

**ЗВІТ**  
**про доклінічні дослідження**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	<b>КОРТИМЕНТ (CORTIMENT)</b>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<p><b>ГІБРИДНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ</b></p> <p>(у випадках коли лікарський засіб не підпадає під визначення генеричного лікарського засобу або коли біоеквівалентність не може бути продемонстрована у ході досліджень біодоступності, або у випадку відмінностей у діючій речовині, дозуванні, лікарській формі, шляху введення тощо, надається змішане реєстраційне досьє з повними адміністративними, фармацевтичними даними та відповідними доклінічними і клінічними даними заявника) (розділ III Порядку)).</p> <p>Референтний лікарський засіб: Ентокорт, тверді капсули пролонгованої дії по 3 мг №3 (АстраЗенека BV, Швеція, номер реєстраційного посвідчення 12247).</p>
2) проведені дослідження	<b>так</b> ні    якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	-
1) первинна фармакодинаміка	-
2) вторинна фармакодинаміка	-
3) фармакологія безпеки	-
4) фармакодинамічні взаємодії	-
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	-
2) всмоктування	-
3) розподіл	-
4) метаболізм	-
5) виведення	-

6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	-
7) інші фармакокінетичні дослідження	-
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	<p>Дослідження гострої токсичності проводили на мишах і щурах. У мишей мінімальна летальна доза (MLD) для самців становила 25 та 400 мг/кг при введенні підшкірно та перорально. У самок мишей MLD становила 200 мг/кг при застосуванні пероральним шляхом. MLD при внутрішньошкірному введенні S- та R-епімерів становили 140 та 64 мг/кг порівняно з 50 мг/кг будесоніду. Ці три сполуки викликали подібні клінічні ознаки, включаючи зниження рухової активності, пілоерекцію та генералізований набряк.</p> <p>У щурів MLD при підшкірному введенні для самців і самок становила відповідно 7 і 20 мг/кг.</p>
2) токсичність у разі повторних введень	<p>Дослідження токсичності у разі повторних введень тривалістю від 1 місяця до 26 тижнів проводилися на щурах, кролях, собаках та мавпах.</p> <p>В одномісячному дослідженні на щурах будесонід в дозах 0, 0,05, 0,5, 5,0 або 50 мг/кг/добу вводили перорально через зонд. Смертність спостерігалася при дозах 5 та 50 мг/кг/добу.</p> <p>У самців та самок спостерігалася зменшення приросту маси тіла та залежне від дози зменшення кількості лейкоцитів у крові. Гістопатологічні дані включали виразки шлунка та атрофію надниркових залоз та лімфоїдних органів у більшості оброблених тварин та підвищеного відкладення жиру при введенні доз 5 та 50 мг/кг/добу.</p> <p>NOAEL (рівень дози, при якому не спостерігається побічних ефектів) не був встановлений, але ефекти вважалися типовими для глюкокортикоїдів.</p>
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	<p>Генотоксичний потенціал будесоніду був оцінений у 6 різних дослідженнях. Усі результати були негативними.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>In vitro</i> клітинні системи не ссавців</li> </ul> <p>Тест Еймса (використовуючи діапазон доз від 1 до 10 000 мкг будесоніду) був негативним.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>In vitro</i> клітинні системи ссавців</li> </ul> <p>Результати аналізу хромосомної аберації у клітинах лімфоми миші L5178Y/TK, аналізу UDS <i>in vitro</i> (при найвищій нетоксичній концентрації <math>5 \times 10^3</math> мг/мл) та аналізу хромосомної аберації у лімфоцитах людини (+ та - S9) <i>in vitro</i> були негативними.</p>
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	<p><i>In vivo</i> клітинна система ссавців</p> <p>Будесонід не індукував мікроядра в поліхроматичних еритроцитах з кісткового мозку,</p>

	які оцінювали у мишей. Детальна інформація щодо дозування або підтвердження системного впливу не представлена в короткому обґрунтуванні рішення про реєстрацію (SBA).
4) канцерогенність:	Дослідження діапазону доз та канцерогенності проводили за допомогою будесоніду, що вводився з питною водою в концентраціях, еквівалентних дозам до 700 мкг/кг/добу при дослідженні діапазону, до 200 мкг/кг/добу в основному дослідженні на мишах і до 50 мкг/кг/добу в основних дослідженнях на щурах.
довгострокові дослідження	-
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	<p><u>Дослідження канцерогенності на мишах</u> Дози будесоніду 0, 10, 50 або 200 мкг/кг/добу були відібрані для 91-тижневого дослідження канцерогенності на мишах та вводилися перорально з питною водою. Будь-яких доказів канцерогенності після закінчення дослідження не спостерігалось.</p> <p><u>3-місячне дослідження діапазону доз при пероральному введенні (питна вода) на щурах</u> У 3-місячному дослідженні діапазону доз на щурах, будесонід у дозах 0, 0,01, 0,05, 0,2 або 0,7 мг/кг/добу вводили перорально з питною водою. Маса тіла самців зменшувалась на 14, 28 та 54 % при дозах 0,05, 0,2 та 0,7 мг/кг/добу відповідно, а маса тіла самок знижувалась на 10, 22, 50 та 82 % при дозах 0,01, 0,05, 0,2 та 0,7 мг/кг/добу відповідно.</p> <p><u>Дослідження канцерогенності на щурах при пероральному введенні (питна вода)</u> Проведено три дослідження канцерогенності на щурах. У першому 104-тижневому дослідженні канцерогенності на щурах будесонід у дозах 0, 10, 25 або 50 мкг/кг/добу вводили перорально з питною водою. Найвища випробувана доза була близькою до максимально переносимої дози. Значне збільшення частоти гліоми спостерігалось у самців щурів (2 %, 0 %, 6 % та 16 % у групах контролю, низьких, середніх та високих доз відповідно). Значно збільшена частота первинних гепатоцелюлярних новоутворень також спостерігалась у самців щурів (4 %, 6,1 %, 18 % та 16 % у групах від контрольної до групи високих доз відповідно). NOAEL щодо канцерогенних ефектів у самок становив 50 мг/кг/добу. Під час дослідження не проводилось оцінювання рівня експозиції, але цей рівень дози було визначено як еквівалент 0,05-кратної рекомендованої максимальної дози для людини з розрахунку на поверхню тіла. Друге 104-тижнєве дослідження канцерогенності на щурах на було проведено лише на самцях щурів для додаткового вивчення результатів першого дослідження. Вводили перорально з питною водою одну високу дозу будесоніду (50 мкг/кг/добу) та два</p>

	<p>референтних кортикостероїди, преднізолон (400 мкг/кг/добу) та триамцинолону ацетонід (15 мкг/кг/добу, зменшення до 10 мкг/кг/добу на 10-му тижні і до 5 мкг/кг/бу на 22-му тижні). По закінченні досліджували лише мозок і печінку. Не спостерігалось значного збільшення частоти гліоми, але комбінована частота гепатоцелюлярних аденом та карцином значно збільшувалась у всіх групах.</p> <p>Третє дослідження канцерогенності з використанням тих же доз та тестових зразків, що й у другому дослідженні, але з використанням щурів Fischer-344, було завершено, але не було використано для оцінки безпеки через значні проблеми у дотриманні GLP.</p>
додаткові дослідження	-
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	<p>Проведено повний комплекс досліджень репродуктивної токсичності будесоніду на щурах та кролях. У цих дослідженнях, що були проведені під час розробки інгаляційного препарату будесоніду, використовували підшкірний шлях введення.</p>
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	<p>У дослідженні впливу на фертильність та розвиток ембріонів щурів Спрег-Доулі, будесонід вводили шляхом підшкірної ін'єкції у дозі 0, 5, 20 або 80 мкг/кг/добу самцям протягом 9 тижнів до спарювання, а самкам – від 2 тижнів до спарювання до 21 дня після пологів. Залежне від дози зменшення споживання їжі та приросту маси тіла матері, а також до- та післяпологової життєздатності спостерігалось при дозі 20 та 80 мкг/кг/добу. Рівень, при якому не спостерігалось ефекту, був визначений як 5 мкг/кг/добу.</p>
ембріотоксичність	<p>У дослідженні ембріофетального розвитку на щурах Спрег-Доулі будесонід вводили шляхом підшкірної ін'єкції у дозах 0, 20, 100 або 500 мкг/кг/добу з 6 по 15 день гестації. Зниження приросту маси тіла матері та споживання їжі спостерігали при застосуванні усіх доз, а також спостерігався вплив на клінічний стан (пілоерекція, сонливість) у групі високих доз. Вплив на плід при введенні 20 мкг/кг/добу не спостерігався, але загибель плода та зниження маси плода спостерігались при 100 і 500 мкг/кг/добу, а також спостерігалось значне збільшення частоти аномалій, в першу чергу пуповинної кили (1,5 та 19,7 % плодів, відповідно), розщеплення піднебіння (1,2 та 6,3 % плодів відповідно) та недостатності окостеніння. У групі референтного препарату (триамцинолону ацетонід), не було плодів для оцінки.</p> <p>У дослідженні ембріофетального розвитку на кролях будесонід вводили підшкірно щодня з 6 по 18 день гестації у дозах 0, 5, 25 або 125 мкг/кг/добу. Приріст маси тіла матері та споживання їжі зменшувались при всіх рівнях дози. У групі дози 125 мкг/кг/добу не було плодів для дослідження,</p>

	оскільки у всіх самок вагітність перервалась на пізніх термінах, як і в референтній групі самок, які отримували флуцинолону ацетонід у дозі 125 мкг/кг/добу. Не спостерігалось впливу будесоніду на плід при введенні 5 мкг/кг/добу, а при 20 мкг/кг/добу ефекти обмежувались підвищеною частотою скелетних аномалій, що визначалось як затримка розвитку.
пренатальна і постнатальна токсичність	У пренатальному/постнатальному дослідженні на щурах, яким вводили препарат з 15-го дня вагітності до 21-го дня після пологів, тривалість вагітності була трохи збільшена при введенні 80 мкг/кг/добу, але не було впливу на розродження, вигодовування та лактацію. У цій групі розмір посліду та маса тіла потомства були зменшені, і спостерігався несприятливий вплив на життєздатність на 7 день та на 21 день після пологів. NOAEL щодо впливу на організм матері та плода становив 5 мкг/кг/добу.
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	У 3-місячному дослідженні на нестатевозрілих щурах Спрег-Доулі (віком від 6 до 7 днів) 15 тваринам у кожній статевій групі вводили будесонід у дозах 0, 0,2, 2 або 20 мкг/кг/добу шляхом підшкірної ін'єкції. Смерть (2 самці, 2 самки) спостерігалась після 10-16-денного введення дозою 20 мкг/кг/добу, при цьому зменшувались приріст маси тіла та кількість лейкоцитів. Зниження приросту маси тіла також спостерігалось при дозі 2 мкг/кг/добу. Гістопатологічні дані, що включали атрофію тимусу, гіпоплазію брижових лімфатичних вузлів, незначні зміни в зонах росту трубчатих кісток, екстрамедулярне кровотворення в селезінці та виснаження ліпідів у пучковій зоні наднирників, спостерігали у групі високих доз. Зроблено висновок, що нестатевозрілі можуть бути більш чутливими, ніж дорослі, до відомого впливу будесоніду на лімфатичну систему.
б) місцева переносимість	Дані для цієї заявки не надані.
7) додаткові дослідження токсичності:	-
антигенність (утворення антитіл)	-
імунотоксичність	-
дослідження механізмів дії	-
лікарська залежність	-
токсичність метаболітів	У SBA препарату Ентокорт® ЕС зазначено, що будесонід утворює 21-альдегід у воді та після інкубації з мікросомами печінки людини <i>in vitro</i> . Отже, були проведені дослідження з 21-дегідробудесонідом (21-DHB) та відповідними кортикостероїдами, преднізолоном та триамцинолону ацетонідом. 21-DHB збільшив кількість ревертантних колоній в тесті Еймса в TA100 і TA 104, але не TA102, з метаболічною активацією і без неї, тоді як альдегід триамцинолону

	ацетоніду не був мутагенним, а 21-альдегід преднізолону був мутагенним у всіх 3 штамах. Результат з 21-DHB був позитивним у першому аналізі хромосомної аберації у лімфоцитах периферичної крові людини, але два повторні тести були негативними. Мікроядерний тест <i>in vivo</i> з використанням кісткового мозку мишей також був негативним при внутрішньовенному введенні 21-DHB у дозах до 47 мкг/кг.
токсичність домішок	Дослідження продукту розпаду – 17-карбоксібудесоніду – з використанням аналізу активності хімічної структури не виявило нових ознак токсичності порівняно з вихідною сполукою. Додаткові дослідження за допомогою тесту на бактеріальну зворотну мутацію, тесту на хромосомну аберацію <i>in vitro</i> та 90-денного дослідження токсичності при повторному пероральному введенні на собаках не виявили будь-яких побічних ефектів при передбачуваних рівнях експозиції.
інше	-
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Токсичність будесоніду була добре охарактеризована в цілому ряді доклінічних та клінічних досліджень при введенні шляхами, що забезпечують належну системну експозицію. Ефекти, які спостерігалися в доклінічних дослідженнях, характерні для глюкокортикоїдів, але виявилися менш вираженими, ніж в інших сполук цього класу. Хоча дані щодо рівня експозиції є дуже варіабельними, рівні експозиції для яванських макак у перехідному дослідженні, визначені за $AUC_{0-\infty}$ (нг*г/мл), загалом є подібними до рівня експозиції у людини будесоніду ММХ <sup>®</sup> по 9 мг та референтного препарату будесоніду Ентокорт <sup>®</sup> ЕС по 9 мг, що дозволяє припустити, що показники безпеки, встановлені для препарату Ентокорт <sup>®</sup> ЕС, зберігаються для нового лікарського засобу. Таким чином, відсутні ознаки того, що рівні експозиції будесоніду в таблетках ММХ <sup>®</sup> по 9 мг порушить будь-які нові проблеми щодо безпеки.

Представник заявника компанії Феррінг  
ГмбХ в Україні  
Директор ТОВ «Феррінг Україна»



Студійська Келена Боліславівна

## Звіт про клінічне випробування № 1

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	КОРТИМЕНТ (CORTIMENT)
2. Заявник	Феррінг ГмбХ Вітланд 11, Постфаш 21 45, Д-24109 Кіль, Німеччина
3. Виробник	КОСМО С.П.А. Via С. Коломбо, 1, 20020, Лайнате (MI), Італія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<p>■ ГІБРИДНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ (у випадках коли лікарський засіб не підпадає під визначення генеричного лікарського засобу або коли біоеквівалентність не може бути продемонстрована у ході досліджень біодоступності, або у випадку відмінностей у діючій речовині, дозуванні, лікарській формі, шляху введення тощо, надається змішане реєстраційне досьє з повними адміністративними, фармацевтичними даними та відповідними доклінічними і клінічними даними заявника) (розділ III Порядку)).</p> <p>Референтний лікарський засіб: Ентокорт, тверді капсули пролонгованої дії по 3 мг №3 (АстраЗенека BV, Швеція, номер реєстраційного посвідчення 12247).</p>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<p>Фармако-сцинтиграфічне та фармакокінетичне дослідження транзиту через шлунково-кишковий тракт та вивільнення міченого <math>^{152}\text{Sm}</math> будесоніду у лікарській формі з контрольованим вивільненням при одноразовому введенні здоровим добровольцям чоловічої статі натще. Кодовий номер клінічного випробування: CRO-01-28 Заключний звіт від 30 січня 2003 р.</p>
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	3 6 серпня 2002 року по 19 серпня 2002 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австрія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 12 здорових добровольців чоловічої статі. Фактична: 12 здорових добровольців чоловічої статі.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Мета: За допомогою фармако-сцинтиграфічного методу та фармакокінетичного аналізу продемонструвати та дати кількісну оцінку вивільнення і всмоктування будесоніду в цільовій області (товстий кишечник).</p>

11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове пілотне відкрите дослідження I фази з одноразовим введенням препарату.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Чоловіки віком 18–45 років з індексом маси тіла 19,1–31,9 кг/м<sup>2</sup>; нормальними значеннями артеріального тиску (АТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС).</li> <li>- Відсутність клінічно значущих відхилень даних ЕКГ; нормальні результати фізикального обстеження; відсутність клінічно значущих відхилень лабораторних показників.</li> <li>- Відсутність анафілаксії або алергічних реакцій на лікарські засоби в анамнезі; відсутність гіперчутливості до кортикостероїдів в анамнезі.</li> <li>- Відсутність значущих захворювань нирок, печінки, шлунково-кишкового тракту (ШКТ), серцево-судинних, гематологічних, респіраторних, ендокринних або неврологічних захворювань в анамнезі.</li> <li>- Відсутність лихоманки за тиждень до початку дослідження, нормальна функція ШКТ.</li> <li>- Відсутність анамнестичних даних щодо зловживання наркотиками, алкоголем, кофеїном або тютюном; відсутність прийому алкоголю та грейпфрутового соку протягом 24 годин до введення препарату.</li> <li>- Відсутність прийому лікарських засобів протягом 2 тижнів до початку дослідження; зокрема, препаратів, що впливають на ШКТ, відсутність медикаментозного лікування будь-яким інгібітором або індуктором цитохрому Р450 3А протягом 1 місяця до початку дослідження.</li> <li>- Відсутність діагностичних обстежень з радіаційним навантаженням протягом 3 місяців до початку дослідження.</li> <li>- Відсутність участі в дослідженні будь-якого препарату протягом 1 місяця до початку даного дослідження та участі у випробуваннях із міченими радіоізотопами сполуками протягом 6 місяців до початку даного дослідження.</li> <li>- Не здавати кров протягом 4 тижнів до початку дослідження.</li> <li>- Здатність зрозуміти сутність та мету дослідження, включаючи можливі ризики та побічні ефекти, а також дотримуватися вимог дослідження.</li> <li>- Письмова інформована згода, підписана до включення в дослідження.</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Будесонід, мічений <sup>152</sup> Sm, пероральні таблетки з контрольованим вивільненням по 9 мг (оксиду <sup>152</sup> Sm по 5 мг/таблетка).



	Спосіб застосування: одноразовий пероральний прийом.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовне.
15. Супутня терапія	Застосування супутньої терапії не дозволялося, за винятком випадків лікування побічних реакцій. Жоден з досліджуваних не отримував супутнього медикаментозного лікування.
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Фармако-сцинтиграфічне дослідження</u> Для визначення транзиту через ШКТ досліджуваного лікарського засобу зображення реєстрували приблизно з 20-хвилинними інтервалами до 3 год та з інтервалами по 30 хвилин до 10 год після введення препарату. Подальше обстеження проводилось через 12 та 24 год після введення дози препарату. Були визначені такі області інтересу (ROI): шлунок, тонка кишка, термінальний відділ клубової кишки, ілео-цекальне з'єднання та сліпа кишка, висхідна, поперечна, низхідна ободова та сигмоподібна кишки.</p> <p>Кількісну оцінку розподілу проводили шляхом вимірювання рівня радіоактивності в ROI. Розраховували геометричні середні значення відповідних попереднього та наступного рівня радіоактивності з корекцією на розпад <math>^{153}\text{Sm}</math> та виражали як відсоток дози.</p> <p><u>Фармакокінетичні критерії</u> Визначення таких фармакокінетичних параметрів будесоніду: максимальна концентрація (<math>C_{\max}</math>), час до досягнення максимальної концентрації (<math>t_{\max}</math>), час до досягнення концентрацій, які можна визначити (<math>t_{\text{lag}}</math>), площа під кривою «концентрація-час» (AUC):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- до моменту часу <math>t</math> (<math>AUC_t</math>),</li> <li>- у товстому кишечнику (<math>AUC_{\text{colon}}</math>),</li> <li>- у тонкому кишечнику (<math>AUC_{\text{small intestine}}</math>),</li> <li>- співвідношення <math>AUC_{\text{colon}}/AUC_t</math>, співвідношення <math>AUC_{\text{small intestine}}/AUC_t</math>.</li> </ul> <p>Частка (%) всмоктування лікарського засобу протягом періоду знаходження радіоактивності у цільовій області.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Показники життєдіяльності (АТ, ЧСС, ЕКГ).</li> <li>- Результати фізикального обстеження.</li> <li>- Результати лабораторного дослідження.</li> <li>- Побічні ефекти.</li> </ul>
18. Статистичні методи	Для сцинтиграфічних та фармакокінетичних даних використовували лише методи описової статистики.

	<p>Параметри безпеки, показники АТ, ЧСС, маси тіла порівнювали з вихідними показниками за допомогою t-тесту для парних змінних.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Усі досліджувані були чоловічої статі, належали до європеїдної раси. Середній вік: <math>31,75 \pm 5,12</math> року.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Аналіз транзиту через ШКТ методом сцинтиграфії продемонстрував:</p> <p>i) дуже високу міжіндивідуальну варіабельність: час надходження та виходу до/з кожної ROI відрізнявся серед добровольців майже в 10 разів. Як результат такої варіабельності, середній час досягнення висхідної ободової кишки (МАТ) коливався від 6 до <math>&gt; 24</math> год, тоді як час виходу з низхідної ободової кишки коливався від 12 до <math>&gt; 24</math> год;</p> <p>ii) стійкість таблеток у різних ROI тривала: 0,28–1,95 год у шлунку, 0,62–9,95 год у тонкому кишечнику, 0,5–12 год у клубовій кишці, від 3 до <math>&gt; 15,5</math> год у висхідній ободовій кишці, від 4 до <math>&gt; 17</math> год у поперечній ободовій кишці та від 12 до <math>&gt; 17</math> год у низхідній ободовій кишці. Через відсутність точок часу сканування в інтервалі 12–24 год після введення та надалі, оцінка часу проходження через поперечну, низхідну та сигмоподібну кишки є наближеною або нездійсненою (сигмоподібна кишка).</p> <p>iii) розпад таблеток за оцінками розподілу кількості після ерозії матриці розпочався в середньому через <math>9,48 \pm 5,11</math> год після введення, коли препарат знаходився переважно в клубовій кишці (5/12, 41,66 %) або у висхідній та поперечній ободовій кишці (4/12, 33,33 %). Більш ранній або уповільнений розпад мав місце у 2 та 1 випадку відповідно.</p> <p>Рівні будесоніду в плазмі крові були виявлені між 1-ю та 12-ю годиною після введення. У середньому, поява препарату в плазмі крові відбулася через <math>6,79 \pm 3,24</math> год (<math>t_{lag}</math>). Час <math>t_{max}</math> становив у середньому <math>14,00 \pm 7,73</math> год при середньому значенні <math>C_{max}</math> <math>1768,7 \pm 1499,8</math> пг/мл. Середня <math>AUC_t</math> у плазмі крові на 24 год становила <math>15607 \pm 14549</math> пг*год/мл. Розрахована різниця <math>t_{max}-t_{lag}</math> становила <math>7,21 \pm 5,49</math> год, проміжок часу, який може бути репрезентативним для часу вивільнення активної речовини з таблетки.</p> <p>Об'єднані сцинтиграфічні та фармакокінетичні дані свідчать, що всмоктування лікарського засобу протягом періоду знаходження радіоактивності у цільовій ROI (тобто області між висхідною та низхідно-</p>

	сигмоподібною кишкою) може приблизно дорівнювати $95,88 \pm 4,19$ % від біодоступної дози.
21. Результати безпеки	<p>Протягом дослідження зареєстровано 3 побічних ефекти. Вони були оцінені як малоймовірно та не пов'язані з лікуванням.</p> <p>Серйозних побічних ефектів не спостерігалось.</p> <p>Під час дослідження не спостерігалось летальних випадків.</p> <p>Не спостерігали значного впливу лікування із застосуванням будесоніду ММХ у таблетках по 9 мг на лабораторні показники, показники життєдіяльності та результати ЕКГ.</p> <p>Лікарський засіб дуже добре переносився.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Враховуючи такі результати:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <math>t_{lag}</math>, тобто поява препарату в крові, відбулася через <math>6,79 \pm 3,24</math> год;</li> <li>2. початковий розпад таблеток розпочався через <math>9,48 \pm 5,11</math> год, коли таблетки знаходились переважно у клубовій, висхідній та поперечній кишці;</li> <li>3. надходження таблеток до висхідної ободової кишки відбулось через 7–10 год після введення препарату;</li> <li>4. максимальна концентрація будесоніду в плазмі крові була досягнута через <math>14,00 \pm 7,73</math> год (<math>t_{max}</math>);</li> <li>5. всмоктування препарату відбувалося здебільшого в товстому кишечнику: <math>95,88 \pm 4,19</math> % від загальної абсорбції,</li> </ol> <p>можна дійти висновку, що лікарська форма будесоніду ММХ таблетки по 9 мг є відповідною системою доставки, спрямованої до товстого кишечника в цілому, де вивільняється глюкокортикоїд для місцевої фармакологічної дії. Властивості щодо транзиту та розпаду, продемонстровані разом із профілем вивільнення лікарського засобу, свідчать про його переважне застосування у терапії виразкового коліту, а не хвороби Крона з локалізацією в клубовій кишці, тоді як прийнятність для лікування хвороби Крона товстого кишечника зберігається.</p> <p>Лікарський засіб переносився дуже добре.</p>

Представник заявника компанії Феррінг  
ГмбХ в Україні  
Директор ТОВ «Феррінг Україна»



(підпис)

Головний інженер Гелена Боліславівна

## Звіт про клінічне випробування № 2

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	КОРТИМЕНТ (CORTIMENT)
2. Заявник	Феррінг ГмбХ Вітланд 11, Постфаш 21 45, Д-24109 Кіль, Німеччина
3. Виробник	КОСМО С.П.А. Віа С. Коломбо, 1, 20020, Лайнате (МІ), Італія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<p>■ ГІБРИДНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ (у випадках коли лікарський засіб не підпадає під визначення генеричного лікарського засобу або коли біоеквівалентність не може бути продемонстрована у ході досліджень біодоступності, або у випадку відмінностей у діючій речовині, дозуванні, лікарській формі, шляху введення тощо, надається змішане реєстраційне досьє з повними адміністративними, фармацевтичними даними та відповідними доклінічними і клінічними даними заявника) (розділ III Порядку)).</p> <p>Референтний лікарський засіб: Ентокорт, тверді капсули пролонгованої дії по 3 мг №3 (АстраЗенека BV, Швеція, номер реєстраційного посвідчення 12247)</p>
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	<p>Профіль біодоступності нової лікарської форми будесоніду ММХ™ в таблетках пролонгованої дії (по 6 та 9 мг) порівняно з препаратом Ентокорт® у капсулах з контрольованим вивільненням у клубовій кишці по 3 мг × 3 у здорових добровольців.</p> <p>Кодований номер клінічного випробування: CRO-ПК-06-178.</p> <p>Заключний звіт від 7 вересня 2007 р.</p>
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	3 5 березня 2007 року по 19 квітня 2007 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Швейцарія
9. Кількість досліджуваних	<p>Запланована: 12 здорових добровольців чоловічої та жіночої статі.</p> <p>Фактична: 13 досліджуваних включено, але 1 був виключений з дослідження. Дані 12 осіб включено в</p>

	аналіз фармакокінетики; дані 13 осіб включено в аналіз безпеки.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><b>Цілі:</b> Порівняти біодоступність та фармакокінетичний профіль нової лікарської форми будесоніду ММХ™ – таблетки пролонгованої дії по 9 мг (Космо С.П.А., Італія) з референтним препаратом Ентокорт® ЕС у капсулах по 3 мг × 3 (Астра Зенека) та з будесонідом ММХ™ по 6 мг при прийомі натще.</p> <p><b>Кінцеві точки:</b> <u>Первинна кінцева точка:</u> Порівняльний показник біодоступності досліджуваного лікарського засобу Т1 та референтного лікарського засобу R, виходячи з фармакокінетичних параметрів – максимальної концентрації (<math>C_{max}</math>) та часу досягнення максимальної концентрації (<math>T_{max}</math>) будесоніду в плазмі крові. <u>Вторинні кінцеві точки:</u> - порівняльний ступінь біодоступності, виходячи із значення площі під кривою «концентрація-час» <math>AUC_{0-t}</math> будесоніду в плазмі крові, після прийому лікарських засобів Т1 та R; - порівняльний ступінь біодоступності, виходячи із значення площі під кривою «концентрація-час» <math>AUC_{0-t}</math> будесоніду в плазмі крові, після прийому лікарських засобів Т1 та Т2; - описова фармакокінетика будесоніду; - оцінка виведення із сечею основних метаболітів будесоніду; - безпека досліджуваного та референтного лікарського засобу.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите одноцентрове рандомізоване перехресне трьома шляхами пошукове дослідження з одноразовим введенням препарату.
12. Основні критерії включення	<p>Пацієнти чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 55 років;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- індекс маси тіла (ІМТ) 18–29 кг/м<sup>2</sup>, систолічний АТ 100–145 мм рт. ст., діастолічний АТ 50–89 мм рт. ст., ЧСС 50–90 уд/хв, визначена після 5 хв стану спокою (у положенні сидячи);</li> <li>- усі жінки репродуктивного віку, які застосовують належний метод контрацепції протягом щонайменше 1 місяця до прийому лікарського засобу та мають негативний результат тесту на вагітність під час скринінгового відбору. Останній менструальний цикл у</li> </ul>

жінок в постменопаузі принаймні за 1 рік до дослідження;

- відсутність клінічно значущих відхилень на ЕКГ;
- відсутність клінічно значущих відхилень за результатами фізикального обстеження;

- відсутність клінічно значущих відхилень лабораторних показників;

- відсутність встановленої або передбачуваної гіперчутливості до діючої речовини та/або інгредієнтів лікарського засобу; відсутність в анамнезі анафілаксії або алергічних реакцій на лікарські засоби загалом, що, на думку дослідника, може вплинути на результат дослідження;

- відсутність відповідних анамнестичних даних щодо захворювань нирок, печінки, шлунково-кишкового тракту (ШКТ), серцево-судинної, дихальної систем, шкіри, а також гематологічних, ендокринних або неврологічних захворювань, які можуть перешкоджати меті дослідження. Зокрема, відсутність в анамнезі захворювань ШКТ, таких як виразковий коліт, запальне захворювання кишечника, запор, непереносимість лактози, новоутворення;

- не вагітні жінки та жінки, які не годують груддю;

- відсутність прийому лікарських засобів, включаючи індуктори/інгібітори ОТС та СYP3A4, протягом 2 тижнів до початку дослідження, що на думку дослідника, може вплинути на достовірність результатів дослідження;

- відсутність участі в дослідженні будь-якого препарату протягом 3 місяців до скринінгового відбору до даного дослідження;

- не здавати кров протягом 3 місяців до початку дослідження;

- відсутність анамнестичних даних щодо зловживання наркотиками, алкоголем, кофеїном (> 5 чашок кави/чаю на день), тютюну ( $\geq 10$  цигарок на день);

- відсутність відхилень від дієти (< 1600 або > 3500 ккал/добу) або суттєвих змін харчових звичок протягом останніх 4 тижнів;

- здатність зрозуміти сутність та мету дослідження, включаючи можливі ризики та побічні ефекти, здатність співпрацювати з дослідником та дотримуватися вимог дослідження.

- Письмова інформована згода, підписана до включення в дослідження.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Будесонід ММХ™, таблетки пролонгованої дії по 9 мг (Т1) та по 6 мг (Т2) приймали перорально в разовій дозі натще в різні періоди дослідження з інтервалом відмивання не менше 5 днів. Одну таблетку Т1 або Т2 приймали з 240 мл мінеральної води; досліджуваним рекомендувалось проковтнути цілу таблетку, не розжовуючи.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Ентокорт® ЕС, капсули по 3 мг × 3 (R) (АстраЗенека, Швеція) приймали перорально в разовій дозі натще разом з 240 мл мінеральної води; досліджуваним рекомендувалось проковтнути цілу капсулу, не розжовуючи.
15. Супутня терапія	Протягом 2 тижнів до початку дослідження було заборонено застосування будь-яких лікарських засобів, включаючи індуктори/інгібітори ОТС та СYP3A4.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Критерії оцінки фармакокінетики</p> <p><u>Первинні критерії:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>C_{max}</math> і <math>T_{max}</math> будесоніду в плазмі крові після прийому Т1 та R.</li> </ul> <p><u>Вторинні критерії:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>AUC_{0-t}</math> будесоніду в плазмі крові після прийому Т1 та R; <math>C_{max}</math>, <math>T_{max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math> будесоніду в плазмі крові після прийому Т2; <math>AUC_{0-\infty}</math>, період напіввиведення (<math>t_{1/2}</math>), середній час утримання препарату в крові (MRT), відносна біодоступність (<math>F_{rel}</math>) після прийому Т1, Т2 і R;</li> <li>- виведення основного метаболіту будесоніду (6-гідрокси-будесонід) з сечею впродовж 36 год після введення протягом усіх 3 періодів дослідження.</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні ефекти, показники життєдіяльності (АТ, ЧСС), маса тіла, результати ЕКГ, лабораторні показники.
18. Статистичні методи	<p>Для <math>C_{max}</math> та AUC проводили дисперсійний аналіз (ANOVA) для трансформованих у логарифм даних; <math>T_{max}</math> аналізували за допомогою параметричного t-критерію та непараметричного критерію ознак; <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-\infty}</math> порівнювали на основі латинського квадрата ANOVA для перехресного дизайну: біоеквівалентність встановлювали, якщо 90 % довірчий інтервал (ДІ) для співвідношення середніх геометричних значень фармакокінетичних параметрів будесоніду ММХ у таблетках пролонгованої дії по 9 мг (Т1), по 6 мг (Т2) та препарату Ентокорт ЕС у капсулах по 3 мг × 3 (R) потрапляв у діапазон прийнятності 0,80–1,25.</p> <p>Оцінка 90 % ДІ відповідала двом одностороннім t-критеріям Шуірманна на рівні значущості 5 %.</p>

	<p>Для порівняння частоти відхилень від норми результатів ЕКГ між заключним та скринінговим візитами було використано критерій <math>\chi^2</math>-квдрат.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Усі рандомізовані досліджувані належали до європеїдної раси; серед них було 7 пацієнтів жіночої статі та 6 – чоловічої статі. Середній вік в ІТТ-популяції становив <math>36,8 \pm 9,2</math> року; ІМТ – <math>22,9 \pm 3,0</math> кг/м<sup>2</sup>.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Результати вивчення фармакокінетики: Після прийому натще протягом 3 послідовних періодів дослідження разової дози будесоніду ММХ™ у таблетках пролонгованої дії по 9 мг (Т1), по 6 мг (Т2) та препарату Ентокорт® ЕС у капсулах по 3 мг × 3 (R) фармакокінетика будесоніду суттєво відрізнялась. Результати, отримані в даному дослідженні у популяції за протоколом (PP), були підтверджені результатами фармакокінетичного аналізу у контрольній PP-популяції (тобто після виключення досліджуваного, у якого рівні, що визначаються, виявлені до введення лікарського засобу), і тому розглядались як первинні результати дослідження відповідно до протоколу. Міжіндивідуальна варіабельність була вищою для препарату в таблетках ММХ™, ніж для препарату Entocort® ЕС, що можна пояснити більшою довжиною відділів кишкового тракту, у яких препарат вивільняється із досліджуваних лікарських засобів (вся ободова та сигмоподібна кишки) порівняно з референтним (термінальний відділ клубової кишки, висхідна ободова кишка), та відсутністю фракціонування дози у лікарській формі ММХ. Незважаючи на те, що елімінація будесоніду є постійною, і різниці між лікарськими засобами щодо значень <math>t_{1/2}</math> не виявлено, була очевидною відмінність у вивільненні/всмоктуванні таблеток ММХ™ та капсул Entocort® ЕС з огляду на значення MRT, яке було більшим для лікарської форми ММХ™. При аналізі <math>C_{max}</math> і <math>T_{max}</math> лікарських засобів Т1 і R виявлено різний ступінь всмоктування таблеток ММХ™ по 9 мг (Т1) порівняно з препаратом Ентокорт® ЕС по 3 мг × 3 (R). Лікарський засіб Т1 мав нижчу максимальну концентрацію будесоніду, ніж R, що підтверджено PE% у 79 % та межами 90 % ДІ 63–100 %, і значно більший <math>T_{max}</math> (13,3 год для Т1 порівняно з 4,8 год для R). Ступінь всмоктування, обчислений на основі <math>AUC_{0-1}</math> будесоніду після прийому Т1 та R, також суттєво</p>



	<p>відрізнявся. Біодоступність Т1 протягом 36 годин була нижчою, ніж біодоступність R (PE = 91 %; 90 % ДІ: 77–108 %). Таким чином, було виявлено, що Т1 і R не є біоеквівалентними.</p> <p>При аналізі <math>T_{max}</math> та нормалізованих за дозою <math>C_{max}/\text{доза}</math> та <math>AUC_{0-t}/\text{доза}</math> також виявлено різницю у швидкості та ступені всмоктування Т1 порівняно з Т2. Як і очікувалось, максимальна концентрація та біодоступність Т1 була вищою, ніж Т2, хоча лінійної залежності від дози не спостерігалось (PE для <math>C_{max}/\text{доза}</math> = 75 %; 90 % ДІ: 59–95 %; PE для <math>AUC_{0-t}/\text{доза}</math> = 80 %; 90 % ДІ: 67–94 %). Тому Т1 і Т2 були визнані не біоеквівалентними.</p> <p>Різниця <math>T_{max}</math> Т1 і Т2 не була статистично значущою (значення р t-критерію = 0,2244).</p> <p>При аналізі виведення метаболіту будесоніду із сечею (<math>X_{i0-36h}</math>) виявлено різне виведення лікарських засобів; біоеквівалентність не була встановлена для Т1 порівняно з R (PE = 66 %; 90% ДІ: 54–81 %) і майже досягнута для Т1 порівняно з Т2 (PE = 96 %, 90 % ДІ: 79–117 %).</p>
21. Результати безпеки	<p>Профіль безпеки трьох лікарських засобів був однаковим.</p> <p>Лише 3 побічних ефекти зареєстровано протягом дослідження: 1 при застосуванні Т2 і 2 при застосуванні R. З них лише 1 побічний ефект (головний біль) у групі лікарського засобу R оцінено як можливо пов'язаний із лікуванням.</p> <p>Суттєвого впливу лікування на показники життєдіяльності, ЕКГ чи лабораторні показники не спостерігалось.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Нещодавно розроблений лікарський засіб будесонід ММХ™ у таблетках пролонгованої дії по 9 мг виявився небіоеквівалентним до референтного препарату Ентокорт® ЕС в капсулах по 3 мг × 3 щодо швидкості та ступеня біодоступності, оскільки 90 % ДІ для <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math> не потрапив у межі 80–125 %, як вимагають чинні рекомендації, а <math>T_{max}</math> таблеток ММХ™ по 9 мг та препарату Ентокорт® ЕС в капсулах по 3 мг × 3 статистично відрізнявся.</p> <p>Цей висновок пояснюється різним процесом вивільнення досліджуваного та референтного лікарського засобу, що визначає різні профілі всмоктування будесоніду.</p>

При порівнянні таблеток ММХ™ по 9 мг та по 6 мг з метою оцінки пропорційності дози, не було виявлено суттєвої різниці  $T_{max}$ , тоді як аналіз нормованих за дозою  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  продемонстрував відсутність еквівалентності, оскільки 90 % ДІ для цих параметрів не потрапив у межі 80–125 %, як вимагають чинні рекомендації, але перекривав їх.

Профіль безпеки трьох лікарських засобів був подібним і дуже хорошим.

Представник заявника компанії Феррінг  
ГмбХ в Україні  
Директор ТОВ «Феррінг Україна»



Студзінська Гелена Боліславівна

## Звіт про клінічне випробування № 3

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	КОРТИМЕНТ (CORTIMENT)
2. Заявник	Феррінг ГмбХ Вітланд 11, Постфаш 21 45, Д-24109 Кіль, Німеччина
3. Виробник	КОСМО С.П.А. Via С. Коломбо, 1, 20020, Лайнате (MI), Італія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні    якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<p>■ ГІБРИДНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ (у випадках коли лікарський засіб не підпадає під визначення генеричного лікарського засобу або коли біоеквівалентність не може бути продемонстрована у ході досліджень біодоступності, або у випадку відмінностей у діючій речовині, дозуванні, лікарській формі, шляху введення тощо, надається змішане реєстраційне досьє з повними адміністративними, фармацевтичними даними та відповідними доклінічними і клінічними даними заявника) (розділ III Порядку)).</p> <p>Референтний лікарський засіб: Ентокорт, тверді капсули пролонгованої дії по 3 мг №3 (АстраЗенека BV, Швеція, номер реєстраційного посвідчення 12247)</p>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<p>Кодований номер клінічного випробування CRO-PK-03-105</p> <p>Дослідження фармакокінетики при багаторазовому введенні нової пероральної форми будесоніду пролонгованої дії по 9 мг та ефектів прийому їжі у здорових добровольців чоловічої статі.</p> <p>Дата звіту: заключна версія, 16 березня 2004 р.</p>
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	<p>Досліджуваний період (тижні): 4</p> <p>Дата залучення першого пацієнта до випробування: 27 травня 2003 р.</p> <p>Дата закриття останньої картки: 24 червня 2003 р.</p>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	<p>Центр випробування: Cross Research s.a. – Phase I Unit, Via F.A. Giorgioli, CH-6864 - Arzo, Switzerland /Швейцарія</p>
9. Кількість досліджуваних	Кількість досліджуваних добровольців (запланованих та проаналізованих): 12 здорових добровольців чоловічої статі

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Визначити фармакокінетичний профіль та переносимість нової пероральної форми будесоніду пролонгованої дії по 9 мг у здорових добровольців після одноразового введення натще та після прийому їжі, а також при багаторазовому введенні натще
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, відкрите, рандомізоване, збалансоване фармакокінетичне дослідження фази I з одноразовим і багаторазовим введенням
12. Основні критерії включення	<p>Діагноз і критерії включення: чоловіки, 18-45 років; 18 кг/м<sup>2</sup>&lt;ІМТ&lt;30 кг/м<sup>2</sup>; нормальні значення АТ (100-139 мм рт.ст. систолічний і 50-89 мм рт. ст. діастолічний тиск) і ЧСС (50-90 уд/хв), виміряні після 5 хв відпочинку (положення сидячи); відсутність клінічно значущих відхилень від норми на ЕКГ (12 відведень); відсутність клінічно значущих відхилень фізикальних даних від норми; відсутність клінічно значущих відхилень лабораторних показників від норми; відсутність встановленої або передбачуваної гіперчутливості до активної речовини та/або допоміжних речовин; відсутність в анамнезі анафілактичної реакції на лікарські засоби або алергічних реакцій в цілому, які, на думку дослідника, можуть вплинути на результат дослідження; відсутність в анамнезі відповідних ниркових, печінкових, шлунково-кишкових, серцево-судинних, гематологічних, респіраторних, ендокринних або неврологічних захворювань, які можуть завадити досягненню мети дослідження. Зокрема: відсутність в анамнезі захворювань шлунково-кишкового тракту, запального захворювання кишечника, непереносимості лактози; відсутність неоплазій; відсутність прийому лікарських засобів протягом 2 тижнів до початку дослідження, які, на думку дослідника, можуть вплинути на достовірність дослідження. Відсутність участі в дослідженні будь-якого лікарського засобу протягом 3 місяців до скринінгу; відсутність донорства крові протягом 3 місяців до цього дослідження; відсутність в анамнезі вживання наркотиків, алкоголю (&gt;2 порцій на день, згідно з визначенням у дієтичних рекомендаціях Міністерства сільського господарства США від 2000 року) або зловживання тютюном (≥10 цигарок на день); здатність зрозуміти характер і мету дослідження, включаючи можливі ризики і побічні ефекти; здатність співпрацювати з дослідником і дотримуватися усіх вимог дослідження; письмова інформована згода до включення в дослідження</p>

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Будесонід 9 мг, таблетки пролонгованої дії; застосовується перорально, партія 5706, термін придатності: лютий 2004 р., тривалість лікування: в 1-й фазі дослідження 1 таблетка по 9 мг в кожний період дослідження натще/після їжі. У 2-й фазі дослідження 1 таблетку по 9 мг застосовували один раз на день протягом 7 послідовних днів натще.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно.
15. Супутня терапія	Не застосовно.
16. Критерії оцінки ефективності	1-й період дослідження (ефект прийому їжі): Cmax, Tmax, AUCt, AUC $\infty$ ; 2-й період дослідження (ФК у рівноважному стані): C <sub>ss</sub> max, C <sub>ss</sub> min, t <sub>ss</sub> max, C <sub>average</sub> , AUC <sub>ss</sub>
17. Критерії оцінки безпеки	АТ, ЧСС, ЕКГ, лабораторні показники, ПР, інші параметри ФК: час до виявлення препарату у плазмі, t <sub>1/2</sub> , середній час утримання, флуктуація препарату
18. Статистичні методи	<p>ПК-аналіз проводили з використанням ПЗ Kinetica™ версії 4.2 InnaPhase Corporation, Philadelphia, USA/США. Статистичний аналіз проводився з використанням ПЗ SAS® версії 8.2 для Windows. Дані, отримані в цьому дослідженні, і виміряні клінічні параметри були описані з використанням класичної описової статистики для кількісних змінних і частот для якісних змінних.</p> <p>Для доведення або виключення ефекту прийому їжі були проведені наступні статистичні порівняння відповідних параметрів ПК: значення AUC<math>\infty</math> (AUCt) і Cmax, розраховані для двох режимів дієти, порівнювалися методом дисперсійного аналізу (ANOVA) для перехресного дизайну (логарифмічно перетворені дані) на рівні значущості p&lt;0,05. Був розрахований 90% ДІ для співвідношення значень, отриманих для стану після прийому їжі і натще; про відсутність ефекту прийому їжі висновок робився, коли значення 90% ДІ для співвідношення середніх (геометричних середніх, заснованих на логтрансформованих даних) між режимами після прийому їжі та натще відповідало інтервалу 80–125% як для AUC, так і для Cmax.</p> <p>Значення tmax, отримане після прийому їжі та натще, порівнювалося за допомогою непараметричного критерію Фрідмана (нетрансформовані дані)</p>

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	12 здорових добровольців чоловічої статі віком 18–45 років
20. Результати ефективності	<p>Було зроблено висновок про вплив їжі як на швидкість, так і на ступінь біодоступності будесоніду. Показник <math>C_{max}</math> досягався пізніше після прийому їжі, хоча середні значення <math>T_{max}</math> істотно не відрізнялися між цими двома режимами.</p> <p>При порівнянні значень <math>C_{max}</math> і AUC в рівноважному стані зі значеннями, отриманими після одноразового застосування натще, вони достовірно відрізнялися (47,88-103,44% і 46,58-97,71%)</p>
21. Результати безпеки	<p>Що стосується безпеки препарату, то аналіз даних не виявив жодних істотних відхилень від норми, а переносимість препарату була чудовою.</p> <p>Висновки з безпеки</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- достовірного впливу лікування будесонідом на лабораторні показники, АТ, ЧСС та ЕКГ не спостерігалось</li> <li>- під час дослідження була зареєстрована лише 1 ПР. Це була легка нудота, яка не мала ніякого відношення до лікування і повністю минула.</li> </ul>
22. Висновок (заключення)	<p>Після застосування таблеток будесоніду-ММХ® 9 мг 12 здоровим добровольцям чоловічої статі натще і після прийому їжі та проведення подальшої статистичної оцінки відсутність впливу прийому їжі на біодоступність таблеток будесоніду-ММХ® 9 мг не була встановлена, оскільки 90% ДІ для співвідношення популяційних геометричних середніх між режимами після прийому їжі та натще, що засновано на логарифмічно перетворених даних, не знаходиться в межах еквівалентності 80–125 % як <math>AUC_{0-t}</math>, так і <math>C_{max}</math>. Зокрема, швидкість всмоктування знижувалася після прийому їжі, в той час як ступінь всмоктування була дещо зменшена. Крім того, досягнення пікових концентрацій після прийому їжі уповільнювалося.</p> <p>Порівняння параметрів ФК будесоніду, отриманих в рівноважному стані, з параметрами ФК після одноразового введення натще продемонструвало, що існують статистично значущі відмінності між <math>C_{max}</math>-<math>C_{ssmax}</math> і між <math>AUC_{ss}</math>-<math>AUC_{\infty}</math>. Обидва співвідношення, <math>C_{ssmax}/C_{max}</math> FA і <math>AUC_{ss}/AUC_{\infty}</math> FA, дорівнюють <math>\sim 1</math>, що вказує на те, що будесонід не накопичується навіть при багаторазовому введенні.</p>

	Що стосується безпеки препарату, то аналіз даних не виявив жодних істотних відхилень від норми, а переносимість препарату була чудовою.
--	---

Представник заявника компанії Феррінг  
ГмбХ в Україні  
Директор ТОВ «Феррінг Україна»



Свідчить: Катерина Боліславівна

## Звіт про клінічне випробування № 4

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	КОРТИМЕНТ (CORTIMENT)
2. Заявник	Феррінг ГмбХ Вітланд 11, Постфаш 21 45, Д-24109 Кіль, Німеччина
3. Виробник	КОСМО С.П.А. Via С. Коломбо, 1, 20020, Лайнате (МІ), Італія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні    якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<p>■ ГІБРИДНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ (у випадках коли лікарський засіб не підпадає під визначення генеричного лікарського засобу або коли біоеквівалентність не може бути продемонстрована у ході досліджень біодоступності, або у випадку відмінностей у діючій речовині, дозуванні, лікарській формі, шляху введення тощо, надається змішане реєстраційне досьє з повними адміністративними, фармацевтичними даними та відповідними доклінічними і клінічними даними заявника) (розділ III Порядку)).</p> <p>Референтний лікарський засіб: Ентокорт, тверді капсули пролонгованої дії по 3 мг №3 (АстраЗенека BV, Швеція, номер реєстраційного посвідчення 12247)</p>
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	<p>Ефективність та безпека перорального будесоніду-ММХ® (СВ-01-02) у новій формі таблеток пролонгованої дії по 6 мг та 9 мг у пацієнтів із легким та помірним активним виразковим колітом. Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, з подвійним маскуванням дослідження порівняння з плацебо з додатковою групою порівняння для оцінювання препарату Асакол (Asacol®) 2400 мг. Кодований номер клінічного випробування: СВ-01-02/01</p> <p>Заключний звіт про клінічне випробування, включаючи додаток з виправленнями. Дата звіту: 24 листопада 2011 р.</p>
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	З 20 серпня 2008 року (перший рандомізований пацієнт) до 28 травня 2010 року (останній виписаний пацієнт)



8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Загалом рандомізація пацієнтів відбувалася в 108 дослідницьких центрах у чотирьох країнах (Канада, Мексика, США та Індія).
9. Кількість досліджуваних	Запланована кількість: 492 пацієнти (по 123 у кожній групі) для забезпечення оцінювання 440 пацієнтів (по 110 у кожній групі). Фактична кількість: 803 пацієнта, з яких 510 були рандомізовані і 349 (з ІТТ-популяції) завершили дослідження
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Основна мета:</u> оцінити ефективність та безпеку перорального застосування препарату СВ-01-02 (будесонід-ММХ®) у таблетках по 6 мг та 9 мг порівняно з плацебо для індукції ремісії у пацієнтів з активним легким або помірним виразковим колітом при прийомі протягом 8 тижнів. <u>Вторинні цілі:</u> оцінити клінічне та ендоскопічне покращення після 8 тижнів перорального застосування препарату СВ-01-02 (будесонід-ММХ®) у таблетках по 6 мг та 9 мг порівняно з плацебо у пацієнтів з активним легким або помірним виразковим колітом. <u>Інші цілі:</u> оцінити полегшення симптомів і гістологічне покращення після 8 тижнів лікування будесонідом-ММХ®; покращення клінічних і біохімічних показників, покращення за шкалою оцінки якості життя у пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника (IBD-QoL) після 8 тижнів лікування будесонідом-ММХ®; а також ефективність і безпеку застосування препарату Асакол (Asacol®) у таблетках, вкритих оболонкою, (2 x 400 мг три рази на день) у пацієнтів з активним легким або помірним виразковим колітом при прийомі протягом 8 тижнів.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, з подвійним маскуванням, 8-тижневе дослідження, призначене для оцінки ефективності та безпеки перорального застосування будесоніду-ММХ® (СВ-01-02) у таблетках по 6 мг і 9 мг у порівнянні з плацебо, з додатковою групою порівняння для оцінювання препарату Асакол (Asacol®), у пацієнтів з легким або помірним активним виразковим колітом.
12. Основні критерії включення	Діагноз і основні критерії включення: Пацієнти чоловічої та жіночої статі віком 18-75 років, які страждають виразковим колітом протягом щонайменше 6 місяців, які відповідали наступним критеріям при скринінговому візиті:

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пацієнти з діагнозом виразкового коліту в активній фазі, легкого або помірного ступеня тяжкості, з бальною оцінкою за індексом активності виразкового коліту (UCDAI) <math>\geq 4</math> і <math>\leq 10</math>.</li> <li>• Всі жінки дітородного віку з негативним сироватковим тестом на вагітність безпосередньо перед залученням до дослідження, які погодилися повністю утримуватися від статевого життя або використовувати прийнятну форму контрацепції протягом усього періоду дослідження (прийнятні форми контрацепції були визначені як ті, що мають частоту невдач &lt; 1% при правильному застосуванні, та включали комбіновані пероральні препарати, певні види внутрішньоматкових пристроїв, а також відносини із стерилізованим партнером); пацієнткам також не було дозволено годувати груддю протягом усього періоду дослідження.</li> <li>• Пацієнти мали здатність зрозуміти характер і мету дослідження, включаючи можливі ризики і побічні ефекти.</li> <li>• Пацієнти мали можливість взаємодіяти з дослідником і виконувати всі вимоги дослідження.</li> <li>• Пацієнти могли зрозуміти і добровільно підписати письмову інформовану згоду до включення в дослідження.</li> </ul> <p>Для включення в групу оцінки ефективності пацієнти повинні були мати активне фонове захворювання, що підтверджувалося гістологічними ознаками виразкового коліту при ендоскопічній біопсії.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Пацієнти, рандомізовані до групи лікування будесонідом-ММХ® протягом 8-тижневого подвійного сліпого періоду лікування, отримували щодня після сніданку або одну таблетку будесоніду-ММХ® 6 мг, або таблетку будесоніду-ММХ® 9 мг разом з двома таблетками плацебо препарату Асакол (Asacol®). Ще дві таблетки плацебо препарату Асакол (Asacol®) приймалися після обіду та вечері. Таким чином щодоби пацієнт приймав одну таблетку будесоніду-ММХ® і шість таблеток плацебо.</p> <p>Усі дози приймалися зі склянкою води.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Пацієнти, рандомізовані до групи з прийомом плацебо протягом 8-тижневого періоду подвійного сліпого лікування, отримували щодня після сніданку дві таблетки плацебо препарату Асакол (Asacol®) разом з однією таблеткою плацебо будесоніду. Ще дві таблетки плацебо препарату Асакол (Asacol®) приймалися після обіду та вечері.</p>

	<p>Пацієнти, рандомізовані до групи з прийомом препарату Асакол (Asacol®) протягом 8-тижневого періоду подвійного сліпого лікування, отримували щодня після сніданку дві таблетки препарату Асакол (Asacol®) (месалазин (5-ASA)), вкриті оболонкою, по 400 мг разом з однією таблеткою плацебо будесоніду. Ще дві таблетки препарату Асакол (Asacol®) по 400 мг приймалися після обіду та вечері.</p> <p>Усі дози приймалися зі склянкою води.</p> <p>Для додержання подвійного сліпого дизайну протягом усього дослідження, кожна таблетка активного препарату і відповідна таблетка плацебо були ідентичні за зовнішнім виглядом.</p>
15. Супутня терапія	<p>Пацієнти були повинні утримуватися від прийому інших супутніх препаратів під час дослідження; зокрема, не дозволялося одночасне застосування антибіотиків, стероїдів, прокінетичних і протидіарейних засобів. Тим не менш, дозволявся прийом резервного препарату для контролю симптомів виразкового коліту.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинна змінна ефективності: відсоток пацієнтів з клінічною ремісією після 8 тижнів лікування.</p> <p>Клінічна ремісія визначалася як оцінка за індексом UCDAI <math>\leq 1</math> з наявністю усіх наступних параметрів:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінка 0 для ректального кровотечі і частоти випорожнення (оцінена за щоденником пацієнта) при візиті 5 (тиждень 8).</li> <li>• Нормальна слизова оболонка (відсутність ознак пухкості слизової оболонки, що визначено ендоскопічно при візиті 5 (тиждень 8)).</li> <li>• Зниження ендоскопічного показника на <math>\geq 1</math> бал у порівнянні з вихідним рівнем до візиту 5 (тиждень 8).</li> </ul> <p>Вторинні змінні ефективності: клінічне покращення після 8 тижнів лікування; а також ендоскопічне покращення після 8 тижнів лікування.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Клінічне покращення визначалося як покращення індексу UCDAI на <math>\geq 3</math> бали від вихідного рівня до візиту 5 (тиждень 8).</li> <li>• Ендоскопічне покращення визначалося як покращення зовнішнього вигляду слизової оболонки (підшкали індексу UCDAI) на <math>\geq 1</math> бал від вихідного рівня до візиту 5 (тиждень 8).</li> </ul> <p>Інші змінні ефективності</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Полегшення симптомів після 8 тижнів лікування.</li> <li>• Гістологічна нормалізація після 8 тижнів лікування.</li> </ul>

	<p>* Біохімічні показники (швидкість осідання еритроцитів [ШОЕ], С-реактивний білок [СРБ]) через 2, 4 і 8 тижнів лікування.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• шкала оцінки IBD-QoL після 2, 4 і 8 тижнів лікування.</li> <li>• Бальна оцінка індексу клінічної активності (CAI) <math>\leq 4</math> після 2, 4 і 8 тижнів лікування.</li> <li>• Неефективність лікування після 2, 4 і 8 тижнів лікування.</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Змінні безпеки були наступними: побічні реакції, потенційні глюкокортикоїдні ефекти, основні показники життєдіяльності (пульс, систолічний і діастолічний артеріальний тиск, температура), результати клінічних лабораторних досліджень (включаючи ранковий рівень кортизолу в плазмі) і результати фізикального обстеження.</p>
18. Статистичні методи	<p>ІТТ-популяція (n = 489) була основною популяцією для аналізу всіх кінцевих точок ефективності. Пацієнти в ІТТ-популяції були проаналізовані відповідно до лікування, на отримання якого вони були рандомізовані.</p> <p>РР-популяція (n = 275) використовувалася для аналізу чутливості деяких первинних і вторинних кінцевих точок. Пацієнти в РР-популяції були проаналізовані відповідно до лікування, на отримання якого вони були рандомізовані.</p> <p>Для аналізу всіх кінцевих точок безпеки використовувалася SS-популяція (n = 509). Пацієнти в SS-популяції були проаналізовані відповідно до отриманого лікування.</p> <p><u>Аналіз ефективності</u></p> <p>Аналіз первинної кінцевої точки: відсоток пацієнтів, які досягли клінічної ремісії в обох групах будесоніду-ММХ® (6 мг і 9 мг) після 8 тижнів лікування, порівнювали з відсотком пацієнтів, які досягли клінічної ремісії в групі плацебо, використовуючи критерій <math>\chi^2</math>-квадрат на рівні значущості <math>\alpha=0,025</math>.</p> <p>Аналіз вторинних кінцевих точок: для аналізу обох вторинних кінцевих точок використовувалася ієрархічна процедура тестування. Якщо хоча б одне порівняння первинної кінцевої точки було статистично значущим, то обидві дози повинні були порівнюватися з плацебо по відношенню до першої вторинної кінцевої точки (клінічне покращення) на рівні значущості <math>\alpha=0,025</math>.</p>

Якщо хоча б одне порівняння було статистично значущим для першої вторинної кінцевої точки, то обидві дози повинні бути порівняні з плацебо по відношенню до другої вторинної кінцевої точки (ендоскопічне покращення) на рівні значущості  $\alpha=0,025$ .

#### Аналіз чутливості

Для первинної кінцевої точки відсоток пацієнтів, які досягли клінічної ремісії в обох групах будесоніду-ММХ® (6 мг і 9 мг), порівнювали з відсотком пацієнтів, які досягли клінічної ремісії в групі плацебо, використовуючи критерій  $\chi^2$ -квадрат на рівні значущості  $\alpha=0,025$  в РР-популяції. Аналіз чутливості вторинних кінцевих точок також ґрунтувався на РР-популяції.

Також були представлені результати ефективності для референтної групи препарату Асакол (Asacol®) (месалазин (5-ASA)). Оскільки це дослідження не проводилося для виявлення статистично значущої різниці між препаратом Асакол (Asacol®) і будесонідом-ММХ®, формальні статистичні порівняння між цими групами лікування не проводилися. Однак препарат Асакол (Asacol®) порівнювали з плацебо в пошукових цілях, використовуючи ті ж методи, які використовувалися для порівняння будесоніду-ММХ® і плацебо, але на рівні значущості  $\alpha=0,05$ .

#### Відсутні дані

При розрахунку кінцевих точок відсутні дані оброблялися з використанням методів спостережуваного випадку, найгіршого випадку і останнього перенесеного спостереження (LOCF).

#### Аналіз безпеки

Побічні реакції, що виникли під час лікування, були підсумовані по групах лікування, в цілому, а також по класам систем органів і по термінам переважного використання. Показники життєдіяльності, лабораторні показники, включаючи ранковий рівень кортизолу в плазмі крові (значення і зміна від вихідного рівня), підсумовувалися при кожному візиті і щодо зміни від вихідного рівня для кожної групи лікування. Вихідні значення кортизолу розраховувалися як середній результат двох проб (за їх наявності), взятих в різні дні до початку лікування досліджуваним препаратом; якщо був доступний тільки один зразок, то він був узятий в якості вихідного значення кортизолу для дослідження.

	Крім того, були складені таблиці зрушень для кожного лабораторного параметра і по групах лікування. Фізикальні обстеження були підсумовані по групах лікування і по візитах. Потенційні глюкокортикоїдні ефекти також були зведені в таблицю.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Жодних помітних відмінностей між групами лікування щодо вихідних демографічних характеристик не спостерігалось, за винятком статі; у групі будесоніду-ММХ® 9 мг спостерігався більший відсоток пацієнтів чоловічої статі (80 пацієнтів, 63,0%) порівняно з іншими групами лікування (від 63 пацієнтів (50,0%) до 71 пацієнта (55,9%)). Аналогічні результати були отримані і для ІТТ-популяції.
20. Результати ефективності	<p><u>Первинна кінцева точка</u></p> <p>Дозозалежне збільшення частоти клінічних ремісій порівняно з плацебо спостерігалось у двох групах лікування будесонідом-ММХ®. У групі будесоніду-ММХ® 9 мг спостерігався найбільший відсоток пацієнтів, які досягли клінічної ремісії (17,9%; 22/123 пацієнта), потім у групі будесоніду-ММХ® 6 мг (13,2%; 16/121), що було вище, ніж у групах плацебо (7,4%; 9/121 пацієнт) та препарату Асакол (Asacol®) (12,1%; 15/124). Різниця в частоті клінічних ремісій між групами будесоніду-ММХ® 9 мг і плацебо (різниця 10,4%; 95% ДІ: 2,2-18,7%) була статистично значущою (p=0,0143). Хоча клінічна ремісія спостерігалась більшою мірою порівняно з плацебо у групах будесоніду-ММХ® 6 мг та препарату Асакол (Asacol®), ці відмінності не досягли статистичної значущості.</p> <p><u>Вторинні кінцеві точки</u></p> <p>Клінічне покращення спостерігалось у значного відсотка пацієнтів у всіх групах лікування і найбільшою мірою в групі будесоніду-ММХ® 9 мг (56,9%; 41/72 пацієнта) для ІТТ-популяції (дані спостережуваних випадків). Статистично значущої різниці в жодній з груп активного лікування порівняно з плацебо в ІТТ-популяції не спостерігалось. Дозозалежне збільшення частоти клінічного покращення спостерігалось у двох групах будесоніду-ММХ®. Клінічне покращення спостерігалось у 37/75 пацієнтів (49,3%) у групі будесоніду-ММХ® 6 мг, 42/80 пацієнтів (52,5%) у групі препарату Асакол (Asacol®) та 30/64 пацієнтів (46,9%) у групі плацебо. Однак у жодній з груп активного лікування не спостерігалось статистично значущих відмінностей у порівнянні з групою плацебо.</p> <p>Ендоскопічне покращення</p>

	<p>Ендоскопічне покращення спостерігалось у значного відсотка пацієнтів у всіх групах лікування та найбільшою мірою у групі будесоніду-ММХ® 9 мг (57,3%; 51/89 пацієнтів) в ІТТ-популяції (дані спостережуваних випадків); дозозалежне збільшення частоти ендоскопічного покращення спостерігалось у двох групах будесоніду-ММХ®.</p> <p><u>Інші кінцеві точки</u></p> <p><u>Полегшення симптомів</u></p> <p>Полегшення симптомів спостерігалось у значного відсотка пацієнтів у всіх групах лікування та найбільшою мірою у групі будесоніду-ММХ® 9 мг (44,9%; 35/78 пацієнтів), потім у групі будесоніду-ММХ® 6 мг (43,2%; 35/81 пацієнт) в ІТТ-популяції (дані спостережуваних випадків).</p> <p><u>Гістологічна нормалізація</u></p> <p>Гістологічна нормалізація спостерігалась у всіх групах лікування і найбільшою мірою в групі препарату Асакол (Asacol®) (15,4%; 14/91 пацієнтів (дані спостережуваних випадків)). Гістологічна нормалізація спостерігалась у 9/84 пацієнтів (10,7%) у групі будесоніду-ММХ® 6 мг, у 5/84 пацієнтів (6,0%) у групі будесоніду-ММХ® 9 мг та у 8/72 пацієнтів (11,1%) у групі плацебо.</p>
21. Результати безпеки	<p>Лікування активного виразкового коліту легкого та середнього ступеня тяжкості протягом 8 тижнів будесонідом-ММХ® по 6 мг та 9 мг переносилося добре. Побічні реакції, що виникли під час лікування, зареєстровані в групах будесоніду-ММХ® 6 мг і 9 мг, були в цілому аналогічні таким в групах плацебо і препарату Асакол (Asacol®) щодо частоти, типів і тяжкості реакцій, причому жодних істотних відмінностей між групами лікування не спостерігалось. Між групами будесоніду-ММХ® 6 мг і 9 мг не спостерігалось дозозалежного підвищення частоти побічних реакцій, що виникли під час лікування, за винятком дозозалежного зниження ранкового рівня кортизолу в плазмі крові.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Первинна кінцева точка для будесоніду-ММХ® 9 мг була досягнута. Результати лікування пацієнтів з активним виразковим колітом легкого та середнього ступеня тяжкості будесонідом-ММХ® 9 мг були кращими за плацебо; різниця в частоті клінічних ремісій була статистично значимо більшою у групі будесоніду-ММХ® 9 мг порівняно з плацебо. Первинна кінцева</p>

точка не була досягнута в групі будесоніду-ММХ® 6 мг; частота клінічних ремісій була вищою в цій групі порівняно з плацебо, але різниця не була статистично значущою.

Результати щодо вторинних та інших кінцевих точок в групах будесоніду-ММХ® 6 мг і 9 мг, включаючи клінічне покращення, ендоскопічну нормалізацію і бальні оцінки індексу САІ, продемонстрували різний ступінь чисельного збільшення в порівнянні з плацебо, але не досягли статистичної значущості в первинній популяції ефективності, за винятком полегшення симптомів при аналізі з використанням даних найгіршого випадку. Полегшення симптомів (з використанням аналізу найгіршого випадку) продемонструвало статистично значуще збільшення порівняно з плацебо у групах будесоніду-ММХ® 6 мг та 9 мг. Відсоток пацієнтів з бальною оцінкою індексу САІ  $\leq 4$  був більшим у групі будесоніду-ММХ® 9 мг, ніж у всіх інших групах лікування на тижні 2 та тижні 8 (відсоток також збільшився з тижня 2 до тижня 8); хоча ця різниця не досягла статистичної значущості, вона передбачає швидкий початок дії будесоніду-ММХ® 9 мг. У сукупності результати щодо вторинних та інших кінцевих точок додатково свідчать про клінічну ефективність застосування будесоніду-ММХ® 9 мг пацієнтам з активним виразковим колітом легкого та середнього ступеня тяжкості.

Обидві дози будесоніду-ММХ® добре переносилися в цьому дослідженні, і не було жодних доказів яких-небудь змін у профілі безпеки будесоніду-ММХ® зі збільшенням дози, хоча у пацієнтів, які отримували будесонід-ММХ®, спостерігалось зниження концентрації кортизолу в плазмі крові. Профіль побічних реакцій відповідав відомому профілю безпеки доступних в даний час препаратів будесоніду і в цілому був подібним у всіх групах лікування. Він також був порівнянним з профілем безпеки препарату порівняння Асакол (Asacol®) у даному дослідженні. Більшість побічних реакцій були легкими або помірними і не вважалися пов'язаними з досліджуваним лікуванням; це були переважно шлунково-кишкові явища (найчастіше виразковий коліт (тобто погіршення основного стану)).

Представник заявника компанії Феррінг  
ГмбХ в Україні  
Директор ТОВ «Феррінг Україна»



Ольга Іванівна Боліславівна



## Звіт про клінічне випробування 5

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	КОРТИМЕНТ (CORTIMENT)
2. Заявник	Феррінг ГмбХ Вітланд 11, Постфаш 21 45, Д-24109 Кіль, Німеччина
3. Виробник	КОСМО С.П.А. Віа С. Коломбо, 1, 20020, Лайнате (МІ), Італія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<p>■ ГІБРИДНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ (у випадках коли лікарський засіб не підпадає під визначення генеричного лікарського засобу або коли біоеквівалентність не може бути продемонстрована у ході досліджень біодоступності, або у випадку відмінностей у діючій речовині, дозуванні, лікарській формі, шляху введення тощо, надається змішане реєстраційне досьє з повними адміністративними, фармацевтичними даними та відповідними доклінічними і клінічними даними заявника) (розділ III Порядку)).</p> <p>Референтний лікарський засіб: Ентокорт, тверді капсули пролонгованої дії по 3 мг №3 (АстраЗенека BV, Швеція, номер реєстраційного посвідчення 12247)</p>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<p>Дослідження СВ-01-02/02. Ефективність та безпека перорального будесоніду-ММХ® (СВ-01-02) у формі таблеток пролонгованої дії по 6 мг та 9 мг у пацієнтів із легким та помірним активним виразковим колітом. Мультицентрове, рандомізоване, подвійно сліпе, з подвійним маскуванням дослідження порівняння з плацебо з додатковою групою порівняння з оцінювання препарату ентокорт із кишковорозчинною оболонкою (Entocort®ЕС).</p> <p>Остаточний звіт про клінічне випробування, включаючи додаток з виправленнями. Дата звіту: 24 листопада 2011 року.</p>
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	З 24 липня 2008 року (перший рандомізований пацієнт) до 27 січня 2010 року (останній виписаний пацієнт)
8. Країни, де проводилося клінічне	Італія, Франція, Велика Британія, Бельгія, Швеція,

випробування	Румунія, Польща, Словаччина, Україна, Естонія, Литва, Латвія, Росія, Ізраїль, Австралія
9. Кількість досліджуваних	Планувалося, що 492 пацієнта (по 123 у кожній групі) будуть рандомізовані для забезпечення оцінювання 440 пацієнтів (по 110 у кожній групі). У цілому було обстежено 613 пацієнтів, з яких 512 були рандомізовані і 272 (з ІТТ-популяція) завершили дослідження.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Цілі:</p> <p>Основна мета: оцінити ефективність та безпеку перорального застосування препарату СВ-01-02 (будесонід-ММХ®) у таблетках по 6 мг та 9 мг порівняно з плацебо у пацієнтів із легким або помірним активним виразковим колітом при прийомі протягом 8 тижнів.</p> <p>Вторинні цілі: оцінити клінічне та ендоскопічне покращення після 8 тижнів перорального застосування препарату СВ-01-02 (будесонід-ММХ®) у таблетках по 6 мг та 9 мг порівняно з плацебо у пацієнтів із легким або помірним активним виразковим колітом.</p> <p>Інші цілі: оцінити полегшення симптомів і гістологічне покращення після 8 тижнів лікування будесонідом-ММХ®; покращення клінічних і біохімічних показників, покращення оцінки за опитувальником якості життя у пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника (IBD-QoL) після 8 тижнів лікування будесонідом-ММХ®; а також ефективність і безпеку застосування препарату ентокорт (Entocort®) по 3 x 3 мг/добу в інкапсульованих таблетках у пацієнтів із легким або помірним активним виразковим колітом при прийомі протягом 8 тижнів.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Мультицентрове, рандомізоване, подвійно сліпе, з подвійним маскуванням, порівняльне дослідження з паралельними групами у пацієнтів із легким та помірним активним виразковим колітом. У дослідженні впродовж 8-тижневого лікувального періоду порівнювали будесонід-ММХ® у формі таблеток по 6 мг та 9 мг з плацебо, а також ентокорт (Entocort®) 3 x 3 мг капсули (9 мг) з плацебо.
12. Основні критерії включення	<p>Пацієнти чоловічої та жіночої статі віком 18–75 років, які страждають виразковим колітом протягом щонайменше 6 місяців, які відповідали наступним критеріям при скринінговому візиті:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Пацієнти з діагнозом виразкового коліту в активній</li> </ul>

	<p>фазі, легкого або помірного ступеня тяжкості, з бальною оцінкою за індексом активності виразкового коліту (UCDAI) <math>\geq 4</math> і <math>\leq 10</math>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Всі жінки дітородного віку з негативним сироватковим тестом на вагітність безпосередньо перед залученням до дослідження, які погодилися повністю утримуватися від статевого життя або використовувати прийнятну форму контрацепції протягом усього періоду дослідження (прийнятні форми контрацепції були визначені як ті, що мають частоту невдач <math>&lt; 1\%</math> при правильному застосуванні, та включали комбіновані пероральні препарати, певні види внутрішньоматкових пристроїв, а також відносини із стерилізованим партнером); пацієнткам також не було дозволено годувати груддю протягом усього періоду дослідження.</li> <li>• Пацієнти мали здатність зрозуміти характер і мету дослідження, включаючи можливі ризики та побічні ефекти</li> <li>• Пацієнти мали можливість взаємодіяти з дослідником і виконувати всі вимоги дослідження.</li> <li>• Пацієнти могли зрозуміти та добровільно підписати письмову інформовану згоду до включення в дослідження.</li> </ul> <p>Для включення в групу оцінки ефективності пацієнти повинні були мати активне фонове захворювання на початку дослідження, що підтверджувалося гістологічними ознаками виразкового коліту при ендоскопічній біопсії.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Будесонід-ММХ® застосовувався один раз на добу перорально як 1 таблетка будесоніду-ММХ® 6 мг або 1 таблетка будесоніду-ММХ® 9 мг (плюс три капсули плацебо ентокорту). Таблетки треба було приймати після сніданку, запиваючи повною склянкою води.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Пацієнти, рандомізовані до групи з прийомом ентокорту (Entocort®) 3 мг, протягом 8 тижнів отримували один раз на добу три капсули ентокорту по 3 мг (інкапсульовані таблетки для подвійного засліплення) плюс одну таблетку плацебо будесоніду. Усі дози треба було приймати після сніданку, запиваючи повною склянкою води.</p> <p>Пацієнти, рандомізовані до групи плацебо, протягом 8 тижнів отримували один раз на добу одну таблетку плацебо будесоніду плюс три капсули плацебо ентокорту. Усі дози треба було приймати після</p>

	сніданку, запиваючи повною склянкою води.
15. Супутня терапія	<p>Пацієнтам рекомендували не використовувати жодних препаратів без дозволу дослідника. Під час цього дослідження супутнє медикаментозне лікування виразкового коліту не дозволялося. Упродовж усього дослідження пацієнтам необхідно було утримуватися від прийому інших супутніх ліків; зокрема, не дозволялося супутнє застосування антибіотиків, прокінетиків та антиперистальтичних засобів.</p> <p>Однак, для контролю симптомів виразкового коліту дозволялася резервна терапія.</p> <p>Інші винятки допускались лише в тому випадку, якщо лікування було необхідним по медичним показам. В усіх випадках дослідник відмічав призначені препарати в eCRF (електронна індивідуальна реєстраційна форма).</p> <p>Дослідник мав зв'язатись із медичним спостерігачем, щоб визначити, чи може пацієнти продовжувати брати участь у цьому дослідженні.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p><i>Первинна змінна ефективності:</i> відсоток пацієнтів із клінічною ремісією після 8 тижнів лікування.</p> <p>Клінічна ремісія визначалася як оцінка за індексом UCDAI <math>\leq 1</math> з наявністю:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінка 0 для ректального кровотечі та частоти випорожнення.</li> <li>• Нормальна слизова оболонка (ендоскопічні результати в межах норми без ознак контактної кровотечі слизової оболонки) при ендоскопічному обстеженні при візиті 5/тиждень 8.</li> <li>• Зниження ендоскопічного показника на <math>\geq 1</math> бал порівняно з вихідним рівнем до візиту 5/тиждень 8.</li> </ul> <p><i>Вторинні змінні ефективності:</i> клінічне покращення та ендоскопічне покращення після 8 тижнів лікування.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Клінічне покращення визначалося як покращення індексу UCDAI на <math>\geq 3</math> бали від вихідного рівня до візиту 5/тиждень 8.</li> <li>• Ендоскопічне покращення визначалося як покращення зовнішнього вигляду слизової оболонки (підшкали індексу UCDAI) на <math>\geq 1</math> бал від вихідного рівня до візиту 5/тиждень 8.</li> </ul> <p><i>Інші змінні ефективності:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Полегшення симптомів на візиті 5/тиждень 8, що визначалося за відповідністю обом наступним критеріям: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Оцінка 0 для ректальної кровотечі за індексом UCDAI</li> </ul> </li> </ul>

	<p>➤ Оцінка 0 для частоти випорожнення за індексом UCDAI</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Пацієнти вважалися, що досягли гістологічного покращення, якщо загальна гістологічна оцінка всіх біопсійних зразків становила <math>\leq 1</math> на візиті 5/тиждень 8.</li> <li>• Біохімічні показники (швидкість осідання еритроцитів [ШОЕ], С-реактивний білок [СРБ]).</li> <li>• Опитувальник IBD-QoL.</li> <li>• Бальна оцінка індексу клінічної активності (CAI) <math>\leq 4</math>.</li> <li>• Неефективність лікування після 8 тижнів лікування.</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Змінні безпеки були наступними: побічні реакції, потенційні глюкокортикоїдні ефекти, основні показники життєдіяльності (пульс, систолічний і діастолічний артеріальний тиск, температура), результати клінічних лабораторних досліджень (включаючи ранковий рівень кортизолу в плазмі крові) та результати фізикального обстеження.</p>
18. Статистичні методи	<p>Всі статистичні аналізи виконувалися з використанням SAS® (система статистичного аналізу) версії 9.1.3.27.</p> <p>Всі тести біноміальних розподілів проводилися з використанням критерію <math>\chi^2</math>-квадрат, якщо очікувана частота комірок не була менше 5 для більш ніж однієї комірки в таблиці 2x2; у такому випадку використовувався точний критерій Фішера. Всі тести безперервних змінних проводили з використанням критерію Вілкоксона.</p> <p>Наступна описова статистика представлена для безперервних змінних: <math>n</math>, середнє, стандартне відхилення, медіана, мін і макс.</p> <p>Якісні змінні представлені як кількість та відсотки.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Популяція пацієнтів для оцінки безпеки (<math>n=511</math>): медіана віку становила 44,0 років (діапазон 18–75); стать: чоловіки – 54,8 % (<math>n=280</math>), жінки – 45,2 % (<math>n=231</math>); раса: європеїдна – 99,6 % (<math>n=509</math>), монголоїдна – 0,2% (<math>n=1</math>), інша – 0,2% (<math>n=1</math>).</p> <p>Між групами лікування не було відмінностей за демографічними показниками на початковому рівні за винятком відмінностей за статтю: більший відсоток пацієнтів чоловічої статі у групі плацебо (59,7 %) порівняно з групами активного лікування (від 52,3 % до 54,7 %).</p>

## 20. Результати ефективності

**Первинна кінцева точка**

У групі будесоніду-ММХ® 9 мг спостерігався найбільший відсоток пацієнтів, які досягли клінічної ремісії (19/109 пацієнтів, 17,4 %), потім у групах ентокорту (Entocort®) (13/103 пацієнтів, 12,6 %) та будесоніду-ММХ® 6 мг (9/109 пацієнтів, 8,3 %), що було вищим, ніж у групі плацебо (4/89 пацієнтів, 4,5 %) в ІТТ-популяції. Відмінність за частотою клінічної ремісії між групами будесоніду-ММХ® 9 мг та плацебо (відмінність 12,9 %, 95 % ДІ: 4,6 %, 21,3 %) була статистично значущою ( $p=0,0047$ ). Пошуковий аналіз показав, що відмінність за частотою клінічної ремісії між активним препаратом порівняння (Entocort®) та плацебо (відмінність 8,1 %, 95 % ДІ: 0,4 %, 15,9%) також була статистично значущою ( $p=0,0481$ ). Хоча порівняно з плацебо клінічна ремісія спостерігалася більшою мірою у групі будесоніду-ММХ® 6 мг, ця відмінність не досягла статистичної значущості.

Подібні результати отримані і щодо РР-популяції.

Результати РР-популяції підтверджують робастність даних, отриманих для ІТТ-популяції, та показують, що результати малоймовірно, що будуть чутливими до популяцій лікування.

**Вторинні кінцеві точки***Клінічне покращення*

Клінічне покращення спостерігалось у значного відсотка пацієнтів у всіх групах лікування і найбільшою мірою в групі будесоніду-ММХ® 9 мг (46/69 пацієнтів, 66,7 %) для ІТТ-популяції (дані спостережуваних випадків). Для РР-популяції отримані подібні результати.

*Ендоскопічне покращення*

Ендоскопічне покращення спостерігалось у значного відсотка пацієнтів у всіх групах лікування та найбільшою мірою у групі будесоніду-ММХ® 9 мг (46/73 пацієнта, 63,0 %) в ІТТ-популяції (дані спостережуваних випадків). Для РР-популяції спостерігалися подібні тенденції.

**Інші кінцеві точки***Полегшення симптомів*

Полегшення симптомів спостерігалось у всіх групах лікування та найбільшою мірою у групі будесоніду-ММХ® 9 мг (26/72 пацієнта, 36,1 %) в ІТТ-популяції (дані спостережуваних випадків).

*Гістологічна нормалізація*

	<p>Гістологічна нормалізація була більш виражена у всіх групах лікування та найбільшою мірою спостерігалася у групі будесоніду-ММХ® 9 мг (18/71 пацієнта, 25,4 %) в ІТТ-популяції (дані спостережуваних випадків).</p> <p><i>Індекс клінічної активності (CAI)</i></p> <p>В усіх групах лікування впродовж дослідження (від вихідного рівня до візиту 5/заключного візиту) спостерігалася збільшення відсотка пацієнтів із бальною оцінкою CAI <math>\leq 4</math>.</p> <p><i>Неефективність лікування</i></p> <p>Неефективність лікування спостерігалася в усіх групах лікування та найбільшою мірою у групі будесоніду-ММХ® 6 мг (26/109 пацієнтів, 23,9 %).</p> <p><i>Швидкість осідання еритроцитів та С-реактивний білок</i></p> <p>Зміни концентрацій СРБ та ШОЕ порівняно з вихідним рівнем загалом були незначними. Більшість спостережуваних змін були незначними зниженнями порівняно з вихідним рівнем.</p> <p><i>Якість життя</i></p> <p>В усіх групах лікування на всіх візитах дослідження спостерігалася зростання (вказує на покращення) загальної бальної оцінки та бальних оцінок за окремими підшкалами (система кишечнику, емоційне здоров'я, системні симптоми та соціальна функція) опитувальника IBD-QoL.</p>
21. Результати безпеки	<p>Лікування активного виразкового коліту легкого та середнього ступеня тяжкості протягом 8 тижнів будесонідом-ММХ® по 6 мг та 9 мг переносилося добре. Побічні реакції, що виникли під час лікування, зареєстровані в групах будесоніду-ММХ® 6 мг і 9 мг, були в цілому аналогічні таким у групах плацебо та препарату ентокорт (Entocort®) щодо частоти, типів і тяжкості реакцій, без істотних відмінностей між групами лікування за винятком більшої загальної частоти побічних реакцій, що виникли під час лікування, у групі будесоніду-ММХ® 6 мг порівняно з плацебо (62,5 % і 44,2 %). Між групами будесоніду-ММХ® 6 мг і 9 мг не спостерігалася дозозалежного підвищення частоти побічних реакцій, що виникли під час лікування, за винятком дозозалежного зниження ранкового рівня кортизолу в плазмі крові.</p> <p><i>Найбільш часті побічні реакції</i></p> <p>Найбільш частими побічними реакціями, що виникли під час лікування, за КСО були порушення з боку</p>

травної системи, які спостерігалися у 155/511 пацієнта (30,3 %) і загалом в однаковій мірі в усіх групах лікування. За терміном переважного використання найбільш поширеною побічною реакцією, що виникала під час лікування, була «виразковий коліт» (тобто погіршення основного стану), що виникала у 78/511 пацієнта (15,3 %) та більшою мірою у групі будесоніду-ММХ® 6 мг (27/128 пацієнтів, 21,1 %), ніж в інших групах лікування.

*Тяжкість побічних реакцій*

У цьому дослідженні більшість побічних реакцій, що виникли під час лікування, були легкого або помірною ступеня тяжкості.

*Побічні реакції, пов'язані з лікуванням*

Загалом, у цьому дослідженні більшість побічних реакцій, що виникли під час лікування, не вважалися пов'язаними із засліпленим досліджуваним лікуванням.

*Серйозні побічні реакції*

У цьому дослідженні не було жодного випадку смерті. Найбільш частими серйозними побічними реакціями, що виникли під час лікування, за КОС були порушення з боку травної системи, переважно виразковий коліт (тобто погіршення основного стану).

*Побічні реакції, що призвели до припинення лікування*

Загалом, у 95/511 пацієнта (18,6 %) були побічні реакції, що виникли під час лікування та призвели до припинення досліджуваного лікування. Припинення участі у дослідженні через досліджуване лікування у більшій мірі було в групах активного лікування.

*Потенційні глюкокортикоїдні ефекти*

Упродовж дослідження потенційні глюкокортикоїдні ефекти виникали нечасто та в однаковій мірі між групами лікування. Найбільш частими потенційними глюкокортикоїдними ефектами на візиті 5/заключному візиті були зміни настрою, що спостерігалися у 28/511 пацієнта (5,5 %) та більшою мірою у групі плацебо (12/129 пацієнтів, 9,3 %), ніж у групах активного лікування. Наступними найбільш частими були зміни сну та безсоння, що спостерігалися у 23/511 пацієнта (4,5%) та у 18/511 пацієнта (3,5 %) відповідно та у подібній низькій мірі в групах лікування.

*Ранковий рівень кортизолу в плазмі крові*

На всьому протязі дослідження у групах будесоніду-ММХ® 6 мг та будесоніду-ММХ® 9 мг спостерігалось помітне та дозозалежне зниження від вихідного рівня середніх ранкових концентрацій кортизолу в плазмі



	<p>крові. Помітне зниження від вихідного рівня також спостерігалось у групі ентокорту (Entocort®).</p> <p><i>Інші параметри безпеки</i></p> <p>Між групами лікування не спостерігалось помітних відмінностей щодо показників життєдіяльності та відхилень за результатами фізикального обстеження. У більшості пацієнтів на всіх візитах дослідження результати аналізу крові, клінічного біохімічного дослідження, аналізу сечі були в межах норми. Відхилення від норми результатів аналізу крові, клінічного біохімічного дослідження, аналізу сечі в групах лікування визначені як клінічно не значущі та деякі з них розцінені як побічні реакції, що виникли під час лікування.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Первинна кінцева точка була досягнута у групі будесоніду-ММХ® 9 мг. Результати лікування пацієнтів з активним виразковим колітом легкого та середнього ступеня тяжкості будесонідом-ММХ® 9 мг були кращими за плацебо; різниця за частотою клінічних ремісії була статистично значущою більшою у групі будесоніду-ММХ® 9 мг порівняно з плацебо. Первинна кінцева точка не була досягнута у групі будесоніду-ММХ® 6 мг; частота клінічних ремісії була вищою в цій групі порівняно з плацебо, але різниця не була статистично значущою.</p> <p>Клінічне покращення у групі будесоніду-ММХ® 9 мг було більш вираженим, однак відмінність від плацебо не була статистично значущою для цієї або будь-якої іншої групи активного лікування. Ендоскопічне покращення також було більш вираженим у групі будесоніду-ММХ® 9 мг, однак через використання багаторівневої системи тестування результати цієї кінцевої точки не досліджувалися на статистичну значущість. Гістологічна нормалізація та покращення симптомів (дві змінні, що, як відомо, корелюють з ремісією) вказували на статистично значущу різницю з плацебо, особливо у групі будесоніду-ММХ® 9 мг. Статистично значуще покращення за бальною оцінкою індексу САІ <math>\leq 4</math> також спостерігалось при порівнянні з плацебо, особливо у групі будесоніду-ММХ® 9 мг на тижні 2, вказуючи на швидкий початок дії будесоніду; чисельне збільшення порівняно з плацебо також спостерігалось на тижнях 4 та 8, хоча ці відмінності не досягли статистичної значущості. Спостерігалось суттєве покращення якості життя пацієнтів у всіх групах, однак при порівнянні з плацебо статистично</p>

значущої різниці не було, за винятком групи будесоніду-ММХ® 6 мг, при цьому використовувалося перенесення вперед останніх зареєстрованих даних.

Загалом, це дослідження продемонструвало, що 8-тижневе лікування будесонідом-ММХ® 9 мг було ефективним щодо індукції клінічної ремісії, гістологічної нормалізації та полегшення симптомів у пацієнтів із легким та помірним виразковим колітом. Поеднання гістологічної та клінічної ремісії є важливим, оскільки вказує на досягнення пацієнтом повної ремісії. Такі стани, як відомо, мають довгострокові переваги щодо наслідків виразкового коліту. Показники клінічного та симптоматичного покращення були подібними до таких, що спостерігалися для препарату порівняння (Entocort® (будесонід)), та мали перевагу щодо більш швидкого настання.

Обидві дози будесоніду-ММХ® добре переносилися в цьому дослідженні, і не було жодних доказів яких-небудь змін у профілі безпеки будесоніду-ММХ® зі збільшенням дози, хоча у пацієнтів, які отримували будесонід-ММХ®, спостерігалось зниження концентрації кортизолу в плазмі крові. Профіль побічних реакцій відповідав відомому профілю безпеки доступних в даний час препаратів будесоніду і в цілому був подібним у всіх групах лікування. Він також був порівнянним з профілем безпеки препарату порівняння ентокорт (Entocort®) у даному дослідженні. Більшість побічних реакцій, що виникли під час лікування, були легкими або помірними та не вважалися пов'язаними з досліджуваним лікуванням; це були переважно шлунково-кишкові явища (найчастіше виразковий коліт (тобто погіршення основного стану)).

Представник заявника компанії Феррінг ГмбХ  
в Україні  
Директор ТОВ «Феррінг Україна»



Григорієва Гелена Боліславівна

## Звіт про клінічне випробування 6

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	КОРТИМЕНТ (CORTIMENT)
2. Заявник	Феррінг ГмбХ Вітланд 11, Постфаш 21 45, Д-24109 Кіль, Німеччина
3. Виробник	КОСМО С.П.А. Віа С. Коломбо, 1, 20020, Лайнате (МІ), Італія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<p>■ ГІБРИДНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ (у випадках коли лікарський засіб не підпадає під визначення генеричного лікарського засобу або коли біоеквівалентність не може бути продемонстрована у ході досліджень біодоступності, або у випадку відмінностей у діючій речовині, дозуванні, лікарській формі, шляху введення тощо, надається змішане реєстраційне досьє з повними адміністративними, фармацевтичними даними та відповідними доклінічними і клінічними даними заявника) (розділ III Порядку)).</p> <p>Референтний лікарський засіб: Ентокорт, тверді капсули пролонгованої дії по 3 мг №3 (АстраЗенека BV, Швеція, номер реєстраційного посвідчення 12247)</p>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження CRO-03-53. Експлоративне дослідження ефективності та безпеки застосування будесоніду у новій формі таблеток пролонгованої дії по 9 мг у пацієнтів із помірним лівобічним виразковим колітом. Остаточний звіт про клінічне випробування. 26 травня 2006 року.
6. Фаза клінічного випробування	II
7. Період проведення клінічного випробування	З 28 квітня 2004 року (перший пацієнт включений до дослідження) по 24 серпня 2005 року (останній візит останнього пацієнта)
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австрія (2 центри), Бельгія (3 центри), Угорщина (3 центри), Франція (2 центри)
9. Кількість досліджуваних	40 пацієнтів із помірним (-легким) лівобічним виразковим колітом були заплановані, до дослідження були включені 36 пацієнтів, при аналізі розглядалися 32 пацієнта
10. Мета та вторинні цілі клінічного	Цілі:

випробування	<p>Основна мета: оцінити можливість індукції клінічного покращення та в якій мірі при застосуванні будесоніду в новій лікарській формі в добовій дозі 9 мг протягом 4 тижнів у пацієнтів з активним помірним (-легким) лівобічним виразковим колітом.</p> <p>Вторинні цілі: оцінити полегшення клінічних симптомів виразкового коліту після 8 тижнів лікування (6 тижнів для пацієнтів, яким період I скорочений до 2 тижнів), якщо застосовно, та оцінити ендоскопічні та гістологічні зміни після 4 та 8 тижнів лікування.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Період I: пілотне, мультицентрове, рандомізоване, подвійно сліпе, плацебо контрольоване, 4-тижневе, з паралельними групами дослідження ефективності.</p> <p>Період II: пілотне, мультицентрове, відкрите дослідження ефективності.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Пацієнти чоловічої та жіночої статі віком 18–65 років, які страждають виразковим колітом; діагноз: лівобічний виразковий коліт, активна фаза (пряма кишка-сигмоподібна кишка або ободова кишка до селезінкового згину) помірного (-легкого) ступеня тяжкості з бальною оцінкою &lt; 14 індексу клінічної активності (CAI) за Rachmilewitz; стабільне лікування пероральними препаратами 5-АСК (5-аміносаліцилової кислоти) у діапазоні доз 0–3 г/добу принаймні протягом останніх 2 місяців перед дослідженням; відсутність дистального проктиту; відсутність поширення коліту проксимальніше селезінкового згину; відсутність інфекційного коліту; стероїди перорально або місцево не застосовувалися протягом останніх 4 тижнів; не застосовуються імуносупресивні засоби за винятком стабільного лікування б-меркаптопурином або азатіоприном впродовж щонайменше 6 місяців перед дослідженням; ФНПа не застосовувався протягом останніх 3 місяців; НПЗП не застосовувалися протягом останніх 2 тижнів; без ректального застосування препаратів; без непереносимості саліцилатів; без діагностованої, передбачуваної або очікуваної вагітності та без лактації; відсутність тяжких захворювань інших органів та систем; відсутність супутньої печінкової та/або ниркової недостатності та/або серйозних порушень біогуморальних показників; без місцевих або системних ускладнень або інших патологічних станів, що вимагають терапії кортикостероїдами та/або імуносупресивними засобами; без діабету; не застосовуються антибіотики, про кінетики або</p>

	антиперистальтичні засоби, не застосовуються препарати, які могли б змінити рН вмісту кишечника; не брали участі в експериментальних терапевтичних дослідженнях за останні 3 місяці; здатність зрозуміти характер і мету дослідження; здатність взаємодіяти з дослідником і виконувати всі вимоги дослідження; підписати письмову інформовану згоду до включення в дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>ММХ™-9 мг будесонід таблетки пролонгованої дії, Космо С.п.А., Італія (Cosmo S.p.A., Italy). Прийом 1 таблетки на добу, запиваючи склянкою води. Прийом першої дози здійснювався у клінічному центрі, наступні дози пацієнти застосовували в домашніх умовах.</p> <p>Лікування А: ММХ™-9 мг будесонід, таблетки застосовувався протягом 8 тижнів поспіль.</p> <p>Лікування В: застосування плацебо ММХ™ будесоніду протягом 4 тижнів поспіль (період I), з подальшим застосуванням ММХ™-9 мг будесоніду, таблетки протягом останніх 4 тижнів поспіль (період II).</p> <p>Серія 5772; після повторного тестування термін придатності препарату був подовжений до липня 2005 року.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Таблетки плацебо ММХ™ будесоніду, Космо С.п.А., Італія (Cosmo S.p.A., Italy). Прийом 1 таблетки на добу, запиваючи склянкою води, за призначеною схемою.</p> <p>Серія 5780; після повторного тестування термін придатності був подовжений до липня 2005 року.</p>
15. Супутня терапія	Тринадцять пацієнтів у групі ММХ™-9 мг будесоніду отримували стабільну терапію пероральними препаратами 5-АСК та/або азатиоприном на момент включення до дослідження, тоді як у групі плацебо подібне лікування отримували 11 пацієнтів.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинні змінні: кількість пацієнтів, які досягли зниження бальної оцінки САІ за системою Rachmilewitz від вихідного рівня принаймні на 50 % або ремісії (САІ ≤ 4) після 4 тижнів лікування ММХ™-9 мг будесонідом або плацебо.</p> <p>Вторинні змінні: кількість пацієнтів, які досягли зниження бальної оцінки САІ за системою Rachmilewitz від вихідного рівня принаймні на 70 % або ремісії (САІ ≤ 4) після 8 тижнів лікування ММХ™-9 мг будесонідом (після 6 тижнів лікування у разі переведення пацієнтів до періоду II через</p>

	<p>неефективність лікування протягом перших 2-х тижнів). Ендоскопічний індекс (EI) за Rachmilewitz, оцінка за Saverymattu біопсійних ректальних зразків. Лабораторні показники, зокрема рівні СРБ визначені під час скринінгу та в дні 28 і 56.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Небажані явища (НЯ), лабораторні дослідження: ранкові рівні кортизолу в плазмі крові, визначені при клінічному лабораторному обстеженні та за допомогою тесту стимуляції АКТГ (експрес-тест Synacthen®).</p>
18. Статистичні методи	<p>Кількість пацієнтів, які досягли зниження САІ від вихідного рівня принаймні на 50 % або ремісії (САІ <math>\leq</math> 4) після 4 тижнів лікування порівнювали між групами лікування, використовуючи критерій <math>\chi^2</math>. Також була продемонстрована кількість пацієнтів, які досягли зниження САІ від вихідного рівня принаймні на 70 % або ремісії (САІ <math>\leq</math> 4) після 8 тижнів лікування. Дані пацієнтів, які отримували плацебо у періоді I та активне лікування у періоді II та які досягли вторинної кінцевої точки, аналізувалися окремо від даних пацієнтів, які отримували будесонід протягом 8 тижнів.</p> <p>САІ порівнювався між видами лікування з використанням t-критерію або, якщо це було більш доцільним, критерію сум рангів Вілкоксона. Зміни від вихідного рівня вивчали, використовуючи знаковий критерій Вілкоксона у кожній часовій точці (на тижнях 4 та 8).</p> <p>Загальний EI за Rachmilewitz та гістологічна оцінка за Saverymattu біопсійних ректальних зразків порівнювалися між групами з використанням критерію сум рангів Вілкоксона та зміни від початкового рівня з використанням знакового критерію Вілкоксона для кожної часової точки (на тижнях 4 та 8).</p> <p>Демографічні характеристики досліджували за якісними або кількісними даними. Якісні дані були узагальнені за допомогою факторних таблиць. Кількісні дані (наприклад вік, стать, маса тіла) були узагальнені з використанням описової статистики (середнє, стандартне відхилення, мінімальне та максимальне значення).</p> <p>Були продемонстровані НЯ та відхилення від норми лабораторних показників. Зміни рівнів СРБ від вихідного рівня вивчали, використовуючи парний t-критерій, або, якщо це було більш доцільним, критерій рангових знаків Вілкоксона. Статистичний аналіз виконаний з використанням SAS® версія 9.1.2 для Windows®.</p>

<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Усі пацієнти були європеїдної раси. Група ММХ™-9 мг будесонід: 9 чоловіків і 9 жінок. Група плацебо: 12 чоловіків і 6 жінок. Досліджувана популяція: вік у середньому становив <math>44,5 \pm 12,6</math> років, маса тіла – <math>72,7 \pm 15</math> кг та зріст – <math>171,7 \pm 9,5</math> см.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Популяція аналізу включала 32 пацієнта чоловічої та жіночої статі з рецидивом виразкового коліту помірного ступеня тяжкості. 17 пацієнтів отримували лікування ММХ™-9 мг будесонідом протягом 8 тижнів та 15 пацієнтів – плацебо у періоді I і ММХ™ 9 мг будесонідом у періоді II відповідно до рандомізації.</p> <p>Після 4 тижнів лікування у групі ММХ™-9 мг будесоніду (N=17) 8 пацієнтів (47,06 %) досягли первинної кінцевої точки: зниження САІ принаймні на 50% із симптоматичною ремісією (всі значення САІ <math>\leq 4</math>). У інших 8 (47,06 %) пацієнтів також спостерігалось зниження САІ, хоча і не <math>\leq 50\%</math>. Тільки у 1 пацієнта (5,88%) значення були такі ж, як і на вихідному рівні.</p> <p>У групі плацебо (N=15) 5 пацієнтів (33,33 %) досягли первинної кінцевої точки, тоді як у 5 інших пацієнтів (33,33 %) спостерігалось менше зниження САІ та у решти 5 (33,33 %) статус клінічної активності не змінився або погіршився. ММХ™-9 мг будесонід спричиняв індукцію клінічної ремісії у додаткового 41 % пацієнтів при порівнянні з групою плацебо (47,06 % і 33,33 %). Така ж відмінність між групами спостерігалась і щодо пацієнтів із покращенням менш ніж на 50%.</p> <p>Крім того, тільки в 1 пацієнта з групи ММХ™-9 мг будесоніду не спостерігалось змін від вихідного рівня, тоді як у групі плацебо в 3 пацієнтів спостерігалось погіршення та у 2 – відсутність змін.</p> <p>Для аналізу цих даних використовувався критерій <math>\chi^2</math>, але різниця між групами лікування не була статистично значущою, ймовірно через невеликий розмір вибірки. Проте САІ суттєво знизився порівняно з вихідним рівнем при лікуванні ММХ™-9 мг будесонідом (р-значення <math>&lt; 0,0001</math>), тоді як зниження не було суттєвим при застосуванні плацебо (р-значення <math>=0,0923</math>). ЕІ продемонстрував суттєве зниження в обох групах (з р-значення <math>=0,0129</math> для ММХ™-9 мг будесоніду та р-значення <math>=0,0020</math> для плацебо).</p> <p>ЕІ помітно знизився у періоді II, що вказує на подальше покращення стану слизової оболонки кишечника в групі лікування ММХ™-9 мг</p>

	<p>будесонідом протягом 8 тижнів поспіль (р-значення =0,0391 при порівнянні з вихідним рівнем та р-значення =0,0156 при порівнянні з кінцем періоду I). Зниження гістологічного ступеня підтверджує такі ж результати. При застосуванні протягом останніх 4 тижнів пацієнтам, які отримували плацебо у періоді I, ММХ<sup>TM</sup>-9 мг будесонід стимулював клінічне покращення та покращення стану слизової оболонки. У кінці періоду II у групі лікування ММХ<sup>TM</sup>-9 мг будесонідом протягом 8 тижнів поспіль покращення спостерігалось у 7 пацієнтів із 13 (53,8 %), тобто зниження САІ початкового рівня принаймні на 70 % або ремісія (р-значення=0,0117 при порівнянні з вихідним рівнем). У групі лікування ММХ<sup>TM</sup>-9 мг будесонідом протягом останніх 4 тижнів після плацебо у періоді I зниження САІ початкового рівня принаймні на 70 % або ремісія спостерігались у 8 із 13 пацієнтів (у 3 з них спостерігалася ремісія на візиті 4), 61,5 % популяції.</p>
21. Результати безпеки	<p>Найбільш частим НЯ, зареєстрованим під час лікування ММХ<sup>TM</sup>-9 мг будесонідом, був головний біль – 7 випадків (частота 11,86 %). Другим найбільш частим явищем був біль у животі – 5 випадків (8,47 %). Для випадків застуди частота становила 6,77 %, для діареї та метеоризму – 5,08 %.</p> <p>Після 4 тижнів лікування будесонідом, у 6/11 пацієнтів із групи лікування ММХ<sup>TM</sup>-9 мг будесонідом протягом 8 тижнів поспіль та у 6/14 пацієнтів із групи плацебо спостерігалось зниження рівнів кортизолу в плазмі крові.</p> <p>Після стимуляції тетракозактидом функція системи гіпофіз-наднирники нормалізувалась у 9 з 15 пацієнтів (60%), які отримували лікування ММХ<sup>TM</sup>-9 мг будесонідом протягом останніх 4 тижнів, та у 6 з 14 пацієнтів (43%), які отримували ММХ<sup>TM</sup>-9 мг будесонід протягом 8 тижнів поспіль.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Результати дослідження показують, що ММХ<sup>TM</sup>-9 мг будесонід був здатний спричинити індукцію ремісії або істотне клінічне покращення у пацієнтів з активним лівобічним виразковим колітом при застосуванні у добовій дозі 9 мг протягом 4 тижнів порівняно з відповідним плацебо. У популяції пацієнтів не спостерігалось неочікуваних проблем безпеки.</p>



Представник заявника компанії Феррінг ГмБХ  
в Україні  
Директор ТОВ «Феррінг Україна»

*[Handwritten signature]*  
Слудницька Гелена Боліславівна



## Звіт про клінічне випробування 7

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	КОРТИМЕНТ (CORTIMENT)
2. Заявник	Феррінг ГмбХ Вітланд 11, Постфаш 21 45, Д-24109 Кіль, Німеччина
3. Виробник	КОСМО С.П.А. Via С. Коломбо, 1, 20020, Лайнате (MI), Італія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні    якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<p>■ ГІБРИДНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ (у випадках коли лікарський засіб не підпадає під визначення генеричного лікарського засобу або коли біоеквівалентність не може бути продемонстрована у ході досліджень біодоступності, або у випадку відмінностей у діючій речовині, дозуванні, лікарській формі, шляху введення тощо, надається змішане реєстраційне досьє з повними адміністративними, фармацевтичними даними та відповідними доклінічними і клінічними даними заявника) (розділ III Порядку)).</p> <p>Референтний лікарський засіб: Ентокорт, тверді капсули пролонгованої дії по 3 мг №3 (АстраЗенека BV, Швеція, номер реєстраційного посвідчення 12247).</p>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження CRO-01-02-05. Ефективність та безпека застосування орального будесоніду-ММХ® 3 мг і 9 мг у вигляді таблеток пролонгованої дії (СВ-01-02) у пацієнтів з легким або помірним активним виразковим колітом. Пілотне мультицентрове порівняльне дослідження для підбору дози порівняно з плацебо. Основний звіт про клінічне випробування N° INN078G2008 від 10/06/2010.
6. Фаза клінічного випробування	II
7. Період проведення клінічного випробування	З 12 травня 2009 року до 29 вересня 2009 року (останній візит останнього пацієнта).
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Румунія (8 центрів).
9. Кількість досліджуваних	Загалом сорок вісім пацієнтів були заплановані для рандомізації у восьми клінічних центрах, які брали участь у дослідженні. Прийняли участь 49 пацієнтів

	(3 мг: 17 пацієнтів, 9 мг: 15 пацієнтів, плацебо: 17 пацієнтів).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Ціль дослідження: оцінити найкращу клінічну ефективність та безпеку перорального застосування таблеток будесоніду-ММХ® 3 мг і 9 мг (СВ-01-02) протягом 8 тижнів у пацієнтів з легким або помірним активним виразковим колітом порівняно з плацебо.
11. Дизайн клінічного випробування	Пілотне, мультицентрове, подвійно сліпе, порівняльне дослідження з підбору дози фази II.
12. Основні критерії включення	<p>Пацієнти чоловічої та жіночої статі, віком 18-75 років, здатні дотримуватися процедури дослідження та бажаючи брати участь, з діагнозом: активний виразковий коліт легкої або помірної тяжкості з анамнезом захворювання щонайменше 6 місяців, з індексом активності виразкового коліту (UCDAI) <math>\geq 4</math> та <math>\leq 10</math> за Сазерлендом. Жінки з дітородним потенціалом, включаючи тих, хто на даний час використовує загальноприйнятні форми надійної контрацепції, повинні бути мати негативний тест на вагітність для зарахування і, на думку дослідника, не повинні бути мати значного ризику завагітніти.</p> <p>Крім того, пацієнти не повинні відповідати жодному з наступних критеріїв виключення: наявність дистального проктиту (від анальної межі до 15 см вище пектинеальної лінії), тяжкий виразковий коліт (UCDAI <math>&gt; 10</math>), інфекційний коліт, наявність на даний час або в анамнезі токсичного мегаколону, тяжка анемія (<math>Hb &lt; 9</math> г/дл), лейкопенія (<math>&lt; 4000/\text{мм}^3</math>) або гранулоцитопенія (<math>&lt; 1000/\text{мм}^3</math>), застосування оральних або ректальних стероїдів за останні 4 тижні, застосування імуносупресивних засобів за останні 2 місяці до дослідження, застосування анти-TNF<math>\alpha</math>-агентів за останні 3 місяці, одночасне застосування будь-якого ректального препарату, одночасне застосування СYP3A4 індукторів або інгібіторів, одночасне застосування антиінфекційних засобів (якщо це передбачається при захворюваннях кишечника), діагностована, передбачувана або очікувана вагітність або лактація, цироз печінки або наявна хвороба печінки чи хвороба або недостатність нирок, та/або серйозне порушення біогуморальних показників (тобто <math>2 \times</math> верхня межа норми для АЛТ, АСТ, ГГТ або креатиніну), наявність на даний час або в анамнезі гастродуоденальної виразки, наявність тяжких захворювань інших органів та систем, місцевих або</p>

	<p>системних ускладнень або інших патологічних станів, що вимагають терапії кортикостероїдами та/або імунодепресантами, діагноз діабету 1 або 2 типу, патологічні переломи кісток або остеопороз в анамнезі, наявна на даний час глаукома або глаукома в сімейному анамнезі, діагностований гепатит В, гепатит С або ВІЛ (вірус імунодефіциту людини) відповідно до місцевої політики конфіденційності, наявність системних бактеріальних або вірусних інфекцій, або явні психози, участь в експериментальних терапевтичних дослідженнях за останні 3 місяці (не були виключені лише пацієнти, які брали участь в обсерваційних дослідженнях).</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>СВ-01-02 будесонід-ММХ® таблетки пролонгованої дії 3 мг, Космо Технологі ООО, Ірландія (Cosmo Technologies Ltd. – Ireland), для прийому щоденно протягом 8 тижнів, одноразово після сніданку. Всі дози треба було приймати, запиваючи стаканом води. Серія: 6164/2; дата закінчення терміну придатності: грудень 2009 року.</p> <p>СВ-01-02 будесонід-ММХ® таблетки пролонгованої дії 9 мг, Космо Технологі ООО, Ірландія (Cosmo Technologies Ltd. – Ireland), для прийому щоденно протягом 8 тижнів, одноразово після сніданку. Всі дози треба було приймати, запиваючи стаканом води. Серія: SX143/6; дата закінчення терміну придатності: грудень 2009 року.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>СВ-01-02 таблетки плацебо, Космо Технологі ООО, Ірландія (Cosmo Technologies Ltd. – Ireland), для прийому щоденно протягом 8 тижнів, одноразово після сніданку. Всі дози треба було приймати, запиваючи стаканом води. Серія: 5979/5; дата закінчення терміну придатності: грудень 2009 року.</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Протягом усього періоду дослідження одночасне застосування будь-якого ректального препарату, антиінфекційних засобів проти кишкових захворювань, прокінетичних та протидіарейних засобів було заборонено.</p> <p>Пацієнти повинні були утриматися від прийому будь-якого досліджуваного препарату протягом 3 місяців до включення до цього дослідження та протягом усього дослідження.</p> <p>Пероральні або ректальні стероїди слід було припинити застосовувати щонайменше за 4 тижні до початку дослідження.</p>

	<p>Імуносупресивні засоби слід було припинити застосовувати щонайменше за 2 місяці до початку лікування у дослідженні СВ-01-02.</p> <p>Анти-TNF<math>\alpha</math>-препарати слід було припинити застосовувати щонайменше за 3 місяці до початку дослідження.</p> <p>Одночасне застосування індукторів або інгібіторів СYP3A4 було заборонено. Винятки допускалися лише в тому випадку, якщо лікування ставало невідкладним.</p> <p>Будь-які супутні ліки, включаючи як призначені, так і безрецептурні, які приймалися пацієнтом в ході дослідження і причина їхнього застосування були задокументовані в індивідуальних формах пацієнтів. Пацієнтам не рекомендували починати приймати будь-які нові ліки за рецептом та безрецептурні без консультації з лікарем-дослідником, якщо вони не були лікарськими засобами для невідкладної терапії.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Індекс активності виразкового коліту (UCDAI)</li> <li>• Індекс клінічної активності (CAI)</li> <li>• Ендоскопічний індекс (EI) або індекс ендоскопічної активності (EAI) (дві абревіатури означають однаковий індекс)</li> <li>• Біогуморальні параметри запалення (ESR, CRP, альбумін)</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	Небажані явища (НЯ), фізикальне обстеження, основні показники життєдіяльності, лабораторні дослідження з безпеки.
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз виконаний з використанням SAS® версія 9.2. Класична зведена статистика (n, середнє, медіана, стандартне відхилення, коефіцієнт варіації (%), мін і макс) була отримана для кількісних змінних, тоді як інформація з якості була узагальнена за допомогою таблиць частоти.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Пацієнти чоловічої та жіночої статі, віком 18-75 років, масою від 45 до 102,8 кг, зростом від 150 до 185 см, європеїдної раси.
20. Результати ефективності	Оцінка UCDAI та оцінка ендоскопічного індексу досліджувалися протягом лікування під час візиту 0 та візиту 2. Оцінка CAI та біогуморальні параметри запалення (альбумін, ШОЕ та СРБ) досліджувалися протягом лікування під час візитів. Через пілотний дизайн дослідження розмір вибірки обирався на емпіричній основі. Невелика кількість пацієнтів підлягала статистичній оцінці та порівнянню між

	<p>групами, тому застосовувалася лише описова статистика. Результати були представлені у вигляді середніх значень <math>\pm</math> SD та, коли застосовно, різниці у відсотках.</p> <p>Ремісію за UCDAI, як визначено протоколом, було отримано у семи пацієнтів, 2 у групі СВ-01-02 3 мг (16,7 %), 3 у у групі СВ-01-02 9 мг (27,3 %) та 2 у групі плацебо (16,7 %). На основі цих даних можна припустити, що лише у групі СВ-01-02 9 мг був досягнутий терапевтично кращий ефект, ніж у групах А і С.</p> <p>Поліпшення середнього показника САІ було більш вираженим у групі СВ-01-02 9 мг, і цей ефект також спостерігався при аналізі відсотків пацієнтів з САІ &lt; 4, при оцінці кількості дефекацій та наявності крові у калі під час візиту 1 та в кінці дослідження порівняно з вихідним рівнем.</p> <p>Що стосується ЕІ, то спостерігалось більш виражене покращення судинного малюнка, зменшення вразливості слизової оболонки та пошкодження слизової оболонки у групі СВ-01-02 9 мг. Наприкінці дослідження повне загоєння слизової було отримано лише у двох пацієнтів, одного з групи СВ-01-02 3 мг і одного з групи СВ-01-02 9 мг.</p> <p>Можна зробити висновок, що лікування у групі СВ-01-02 9 мг здається ефективнішим, ніж лікування у групі СВ-01-02 3 мг та плацебо у пацієнтів з активним виразковим колітом, оскільки у пацієнтів даної групи продемонстрована тенденція до більш сприятливих результатів, як визначено за UCDAI, САІ та ендоскопії.</p>
21. Результати безпеки	<p>Більшість побічних явищ, на які скаржилися пацієнти, були легкими за ступенем тяжкості (66,7 %), а в 50,0 % випадків вони вважалися пов'язаними із лікарським засобом. Жодних відмінностей між трьома групами не відзначено щодо характеру та частоти розвитку побічних реакцій</p> <p>Події в цілому: в результаті було виявлено лише одну серйозну побічну реакцію (САЕ), не пов'язану з досліджуваним лікуванням.</p> <p>Що стосується життєво важливих показників, лабораторних досліджень та рівня кортизолу в плазмі крові, жодних відхилень, що заслуговують на увагу, не відзначено протягом усієї тривалості дослідження.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>На підставі результатів цього пілотного дослідження, з урахуванням профілів безпеки та ефективності, можна припустити, що всі застосовані методи лікування добре</p>

переносяться пацієнтами з активним виразковим колітом і не представляють небезпеку для цієї популяції пацієнтів.

Беручи до уваги абсолютні значення індексів UCDAI, CAI та EI, виміряні на вихідному рівні та наприкінці дослідження, а також остаточні відмінності значень порівняно з вихідними значеннями, можна зауважити, що в групі СВ-01-02 9 мг мале місце більш виражене покращення з меншою мінливістю, навіть якщо неможливо оцінити статистичну різницю через зурваний розмір груп.

Представник заявника компанії Феррінг ГмбХ в  
Україні  
Директор ТОВ «Феррінг Україна»



*[Handwritten signature]*