час відвідувань 7, 30 та 90 дні. Суб'єкти могли пройти максимум 4 процедури (1 первинне лікування та 3 повторні). Жодне лікування не повинно було бути дозволено після 330-го дня, таким чином, щоб суб'єкти, яким проводилося останнє лікування в той день, мали принаймні 30 днів спостереження.</p> <p>350 суб'єктів сформували групу оцінки відповідей ефективності, які отримували щонайменше одну дозу Набота в день 0 та мали принаймні оцінку одного дослідника або</p>

	<p>суб'єкта після первинної процедури. Більшість суб'єктів закінчили це дослідження: 84,4%. За визначенням, у дослідженнях багаторазових доз не відбулося значних відхилень від протоколу, оскільки всі кінцеві точки ефективності в цих дослідженнях мали дослідницький характер. Суб'єкти були дуже схожі за своїми демографічними та іншими вихідними характеристиками. Суб'єкти дослідження мали середній вік 50,8 років. Більшості було менше 65 років; 9,4% були віком від 65 років. Більшістю були жінки: 94,0%.</p> <p>Більшість із них були расово визначені як білі: 91,8%. Були представлені всі типи шкіри Фіцпатріка; найпоширенішими типами були II, III та IV. Більше суб'єктів мали оцінку глибоких (а не помірних) глабелярних зморшок на шкалі GLS при максимальному насупленні на вихідному рівні: 71,3 за оцінкою дослідника.</p> <p>Через їх відкритий нерандомізований дизайн усі кінцеві точки ефективності у дослідженні багаторазових доз вважалися дослідницькими. Єдиною кінцевою точкою ефективності, для якої було побудовано 95% ДІ, була частка суб'єктів із поліпшенням на ≥ 1 бал від вихідного балу GLS у стані спокою на день 365 (тобто кінець дослідження, EOS) за оцінкою дослідника:</p> <ul style="list-style-type: none"> - За оцінкою дослідника, 323 суб'єкта мали у стані спокою > 0 (тобто 1, 2 або 3) на базовій лінії GLS шкали, і тому потенційно могли мати покращення ≥ 1 бала по шкалі GLS у стані спокою під час відвідування після первинного етапу; 32 пропустили оцінку EOS GLS - 75,9% (95% ДІ з 70,6, 80,7) з тих, хто також мав дані EOS GLS, мали поліпшення ≥ 1 бал від базової лінії шкали GLS у стані спокою при EOS. <p>Дані про ефективність дослідження багаторазових доз в основному використовувались для дослідження стійкості ефективності після повторних лікувань 20 ОД Набота. Використовуючи об'єднані дані, кінцеві точки, розглянуті з цією метою в Інтегрованому резюме ефективності (ISE), включали: покращення ≥ 2 балів при максимальному насупленні на 30-й день з 0-го дня на шкалі GLS після кожного лікування за оцінкою дослідника; GAIS на 30-й день після кожного лікування за оцінкою дослідника, і SSS-бал на 30-й день після кожного лікування.</p>
21. Результати безпеки	Результати узагальнено в таблиці 2.
22. Висновок (заклучення)	<p>Вважається, що профіль безпеки та ефективності, представлений у дослідженні, є репрезентативним для профілю безпеки та ефективності Набота, який буде представлений на ринку.</p> <p>Набота - лікарський засіб, що є одним із варіантів для лікування глабулярних зморшок з високим профілем ефективності та низьким рівнем побічних реакцій.</p>

Заявник (представник заявника)

Директор ТОВ «АВЦЕНАГРУП», Зубрійчук А.Г.



Додаток

Таблиця 1 Демографічна історія клінічних досліджень –EV-004

	EV-004 US Фаза II Довгострокова безпека
Демографія	Приблизний вік – 50.8 років (від 23-83)
	9.4 % \geq 65 років (33/352) 94.0 % жінки (331/352) 6.0 % чоловіки (21/352) 91.8 % біла шкіра (323/352) 4.3 % темношкірі (15/352) 19.3 % латиноамериканці (68/352)
	Тип шкіри за Фітцпатріком 10.2 % Тип I (36/352) 32.1 % Тип II (113/352) 31.5 % Тип III (111/352) 21.9 % Тип IV (77/352) 3.4 % Тип V (12/352) 0.9 % Тип VI (3/352)
	Дані не зібрані історії попереднього впливу

Таблиця 2

Огляд побічних реакцій в Набота (клінічна програма розробки)

	EV-004 (N=352) US Фаза II Довгострокова безпека
Будь-які побічні реакції	42.0% загалом 29,5% після первинного лікування 15,4% після повнорного лікування 1 12,6% після повторного лікування 2 10,4% після повторного лікування 3
Більш часті побічні реакції \geq 5%	<u>Головна біль</u> 15.3% Набота
Серйозні побічні реакції	2.0% Набота (n=7) Немає відповідного дослідження
Побічні реакції, які призводять до припинення дослідження	0.6% Набота (n=2)
Побічні реакції, які призводять до смерті	0,0% Набота
Важкі побічні реакції	2.6% Набота (n=9)
Побічні реакції, пов'язані з лік.засобом в період дослідження	14.5% Набота (n=51)
Побічні реакції, що становлять особливий інтерес	3.1% Набота (n=11)
Можливі реакції гіперчутливості	1.7% Набота (n=6)

Annex 30
to the Procedure of examination
of registration materials for medicines
submitted to the state
registration (re-registration), as well as
examination of materials on the introduction
changes to registration materials
during the validity of the registration
certification
(Section IV, paragraph 4)

REPORT
about a clinical trial

1. Name of the medicinal product (if available - registration certificate number)	NABOTA® (Botulinum Toxin Type A)
2. Applicant	TOTISPHARMA GROUP LLC
3. Manufacturer	Daewoong Pharmaceutical co.,LTD
4. Conducted trials:	yes
1) the type of medicinal product for which registration has been conducted or is planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)
5. Full name of the clinical trial, coded number of the clinical trial	A multi-center, open label, multiple dose, phase II trial to demonstrate the safety of DWP-450 in adult subjects for treatment of moderate-to-severe glabellar lines
6. Clinical trial phase	Phase II
7. Clinical trial period	From May 07, 2015 until Aug 25, 2016
8. Countries where the clinical trial was conducted	US
9. Number of subjects	planned: 565 actual: 597 screened, 570 randomized
10. Purpose and secondary objectives of the clinical trial	To demonstrate the safety of multiple doses of DWP-450 purified Botulinum Toxin Type A in the treatment of moderate to severe glabellar lines associated with corrugator and/or procerus muscle activity in adult subjects.
11. Clinical trial design	multicenter, non-randomized, open label, multiple dose
12. Basic inclusion criteria	A subject must have met the following criteria in order to be eligible for enrollment in the study:

	<ul style="list-style-type: none"> • an adult 18 years of age and over • understood and have signed the informed consent, and could comply with study instructions • moderate to severe glabellar lines at maximum frown as assessed by the Investigator using the GLS • was willing and able to complete the entire course of the study
13. The investigated drug, method of application, potency	DWP-450 (botulinum toxin type A, NABOTA [®]) each containing 100 units (U) of vacuum-dried DWP-450 (Botulinum Toxin Type A) were reconstituted gently and without shaking with 2.5 mL of 0.9% sterile, non-preserved saline solution for a final dilution of 4 U/0.1 mL. Using a 30 G needle and 1 cc syringe, subjects were injected intramuscularly into the 5 target sites specified in Methodology with 0.1 mL (4 U) for a total of 0.5 mL (20 U).
14. The drug of comparison, dose, method of application, potency	Not applicable
15. Concomitant therapy	Not applicable.
16. Criteria for evaluating effectiveness	<ul style="list-style-type: none"> • Glabellar lines scale (GLS) by Investigator's assessment (IA) and subject assessment (SA) • Global aesthetic improvement scale (GAIS) by IA and SA • Subject satisfaction scale (SSS) by SA
17. Security assessment criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Exposure to treatment • Adverse events • Medical history • Directed questionnaire • Directed review of systems • Physical exam • Laboratory tests (hematology, chemistry, urinalysis, anti-botulinum antibodies) • ECG • Vital signs • Concomitant medications
18. Statistical methods	Detail information is stated in each Study CSR Section 9.7

19. Demographic indicators of the studied population (sex, age, race, etc.)	Age, Sex, Fertility status of women, Race, Ethnicity, Fitzpatrick skin's Type
20. Efficiency results	<p>The long-term EV-006 studies, undertaken primarily to assess the safety of DWP-450 in the treatment of moderate to severe glabellar lines, were designed as identical, multicenter (18 US sites), non-randomized, open label, multiple dose studies of 365 days duration. 570 healthy adult subjects who had moderate to severe glabellar lines (GLS score of ≥ 2) at maximum frown were enrolled. In the studies, the GLS assessment was by both Investigator and subject.</p> <p>All subjects were administered a single initial treatment (IT) of DWP-450 (total of 20 U, administered as 4 U/ 0.1 mL injected into each of 5 sites) on Day 0. Subjects were then followed up at office visits on Day 2, 7, 14, 30 and 90.</p> <p>On and after Day 90, subjects were eligible for a repeat treatment (RT) if their GLS score was ≥ 2 at maximum frown, as assessed by the Investigator. If a subject did not have a GLS score ≥ 2, they were followed monthly until eligible for RT or until the study ended on Day 365. After each RT, subjects were followed up by telephone on Day 2 and 14, and at office visits on Days 7, 30 and 90. Subjects could receive a maximum of 4 treatments (the IT plus 3RTs). No treatment was to be allowed after Day 330, such that subjects with a last treatment on that day had at least 30 days of follow-up.</p> <p>570 subjects formed the Safety Population; of these, 566 subjects formed the Response Evaluable Population for the assessment of efficacy, defined as all subjects who received at least one dose of DWP-450 on Day 0 and had at least one post-baseline Investigator or subject assessment. Most subjects completed these study: 85.4%. By definition, no major protocol deviations occurred in the multiple dose studies since all efficacy endpoints in these studies were exploratory in nature. Subjects were highly similar in their demographic and other baseline characteristics. Subjects in both studies had a mean age of 50.8 years. Most were less than 65 years of age; 8.9% were 65 years of age or older. Most were female: 89.5%.</p> <p>Most were racially identified as white; 76.0%. All Fitzpatrick skin types were represented; the most common types were II, III and IV. More subjects had an assessment of severe (rather than moderate) glabellar lines on the GLS at maximum frown at baseline: 73.3% by Investigator assessment; 81.2% by subject assessment.</p> <p>Because of their open-label non-randomized designs, all efficacy endpoints in the multiple dose study were considered exploratory. The only efficacy endpoint for which 95% CIs were constructed was the proportion of subjects with a ≥ 1 point improvement from baseline GLS</p>

	<p>score at rest at Day 365 (i.e., the end of study, EOS) by Investigator assessment and subject assessment:</p> <ul style="list-style-type: none"> – By Investigator assessment, 500 subjects had a GLS score at rest >0 (i.e., 1, 2 or 3) at baseline and therefore could potentially have had a ≥1 point improvement in GLS score at rest at a post-baseline visit; 64 subjects were missing the EOS GLS assessment – 71.1% (95% CI of 66.6, 75.3) of those who also had EOS GLS data had a ≥1 point improvement from baseline GLS score at rest at EOS – By subject assessment, 549 subjects had a GLS score at rest >0 at baseline; 74 subjects were missing the EOS GLS assessment – 79.4% (95% CI of 75.4, 82.9) of those who also had EOS GLS data had a ≥1 point improvement from baseline GLS score at rest at EOS. <p>Efficacy data from the multiple dose studies were primarily used to investigate the persistence of effectiveness following repeat treatments of 20 U of DWP-450. Using pooled data, the endpoints examined for this purpose in the Integrated Summary of Efficacy (ISE) included: a ≥2 point improvement at maximum from on Day 30 from Day 0 on the GLS following each treatment by Investigator assessment and subject assessment; GAIS score on Day 30 following each treatment by Investigator assessment and subject assessment; and, SSS score on Day 30 following each treatment.</p>
21. Results of safety	Refer to attached Table 2
22. Conclusion	<p>The safety and efficacy profile exhibited in the study are believed to be representative of the safety and efficacy profile DWP-450 DP will exhibit in the market place. DWP-450 DP is a candidate drug for the treatment of glabellar line with a high effectiveness profile and low adverse event frequency.</p>

Applicant (owner of MA)


 (signature)
 (Name)

[Attachment]

Table 1: Demographic History of Clinical Studies- EV-006

	EV-006 US Phase II Long-term Safety
Demography	<ul style="list-style-type: none"> • mean age 50.8 years (range 19-77) • 8.9% ≥ 65 years (51/570) • 89.5% female (510/570); 10.5% male (60/570) • 76.0% white (433/570); 5.6% black (32/570); 16.7% other (95/570)
	Fitzpatrick skin type: <ul style="list-style-type: none"> • 3.7% Type I (21/570) • 28.1% Type II (160/570) • 36.7% Type III (209/570) • 23.5% Type IV (134/570) • 4.7% Type V (27/570) • 3.3% Type VI (19/570)
	<ul style="list-style-type: none"> • data not collected for prior history of exposure

Table 2: Overview of Adverse Events in the DWP-450 Clinical Development Program

	EV-006 (N=570) US Phase II Long-term Safety
Any AE	<ul style="list-style-type: none"> • 41.2% overall <ul style="list-style-type: none"> – 25.3% after IT – 19.3% after RT1 – 15.5% after RT2 – 8.9% after RT3
Most Common AEs – i.e., ≥5%	<u>Headache</u> <ul style="list-style-type: none"> • 13.2% DWP-450
Serious AEs	<ul style="list-style-type: none"> • 1.2% DWP-450 (n=7) • None study drug related
AEs Leading to Study Discontinuation	<ul style="list-style-type: none"> • 0.2% DWP-450 (n=1)
AEs Leading to Death	<ul style="list-style-type: none"> • 0.2% DWP-450 (n=1) • Not study drug related
Severe AEs	<ul style="list-style-type: none"> • 1.9% DWP-450 (n=11)
Study Drug-Related AEs	<ul style="list-style-type: none"> • 10.7% DWP-450 (n=61)
AEs of Special Interest	<ul style="list-style-type: none"> • 2.8% DWP-450 (n=16)
Possible Hypersensitivity Reactions	<ul style="list-style-type: none"> • 2.1% DWP-450 (n=12)

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. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Набота (Nabota®)
2. Заявник	ТОВ "ТОТІСФАРМА ГРУП"
3. Виробник	Дейвон Фармасьютікал Ко., Лтд, 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 (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	багатоцентрове, відкрите, багаторазової дози, фаза II дослідження, що демонструє безпеку Набота у дорослих пацієнтів для лікування помірних до глибоких глабелярних зморшок.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II
7. Період проведення клінічного випробування	з 7 травня 2015 року до 25 серпня 2016 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 565 / Фактично: 597 скринінг, 570 раномізовано
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Продемонструвати безпеку багаторазових доз очищеного ботулінічного токсину типу А Набота при лікуванні від помірних до глибоких глабелярних зморшок пов'язані м'язом, який зморщує брову та / або гордіїв м'яз у дорослих.
11. Дизайн клінічного випробування	багатоцентрове, нерандомізоване, відкрите, багаторазова доза
12. Основні критерії включення	суб'єкт повинен відповідати наступним критеріям, щоб мати право брати участь у дослідженні: <ul style="list-style-type: none"> • дорослий віком від 18 років • зрозумів та підписав інформовану згоду та міг виконувати інструкції з вивчення • від помірних до глибоких глабелярних зморшок з максимальним насупленням, як оцінював дослідник із застосуванням GLS, • бажав і міг пройти весь курс дослідження
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Набота (ботулінічний токсин типу А), кожен з яких містить 100 одиниць (ОД) висушеного у вакуумі ботулінічного токсину типу А були відновлені обережно і без струшування з 2,5 мл 0,9% стерильного, неконсервованого фізіологічного розчину для остаточного розведення 4 ОД / 0,1 мл. За допомогою голки 30 G та шприца 1 куб.см суб'єктам вводили внутрішньом'язово в 5 цільових місць, зазначених в Методиці, 0,1 мл (4 ОД) загалом 0,5 мл (20 ОД).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується.

15. Супутня терапія	Не застосовується.
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> • Шкала глабелярних ліній (GLS) за оцінкою дослідника (IA) та оцінкою суб'єкта (SA) • Глобальна шкала естетичного вдосконалення (GAIS) від IA та SA • Шкала задоволеності суб'єкта (SSS) за SA
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Вплив на лікування • Побічні реакції • Медична історія • Направлена анкета • Орієнтований огляд систем • Фізичний огляд • Лабораторні дослідження (гематологія, хімія, аналіз сечі, антитотулінові антитіла) • ЕКГ • Життєво-важливі ознаки • Супутні лікарські засоби
18. Статистичні методи	Детальна інформація вказана в кожному Розділі 9.7 КСВ дослідження
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Вік, стать, статус фертильності жінок, раса, національність, тип шкіри за Фіцпатріком
20. Результати ефективності	<p>Довгострокові дослідження EV-006, проведені головним чином для оцінки безпеки Набота при лікуванні помірних до глибоких глабелярних зморшок. Дизайн дослідження - ідентичний, багаточентровий (18 американських сайтів), нерандомізований, відкритий, багаторазової дози тривалістю в 365 днів. Було зараховано 570 здорових дорослих суб'єктів, які мали від помірних до глибоких глабелярні лінії (оцінка за GLS ≥ 2) при максимальному насупленні. В ході досліджень оцінку GLS проводили як дослідник, так і суб'єкт.</p> <p>Всім суб'єктам проводили одноразове початкове лікування (IT) Набота (загалом 20 ОД, вводили у вигляді 4 ОД / 0,1 мл, в кожному з 5 ділянок) в день 0. Суб'єктів потім спостерігали під час відвідування в День 2, 7, 14, 30 і 90.</p> <p>На і після 90-го дня суб'єкти мали право на повторне лікування (RT), якщо їх показник GLS становив ≥ 2 при максимальному насупленні, при оцінці дослідника. Якщо суб'єкт не мав оцінки GLS ≥ 2, за ним спостерігали щомісяця, доки не отримував право на повторне лікування або до закінчення дослідження на 365. день. Після кожного повторного лікування суб'єкти спостерігались по телефону на 2 та 14 день та під час відвідування на 7, 30 та 90 дні. Суб'єкти могли пройти максимум 4 процедури (первинне лікування та 3 повторні). Жодне лікування не повинно було бути дозволено після 330-го дня, таким чином, щоб суб'єкти, яким проводили останнє лікування в той день, мали принаймні 30 днів на спостереження.</p> <p>570 суб'єктів формували вибірку для оцінки безпеки; з них 566 суб'єктів сформувавши оцінку відповідей ефективності, яку визначали як усі суб'єкти, які отримували щонайменше одну дозу Набота в день 0 та мали принаймні одного дослідника або суб'єкта, що оцінював після первинного лікування. Більшість суб'єктів закінчили це дослідження: 85,4%. За визначенням, у дослідженнях багаторазових доз не відбулося значних відхилень від протоколу, оскільки всі кінцеві точки ефективності в цих дослідженнях мали дослідницький характер. Суб'єкти були дуже</p>

	<p>схожі за своїми демографічними та іншими базовими характеристиками. Суб'єкти обох досліджень мали середній вік 50,8 років. Більшості було менше 65 років; 8,9% були віком від 65 років. Більшість були жінки: 89,5%.</p> <p>Більшість із них за расовою ознакою були білими; 76,0%. Були представлені всі типи шкіри Фіцпатріка; найпоширенішими типами були II, III та IV. Більше суб'єктів мали оцінку глибоких (а не помірних) глабелярних зморшок на GLS шкалі при максимальному насупленні на базовому рівні: 73,3% за оцінкою дослідника; 81,2% за оцінкою суб'єкта.</p> <p>Через їх відкритий нерандомізований дизайн усі кінцеві точки ефективності у дослідженні багаторазових доз вважалися дослідницькими. Єдиною кінцевою точкою ефективності, для якої було побудовано 95% ДІ, була частка суб'єктів із поліпшенням на ≥ 1 бал від вихідного балу GLS у стані спокою на день 365 (тобто кінець дослідження, EOS) за оцінкою дослідника:</p> <ul style="list-style-type: none"> - За оцінкою дослідника, 500 суб'єктів мали у стані спокою > 0 (тобто 1, 2 або 3) на базовій лінії GLS шкали, і тому потенційно могли мати покращення ≥ 1 бала по шкалі GLS у стані спокою під час відвідування після первинного лікування; 64 суб'єкта пропустили оцінку EOS GLS - 71,1% (95% ДІ з 66,6, 75,3) з тих, хто також мав дані EOS GLS, мали поліпшення ≥ 1 бал від базової лінії шкали GLS у стані спокою при EOS. - За оцінкою суб'єктів, 549 суб'єктів мали показник GLS у стані спокою > 0 на початковому рівні; 74 суб'єкти пропускали оцінку EOS GLS - 79,4% (95% ДІ з 75,4, 82,9) з тих, хто також мав дані EOS GLS, мали поліпшення ≥ 1 бал від базової лінії GLS у стані спокою при EOS. <p>Дані про ефективність дослідження багаторазових доз спочатку використовувались для дослідження стійкості ефективності після повторних лікувань 20 ОД Набота. Використовуючи об'єднані дані, кінцеві точки, розглянуті з цією метою в Інтегрованому резюме ефективності (ISE), включали: покращення ≥ 2 балів при максимальному насупленні на 30-й день з 0-го дня на шкалі GLS після кожного лікування за оцінкою дослідника; GAIS на 30-й день після кожного лікування за оцінкою дослідника, і SSS-бал на 30-й день після кожного лікування.</p>
21. Результати безпеки	Результати узагальнено в таблиці 2.
22. Висновок (заключення)	<p>Вважається, що профіль безпеки та ефективності, представлений у дослідженні, є репрезентативним для профілю безпеки та ефективності Набота, який буде представлений на ринку.</p> <p>Набота - лікарський засіб, що є одним із варіантів для лікування глабулярних зморшок з високим профілем ефективності та низьким рівнем побічних реакцій.</p>

Заявник (представник заявника)



(підпис)

Директор ТОВ «АВШЕНАГРУП», Зубрійчук А.Г.
(П. І. Б.)

Додаток

Таблиця 1 Демографічна історія клінічних досліджень –EV-006

	EV-006 US Фаза II Довгострокова безпека
Демографія	Приблизний вік – 50.8 років (від 19-77)
	8.9 % ≥ 65 років (51/570) 89.5 % жінки (510/570) 10.5 % чоловіки (60/570) 76.0 % біла шкіра (433/570) 5.6 % темно шкірі (32/570) 16.7 % інші (95/570)
	Тип шкіри за Фітцпатріком 3.7 % Тип I (21/570) 28.1 % Тип II (160/570) 36.7 % Тип III (209/570) 23.5 % Тип IV (134/570) 4.7 % Тип V (27/570) 3.3 % Тип VI (19/570)
	Дані не зібрані попередньої історії впливу

Таблиця 2

Огляд побічних реакцій Набота (клінічна програма розробки)

	EV-006 (N=570) US Фаза II Довгострокова безпека
Будь-які побічні реакції	41.2% загалом 25,3% після первинного лікування 19,3% після повторного лікування 1 15.5% після повторного лікування 2 8.9% після повторного лікування 3
Більш часті побічні реакції ≥5%	<u>Головний біль</u> 13.2% Набота
Серйозні побічні реакції	1.2% Набота (n=7) Немає відповідного дослідження
Побічні реакції, які призводять до припинення дослідження	0.2% Набота (n=1)
Побічні реакції, які призводять до смерті	0.2% Набота (n=1) Немає відповідного дослідження
Важкі побічні реакції	1.9% Набота (n=11)
Побічні реакції, пов'язані з лік.засобом в період дослідження	10.7% Набота (n=61)
Побічні реакції, що становлять особливий інтерес	2.8% Набота (n=16)
Можливі реакції гіперчутливості	2.1% Набота (n=12)

REPORT
about preclinical studies

1. Name of the medicinal product (if available - registration certificate number):	NABOTA [®] (Botulinum Toxin Type A)
1) the type of medicinal product for which registration has been conducted or is planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)
conducted studies	yes
2. Pharmacology:	
1) primary pharmacodynamics	- Myoparalysis Efficac Test (cMAP) in Sprague-Dawley Rats (non-GLP) was conducted
2) secondary pharmacodynamics	- No secondary pharmacodynamics sutdies were conducted in supprot of the DWP-450.
3) safety pharmacology	- Information regarding the potential side effects of Botulinum toxin, Type A on non-target tissues and organs has been obtained primarily from extensive clinical use. Limited nonclinical safety pharmacology publications were identified and relevant experimental literature is discussed herein. In general, the safety data indicate that non-target effects are primarily associated with the spread of botulinum toxin away from the site of local administration (Botulinum Toxin Type A Monograph, 2017). No new safety pharmacology studies were conducted.
4) pharmacodynamic interactions	- No drug interaction studies were identified in the literature for Botulinum toxin, Type A. Based on the anticholinergic effects of Botulinum toxin, Type A, systemic anticholinergic effects may be potentiated by the coadministration of other anticholinergic drugs, anticholinesterases, aminoglycosides, lincosamides, polymixins, magnesium salts, or neuromuscular blocking agents (BOTOX Package Insert, 2016; Botulinum Toxin Type A Monograph, 2016).

3. Pharmacokinetics:

1) analytical methods and reports on their validation	- No bioanalytical methods were developed for the systemic detection of DWP-450 DP.
2) absorption	- Based on the absence of sufficiently sensitive bioanalytical methods, and the intended local (IM) administration of DWP 450 DP, single dose, repeat dose and food-effect absorption studies were not conducted.
3) distribution	- No tissue distribution studies of DWP-450 DP were conducted
4) metabolism	- No metabolism studies of DWP-450 DP were conducted
5) excretion	- No excretion studies of DWP-450 DP were conducted. - Following IM injection of radiolabeled Botulinum toxin, Type A (125I Botulinum toxin, Type A-complex or free-125I Botulinum toxin, Type A) radioactivity-related material was detected in urine (Tang-Liu et al, 2003). Both 125I-proteins/peptides and 125I-iodide were present but most were not TCA-precipitable suggesting that these arose from the metabolic breakdown and excretion of radiolabeled neurotoxin.
6) pharmacokinetic interactions (preclinical)	- No drug interaction studies were conducted for DWP-450 DP. Based on the anticholinergic effects of Botulinum toxin, Type A, systemic anticholinergic effects may be potentiated by the coadministration of other anticholinergic drugs, anticholinesterases, aminoglycosides, lincosamides, polymyxins, magnesium salts, or neuromuscular blocking agents (BOTOX Package Insert, 2016; Botulinum Toxin Type A Monograph, 2016).
7) other pharmacokinetic studies	- No other pharmacokinetic studies were conducted

Toxicology:

1) toxicity in case of single administration	- Single Intramuscular Dose Toxicity Study of DWP-450 DS in Sprague-Dawley Rats (GLP) was conducted.
2) toxicity in case of repeated injections	Following studies were conducted. - 3-week Repeated (weekly interval) Intramuscular Dose Range Finding Study (DRF) DWP-450 DS in Beagle Dogs (non-GLP) - 4-week (weekly interval) Repeated Intramuscular Dose Toxicity Study with 2-Week Recovery Period of DWP-450 DS in SD Rats (GLP) - 4-week Repeated (once weekly) Intramuscular Toxicity Study with 2-week Recovery of DWP-450 DS in Beagle dogs (GLP)

3) genotoxicity: in vitro	- No genotoxicity studies of DWP-450 DP were conducted. Botulinum toxin, Type A (commercially available BOTOX) was not shown to be mutagenic or clastogenic in a standard battery of genotoxicity assays (microbial reverse mutation [Ames], mammalian cell mutation, chromosomal aberration, and in vivo micronucleus) (BOTOX Product Insert, 2016).
in vivo (including additional toxicokinetic assessment)	
4) carcinogenicity:	- The carcinogenic potential of Botulinum toxin, Type A has not been characterized. Based on the infrequent administration of DWP-450 DP, its structure, class and biologic origin, and in consideration of ICH Guideline S6 (R1), there is no reasonable cause for carcinogenic concern.
long-term studies	
short-term studies or a study of medium duration	
additional studies	
5) reproductive toxicity and toxic effects on offspring development:	- An embryo fetal development study of DWP-450 DP was conducted in accordance with ICH S5 (R2) guideline (ICH Stages C/D of reproductive process). The potential reproductive effects of Botulinum toxin, Type A on fertility (ICH Parts A/B of the reproductive process) have been previously established therefore no new studies were conducted (BOTOX Product Insert, 2016). Peri- and postnatal studies were not conducted based on the expected pharmacological mediated maternal toxicity.
effects on fertility and early embryonic development	- No studies of DWP-450 DP were conducted. In fertility studies of Botulinum toxin, Type A (BOTOX) doses of up to 16 U/kg were injected intramuscularly prior to mating and on the day of mating (3 doses at 2 week intervals for males, 2 doses given 2 weeks apart for females) (BOTOX Product Insert, 2016). Reduced fertility was observed in males at 8 and 16 U/kg/dose, and in females at 16 U/kg/dose. - A NOAEL dose of 4 U/kg/dose was identified for males and 8 U/kg/dose for females.
embryotoxicity	- Embryo-fetal development toxicity study (Segment II) in rats (GLP)-B11196 was conducted
prenatal and postnatal toxicity	- Evaluation of the potential effect of DWP-450 DP administration of prenatal and postnatal development was not evaluated.
studies in which the drug is administered to offspring (immature animals) and / or evaluates the long-term effect	- Nonclinical evaluations of the potential effects of DWP-450 DP in juvenile animals were not conducted. - In a study conducted by Shen et al (2005), a single IM injection of Botulinum toxin, Type A was administered to juvenile SD rats (1 month old at the time of Botulinum toxin Type A IM injection) and the regeneration of the neuromuscular junction and functional recovery of the skeletal muscle following was evaluated. The results of the study, in which the expression of genes important to the stabilization of the

	neuromuscular junction and functional recover of the skeletal muscle were elucidated, and were consistent with identified processes in adult rats (Ma et al, 2005)
6) local tolerability	- Dedicated local tolerance studies of DWP-450 DP were not conducted in animals. However, single- and repeat-dose IM administration studies did not identify any new toxicities at the injection site. In all nonclinical studies, the observed effects were consistent with the expected local pharmacologic activity of Botulinum toxin, Type A.
7) additional toxicity studies:	- No other additional study was performed
antigenicity (antibody formation)	- No other additional study was performed
immunotoxicity	- No other additional study was performed
study of mechanisms of action	- No other additional study was performed
drug dependence	- No other additional study was performed
toxicity of metabolites	- No other additional study was performed
toxicity of impurities	- No other additional study was performed
others	c
5. Conclusions on preclinical studies	<p>- No new safety pharmacology studies of DWP-450 DP or pharmacodynamic drug interactions studies were conducted as the side effects of Botulinum toxin, Type A and potential interactions with coadministered drugs that may interfere with neuromuscular transmission are known.</p> <p>- Phannacokinetic studies were not conducted for DWP-450 DP due to an absence of appropriately sensitive bioanalytical methods.</p> <p>- The results of the toxicity studies in dogs were expected, and confirmed the relative non-responsiveness of this species to Botulinum toxin, Type A toxin (Merck, 2016). No new toxicities or responses were identified.</p> <p>- Across studies in SD rats, the phannacologic activity and toxicity of DWP-450 DP was largely dose-dependent and consistent, causing similar effects in both genders. There were no new or unknown toxicities that have not been previously described in the literature.</p> <p>- Overall, the cMAP potency studies and the extensive toxicologic assessmeent in rats and dogs, demonstrated that the DWP-450 DP produced effects which were expected and consistent ith the known activity of Botulinum toxin, Type A Toxin.</p>

(signature)

(Name)



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):	Набота (Nabota®)
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
2) проведені дослідження	► так ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Проведено тест на ефективність міопаралісу (сMAP) у щурів Спрег-Дулі (не GLP).
вторинна фармакодинаміка	Не було проведено досліджень з вторинної фармакодинаміки для Набота.
3) фармакологія безпеки	Інформація щодо потенційних побічних ефектів ботулінічного токсину типу А на нецільові тканини та органи була отримана в основному завдяки широкому клінічному застосуванню. Виявлено обмежені неклінічні публікації з фармакології безпеки та обговорено відповідну експериментальну літературу. Загалом, дані про безпеку вказують на те, що нецільові ефекти пов'язані з поширенням ботулотоксину далі від місцевого введення (монографія ботулотоксину типу А, 2017). Жодних нових досліджень з фармакології безпеки не проводилось.
4) фармакодинамічні взаємодії	В літературі не виявлено досліджень лікарських взаємодій щодо ботулотоксину типу А. На основі антихолінергічних ефектів ботулотоксину типу А системні антихолінергічні ефекти можуть посилюватися антихолінестеразами, амініглікозидами, лінкозамідами, поліміксинами, солями магнію або нервово-м'язовими блокаторами. (Інструкція з медичного застосування на БОТОКС, 2016; Монографія на ботулінічний токсин типу А, 2016).
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Не розроблялись біоаналітичні методи для систематичної детекції Набота.
2) всмоктування	Виходячи з відсутності достатньо чутливих біоаналітичних методів та передбачуваного місцевого (ІМ) введення Набота, дослідження одноразової дози, повторної дози та всмоктування харчового ефекту не проводились.
3) розподіл	Не проводилися дослідження розподілу тканин для Набота.
4) метаболізм	Не проводилися дослідження з метаболізму для Набота.

5) виведення	<p>Не проводилися дослідження щодо виведення для Набота.</p> <p>Після в/м ін'єкції радіоактивно міченого ботулінічного токсину тип А (125I ботулінічний токсин, комплекс А-типу або вільний-125I ботулотоксин, тип А) у сечі було виявлено радіоактивний матеріал, пов'язаний з радіоактивністю. (Tang-Liu et la 2003). Присутні як 125I-білки / пептиди, так і 125I-йодид, але більшість із них не є ТСА-осаджуваним, що свідчить про те, що вони виникли в результаті метаболічного розпаду та виведення радіоактивно міченого нейротоксину.</p>
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	<p>Не проводилися дослідження з взаємодії для Набота.</p> <p>На основі антихолінергічних ефектів ботулотоксину типу А системні антихолінергічні ефекти можуть посилюватися при одночасному застосуванні інших антихолінергічних ліз - антихолінестеразами, амініглікозидами, лінкозамидами, поліміксинами, солями магнію або нервово-м'язовими блокаторами. (Інструкція з медичного застосування на БОТОКС, 2016; Монографія на ботулінічний токсин типу А, 2016).</p>
інші фармакокінетичні дослідження	Не проводилися інші фармакокінетичні дослідження.
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Було проведено одноразове дослідження внутрішньом'язової токсичності для Набота у щурів Спраг-Доулі (GLP).
2) токсичність у разі повторних введень	<p>Було проведено наступні дослідження:</p> <p>3-тижневе повторне (тижневий інтервал) дослідження внутрішньом'язового діапазону доз (DRF) для Набота у собак Бігль (не GLP).</p> <p>4-тижневе (тижневий інтервал) дослідження повторної внутрішньом'язової токсичності з двотижневим періодом відновлення для Набота у щурів Спраг-Доулі (GLP).</p> <p>4-тижневе повторне (один раз на тиждень) дослідження внутрішньом'язової токсичності з 2-тижневим відновленням для Набота у собак Бігль (GLP).</p>
генотоксичність: in vitro	Не проводились дослідження з генотоксичності для Набота.
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Ботулінічний токсин, тип А (комерційно відомий як БОТОКС) не показав мутагенність або кластогенність у стандартній групі аналізів генотоксичності (зворотна мутація мікробів (Еймс), мутація клітин ссавців, хромосомні аберації та мікроядро in vivo) (Інструкція з медичного застосування на БОТОКС, 2016).
4) канцерогенність: довгострокові дослідження короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості додаткові дослідження	Канцерогенний потенціал ботулотоксину типу А не був охарактеризований. Виходячи з нечастого введення препарату Набота, його структури, класу та біологічного походження, а також враховуючи Керівництво ICH S6 (R1), немає розумних причин для канцерогенних проблем.
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Дослідження розвитку ембріонального плода для Набота було проведено відповідно до рекомендацій ICH S5 (R2) (стадії C / D репродуктивного процесу ICH). Потенційні репродуктивні ефекти ботулінічного

	токсину типу А на фертильність (ІСН частини А / В репродуктивного процесу) були попередньо встановлені, тому нових досліджень не проводилось (Інструкція для медичного застосування БОТОКС, 2016). Пре- та постнатальні дослідження не проводились на основі очікуваної фармакологічно опосередкованої токсичності для матері.
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Жодних досліджень для Набота не проводилось. У дослідженнях фертильності ботулінічного токсину дози типу А (БОТОХ) до 16 ОД / кг вводили внутрішньом'язово перед спаровуванням та в день спаровування (3 дози з інтервалом у 2 тижні для самців та 2 дози з інтервалом у 2 тижні для самок). (Інструкція з медичного застосування, БОТОКС, 2016). Зниження фертильності спостерігалось у самців при 8 та 16 ОД / кг / дозу, а у самок при 16 ОД / кг / дозу. Для самців було визначено дозу NOAEL 4 ОД / кг / дозу та для самок 8 ОД / кг / дозу.
ембріотоксичність	Проведено дослідження токсичності розвитку ембріо-плода (сегмент ІІ) у щурів (GLP) - B11196
пренатальна і постнатальна токсичність	Оцінка потенційного ефекту введення Набота в пренатальний та постнатальний розвиток не оцінювалась.
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Доклінічні оцінки потенційних ефектів для Набота на статевонезрілих тваринах не проводились. У дослідженні, проведеному Shen et al. (2005), одноразова ін'єкція ботулінічного токсину типу А була введена статевонезрілим щурам Спраг-Доулі (віком 1 місяць на момент ін'єкції ін'єкційного ботулінічного токсину типу А) та регенерація нервово-м'язового з'єднання та оцінено функціональне відновлення скелетних м'язів. Результати дослідження, в ході якого було висвітлено експресію генів, важливих для стабілізації нервово-м'язового з'єднання та функціонального відновлення скелетних м'язів відповідали виявленим процесам у дорослих щурів (Ma et al, 2005)
б) місцева переносимість	Спеціальних досліджень місцевої переносимості для Набота не проводили на тваринах. Однак дослідження з одноразовим та повторним введенням препарату під час введення не виявили жодної нової токсичності у місці ін'єкції. У всіх доклінічних дослідженнях спостережувані макроскопічні та мікроскопічні ефекти відповідали очікуваній місцевій фармакологічній активності ботулінічного токсину типу А.
7) додаткові дослідження токсичності:	Ніякі додаткові дослідження не проводились.
антигенність (утворення антитіл)	Ніякі додаткові дослідження не проводились.
імунотоксичність	Ніякі додаткові дослідження не проводились.
дослідження механізмів дії	Ніякі додаткові дослідження не проводились.
лікарська залежність	Ніякі додаткові дослідження не проводились.
токсичність метаболітів	Ніякі додаткові дослідження не проводились.
токсичність домішок	Ніякі додаткові дослідження не проводились.
інше	Ніякі додаткові дослідження не проводились.

5. Висновки щодо доклінічного вивчення

Жодних нових досліджень фармакологічної безпеки для Набота або фармакодинамічних досліджень лікарських взаємодій не проводилось, оскільки побічні ефекти ботулінічного токсину типу А та потенційні взаємодії з одночасно введеними препаратами, які можуть перешкоджати нервово-м'язовій передачі, не відомі. Фармакокінетичні дослідження не проводились для Набота та відсутності відповідно до чутливих біоаналітичних методів.

Результати досліджень токсичності на собаках були очікуваними та підтвердили відносну невідповідність цього виду до ботулінічного токсину типу А (Merck, 2016). Не виявлено жодних нових токсичних явищ та реакцій.

В ході досліджень на щурах Спраг-Доулі, фармакологічна активність та токсичність Набота значною мірою залежала від дози та була послідовною, викликаючи подібні ефекти у обох статей. Не було нових або невідомих токсичних речовин, які раніше не були описані в літературі.

Загалом, дослідження ефективності сМАР та велика токсикологічна оцінка у щурів та собак продемонстрували, що ЛЗ Набота давав очікувані ефекти, що відповідають відомій активності ботулінічного токсину типу А.

Заявник (представник заявника)


 (підпис) 44402625
Директор ТОВ «АВІЦЕНАГРУП», Зубрійчук А.Г.
 (П. І. Б.)