

загальної кількості ураження різниця також не було значною (медіана = 14,3%).

Детальна інформація наведена в Таблицях 3 та 4.

Таблиця 3. Загальна кількість уражень (Тривале нанесення)

		CD5789 100 мкг/г /плацебо Тривале нанесення 5х/тиждень			CD5789 100 мкг/г / плацебо Тривале нанесення 2х/тиждень			Тазаротен 0,1% гель / плацебо Тривале нанесення 5хтиждень		
		Активний препарат	Плацебо	A-V	Активний препарат	Плацебо	A-V	Активний препарат	Плацебо	A-V
День 01 (ITT)	N	19	19	19	20	20	20	18	18	18
	Середнє значення	39,5	42,5	2,9	39,5	41,2	-1,8	41,7	39,2	2,5
	СВ	142	19,7	8,3	102	11,9	7,3	11,1	9,9	5,6
	Медіана	36,0	35,0	2,0	38,5	39,0	-0,5	38,0	37,5	1,5
	(Мін. Макс)	(26,86)	(26,107)	(21,1 2)	(25,70)	(26,66)	(21,8)	(29,63)	(27,59)	(- 8,11)
	P- значення *			0,108			0,555			0,101
Кінцев а точка (ITT)	N	19	19	19	20	20	20	18	18	18
	Середнє значення	15,8	27,4	-11,5	26,9	32,1	-52	24,5	26,7	-22
	СВ	7,8	14,4	10,9	13,9	16,6	8,0	11,5	11,8	10,3
	Медіана	120	23,0	-10,0	23,5	30,5	-5,0	21,0	25,0	-4,5
	(Мін, Макс)	(7,31)	(6,67)	(- 39,5)	(5,53)	(7,67)	(- 19,12)	(10,45)	(10,59)	(- 18,15)
	P- значення *			<0,00 1			0,010			0,423
День 01(PP)	N	19	19	19	18	18	18	18	18	18
	Середнє значення	39,5	42,5	2,9	39,3	40,3	-1,0	41,7	39,2	2,5
	СВ	142	19,7	8,3	10,5	11,0	6,7	11,1	9,9	5,6
	Медіана	36,0	35,0	2,0	38,5	39,0	-0,5	38,0	37,5	1,5
	(Мін. Макс)	(26,86)	(26,107)	(21,1 2)	(25,70)	(26,66)	(21,8)	(29,63)	(27,59)	(- 8,11)
	P- значення *			0,108			0,824			0,101
День 29(PP)	N	19	19	19	18	18	18	18	18	
	Середнє значення	15,8	27,4	-11,5	25,1	30,4	-5,3	24,5	26,7	-2 2
	СВ	7,8	14,4	10,9	13,0	16,1	8,4	11,5	11,8	10,3
	Медіана	120	23,0	-10,0	22,5	28,5	-5,0	21,0	25,0	-4,5
	(Мін. Макс)	(7,31)	(6,67)	(- 39,5)	(5,50)	(7,67)	(- 19,12)	(10,45)	(10,59)	(- 18,15)
	P- значення *			<0,00 1			0,014			0,423

* p -значення за допомогою двостороннього рангового критерію Уїлкоксона
A - V, активний препарат - плацебо

Таблиця 4. Відсоткове зменшення загальної кількості уражень (Тривале нанесення)

		CD5789 100 мкг/г /плацебо Тривале нанесення 5х/тиждень			CD5789 100 мкг/г / плацебо Тривале нанесення 2х/тиждень			Тазаротен 0,1% гель / плацебо Тривале нанесення 5х*тиждень		
		Активний препарат	Плацебо	A-V	Активний препарат	Плацебо	A-V	Активний препарат	Плацебо	A-V
Кінцева точка (ІТТ)	N	19	19	19	20	20	20	18	18	18
	Середнє значення	58,7	32,4	26,2	33,5	23,0	10,5	41,5	32,3	9,2
	СВ	18,2	29,0	23,4	29,3	33,6	27,0	24,0	23,2	20,9
	Медіана	57,1	41,9	26,3	39,1	17,8	10,6	45,8	29,4	14,3
	(Мін, Макс)	(22,5, 86,0)	(-12,9, 81,3)	(- 26,5, 63,3)	(-19,0, 80,3)	(-63,4, 74,1)	(- 37,5, 64,4)	(-21,6, 74,4)	(-11,3, 66,7)	(- 32,7, 45,2)
	P- значення *			<0,00 1			0,16 9			0,09 0
Кінцева точка (РР)	N	19	19	19	18	18	18	18	18	18
	Середнє значення	58,7	32,4	26,2	37,8	25,1	12,7	41,5	32,3	9,2
	СВ	18,2	29,0	23,4	27,5	34,9	27,5	24,0	23,2	20,9
	Медіана	57,1	41,9	26,3	42,3	25,2	11,8	45,8	29,4	14,3
	(Мін, Макс)	(22,5, 86,0)	(-12,9, 81,3)	(- 26,5, 63,6)	(-19,0, 80,3)	(-63,4, 74,1)	(37, 5, 64,4)	(-21,6, 74,4)	(-11,3, 66,7)	(32, 7, 45,2)
	P- значення *			<0,00 1			0,09 9			0,09 0

* р -значення за допомогою двостороннього рангового критерію Уїлкоксона
А - V, активний препарат – плацебо

- Популяція короткочасного нанесення

Для групи короткочасного нанесення препарату CD5789 100 мкг/г/плацебо на 5 хвилин 5 разів на тиждень на 29-й день (популяція РР) та в кінцевій точці (популяція ІТТ), спостерігалася значно менша загальна кількість уражень на половині, на яку наносили активний препарат, ніж на половині, яку обробляли за допомогою плацебо (-9,3 уражень з СВ 7,4 - розмір ефекту 1,26). Різниця щодо відсоткового зниження між активним препаратом та плацебо також була значною в обох групах (медіана = 21,4%).

Для групи короткочасного нанесення препарату CD5789 100 мкг/г/плацебо на 30 хвилин 5 разів на тиждень на 29-й день (популяція РР) та в кінцевій точці (популяція ІТТ), спостерігалася значно менша загальна кількість уражень на половині, на яку наносили активний препарат, ніж на половині, яку обробляли за допомогою плацебо (для популяції ІТТ -10,8 уражень з СВ 12,2 - розмір ефекту 0,89). Різниця щодо відсоткового зниження загальної кількості уражень між активним препаратом та плацебо була значною в обох популяціях (медіана = 25,4% для популяції ІТТ).

Для контрольної групи короткочасного нанесення препарату Тазаротен 0,1% гель/ плацебо на 5 хвилин 5 разів на тиждень на 29-й день (популяція РР) та в кінцевій точці (популяція ІТТ), різниці у загальній кількості уражень та відсотковому зменшенні уражень між половиною, на яку

	Р-значення*			<0,001			<0,001			0,587
--	-------------	--	--	--------	--	--	--------	--	--	-------

* р -значення за допомогою двостороннього рангового критерію Уїлкоксона
 А - V, активний препарат - плацебо

Таблиця 6. Відсоткове зменшення загальної кількості уражень (Короткочасне нанесення)

		CD5789 100 мкг/г /Плацебо Короткочасне нанесення на 5 хвилини			CD5789 100 мкг/г / Плацебо Короткочасне нанесення на 30 хвилини			Тазаротен 0,1% гель / Плацебо Короткочасне нанесення на 5 хвилини		
		Активний препарат	Плацебо	A-V	Активний препарат	Плацебо	A-V	Активний препарат	Плацебо	A-V
Кінцева точка (ІТТ)	N	22	22	22	18	18	18	20	20	20
	Середнє значення	54,3	29,8	24,5	50,1	22,2	27,9	39,1	30,5	8,6
	СВ	22,2	24,4	19,1	13,7	30,1	27,5	30,4	26,7	27,8
	Медіана	55,8	32,5	21,4	48,6	34,8	25,4	46,1	29,3	15,6
	(Мін. Макс)	(0,0, 77,0)	(-20,0, 70,0)	(- 12,0, 50,3)	(22,9, 00,0)	(-50,0, 52,5)	(- 12,3, 85,7)	(-22,6, 81,4)	(-20,7, 76,7)	(- 50,3 , 46,7)
	Р- значення *			<0,001			<0,001			0,165
Кінцева точка (РР)	N	22	22	22	17	17	17	18	18	18
	Середнє значення	54,3	29,8	24,5	51,7	21,4	30,2	42,9	36,0	7,0
	СВ	22,2	24,4	19,1	12,3	30,8	26,4	29,0	22,0	28,4
	Медіана	55,8	32,5	21,4	48,6	34,5	27,8	49,3	30,8	15,6
	(Мін, Макс)	(0,0, 77,0)	(20,0, 70,0)	(- 12,0, 59,3)	(29,5, 80,0)	(-50,0, 52,5)	(- 34,8, 5,7)	(22,6, 81,4)	(10,0, 76,7)	(- 50,3 , 46,7)
	Р- значення *			<0,001			<0,001			0,284

* р -значення за допомогою двостороннього рангового критерію Уїлкоксона
 А - V, активний препарат – плацебо

Вторинні критерії ефективності:

- Запальні ураження

В групі тривалого нанесення препарату CD5789 100 мкг/г/плацебо 5 разів на тиждень в кінцевій точці (популяція ІТТ) та на 29-й день (популяція РР) з точки зору кількості запальних уражень та відсоткового зниження від вихідного рівня спостерігалася значна різниця між активним препаратом та плацебо.

В групі тривалого нанесення CD5789 100 мкг/г/плацебо 2 рази на тиждень на 29-й день (популяція РР), спостерігалася значно менша кількість запальних уражень на половині, яку обробляли активним препаратом, ніж на половині, на яку наносили плацебо, і ця різниця була майже значущою

для відсоткового зменшення на 29-й день (популяція РР). У популяції ІТТ різниці не були суттєвими.

Для групи тривалого нанесення препарату Тазаротен 0,1% гель/плацебо 5 разів на тиждень на 29-й день (популяція РР) та в кінцевій точці (популяція ІТТ), різниця у кількості запальних уражень між половиною, на яку наносили активний препарат, та половиною, на яку наносили плацебо, не була статистично значущою.

Для групи короточасного нанесення препарату CD5789 100 мкг/г/плацебо на 5 хвилин 5 разів на тиждень та на 30 хвилин 5 разів на тиждень на 29-й день (популяція РР) та в кінцевій точці (популяція ІТТ) спостерігалася статистично менша кількість запальних уражень на половині, на яку наносили активний препарат, ніж на половині, на яку наносили плацебо. Різниця щодо відсоткового зниження кількості уражень між активним препаратом та плацебо також була статистично значущою для обох популяцій.

Для групи короточасного нанесення препарату Тазаротен 0,1% гель/плацебо на 5 хвилин 5 разів на тиждень, на 29-й день (популяція РР) та в кінцевій точці (популяція ІТТ), не було відмінностей щодо відсоткового зменшення кількості уражень між половиною, яку обробляли активним препаратом, та половиною, на яку наносили плацебо.

- Незапальні ураження

В групі тривалого нанесення препарату CD5789 100 мкг/г/плацебо 5 разів на тиждень в кінцевій точці (популяція ІТТ) та на 29-й день (популяція РР) з точки зору кількості незапальних уражень та відсоткового зниження спостерігалася суттєва різниця між активним препаратом та плацебо.

В групі тривалого нанесення CD5789 100 мкг/г/плацебо 2 рази на тиждень в кінцевій точці (популяція ІТТ) та на 29-й день (популяція РР), спостерігалася статистично менша кількість незапальних уражень на половині, яку обробляли активним препаратом, ніж на половині, на яку наносили плацебо. Проте, ця різниця не була статистично значущою для відсоткового зменшення в обох популяціях.

Для групи тривалого нанесення препарату Тазаротен 0,1% гель/плацебо 5 разів на тиждень на 29-й день (популяція РР) та в кінцевій точці (популяція ІТТ), різниця у кількості незапальних уражень між половиною, на яку наносили активний препарат, та половиною, на яку наносили плацебо, не була статистично значущою.

Для групи короточасного нанесення препарату CD5789 100 мкг/г/плацебо на 5 хвилин 5 разів на тиждень та короточасного нанесення препарату CD5789 100 мкг/г/плацебо на 30 хвилин 5 разів на тиждень на 29-й день (популяція РР) та в кінцевій точці (популяція ІТТ) спостерігалася статистично менша кількість незапальних уражень на половині, на яку наносили активний препарат, ніж на половині, на яку наносили плацебо. Різниця щодо відсоткового зниження кількості незапальних уражень між активним препаратом та плацебо також була статистично значущою для обох популяцій.

Для групи короточасного нанесення препарату Тазаротен 0,1% гель/плацебо на 5 хвилин 5 разів на тиждень, на 29-й день (популяція РР) та в кінцевій точці (популяція ІТТ), не було різниці у відсотковому зменшенні

кількості незапальних уражень між половиною, яку обробляли активним препаратом, та половиною, на яку наносили плацебо.

- Загальна кількість уражень

В групі тривалого нанесення препарату CD5789 гель 100 мкг/г/плацебо 5 разів на тиждень з 8-го дня до 36-го дня (всі $p \leq 0,044$) спостерігалася суттєва різниця між активним препаратом та плацебо з точки зору загальної кількості уражень. Різниці у відсотковому зменшенні кількості уражень були суттєвими, починаючи з 15-го дня та зберігаючись до 36-го дня (усі $p \leq 0,026$).

В групі тривалого нанесення препарату CD5789 гель 100 мкг/г/плацебо 2 рази на тиждень на 22-й та 29-й день ($p = 0,002$ та $0,014$ відповідно) спостерігалася суттєва різниця між активним препаратом та плацебо з точки зору загальної кількості уражень. Різниця у відсотковому зменшенні була значною лише на 22-й день ($p = 0,003$).

Різниця в кількості уражень для тривалого нанесення препарату Тазаротен 0,1% гелю/ плацебо 5 разів на тиждень була суттєвою лише на 22-й день ($p = 0,018$). Суттєва різниця у відсотковому зменшенні спостерігалася на 8-й день ($p = 0,021$) та 22-й день ($p = 0,003$).

У групі короткочасного нанесення препарату CD5789 100 мкг/г/ плацебо на 5 та на 30 хвилин, починаючи з 8-го дня і триваючи до 36-го дня, спостерігалася суттєва різниця між активним препаратом та плацебо з точки зору кількості уражень.

Відсоткове зменшення кількості уражень було значно кращим (усі $p \leq 0,012$) при застосуванні активного препарату порівняно з плацебо у групах короткочасного нанесення препарату CD5789 100 мкг/г/ плацебо на 5 та 30 хвилин, починаючи з 8-го дня та зберігаючись до 36-го дня.

Під час кожного візиту різницю у групі короткочасного нанесення препарату Тазаротен 0,1% гель/ плацебо на 5 хвилин не зареєстровано.

- Перевага ефективності

Дослідники надавали суттєву перевагу половині, на яку наносили препарат CD5789 гель 100 мкг/г і залишали на тривалий час 5 разів на тиждень, ніж половині, на яку наносили плацебо, на 29-й та 36-й день в обох популяціях. Крім того, вони віддавали перевагу половині, на яку наносили препарат CD5789 гель 100 мкг/г на і залишали на тривалий час 2 рази на тиждень, ніж половині, на яку наносили плацебо, але вона не була суттєвою. Не було виявлено статистичної різниці щодо переваги дослідника для тривалого нанесення препарату Тазаротен 0,1% гель 5 разів на тиждень.

На 29-й та 36-й день в обох популяціях дослідники віддавали значну перевагу половині, на яку короткочасно наносили препарат CD5789 гель 100 мкг/г на 5 хвилин 5 разів на тиждень, ніж половині, на яку наносили плацебо. На 29-й день та на 36-й день в обох популяціях дослідники віддавали перевагу половині, на яку короткочасно наносили препарат CD5789 гель 100 мкг/г на 30 хвилин 5 разів на тиждень, ніж половині, на яку наносили плацебо. Статистично значущої різниці щодо переваги дослідника для препарату Тазаротен 0,1% гель, який наносили на обличчя на 5 хвилин 5 разів на тиждень, не виявлено.

21.
Результати
безпеки

- Небажані явища

Чотири (4) суб'єкти у групі тривалого нанесення препарату CD5789 100 мкг/г/плацебо 5 разів на тиждень пропустили щонайменше одне нанесення через подразнення шкіри на половині обличчя, яку обробляли активним препаратом, та один через подразнення на половині обличчя, на яку наносили плацебо. Перший випадок стався на 3-й день. Один суб'єкт (на 19-й день) у групі тривалого застосування препарату Тазаротен 0,1% гель/ плацебо 5 разів на тиждень пропустив процедуру нанесення через подразнення на половині обличчя, на яку наносили активний препарат. В групі тривалого нанесення препарату CD5789 100 мкг/г/плацебо 2 рази на тиждень ні один суб'єкт не пропустив нанесення препарату через подразнення шкіри.

П'ять (5) суб'єктів у групі короткочасного застосування препарату CD5789 100 мкг/г/плацебо на 5 хвилин 5 разів на тиждень пропустили щонайменше одне нанесення препарату через подразнення шкіри на половині обличчя, на яку наносили активний препарат, та один на половині, обробленій плацебо. Перший випадок стався на 4 день. Два (2) суб'єкти в групі короткочасного нанесення препарату CD5789 100 мкг/г/плацебо на 30 хвилин 5 разів на тиждень пропустили застосування через подразнення шкіри на половині обличчя, на яку наносили активний препарат. Ніхто із суб'єктів в групі короткочасного нанесення препарату Тазаротен 0,1% гель/ плацебо на 5 хвилин 5 разів на тиждень не пропустив жодного нанесення через подразнення шкіри.

Серед 4 суб'єктів у групі тривалого нанесення препарату CD5789 гель 100 мкг/г /плацебо 5 разів на тиждень, які пропустили процедуру нанесення через подразнення, один пропустив 1 нанесення активного препарату, 2 пропустили по 2 нанесення активного препарату та 1 пропустив 3 нанесення на обидві половини обличчя. У групі тривалого нанесення препарату Тазаротен 0,1% гель /плацебо 5 разів на тиждень суб'єкт пропустив одну процедуру нанесення через подразнення шкіри на половині обличчя, яку обробляли активним препаратом.

Серед 5 суб'єктів у групі короткочасного нанесення препарату CD5789 гель 100 мкг/г/плацебо на 5 хвилин 5 разів на тиждень, які пропустили нанесення через подразнення, три пропустили 1 нанесення, 1 пропустив 2 нанесення та 1 пропустив 7 нанесень. У групі короткочасного нанесення препарату CD5789 гель 100 мкг/г/плацебо на 30 хвилин 5 разів на тиждень один суб'єкт пропустив одне нанесення, а інший - 2.

Таблиця 7. Огляд небажаних явищ: Тривале нанесення препарату CD5789 гель 100 мкг/г/плацебо 5 разів на тиждень

	Тривале нанесення CD5789 100 мкг/г 5х/тиждень (N=19)			Тривале нанесення плацебо 5х/тиждень (N= 19)			Всього (N= 19)		
	n	n	%	n	n	%	n	n	%
	явищ	суб'єктів	суб'єктів	явищ	суб'єктів	суб'єктів	явищ	суб'єктів	суб'єктів
Всі НЯ	21	8	42,1	16	7	36,8	22	8	42,1
Пов'язані НЯ	7	5	26,3	2	2	10,5	8	5	26,3
Всі дерматологічні НЯ	6	4	21,1	1	1	5,3	7	4	21,1
Пов'язані дерматологічні	6	4	21,1	1	1	5,3	7	4	21,1

НЯ									
НЯОІ	6	4	21,1	1	1	5,3	7	4	21,1
Тяжкі НЯ	2	2	10,5	1	1	5,3	3	2	10,5
Пов'язані тяжкі НЯ	2	2	10,5	1	1	5,3	3	2	10,5
Всі СНЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Пов'язані СНЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
НЯ, що призвели до припинення участі в дослідженні	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Пов'язані НЯ, що призвели до припинення участі в дослідженні	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Випадки смерті	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0 ;

Небажані явища узагальнюють тільки за явищами, що сталися в день першого застосування досліджуваного препарату або після цього.

Якщо НЯ не відноситься до конкретної зони, його включають до кожного методу лікування.

Примітка: Цифри в колонках неможна додавати, оскільки один суб'єкт може повідомити про більш ніж одне НЯ.

У групі тривалого нанесення препарату CD5789 100 мкг/г/плацебо 5 разів на тиждень 8 суб'єктів (42,1%) повідомили про 22 небажаних явища. Жодне з них не призвело до припинення терапії або не було серйозним. Чотири (4) з 19 суб'єктів (21,1%) мали пов'язані дерматологічні небажані явища, а один суб'єкт – пов'язане подразнення очей (Таблиця 7).

Двоє (2) суб'єктів мали пов'язані тяжкі дерматологічні НЯ (подразнення шкіри, суб'єкт № 5424-009 на обох половинах та суб'єкт № 5424-046 на половині, яку обробляли препаратом CD5789).

Таблиця 8. Огляд небажаних явищ: Тривале нанесення препарату CD5789 гель 100 мкг/г/плацебо 2 рази на тиждень

	Тривале нанесення CD5789 100 мкг/г 2х/тиждень (N=20)			Тривале нанесення плацебо 2х/тиждень (N= 20)			Всього (N= 20)		
	п явищ	п суб'єктів	% суб'єктів	п явищ	п суб'єктів	% суб'єктів	п явищ	п суб'єктів	% суб'єктів
Всі НЯ	11	8	40,0	11	8	40,0	11	8	40,0
Пов'язані НЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Всі дерматологічні НЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Пов'язані дерматологічні НЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
НЯОІ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Тяжкі НЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Пов'язані тяжкі НЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Всі СНЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Пов'язані СНЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
НЯ, що призвели до припинення участі в	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0

дослідженні									
Пов'язані НЯ, що призвели до припинення участі в дослідженні	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Випадки смерті	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0

У групі тривалого нанесення препарату CD5789 100 мкг/г/плацебо 2 рази на тиждень, 8 суб'єктів (40,0%) повідомили про 11 НЯ. Жодне НЯ не було пов'язане з досліджуваним препаратом та не призвели до припинення лікування.

Таблиця 9. Огляд небажаних явищ: Тривале нанесення препарату Тазаротен 0,1% гель/плацебо 5 рази на тиждень

	Тривале нанесення Тазаротен 0,1% гель 5х/тиждень (N=18)			Тривале нанесення плацебо 5х/тиждень (N= 18)			Всього (N= 18)		
	п явищ	п суб'єктів	% суб'єктів	п явищ	п суб'єктів	% суб'єктів	п явищ	п суб'єктів	% суб'єктів
Всі НЯ	11	5	27,8	10	5	27,8	11	5	27,8
Пов'язані НЯ	1	1	5,6	0	0	0,0	1	1	5,6
Всі дерматологічні НЯ	2	2	11,1	1	1	5,6	2	2	11,1
Пов'язані дерматологічні НЯ	1	1	5,6	0	0	0,0	1	1	5,6
НЯОІ	1	1	5,6	0	0	0,0	1	1	5,6
Тяжкі НЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Пов'язані тяжкі НЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Всі СНЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Пов'язані СНЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
НЯ, що призвели до припинення участі в дослідженні	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Пов'язані НЯ, що призвели до припинення участі в дослідженні	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Випадки смерті	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0

У групі тривалого нанесення препарату Тазаротен 0,1% гель/ плацебо 5 разів на тиждень 5 суб'єктів (27,8%) повідомили про 11 небажаних явищ. Жодне з них не призвело до припинення лікування. У одного з 18 суб'єктів (5,6%) спостерігалися дерматологічні небажані явища на половині обличчя, на яку наносили активний препарат (Таблиця 9).

Таблиця 10. Огляд небажаних явищ: Короткочасне нанесення препарату CD5789 гель 100 мкг/г/плацебо на 5 хвилин

	Короткочасне нанесення CD5789 100 мкг/г на 5 хвилин	Короткочасне нанесення плацебо на 5 хвилин	Всього (N= 22)

	(N=22)			(N= 22)					
	n	n	%	n	n	%	n	n	%
	явищ	суб'єктів	суб'єктів	явищ	суб'єктів	суб'єктів	явищ	суб'єктів	суб'єктів
Всі НЯ	17	7	31,8	10	5	22,7	19	7	31,8
Пов'язані НЯ	9	5	22,7	2	1	4,5	11	5	22,7
Всі дерматологічні НЯ	9	5	22,7	2	1	4,5	11	5	22,7
Пов'язані дерматологічні НЯ	9	5	22,7	2	1	4,5	11	5	22,7
НЯОІ	9	5	22,7	2	1	4,5	11	5	22,7
Тяжкі НЯ	3	2	9,1	0	0	0,0	3	2	9,1
Пов'язані тяжкі НЯ	3	2	9,1	0	0	0,0	3	2	9,1
Всі СНЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Пов'язані СНЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
НЯ, що призвели до припинення участі в дослідженні	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Пов'язані НЯ, що призвели до припинення участі в дослідженні	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Випадки смерті	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0

У групі короткочасного нанесення препарату CD5789 гель 100 мкг/г/плацебо на 5 хвилин 5 разів на тиждень 7 суб'єктів (31,8%) повідомили про 19 небажаних явищ. Жодне з них не призводило до припинення лікування або не було серйозним. П'ять (5) з 22 суб'єктів (22,7%) мали пов'язані дерматологічні небажані явища (Таблиця 10).

У двох (2) пацієнтів спостерігалися пов'язані тяжкі дерматологічні НЯ (подразнення шкіри: суб'єкт № 5424-006 та 5604-007) на половині обличчя, на яку наносили активний препарат.

Таблиця 11. Огляд небажаних явищ: Короткочасне нанесення препарату CD5789 гель 100 мкг/г/плацебо на 30 хвилин

	Короткочасне нанесення CD5789 100 мкг/г на 30 хвилин (N=18)			Короткочасне нанесення плацебо на 30 хвилин (N= 18)			Всього (N= 18)		
	n	n	%	n	n	%	n	n	%
	явищ	суб'єктів	суб'єктів	явищ	суб'єктів	суб'єктів	явищ	суб'єктів	суб'єктів
Всі НЯ	17	9	50,0	15	8	44,4	18	9	50,0
Пов'язані НЯ	3	3	16,7	1	1	5,6	4	3	16,7
Всі дерматологічні НЯ	4	4	22,2	2	2	11,1	5	4	22,2
Пов'язані дерматологічні НЯ	3	3	16,7	1	1	5,6	4	3	16,7
НЯОІ	2	2	11,1	1	1	5,6	3	2	11,1
Тяжкі НЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Пов'язані тяжкі НЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0

Всі СНЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Пов'язані СНЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
НЯ, що призвели до припинення участі в дослідженні	1	1	5,6	1	1	5,6	2	1	5,6
Пов'язані НЯ, що призвели до припинення участі в дослідженні	1	1	5,6	1	1	5,6	2	1	5,6
Випадки смерті	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0

У групі короткочасного нанесення препарату CD5789 гель 100 мкг/г/плацебо на 30 хвилин 5 разів на тиждень 9 суб'єктів (50,0%) повідомили про 18 небажаних явищ. Одне пов'язане НЯ на обох половинах обличчя призвело до припинення лікування (подразнення шкіри, суб'єкт № 5074-012). Жодне з них не було серйозним або тяжким. У трьох (3) з 18 суб'єктів (16,7%) спостерігалися пов'язані дерматологічні небажані явища (Таблиця 11).

Таблиця 12. Огляд небажаних явищ: Короткочасне нанесення препарату Тазаротен 0,1% гель/плацебо на 5 хвилин

	Короткочасне нанесення Тазаротен 0,1% гель на 5 хвилин (N=20)			Короткочасне нанесення плацебо на 5 хвилин (N= 20)			Всього (N= 20)		
	п явищ	п суб'єктів	% суб'єктів	п явищ	п суб'єктів	% суб'єктів	п явищ	п суб'єктів	% суб'єктів
Всі НЯ	11	6	30,0	11	6	30,0	11	6	30,0
Пов'язані НЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Всі дерматологічні НЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Пов'язані дерматологічні НЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
НЯОІ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Тяжкі НЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Пов'язані тяжкі НЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Всі СНЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Пов'язані СНЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
НЯ, що призвели до припинення участі в дослідженні	1	1	5,0	1	1	5,0	1	1	5,0
Пов'язані НЯ, що призвели до припинення участі в дослідженні	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Випадки смерті	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0

У групі короткочасного нанесення препарату Тазаротен 0,1% гель /плацебо на 5 хвилин 5 разів на тиждень (Таблиця 12) 6 пацієнтів (30,0%)

	<p>повідомили про 11 небажаних явищ. Жодне з них не було пов'язаним, серйозним чи тяжким. Одне НЯ, не пов'язане з досліджуваним препаратом, призвело до припинення лікування (збільшення рівня трансаміназ у суб'єкта № 5424-043).</p> <p>- Місцева стерпність</p> <p>Під час кожного візиту від вихідного рівня (1-й день) до 29-го дня /візит дострокового припинення та 36-го дня на кожній половині обличчя перед нанесенням лікарського засобу оцінювали еритему, лущення, сухість, поколювання/печіння. Під час кожного візиту з 2-го по 29-й день /візиту дострокового припинення та 36-й день на кожній половині обличчя перед нанесенням лікарського засобу оцінювали також глобальну стерпність.</p> <p>У всіх 3 групах тривалого нанесення поява еритеми, лущення, сухості та поколювання/печіння була вищою на половині обличчя, яку обробляли активним препаратом, ніж на половині обличчя, на яку наносили плацебо. Препарат CD5789 гель 100 мкг/г /плацебо, який наносили двічі на тиждень переносився краще порівняно з 2 іншими групами тривалого застосування препарату 5 разів на тиждень.</p> <p>У одного суб'єкта у групі тривалого нанесення препарату CD5789 100 мкг/г/плацебо 5 разів на тиждень спостерігалася дуже серйозна оцінка глобальної стерпності на половині обличчя, яку обробляли активним препаратом.</p> <p>Для всіх 3 груп короточасного нанесення частота випадків еритеми, лущення, сухості та поколювання/печіння була вищою на половині обличчя, яку обробляли активним препаратом, ніж на половині обличчя, на яку наносили плацебо. Тазаротен 0,1% гель/ плацебо, який наносили на 5 хвилин 5 разів на тиждень, переносився краще порівняно з 2-ма групами короточасного нанесення препарату CD5789 / плацебо.</p> <p>У одного суб'єкта у групі короточасного нанесення препарату CD5789 гель 100 мкг/г/плацебо на 5 хвилин 5 разів на тиждень спостерігалася дуже серйозна оцінка глобальної стерпності на половині обличчя, яку обробляли активним препаратом.</p> <p>- Життєво важливі показники, дані медичного огляду та результати лабораторних досліджень</p> <p>Життєво важливі показники, дані медичного огляду, які оцінювали в кінці дослідження, не викликали занепокоєння з точки зору безпеки.</p> <p>За винятком одного суб'єкта у групі короточасного застосування препарату Тазаротен 0,1% гель /плацебо на 5 хвилин 5 разів на тиждень, стандартні значення лабораторних досліджень не змінювалися від значень, отриманих під час скринінгу.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Група тривалого нанесення препарату CD5789 гель 100 мкг/г 5 разів на тиждень, група короточасного нанесення препарату CD5789 гель 100 мкг/г гель на 5 хвилин 5 разів на тиждень та група короточасного нанесення препарату CD5789 гель 100 мкг/г гель на 30 хвилин 5 разів на тиждень порівняно з відповідними плацебо показали значні відмінності щодо загальної кількості уражень, кількості запальних уражень, кількості незапальних уражень та відповідного відсоткового зменшення (від вихідного рівня).</p>

В групі тривалого нанесення препарату CD5789 гель 100 мкг/г 2 рази на тиждень спостерігалася менш значна ефективність.

Група тривалого нанесення препарату Тазаротен 0,1% гель 5 разів на тиждень та група короткочасного нанесення препарату Тазаротен 0,1% гель на 5 хвилин 5 разів на тиждень не показали значної ефективності порівняно з плацебо CD5789 щодо загальної кількості запальних та незапальних уражень та їх відповідного відсоткового зменшення (від вихідного рівня).

Серйозних небажаних явищ не зареєстровано. Чотири (4) пов'язані НЯ оцінювали як тяжкі: по 2 у групі тривалого нанесення препарату CD5789 гель 100 мкг/г 5 разів на тиждень і у групі короткочасного нанесення препарату CD5789 гель 100 мкг/г на 5 хвилин 5 разів на тиждень.

Спостерігалася нестерпність шкіри, і в одному випадку вона призвела до припинення дослідження, та в інших до пропуску процедур нанесення.

Схема застосування дози препарату CD5789 двічі на тиждень є менш ефективною, але переноситься краще, ніж щоденне застосування препарату. Виявляється, що короткочасна контактна терапія не забезпечує значної переваги щодо стерпності.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

(підпис)

(ПІБ)



Резцова Н.В.

до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення (пункт 4 Розділу IV)

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АКЛІФ крем 0,005%
2. Заявник	Галдерма СА
3. Виробник	ЛАБОРАТОРІЇ ГАЛДЕРМА 31 Мондезір 74540 АЛЬБІ-СЮР-ШЕРАН, Франція
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	Лікарський засіб за повним досьє
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	RD-03-SRE-40124E – КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ДЛЯ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ ПРЕПАРАТУ CD5789 ГЕЛЬ У СУБ'ЄКТІВ З ПСОРИАЗОМ
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 2a
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого суб'єкта: 25 жовтня 2010 р. Дата завершення дослідження: 20 грудня 2010 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція
9. Кількість досліджуваних	Було заплановано включити в дослідження приблизно 50 суб'єктів, щоб рандомізувати приблизно 24. Нарешті, було рандомізовано 32 суб'єкт і всі суб'єкти закінчили дослідження.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	- Оцінити ефективність препарату CD5789 гель в трьох концентраціях (0,01%, 0,005% та 0,0025%) порівняно з гелем-плацебо у суб'єктів з псоріазом після чотиритижневого періоду застосування один раз на день на міні-зоні.

	<ul style="list-style-type: none"> - Для оцінки місцевої стерпності препарату CD5789 порівняно з гелем -плацебо та препаратом Зорак® гель. - Додатковою пошуковою метою було зібрати попередні дані про білки та мРНК як потенційні маркери впливу CD5789 на псоріатичні ураження.
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було пошукове, багатоцентрове, рандомізоване, контрольоване, із засліпленням дослідника, внутрішньоіндивідуальне дослідження.</p> <p>Суб'єкти отримували кожне з наступних методів лікування, які були рандомізовані для застосування на 6 різних міні-зонах на одній або декількох псоріатичних бляшках однакового ступеня тяжкості (аналогічний загальний сумарний бал (TSS) або варіація ± 1 ступінь), розташовані на верхній та нижній кінцівки (лікть, коліна та область гомілки виключені) та/або тулубі:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CD5789 гель 0,0025%; - CD5789 гель 0,005%; - CD5789 гель 0,01%; - CD5789 гель плацебо (негативний контроль); - Дайвобет® мазь (кальципотріол 50 мкг/г/ бетаметазону дипропіонат 500 мкг/г) (використовують для аналізу чутливості); - Зорак® гель 0,05% (Тазаротен 0,05%) (Препарат порівняння для оцінки безпеки). <p>Лікування проводилося один раз на день протягом 4 тижнів (5 днів на тиждень).</p> <p>Окремі клінічні оцінки та оцінки усунення здійснювали двічі на тиждень.</p> <p>Під час кожного візиту реєстрували небажані явища та супутні терапії, а також оцінювали стерпність на шкірі.</p> <p>Фотографії робили на 1 -й день (вихідний рівень) та 29 -й день (остаточний візит/ дострокове завершення).</p> <p>Зішкріб липкою стрічкою (необов'язкова оцінка) проводили на 29 день (останній візит).</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Чоловік або жінка у віці від 18 до 70 років з клінічним діагнозом стабільного бляшкового псоріазу, визначеного як відсутність спалаху за місяць до скринінгового візиту або вихідного візиту.</p> <p>Під час візиту вихідного рівня суб'єкт представив шість цільових ділянок на одній або декількох бляшках псоріазу, які:</p> <ul style="list-style-type: none"> - були розташовані на верхніх та нижніх кінцівках та/або тулубі (лікть, коліна та гомілки виключені). Бляшки на обличчі, шкірі голови, кистях, стопах і складках не підлягали дослідженню. - мав загальний сумарний бал (TSS) (сума еритеми, ущільнення/підняття та лущення), який перевищує або дорівнює 6, і кожен елемент окремо дорівнює ≥ 2 - мали подібний ступінь тяжкості, тобто: ідентичний базовий TSS або відхилення ± 1 балу - були приблизно 2 см в діаметрі

	- знаходилися на відстані не менше 2 см одна від одної
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	- CD5789 гель 0,0025%; - CD5789 гель 0,005%; - CD5789 гель 0,01%. Спосіб застосування: місцеве
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Терапія плацебо (негативний контроль) - Плацебо гель CD5789, дозування: Не застосовується; Спосіб застосування: місцевий Препарат порівняння для оцінки чутливості - Дайвобет® мазь (кальципотріол 50 мкг/г/ бетаметазону дипропіонат 500 мкг/г) Спосіб застосування: місцеве Препарат порівняння для оцінки безпеки Зорак® гель 0,05% (Тазаротен 0,05%) Спосіб застосування: місцеве
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	<u>Первинна змінна:</u> Площа під кривою (AUC) для TSS (сума індивідуальних клінічних оцінок щодо еритеми, лущення та ущільнення/утворення бляшок) з 1-го дня по 29-й день. <u>Вторинні змінні ефективності:</u> - TSS та відсоткова зміна відносно вихідного рівня під час кожного візиту; - AUC окремих клінічних показників (еритема, лущення та ущільнення/утворення бляшок) з 1-го по 29-й день; - Оцінка еритеми, лущення та ущільнення/утворення бляшок та їх зміна відносно вихідного рівня під час кожного візиту; - Ефективність (визначається як бал усунення 0 або 1) під час кожного візиту оцінювання та час до досягнення ефективності
17. Критерії оцінки безпеки	- Глобальна стерпність на шкірі (під час кожного візиту, починаючи з 2-го дня); - Реєстрація НЯ (на вихідному рівні та під час кожного наступного візиту); - Загальний медичний огляд, життєво важливі показники (під час скринінгового візиту, візиту вихідного рівня та візиту на 29-й день); - Лабораторні дослідження з безпеки (під час скринінгу та на 29-й день)

18. Статистичні методи	<p>AUC TSS, а також AUC кожної окремої клінічної оцінки розраховували з 1-го дня (до застосування) до 29-го дня відповідно до суб'єкту та способу застосування, використовуючи правило трапеції.</p> <p>Значення AUC аналізували у дисперсійному аналізі, включаючи суб'єкта та лікування, як фактори моделі. Для класифікації всіх продуктів використовували критерій множинних порівняно Т'юкі-Камера. Було зазначено, що значимість має 5% двосторонній рівень.</p> <p>Глобальний показник стерпності на шкірі узагальнюють описово відповідно до візиту та досліджуваного препарату. Також було підсумовано найгірший бал.</p> <p>Також було описано частоту та множинність НЯ.</p>																																																
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Всього скринінг пройшли 39 суб'єктів, 32 суб'єкти були рандомізовані з 3 дослідницьких центрів у Франції.</p> <p>Тридцять один суб'єкт (96,9%) були європеїдної раси; 17 були чоловіками (53,1%) із середнім віком (\pm стандартне відхилення) 44,2 \pm 14,0 років. Усі 32 рандомізовані суб'єкти були включені до популяції для аналізу безпеки та до групи всіх рандомізованих пацієнтів (ITT), а 24 суб'єкти були включені до популяції суб'єктів, які відповідають критерію протоколу (PP).</p>																																																
20. Результати ефективності	<p>Первинна змінна ефективності</p> <p>Значення AUC TSS з 1-го дня (вихідний рівень) до 29-го дня представлено далі:</p> <table border="1" data-bbox="491 1128 1449 1413"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>CD57S9 0,0025%</th> <th>CD5789 0,005%</th> <th>CD5789 0,01%</th> <th>CD5789 Плацебо</th> <th>Дайвобет®</th> <th>Зорак® 0,05%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">Всі рандомізовані суб'єкти</td> <td>N</td> <td>32</td> <td>32</td> <td>32</td> <td>32</td> <td>32</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>Середнє значення</td> <td>184,1</td> <td>175,5</td> <td>179,5</td> <td>186,6</td> <td>72,00</td> <td>152,1</td> </tr> <tr> <td>СВ</td> <td>51,24</td> <td>51,17</td> <td>45,19</td> <td>54,44</td> <td>25,63</td> <td>52,88</td> </tr> <tr> <td>Медіана</td> <td>178,0</td> <td>166,0</td> <td>171,0</td> <td>192,5</td> <td>64,50</td> <td>153,0</td> </tr> <tr> <td>Мін-Макс</td> <td>102,5 – 308,0</td> <td>89,5 – 287,5</td> <td>100,5 – 277,0</td> <td>72,5 – 292,0</td> <td>30,0 – 141,0</td> <td>51,0 – 248,5</td> </tr> </tbody> </table> <p>Не було статистично значущих відмінностей ($p > 0,6$) між препаратом CD5789 в будь-якій концентрації та плацебо. Також не було жодних статистично значущих відмінностей (усі $p > 0,8$) між будь-якою з трьох концентрацій препарату CD5789.</p> <p>Значення TSS для мінізони, обробленої Дайвобет®, статистично достовірно покращилося ($p < 0,001$) порівняно з іншою обробленою мінізоною. Значення TSS для мінізони, обробленої препаратом Зорак®, статистично достовірно покращилося ($p < 0,014$) порівняно з мінізоною, обробленою плацебо CD5789, та кожною групою лікування препаратом CD5789. Ці результати були підтверджені у популяції PP (крім CD5789 0,005% у порівнянні з препаратом Зорак®, де не було значної різниці між оцінками TSS)</p> <p>Таблиця 1. Статистична різниця в значенні AUC між групами з 1-го дня (вихідний рівень) по 29-й день TSS:</p> <table border="1" data-bbox="491 1989 1449 2058"> <thead> <tr> <th>ITT-LOCF</th> <th>Середнє значення, розраховане</th> <th>Різниця</th> <th>Скориговане значення p</th> </tr> </thead> </table>			CD57S9 0,0025%	CD5789 0,005%	CD5789 0,01%	CD5789 Плацебо	Дайвобет®	Зорак® 0,05%	Всі рандомізовані суб'єкти	N	32	32	32	32	32	32	Середнє значення	184,1	175,5	179,5	186,6	72,00	152,1	СВ	51,24	51,17	45,19	54,44	25,63	52,88	Медіана	178,0	166,0	171,0	192,5	64,50	153,0	Мін-Макс	102,5 – 308,0	89,5 – 287,5	100,5 – 277,0	72,5 – 292,0	30,0 – 141,0	51,0 – 248,5	ITT-LOCF	Середнє значення, розраховане	Різниця	Скориговане значення p
		CD57S9 0,0025%	CD5789 0,005%	CD5789 0,01%	CD5789 Плацебо	Дайвобет®	Зорак® 0,05%																																										
Всі рандомізовані суб'єкти	N	32	32	32	32	32	32																																										
	Середнє значення	184,1	175,5	179,5	186,6	72,00	152,1																																										
	СВ	51,24	51,17	45,19	54,44	25,63	52,88																																										
	Медіана	178,0	166,0	171,0	192,5	64,50	153,0																																										
	Мін-Макс	102,5 – 308,0	89,5 – 287,5	100,5 – 277,0	72,5 – 292,0	30,0 – 141,0	51,0 – 248,5																																										
ITT-LOCF	Середнє значення, розраховане	Різниця	Скориговане значення p																																														

	методом найменших квадратів		
CD5789 0,0025% - CD5789 0,005%	184,08 – 175,5	8,58	0,826
CD5789 0,0025% - CD5789 0,01%	184,08 – 179,4	4,61	0,986
CD5789 0,0025% - CD5789 Плацебо	184,08 – 186,5	-2,50	0,999
CD5789 0,0025% - Дайвобет®	184,08 – 72,00	112,1	<,001
CD5789 0,0025% - Зорак® 0,05%	184,08 – 152,1	31,95	<,001
CD5789 0,005% - CD5789 0,01%	175,50 – 179,4	-3,97	0,993
CD5789 0,005% - CD5789 Плацебо	175,50 – 186,5	-11,1	0,614
CD5789 0,005% - Дайвобет®	175,50 – 72,00	103,5	<,001
CD5789 0,005% - Зорак® 0,05%	175,50 – 152,1	23,38	0,014
CD5789 0,01% - CD5789 Плацебо	179,47 – 186,5	-7,11	0,913
CD5789 0,01% - Дайвобет®	179,47 – 72,00	107,5	<,001
CD5789 0,01% - зорак® 0,05%	179,47 – 152,1	27,34	0,002
CD5789 Плацебо - Дайвобет®	186,58 – 72,00	114,6	<,001
CD5789 Плацебо - Зорак® 0,05%	186,58 – 152,1	34,45	<,001
Дайвобет® - Зорак® 0,05%	72,00 – 152,12	-80,1	<,001

Вторинні змінні ефективності

- Зміна TSS відносно вихідного рівня:

Середня відсоткова зміна відносно вихідного рівня під час застосування гелю плацебо склав -24,4%. Найбільші зміни показника TSS порівняно з вихідним рівнем відбулися під час застосування препарату Дайвобет® (-86,5%) та Зорак® (-40,9%). CD5789 0,01%, CD5789 0,005% та CD5789 0,0025% мали подібні зміни відносно вихідного рівня (-30,6%, -29,9% та -25,2% відповідно).

- AUC окремих оцінок еритеми, лущення та утворення бляшок:

Жодна з трьох концентрацій препарату CD5789 статистично достовірно не відрізнялася від плацебо CD5789 за будь-якою клінічною оцінкою, а також жодна з концентрацій CD5789 істотно не відрізнялася одна від одної. Кожна клінічна оцінка покращувалася під час застосування препарату Дайвобет® порівняно з усіма концентраціями CD5789 та плацебо CD5789 (p <0,001).

Виявлено, що препарат Зорак® статистично перевершує плацебо (p <0,05), а також статистично перевершує всі концентрації препарату CD5789 як з точки зору лущення, так і з точки зору утворення бляшок (p <0,033).

- Показник ефективності на основі оцінки усунення на 29-й день:

Кількість суб'єктів з цільовими ураженнями, що вважається успішним, складала 2 (6,3%) або 3 (9,4%) для трьох концентрацій препарату CD5789 порівняно з 5 суб'єктами (15,6%) для плацебо. Показник успіху був найвищим для препарату Дайвобет® (96,9%) та 28,1% для Зорак®

21. Результати безпеки

Небажані явища:

Таблиця 2. Резюме небажаних явищ

	CD5789 0,0025% (N=32)	CD5789 0,005% (N=32)	CD5789 0,01% (N=32)	CD5789 плацебо (N=32)	Дайвобет® (N=32)	Зорак® 0,05% (N=32)	Всього (N=32)
Всі НЯ	26	23	27	23	22 (68,8%)	24	28

	(81,3%)	(71,9%)	(84,4%)	(71,9%)		(75,0%)	(87,5%)
Пов'язані НЯ	7 (21,9%)	3 (9,4%)	5 (15,6%)	4 (12,5%)	3 (9,4%)	4 (12,5%)	12 (37,5%)
Всі дерматологічні НЯ	16 (50,0%)	15 (46,9%)	18 (56,3%)	11 (34,4%)	9 (28,1%)	15 (46,9%)	25 (78,1%)
Пов'язані дерматологічні НЯ	7 (21,9%)	3 (9,4%)	5 (15,6%)	4 (12,5%)	3 (9,4%)	4 (12,5%)	12 (37,5%)

У популяції для аналізу безпеки (n = 32) у 12 пацієнтів (37,5%) спостерігалися НЯ, пов'язані з лікуванням, усі відносяться до системно-органного класу (СОК) «Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини». Свербіж був найпоширенішим небажаним явищем, пов'язаним з лікуванням. Усі НЯ були легкого або середнього ступеня тяжкості.

Відміни прийому препарату або припинення дослідження через НЯ не було.

У цьому дослідженні не було жодних серйозних небажаних явищ (СНЯ) або летальних випадків.

У цьому дослідженні препарат Зорак® був препаратом порівняння для оцінки безпеки. Загальна частота НЯ була подібною між усіма концентраціями препарату CD5789 та препаратом Зорак®. Найбільш поширене НЯ, свербіж, спостерігався з однаковою частотою при всіх методах лікування, тоді як подразнення шкіри набагато частіше виникало під час застосування найвищої концентрації CD5789 0,01% (n = 7) порівняно з препаратом Зорак® (n = 2). Загальний розподіл НЯ, пов'язаних з лікуванням, між методами лікуваннями не має значення. Однак печіння шкіри та відчуття дискомфорту на шкірі виникали під час застосування препарату CD5789 0,0025% (n = 1 [3,1%] кожне НЯ) та препарату CD5789 0,01% (n = 1 [3,1%] кожне НЯ), а зовсім не під час застосування препарату Зорак®

Місцева стерпність на шкірі:

Всі методи лікування добре переносилися. Повідомлялося, що легке подразнення було найгіршим показником стерпності для 5 суб'єктів, які застосовували препарат Зорак® та лише для 3 суб'єктів у діапазоні концентрацій препарату CD5789. Однак під час застосування препарату Зорак® про помірне подразнення взагалі не повідомлялося, але воно було найгіршим показником для 3 суб'єктів у групі застосування препарату CD5789 (по 1 суб'єкту в групі застосування препарату CD5789 0,0025% та CD5789 0,01%, та 1 суб'єкт мав помірне подразнення в групі застосування CD5789 0,01% та в групі застосування плацебо).

Загальний медичний огляд та життєво важливі показники;

Клінічно значущих змін у вазі, життєво важливих показниках або медичному огляді не спостерігалось.

На закінчення слід зазначити, що оцінка безпеки не викликала занепокоєння, і всі концентрації CD5789 добре переносилися.

22. Висновок (заключення)

Це було пошукове, багатоцентрове, рандомізоване, контрольоване, із засліпленням дослідника, внутрішньоіндивідуальне дослідження для

оцінки ефективності та стерпності 4-тижневого лікування CD5789 гель (0,0025%, 0,005%, 0,01%) у пацієнтів з вульгарним псоріазом.

Первинною змінною ефективності, AUC від 1-го до 29-го дня для TSS, не покращилася під час застосування препарату CD5789 у будь-якій концентрації порівняно з плацебо. Парне порівняння на основі критерію Т'юкі-Крамера показало, що мінізони, оброблені препаратом Дайвобет®, мали значно кращі показники, ніж інші методи лікування. Препарат Зорак® мав кращу ефективність, ніж препарат CD5789 та його плацебо. Препарат Дайвобет® також мав значно кращі показники порівняно з препаратом CD5789 для кожної окремої клінічної оцінки; еритема, лущення та ущільнення бляшок. Препарат Зорак® мав значно кращі показники щодо лущення та утворення бляшок порівняно з препаратом CD5789, але не вони не стосуються еритеми.

Результати оцінок безпеки не викликали приводів для занепокоєння. У цьому дослідженні жодних СНЯ та випадків смертей не було. Припинення лікування або участі в дослідженні через НЯ не було. Загальна частота виникнення небажаних явищ була подібною між усіма концентраціями препарату CD5789 та препарату Зорак® (препарат порівняння для оцінки безпеки). У популяції для аналізу безпеки (n = 32) у 12 пацієнтів (37,5%) спостерігалися НЯ, пов'язані з лікуванням, усі відносяться до системно-органного класу (СОК) «Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини». Загальний розподіл НЯ, пов'язаних з лікуванням, між методами лікуваннями не має значення. Свербіж був найпоширенішим небажаним явищем, пов'язаним з лікуванням, спостерігався з однаковою частотою в усіх процедурах, тоді як подразнення шкіри було більш поширеним під час застосування найвищої концентрації препарату CD5789 0,01% (n = 7) порівняно з препаратом Зорак® (n = 2). Однак печіння шкіри та дискомфорт у шкірі виникали у 1 суб'єкта, який застосовував препарат CD5789 в концентрації 0,0025% та препарат CD5789 в концентрації 0,01%, і у жодного суб'єкта, який застосовував препарат Зорак®.

Усі види лікування добре переносилися, лише 3 суб'єкти (9,4%) повідомляли про помірне подразнення як найгірший показник стерпності (n = 1 суб'єкт, кожен застосовував препарат CD5789 в концентрації 0,0025% та CD5789 в концентрації 0,01% та n = 1 суб'єкт мав помірне подразнення як під час застосування препарату CD5789 0,01%, так і під час застосування плацебо).

На закінчення слід зазначити, що лікування препаратом CD5789 гель для місцевого застосування протягом 4 тижнів не було більш ефективним, ніж терапії плацебо або для порівняння препаратів Дайвобет® та Зорак® у пацієнтів з псоріазом. Чіткої різниці між групами лікування щодо повідомлень про НЯ та місцевої стерпності не спостерігається.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення (пункт 4 Розділу IV)

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АКЛІФ крем 0,005%
2. Заявник	Галдерма СА
3. Виробник	ЛАБОРАТОРІЇ ГАЛДЕРМА 31 Мондезір 74540 АЛЬБІ-СЮР-ШЕРАН, Франція
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	Лікарський засіб за повним досьє
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Пошукове дослідження для оцінки ефективності та безпеки препарату CD5789 у суб'єктів з акне, RD.03.SRE40076E
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 2a
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку скринінгу: 17 березня 2009 р. Дата завершення дослідження: 03 грудня 2009 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція
9. Кількість досліджуваних	Приблизно 70 рандомізованих суб'єктів.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета оцінки ефективності: - Оцінити ефективність на вугрових ураженнях

	<p>Цілі оцінки безпеки:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Оцінити місцеву стерпність досліджуваного препарату. - Оцінити системну безпеку за зареєстрованими небажаними явищами, результатами медичного огляду, життєво важливими параметрами та результатами лабораторних досліджень з безпеки. 																																																																					
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, контрольоване, внутрішньоіндивідуальне порівняльне (лівий та правий бік) дослідження із засліпленням дослідника.																																																																					
12. Основні критерії включення	<p>Основні критерії включення</p> <ul style="list-style-type: none"> - Чоловіки або жінки віком від 18 до 35 років; - Суб'єкти з медичним діагнозом вульгарні вугри на обличчі; - Суб'єкти повинні мати на обличчі щонайменше 15 запальних уражень та 25 незапальних уражень, але не більше 2 вузликів; - Суб'єкти повинні мати ступінь тяжкості від 2 до 5 відповідно до переглянутої Лідської системи оцінки вугрів 																																																																					
13. Досліджувані лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	CD5789, гель, місцеве застосування, дозування: 0,01% та 0,005%																																																																					
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<ul style="list-style-type: none"> - Препарат порівняння: Епідуро®, гель, місцеве застосування, дозування: фіксована комбінація адапалену 0,1% та бензоїл пероксиду 2,5% - Плацебо CD5789, гель, місцеве застосування, дозування: не застосовується 																																																																					
15. Супутня терапія	<p>14.2.1.8. Таблиця 9: Супутні терапії за АТХ кодом</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">CD5789 0,01%/плацебо (N=25)</th> <th colspan="2">CD5789 0.005%/плацебо (N=25)</th> <th colspan="2">Епідуро/Плацебо (N= 26)</th> </tr> <tr> <th>n терапії</th> <th>Суб'єктів</th> <th>n терапії</th> <th>Суб'єктів</th> <th>n терапії</th> <th>Суб'єктів</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Суб'єкти, що повідомили про принаймні одну супутню терапію</td> <td>47</td> <td>17(68,0%)</td> <td>40</td> <td>16(64,0%)</td> <td>55</td> <td>20(76,9%)</td> </tr> <tr> <td>ПОХІДНІ ОЦТОВОЇ КИСЛОТИ ТА ДОМІШОК</td> <td>0</td> <td></td> <td>0</td> <td></td> <td>1</td> <td>1(3,8%)</td> </tr> <tr> <td>АНАЛЬГЕТИКИ ТА АНЕСТЕТИКИ</td> <td>1</td> <td>1(4,0%)</td> <td>0</td> <td></td> <td>0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>АНЕСТЕТИКИ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ</td> <td>0</td> <td></td> <td>0</td> <td></td> <td>1</td> <td>1(3,8%)</td> </tr> <tr> <td>АНІЛІДИ</td> <td>8</td> <td>6(24,0%)</td> <td>11</td> <td>9(36,0%)</td> <td>15</td> <td>12(46,2%)</td> </tr> <tr> <td>АНТИАНДРОГЕНИ ТА ЕСТРОГЕНИ</td> <td>1</td> <td>1(4,0%)</td> <td>0</td> <td></td> <td>0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>АНТИБІОТИКИ</td> <td>1</td> <td>1(4,0%)</td> <td>0</td> <td></td> <td>0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ПРОТИМІКРОБНІ ТА</td> <td>0</td> <td></td> <td>1</td> <td>1(4,0%)</td> <td>0</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		CD5789 0,01%/плацебо (N=25)		CD5789 0.005%/плацебо (N=25)		Епідуро/Плацебо (N= 26)		n терапії	Суб'єктів	n терапії	Суб'єктів	n терапії	Суб'єктів	Суб'єкти, що повідомили про принаймні одну супутню терапію	47	17(68,0%)	40	16(64,0%)	55	20(76,9%)	ПОХІДНІ ОЦТОВОЇ КИСЛОТИ ТА ДОМІШОК	0		0		1	1(3,8%)	АНАЛЬГЕТИКИ ТА АНЕСТЕТИКИ	1	1(4,0%)	0		0		АНЕСТЕТИКИ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ	0		0		1	1(3,8%)	АНІЛІДИ	8	6(24,0%)	11	9(36,0%)	15	12(46,2%)	АНТИАНДРОГЕНИ ТА ЕСТРОГЕНИ	1	1(4,0%)	0		0		АНТИБІОТИКИ	1	1(4,0%)	0		0		ПРОТИМІКРОБНІ ТА	0		1	1(4,0%)	0	
	CD5789 0,01%/плацебо (N=25)		CD5789 0.005%/плацебо (N=25)		Епідуро/Плацебо (N= 26)																																																																	
	n терапії	Суб'єктів	n терапії	Суб'єктів	n терапії	Суб'єктів																																																																
Суб'єкти, що повідомили про принаймні одну супутню терапію	47	17(68,0%)	40	16(64,0%)	55	20(76,9%)																																																																
ПОХІДНІ ОЦТОВОЇ КИСЛОТИ ТА ДОМІШОК	0		0		1	1(3,8%)																																																																
АНАЛЬГЕТИКИ ТА АНЕСТЕТИКИ	1	1(4,0%)	0		0																																																																	
АНЕСТЕТИКИ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ	0		0		1	1(3,8%)																																																																
АНІЛІДИ	8	6(24,0%)	11	9(36,0%)	15	12(46,2%)																																																																
АНТИАНДРОГЕНИ ТА ЕСТРОГЕНИ	1	1(4,0%)	0		0																																																																	
АНТИБІОТИКИ	1	1(4,0%)	0		0																																																																	
ПРОТИМІКРОБНІ ТА	0		1	1(4,0%)	0																																																																	

	АНТИСЕПТИЧНІ ЗАСОБИ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ						
	ПРОТИЗАПАЛЬНІ ЗАСОБИ, НЕСТЕРОЇДНІ ЗАСОБИ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ	0		0		1	1(3,8%)
	АНТИСЕПТИЧНІ ЗАСОБИ	2	2(8,0%)	1	1(4,0%)	3	2(7,7%)
	ПОХІДНІ БЕНЗОДІАЗЕПІНУ	0		1	1(4,0%)	1	1(3,8%)
	Цифри в колонках неможна додавати, оскільки один суб'єкт може повідомити про більш, ніж одну попередню терапію						
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Вимірювання ефективності</p> <ul style="list-style-type: none"> - Кількість запальних уражень (папули, пустули та вузлики); - Кількість незапальних уражень (вугри та комедони); - Загальна кількість уражень (включаючи запальні та незапальні ураження); - Перевага дослідника та суб'єкта щодо ефективності в кінці лікування. <p>Критерії ефективності</p> <ul style="list-style-type: none"> - Первинні критерії ефективності: <ul style="list-style-type: none"> ○ Загальна кількість вугрових уражень та відсоткове зменшення в кінці дослідження (D27), яке оцінювали клінічно. - Вторинні критерії ефективності <ul style="list-style-type: none"> ○ Кількість запальних, незапальних уражень та загальна кількість уражень, а також відсоткове зменшення під час кожного візиту; ○ Перевага дослідника та суб'єкта щодо ефективності в кінці лікування. - Дослідницькі критерії <ul style="list-style-type: none"> ○ Фотографічна оцінка: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Кількість запальних уражень під час кожного візиту; ▪ Кількість запальних уражень в кінці лікування; ▪ Вимірювання тяжкості під час кожного візиту; ▪ Вимірювання зменшення тяжкості в кінці дослідження; ○ Оцінка лікування <i>Propionibacterium acnes</i> за допомогою аналізу фотографій з відбиттям УФА. 						
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> - Небажані явища <p>Небажані явища реєструють під час кожного візиту після скринінгу.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Місцева стерпність 						

	<p>Клінічне подразнення оцінювали на кожній обробленій ділянці щодня з 2-го по 27-й день/після закінчення лікування та 36-го дня/ візит подальшого спостереження або раніше у разі дострокового припинення за 5-бальною шкалою шкірних реакцій.</p> <p>- Загальний медичний огляд</p> <p>Медичний огляд та оцінку життєво важливі показників проводили під час скринінгу, на 1-й день, 27-й день/ візит закінчення лікування та 36-й день/ візит подальшого спостереження або раніше у разі дострокового припинення.</p> <p>- Лабораторні дослідження безпеки</p> <p>Лабораторні дослідження проводили під час скринінгу та на 27-й день/візит закінчення лікування або раніше у разі дострокового припинення.</p> <p>- Вимірювання системного впливу</p> <p>Забір крові проводили через одну та 16 годин після останнього застосування.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Основні статистичні</p> <p>Кількість клінічних уражень (запальні, незапальні та загальна кількість) та відсоткове зниження кількості уражень описували за допомогою дескриптивних методів відповідно до візитів та отриманого лікування. Двосторонні відмінності між методами лікування були узагальнені та проаналізовані відповідно до візитів з використанням знакового рангового критерію Уїлкоксона.</p> <p>Вподобання дослідника та суб'єкта аналізували за допомогою знакового рангового критерію Уїлкоксона.</p> <p>Усі випробування були двосторонніми, і для визначення значущості був обраний 5% рівень ймовірності. Місцева стерпність, загальний медичний огляд, життєво важливі показники та лабораторні показники узагальнювали методом описової статистики.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Дев'яносто три (93) суб'єкти пройшли скринінгове обстеження в 5 дослідницьких центрах і в 3 центрах було рандомізовано 76 суб'єктів.</p> <p>Серед 76 рандомізованих суб'єктів (популяція ІТТ) 2 суб'єкти у групі застосування препарату CD5789 гель 0,005% /плацебо передчасно припинили участь в дослідженні через небажані явища, непов'язані з лікуванням. Популяція суб'єктів, які відповідають вимогам протоколу (PP) складалася з 66 суб'єктів, 21 - у групі застосування препарату CD5789 гель 0,01% /плацебо, а також у групі застосування препарату CD5789 гель 0,005% /плацебо та 24 суб'єкти у групі застосування препарату Епідуро®/плацебо. Популяція для аналізу безпеки включала всі 76 рандомізованих суб'єктів.</p> <p>Всього у дослідження було рандомізовано 40 (5,26%) жінок та 36 (47,4%) чоловіків. Були рандомізовані сімдесят п'ять (75, 98,7%) суб'єктів європеїдної раси та один суб'єкт іспанського походження. Середній вік становив 22,3 року, з мінімальний/максимальний вік 18/35 років. Більшість (45, 59,2%) мали III фототип шкіри.</p>

Різниці для будь-якого типу ураження між терапією активним препаратом та плацебо-контрольованою терапією у будь-якій з груп та між групами лікування не було.

Детальні вихідні характеристики захворювання представлені в Таблиці 1 далі.

Таблиця 1. Вихідні характеристики захворювання – Клінічні оцінки на 1-й день (Популяція ІТТ)

		CD5789 0.01%/плацебо		CD5789 0.005%/плацебо		Епідуо®/Плацебо	
		Активний препарат (N=25)	Плацебо (N=25)	Активний препарат (N=25)	Плацебо (N=25)	Активний препарат (N=26)	Плацебо (N=26)
Запальні ураження	N	25	25	25	25	26	26
	Середнє значення ± СВ	13,2±8,3	13,1±8,0	16,2±15,4	16,9±15,5	15,4±7,8	16,0±6,7
	Медіана	10,0	11,0	11,0	12,0	14,0	14,0
	(Мін - Макс)	(7,49)	(6,44)	(7,79)	(8,76)	(7,34)	(8,38)
Незапальні ураження	N	25	25	25	25	26	26
	Середнє значення ± СВ	26,8±15,6	27,8±13,6	23,5±11,6	24,1±13,3	24,5±8,6	26,7±9,7
	Медіана	21,0	23,0	20,0	18,0	23,5	26,5
	(Мін - Макс)	(11,61)	(14,67)	(12,49)	(12,53)	(12,49)	(13,45)
Загальна кількість уражень	N	25	25	25	25	26	26
	Середнє значення ± СВ	40,0±16,6	40,8±14,1	39,7±22,8	41,0±25,3	39,9±11,8	42,6±12,2
	Медіана	36,0	38,0	30,0	30,0	38,5	42,5
	(Мін - Макс)	(20,76)	(23,73)	(22,121)	(20,129)	(23,77)	(24,75)

20. Результати ефективності

Первинні критерії ефективності: загальна кількість вугрових уражень та відсоткове зменшення в кінці лікування (27-й день)

Після 4-тижневого періоду лікування препарат CD5789 гель в концентрації 0,01% та 0,005% показав статистично значущу перевагу порівняно з плацебо у первинних критеріях ефективності, загальній кількості уражень вугрів та відсотковому зменшенні.

Таблиця 2 та Таблиця 3 далі надають детальну інформацію про первинні критерії ефективності.

Таблиця 2. Клінічна оцінка: загальна кількість уражень на 27-й день

		CD5789 0,01%/Плацебо			CD5789 0.005%/Плацебо			Епідуо®/Плацебо		
		Активний препарат	Плацебо	A-V	Активний препарат	Плацебо	A-V	Активний препарат	Плацебо	A-V
День 27/PP	N	21	21	21	21	21	21	24	24	24
	Середнє значення ± СВ	11,8±9,8	28,4±13,8	-16,6±10,7	16,2±12,1	26,2±10,8	-10,0±10,8	16,8±11,5	29,0±16,7	-12,2±14,7

	Медіана	8,0	30,0	-17,0	12,0	28,0	-7,0	15,0	28,0	-10,0
	(Мін. - Макс)	(1,0, 32,0)	(5,0, 62,0)	(-37,0, 6,0)	(4,0, 44,0)	(7,0, 47,0)	(-25,0, 12,0)	(0,0, 44,0)	(5,0, 86,0)	(-53,0, 16,0)
	P-значення*			<0,001			<0,001			<0,001
Кінцева точка/ITT/LOCF	N	25	25	25	25	25	25	26	26	26
	Середнє значення ± СВ	12,2±9,4	27,2±4,0	-15,0±0,9	19,4±7,5	29,0±8,7	-9,6±10,6	16,6±1,1	28,3±62	-11,7±4,3
	Медіана	90	30,0	-15,0	14,0	27,0	-7,0	15,0	27,5	-9,5
	(Мін. - Макс)	(1,0, 32,0)	(4,0, 62,0)	(-37,0, 6,0)	(40,8, 4,0)	(7,0, 105,0)	(-25,0, 12,0)	(0,0, 44,0)	(5,0, 86,0)	(-53,0, 16,0)
	P-значення*			<0,001			<0,001			<0,001

* р -значення за допомогою двостороннього рангового критерію Уїлкоксона
 А - V, активний препарат - плацебо

Відсоткове зменшення загальної кількості уражень на 27-й день відносно вихідного рівня узгоджується з цими результатами.

Таблиця 3. Клінічна оцінка: Відсоткове зменшення загальної кількості уражень від вихідного рівня

День	N	CD5789 0,01%/Плацебо			CD5789 0,005%/Плацебо			Епідуро®/Плацебо		
		Активний препарат	Плацебо	A-V	Активний препарат	Плацебо	A-V	Активний препарат	Плацебо	A-V
27/PP	N	21	21	21	21	21	21	24	24	24
	Середнє значення ± СВ	72,1±2,0,3	24,2±4,1,6	47,9±3,4,8	56,2±3,0,7	26,5±2,8,2	29,6,134,7	54,9,21	262,1,9	287,1,8
	Медіана	75,0	29,4	46,0	64,3	29,8	21,5	592	27,9	229
	(Мін. - Макс)	(11,8, 97,2)	(-69,3, 8,81)	(-0,2, 134,3)	(46,7, 86,7)	(-45,0, 72,0)	(-40,0, 118,9)	(-33,3, 100,0)	(-68,6, 87,5)	(-51,0, 107,5)
	P-значення*			<0,001			<0,001			<0,001
Кінцева точка/ITT/LOCF	N	25	25	25	25	25	25	26	26	26
	Середнє значення ± СВ	70,6±9,2	29,4±4,0,7	41,1±3,5,9	51,7±3,0,3	26,1±2,6,0	25,7±3,3,5	56,0±3,1,1	28,6±4,1,1	27,4±3,2,8
	Медіана	74,3	31,8	29,8	57,1	25,8	20,3	62,3	40,9	20,9
	(Мін. - Макс)	(11,8, 97,2)	(-69,3, 88,1)	(-14,0, 134,3)	(-46,7, 86,7)	(-45,0, 72,0)	(-40,0, 118,9)	(-33,3, 100,0)	(-68,6, 87,5)	(-51,0, 107,5)
	P-значення*			<0,001			<0,001			<0,001

ня*

* р -значення за допомогою двостороннього рангового критерію Уїлкоксона
А - V, активний препарат - плацебо

Вторинні критерії ефективності:

- Загальна кількість уражень під час всіх візитів та відсоткове зменшення з плином часу

На 27-й день загальна кількість уражень під час застосування препарату CD5789 гель в концентрації 0,01% та 0,005% та препарату Епідуро® була статистично достовірно меншою за їх плацебо ($p < 0,001$, популяція ІТТ та РР).

Статистично значуща різниця між препаратом Епідуро® та плацебо CD5789 гель спостерігалася з 15-го дня і далі (усі $p < 0,05$, популяція РР).

На 27 -й день відсоткове зниження від вихідного рівня було статистично значущим на користь активного препарату CD5789 в обох концентраціях та препарату Епідуро® ($p < 0,001$, популяція ІТТ та РР).

Ефект лікування за період відсоткового зменшення загальної кількості уражень від вихідного рівня становив 47,9% під час застосування препарату CD5789 0,01%, 29,6% під час застосування препарату CD5789 0,005% та 28,7% під час застосування препарату Епідуро® в популяції РР на 27-й день.

- Кількість запальних уражень під час всіх візитів та відсоткове зменшення з плином часу

Кількість запальних уражень під час застосування препарату CD5789 гель 0,005% є статистично достовірно меншою порівняно з плацебо, починаючи з 15-го дня. Аналогічні дані спостерігалися для препарату Епідуро® порівняно з плацебо. Статистично значуща різниця на користь активного препарату між CD5789 гель 0,01% та його плацебо спостерігалася на 8-й та на 27-й день.

Відсоткове зниження під час застосування препарату CD5789 гель 0,01% на 8-й та на 27-й день та при застосування препарату CD5789 гель 0,005% з 22-го дня і далі є статистично більшим за плацебо. Відсоткове зменшення запальних уражень під час застосування препарату Епідуро® було статистично вищим порівняно з плацебо на 15 -й та 27 -й день.

Результати, отримані в кінцевій точці/ІТТ LOCF, підтвердили цей результат.

- Кількість незапальних уражень під час всіх візитів та відсоткове зменшення з плином часу

Кількість незапальних уражень під час застосування препарату CD5789 гель в концентрації 0,01% та 0,005%, а також під час застосування препарату Епідуро®, статистично достовірно поступалася показникам їх плацебо, починаючи з 8-го дня.

Відсоткове зниження від вихідного рівня підтвердило ці результати (за винятком препарату Епідуро® на 8-й день).

Результати, отримані в кінцевій точці/ІТТ LOCF, підтвердили цей результат.

- Перевага ефективності на 27-й день

	Статистично суттєво більша кількість дослідників та суб'єктів у популяції ІТТ та РР вважали, що половини, на які наносили препарат CD5789 гель 0,01%, CD5789 гель 0,005% або Епідуро®, мали кращі результати, ніж половини, на які наносили плацебо.																																																																																																																																	
21. Результати безпеки	<p>Загалом у 18 (72%) суб'єктів у групі порівняння препарату CD5789 гель 0,01% та плацебо, у 12 (48%) суб'єктів у групі порівняння препарату CD5789 гель 0,005% та плацебо і 6 (23%) суб'єктів у групі застосування препарату Епідуро®/плацебо було змінено режим дозування через подразнення шкіри.</p> <p>Всього у 18 (72%) суб'єктів у групі порівняння препарату CD5789 гель 0,01% та плацебо було зареєстровано 28 небажаних явищ. Тринадцять (13) з цих небажаних явищ у 10 суб'єктів були пов'язані з активним лікуванням, з яких 12 явищ були дерматологічними і вважалися пов'язаними з досліджуванним препаратом. Два (2) пов'язаних небажаних явищ були тяжкими. У цій групі серйозні небажані явища та небажані явища, що призвела б до припинення участі суб'єкта у дослідженні, не зареєстровані.</p> <p>Таблиця 4. Огляд небажаних явищ: CD5789 0,01%/Плацебо</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">CD5789 0.01% гель (N=25)</th> <th colspan="3">Плацебо (N=25)</th> <th colspan="3">Всього (N=25)</th> </tr> <tr> <th>п яви щ</th> <th>п суб'єкті в</th> <th>% суб'єкті в</th> <th>п яви щ</th> <th>п суб'єкті в</th> <th>% суб'єкті в</th> <th>п яви щ</th> <th>п суб'єкті в</th> <th>% суб'єкті в</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Всі НЯ</td> <td>28</td> <td>18</td> <td>72,0</td> <td>15</td> <td>12</td> <td>48,0</td> <td>28</td> <td>18</td> <td>72,0</td> </tr> <tr> <td>Пов'язані НЯ</td> <td>13</td> <td>10</td> <td>40,0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0,0</td> <td>13</td> <td>10</td> <td>40,0</td> </tr> <tr> <td>Всі дерматологічні НЯ</td> <td>12</td> <td>10</td> <td>40,0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0,0</td> <td>12</td> <td>10</td> <td>40,0</td> </tr> <tr> <td>Пов'язані дерматологічні НЯ</td> <td>12</td> <td>10</td> <td>40,0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0,0</td> <td>12</td> <td>10</td> <td>40,0</td> </tr> <tr> <td>Тяжкі НЯ</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>8,0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0,0</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>8,0</td> </tr> <tr> <td>Пов'язані тяжкі НЯ</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>8,0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0,0</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>8,0</td> </tr> <tr> <td>Всі СНЯ</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0,0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0,0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0,0</td> </tr> <tr> <td>Пов'язані СНЯ</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0,0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0,0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0,0</td> </tr> <tr> <td>НЯ, що призвели до припинення участі в дослідженні</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0,0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0,0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0,0</td> </tr> <tr> <td>Пов'язані НЯ, що призвели до припинення участі в дослідженні</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0,0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0,0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0,0</td> </tr> <tr> <td>Випадки смерті</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0,0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0,0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0,0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Небажані явища визначають як явища, що сталися в день першого застосування досліджуваного препарату або після цього.</p> <p>Якщо НЯ не відноситься до конкретної зони, його включають до кожного методу лікування.</p> <p>Примітка: Цифри в колонках неможна додавати, оскільки один суб'єкт може повідомити про більш ніж одне НЯ.</p>		CD5789 0.01% гель (N=25)			Плацебо (N=25)			Всього (N=25)			п яви щ	п суб'єкті в	% суб'єкті в	п яви щ	п суб'єкті в	% суб'єкті в	п яви щ	п суб'єкті в	% суб'єкті в	Всі НЯ	28	18	72,0	15	12	48,0	28	18	72,0	Пов'язані НЯ	13	10	40,0	0	0	0,0	13	10	40,0	Всі дерматологічні НЯ	12	10	40,0	0	0	0,0	12	10	40,0	Пов'язані дерматологічні НЯ	12	10	40,0	0	0	0,0	12	10	40,0	Тяжкі НЯ	2	2	8,0	0	0	0,0	2	2	8,0	Пов'язані тяжкі НЯ	2	2	8,0	0	0	0,0	2	2	8,0	Всі СНЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0	Пов'язані СНЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0	НЯ, що призвели до припинення участі в дослідженні	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0	Пов'язані НЯ, що призвели до припинення участі в дослідженні	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0	Випадки смерті	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
	CD5789 0.01% гель (N=25)			Плацебо (N=25)			Всього (N=25)																																																																																																																											
	п яви щ	п суб'єкті в	% суб'єкті в	п яви щ	п суб'єкті в	% суб'єкті в	п яви щ	п суб'єкті в	% суб'єкті в																																																																																																																									
Всі НЯ	28	18	72,0	15	12	48,0	28	18	72,0																																																																																																																									
Пов'язані НЯ	13	10	40,0	0	0	0,0	13	10	40,0																																																																																																																									
Всі дерматологічні НЯ	12	10	40,0	0	0	0,0	12	10	40,0																																																																																																																									
Пов'язані дерматологічні НЯ	12	10	40,0	0	0	0,0	12	10	40,0																																																																																																																									
Тяжкі НЯ	2	2	8,0	0	0	0,0	2	2	8,0																																																																																																																									
Пов'язані тяжкі НЯ	2	2	8,0	0	0	0,0	2	2	8,0																																																																																																																									
Всі СНЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0																																																																																																																									
Пов'язані СНЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0																																																																																																																									
НЯ, що призвели до припинення участі в дослідженні	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0																																																																																																																									
Пов'язані НЯ, що призвели до припинення участі в дослідженні	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0																																																																																																																									
Випадки смерті	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0																																																																																																																									

У групі порівняння CD5789 гель 0,005% /плацебо 13 (52%) суб'єктів повідомили про 22 небажаних явища. Чотири (4) з цих явищ вважалися пов'язаними з лікуванням. З 5 дерматологічних небажаних явищ 4 були пов'язані з лікуванням під час застосування препарату CD5789 гель 0,005%. Було зареєстровано одне серйозне небажане явище, не пов'язане з досліджуваним препаратом (ідопатична тромбоцитопенічна пурпура), яке призвело до припинення участі цього суб'єкта в дослідженні, а також інше непов'язане небажане явище (мігрень), що призвело до припинення лікування. Випадків смерті не було.

Таблиця 5. Огляд небажаних явищ: CD5789 0,005%/Плацебо

	CD5789 0.005% гель (N=25)			Плацебо (N=25)			Всього (N=25)		
	п яви щ	п суб'єкті в	% суб'єкті в	п яви щ	п суб'єкті в	% суб'єкті в	п яви щ	п суб'єкті в	% суб'єкті в
Всі НЯ	22	13	52,0	18	11	44,0	22	13	52,0
Пов'язані НЯ	4	3	12,0	0	0	0,0	4	3	12,0
Всі дерматологічн і НЯ	5	3	12,0	1	1	4,0	5	3	12,0
Пов'язані дерматологічн і НЯ	4	3	12,0	0	0	0,0	4	3	12,0
Тяжкі НЯ	1	1	4,0	1	1	4,0	1	1	4,0
Пов'язані тяжкі НЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Всі СНЯ	1	1	4,0	1	1	4,0	1	1	4,0
Пов'язані СНЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
НЯ, що призвели до припинення участі в дослідженні	2	2	8,0	2	2	8,0	2	2	8,0
Пов'язані НЯ, що призвели до припинення участі в дослідженні	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Випадки смерті	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0

Небажані явища визначають як явища, що сталися в день першого застосування досліджуваного препарату або після цього.

Якщо НЯ не відноситься до конкретної зони, його включають до кожного методу лікування.

Примітка: Цифри в колонках неможна додавати, оскільки один суб'єкт може повідомити про більш ніж одне НЯ.

У групі застосування препарату Епідуро®/Гель 19 (73,1%) суб'єктів повідомили про 24 небажані явища. Десять (10) небажаних явищ у 7 пацієнтів були пов'язані з препаратом Епідуро®, всі вони мали дерматологічний характер. З 3 серйозних небажаних явищ 2 були пов'язані із застосуванням препарату Епідуро®. Випадків смерті, серйозних небажаних явищ чи пов'язаних небажаних явищ, що призвели б до припинення лікування, не було.

Таблиця 6. Огляд небажаних явищ: Епідуо®/Плацебо

	Епідуо® (N=26)			Плацебо (N=26)			Всього (N=26)		
	п яви щ	п суб'єкті в	% суб'єкті в	п яви щ	п суб'єкті в	% суб'єкті в	п яви щ	п суб'єкті в	% суб'єкті в
Всі НЯ	33	19	73,1	23	17	65,4	34	19	73,1
Пов'язані НЯ	10	7	26,9	0	0	0,0	10	7	26,9
Всі дерматологічн і НЯ	10	7	26,9	1	1	3,8	11	8	30,8
Пов'язані дерматологічн і НЯ	10	7	26,9	0	0	0,0	10	7	26,9
Тяжкі НЯ	3	2	7,7	1	1	3,8	3	2	7,7
Пов'язані тяжкі НЯ	2	2	7,7	0	0	0,0	2	2	7,7
Всі СНЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Пов'язані СНЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
НЯ, що призвели до припинення участі в дослідженні	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Пов'язані НЯ, що призвели до припинення участі в дослідженні	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Випадки смерті	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0

Небажані явища визначають як явища, що сталися в день першого застосування досліджуваного препарату або після цього.

Якщо НЯ не відноситься до конкретної зони, його включають до кожного методу лікування.


Примітка: Цифри в колонках неможна додавати, оскільки один суб'єкт може повідомити про більш ніж одне НЯ.

Всього 10 (40,0%) суб'єктів повідомили про 13 небажаних явищ, пов'язаних із лікуванням препаратом CD5789 гель 0,01%. Переважно це було подразнення шкіри (7 суб'єктів), за яким слідувало печіння шкіри (2 суб'єкти), а також біль у ділянці обличчя або утворення кірок (по одному суб'єкту).

Три (3, 12,0%) суб'єкти повідомили про 4 пов'язані небажані явища під час застосування препарату CD5789 гель 0,005%. Один суб'єкт повідомив про відчуття печіння на шкірі, одне відшарування шкіри та одне подразнення шкіри.

Сім (7, 26,9%) суб'єктів повідомили про 10 небажаних явищ під час застосування препарату Епідуо®. Двоє пацієнтів повідомили про відчуття печіння або подразнення шкіри, а один - про еритему, подразнення повіки або набряк в периорбітальній ділянці.

Під час дослідження не повідомлялося про смертельні випадки. Жоден суб'єкт не припинив дослідження через небажані явища, пов'язані з лікуванням. Один суб'єкт із групи порівняння препарату CD5789 гель 0,005%/плацебо повідомив про одне серйозне небажане явище, не

	<p>пов'язане з лікуванням (ідопатична тромбоцитопенічна пурпура). Двоє пацієнтів, які отримували препарат CD5789 гель 0,01%, повідомили про серйозні небажані явища, пов'язані з лікуванням (утворення кірок та печіння на шкірі).</p> <p>На 27-й день не було повідомлялося про помітні зміни життєво важливих показників та результатів медичного обстеження відносно скринінгу у будь-якій з груп лікування.</p> <p>За винятком одного суб'єкта, який повідомив про непов'язане серйозне небажане явище, що призвело б до припинення участі в дослідженні, на 27-й день не повідомлялося про помітні зміни в результатах рутинних лабораторних досліджень відносно скринінгу у будь-якій з груп лікування.</p> <p>При системному впливі препарату CD5789 у всіх досліджуваних зразках плазми концентрація була нижче межі кількісного визначення.</p> <p>Як і очікувалося, усі суб'єкти, які отримували препарат CD5789, повідомили про подразнення шкіри. Найгірший показник подразнення шкіри з часом під час застосування препарату CD5789 гель 0,01% був тяжким у 6 (24%) суб'єктів порівняно з 3 (12%) суб'єктами, які отримували препарат CD5789 гель 0,005% та одним під час застосування препарату Епідуро®.</p> <p>Частота випадків принаймні помірного подразнення показала, що максимального рівня воно досягало в кінці кожного 5-денного періоду лікування. Через 2 дні відпочинку від лікування показники знижувалися, але знову збільшувалися в кінці наступного періоду лікування.</p> <p>В цілому, кількість тяжких випадків подразнення шкіри в кінці кожного періоду лікування була низькою і не перевищувала 3 суб'єктів (12-й день застосування препарату CD5789 гель 0,01%).</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Це дослідження показало, що препарат CD5789 гель в дозах 0,01% та 0,005%, який застосовували протягом 20 днів, був статистично значущим у порівнянні з його плацебо у зменшенні загальної кількості запальних та незапальних уражень у суб'єктів з вульгарними вуграми та відносно добре переносився.</p> <p>Профіль безпеки при місцевому застосуванні, що характеризується подразненням шкіри під час застосування препарату CD5789 гель в концентрації 0,01% та 0,005%, відповідає профілю безпеки, що є чинним для місцевих RAR агоністів. Безпека препарату CD5789 гель 0,01% при місцевому застосуванні була хорошою, рівень експозиції в усіх досліджених зразках був нижче межі кількісного визначення.</p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p>(підпис) _____</p> <p>(ПІБ) _____</p>  <p><i>Редькова Л.В.</i></p>

до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення (пункт 4 Розділу IV)


Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АКЛІФ крем 0,005%
2. Заявник	Галдерма СА
3. Виробник	ЛАБОРАТОРІЇ ГАЛДЕРМА 31 Мондезір 74540 АЛЬБІ-СЮР-ШЕРАН, Франція
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	Лікарський засіб за повним досьє
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	RD-03-SRE-40055E-EUS – Оцінка потенційної здатності препарату CD5789 гель викликати подразнення у здорових суб'єктів.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку дослідження (дата підписання першої інформованої згоди): 30 жовтня 2008 р. Дата завершення/передчасного припинення дослідження (завершено останнім суб'єктом): 17 грудня 2008 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція
9. Кількість	Було заплановано включити в дослідження близько 30 здорових

досліджуваних	чоловіків. Всього в одному дослідницькому центрі було обстежено 37 суб'єктів, і 31 з них були рандомізовані, отримували лікування та були включені в аналіз.																																																																																																																								
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього дослідження було оцінити потенціальну здатність препарату CD5789 у формі гелю в п'яти концентраціях 0,01%, 0,005%, 0,003%, 0,002% та 0,001% викликати кумулятивне подразнення порівняно з препаратом Тазаротен 0,1% гель, Тазаротен 0,05% гель, Адапален 0,1% гель або плацебо CD5789 у формі гелю на верхній частині спини здорових чоловіків в неоклюзійних умовах. Ці дані про місцеву стерпність були створені з метою вибору дози для подальшого розвитку CD5789. Іншою метою було оцінити системну безпеку лікарських засобів за допомогою повідомлень про небажані явища, життєво важливих показників, електрокардіограми (ЕКГ) та подальших лабораторних досліджень з безпеки.																																																																																																																								
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, контрольоване, із засліпленням дослідника, внутрішньоіндивідуальне порівняльне дослідження з рандомізованим застосуванням.																																																																																																																								
12. Основні критерії включення	Основні критерії включення: - Здоровий чоловік віком від 18 до 50 років включно; Суб'єкт мав I-IV фототип шкіри за шкалою Фіцпатріка.																																																																																																																								
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Таблиця 1. Ідентифікація досліджуваного препарату</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="5">Досліджуваний препарат</th> <th colspan="4">Препарат порівняння</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Торгове найменування або еквівалент</td> <td>НЗ</td> <td>НЗ</td> <td>НЗ</td> <td>НЗ</td> <td>НЗ</td> <td>Зорак®</td> <td>Зорак®</td> <td>Дифферин®</td> <td>НЗ</td> </tr> <tr> <td>Найменування лікарської речовини (МНН)</td> <td colspan="5">CD5789</td> <td colspan="2">Тазаротен</td> <td>Адапален</td> <td>Плацебо</td> </tr> <tr> <td>Лікарська форма</td> <td colspan="9">Гель</td> </tr> <tr> <td>Концентрація</td> <td>0,01%</td> <td>0,005%</td> <td>0,003%</td> <td>0,002%</td> <td>0,001%</td> <td>0,1%</td> <td>0,05%</td> <td>0,1%</td> <td>НЗ</td> </tr> <tr> <td>Упаковка (тип та розмір)</td> <td colspan="5">Скляний флакон 30 мл</td> <td colspan="2">Туба 60 г</td> <td>Туба 30 г</td> <td>Скляний флакон 30 мл</td> </tr> <tr> <td>Умови зберігання</td> <td colspan="5">Зберігати за температури не вище 25°C, не заморожувати</td> <td colspan="2">Зберігати за температури не вище 30°C</td> <td colspan="2">Зберігати за температури не вище 25°C, не заморожувати</td> </tr> <tr> <td>Доза (загальна добова доза)</td> <td colspan="9">10 мкл (приблизно 2 мг/см²)</td> </tr> <tr> <td>Режим дозування</td> <td colspan="9"></td> </tr> <tr> <td>Шлях введення</td> <td colspan="9">Місцево у неоклюзійних умовах</td> </tr> <tr> <td>Частота</td> <td colspan="9">Один раз на день</td> </tr> <tr> <td>Тривалість застосування</td> <td colspan="9">21 день (15 нанесень)</td> </tr> </tbody> </table>		Досліджуваний препарат					Препарат порівняння				Торгове найменування або еквівалент	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	Зорак®	Зорак®	Дифферин®	НЗ	Найменування лікарської речовини (МНН)	CD5789					Тазаротен		Адапален	Плацебо	Лікарська форма	Гель									Концентрація	0,01%	0,005%	0,003%	0,002%	0,001%	0,1%	0,05%	0,1%	НЗ	Упаковка (тип та розмір)	Скляний флакон 30 мл					Туба 60 г		Туба 30 г	Скляний флакон 30 мл	Умови зберігання	Зберігати за температури не вище 25°C, не заморожувати					Зберігати за температури не вище 30°C		Зберігати за температури не вище 25°C, не заморожувати		Доза (загальна добова доза)	10 мкл (приблизно 2 мг/см ²)									Режим дозування										Шлях введення	Місцево у неоклюзійних умовах									Частота	Один раз на день									Тривалість застосування	21 день (15 нанесень)								
	Досліджуваний препарат					Препарат порівняння																																																																																																																			
Торгове найменування або еквівалент	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	Зорак®	Зорак®	Дифферин®	НЗ																																																																																																																
Найменування лікарської речовини (МНН)	CD5789					Тазаротен		Адапален	Плацебо																																																																																																																
Лікарська форма	Гель																																																																																																																								
Концентрація	0,01%	0,005%	0,003%	0,002%	0,001%	0,1%	0,05%	0,1%	НЗ																																																																																																																
Упаковка (тип та розмір)	Скляний флакон 30 мл					Туба 60 г		Туба 30 г	Скляний флакон 30 мл																																																																																																																
Умови зберігання	Зберігати за температури не вище 25°C, не заморожувати					Зберігати за температури не вище 30°C		Зберігати за температури не вище 25°C, не заморожувати																																																																																																																	
Доза (загальна добова доза)	10 мкл (приблизно 2 мг/см ²)																																																																																																																								
Режим дозування																																																																																																																									
Шлях введення	Місцево у неоклюзійних умовах																																																																																																																								
Частота	Один раз на день																																																																																																																								
Тривалість застосування	21 день (15 нанесень)																																																																																																																								

	Зона застосування	Верхня частина спини									
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Таблиця 1. Ідентифікація досліджуваного препарату										
		Досліджуваний препарат					Препарат порівняння				
	Торгове найменування або еквівалент	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	Зорак®	Зорак®	Дифферин®	НЗ	
	Найменування лікарської речовини (МНН)	CD5789					Тазаротен		Адапален	Плацебо	
	Лікарська форма	Гель									
	Концентрація	0,01%	0,005%	0,003%	0,002%	0,001%	0,1%	0,05%	0,1%	НЗ	
	Упаковка (тип та розмір)	Скляний флакон 30 мл					Туба 60 г		Туба 30 г	Скляний флакон 30 мл	
	Умови зберігання	Зберігати за температури не вище 25°C, не заморожувати					Зберігати за температури не вище 30°C		Зберігати за температури не вище 25°C, не заморожувати		
	Доза (загальна добова доза)	10 мкл (приблизно 2 мг/см ²)									
	Режим дозування										
	Шлях введення	Місцево у неоклюзійних умовах									
	Частота	Один раз на день									
	Тривалість застосування	21 день (15 нанесень)									
	Зона застосування	Верхня частина спини									
15. Супутня терапія	Таблиця 6. Супутні терапії за АТХ кодом										
		Рандомізовано (n=31)									
		n терапій	n суб'єктів	% суб'єктів							
	Суб'єкти із щонайменше однією супутньою терапією	9	6	19.4							
	Аніліди	5	4	12.9							
	Похідні імідазолу та триазолу	1	1	3.2							
	Магній	1	1	3.2							
	Полівітаміни, інші комбіновані препарати	1	1	3.2							
Селективні агоністи бета-2-адренорецепторів	1	1	3.2								
	Примітка: Числа в колонках неможна додавати, оскільки зазначений суб'єкт міг повідомити про більш ніж одну супутню терапію										
	Шість (6; 19,4%) рандомізованих пацієнтів повідомили про принаймні одну супутню терапію. Чотири (4; 12,9%) повідомили про застосування 5 анілідів для лікування 5 побічних явищ (3 випадки головного болю, один випадок синдрому грипу та один ринофарингіт). Повідомлялося про супутню терапію для кожного суб'єкта (3,2%): похідні імідазолу та триазолу, магній, полівітамінів, інші комбіновані засоби та селективні агоністи бета-2-адренорецепторів (Джерело: Таблиця 6)										
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовується										

17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> - Оцінки безпеки включали оцінку місця застосування під час кожного візиту з 1-го по 21-й день для кожної зони верхньої частини спини суб'єкта, використовуючи 5-бальну шкалу шкірних реакцій, починаючи від «Реакції відсутні (0)» до «Еритема з пухирцями або ерозією чи буллами (4)». - Інші оцінки безпеки включали реєстрацію небажаних явищ під час кожного візиту, лабораторні дані (ЗАК, біохімічний аналіз крові та аналіз сечі), життєво важливі показники, електрокардіограму та зміни медичного огляду обстеження 																																																																													
18. Статистичні методи	Не застосовується																																																																													
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>14.3.1. Характеристики суб'єктів</p> <p style="text-align: right;">SPR 40055 - February 12,2009 / 16:24</p> <p>ТАБЛИЦЯ 3. Демографічні дані 1</p> <table border="1" data-bbox="448 813 1461 1167"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="2">Пройшли скринінг</th> <th colspan="2">Рандомізовано</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>%</th> <th>n</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">СТАТЬ</td> <td>Всього</td> <td>37</td> <td></td> <td>31</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Чоловіків</td> <td>37</td> <td>100,0</td> <td>31</td> <td>100,0</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">РАСА</td> <td>Всього</td> <td>37</td> <td></td> <td>31</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Європеоїдна</td> <td>37</td> <td>100,0</td> <td>31</td> <td>100,0</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">ФОТОТИП</td> <td>Всього</td> <td>37</td> <td></td> <td>31</td> <td></td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>7</td> <td>18,9</td> <td>6</td> <td>19,4</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>29</td> <td>78,4</td> <td>24</td> <td>77,4</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>1</td> <td>2,7</td> <td>1</td> <td>3,2</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">SPR 40055 - February 12, 2009/ 16:24</p> <p>ТАБЛИЦЯ 3 bis. Демографічні дані 2</p> <table border="1" data-bbox="448 1279 1461 1491"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>Пройшли скринінг</th> <th>Рандомізовано</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ВІК</td> <td>n</td> <td>37</td> <td>31</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Середнє значення</td> <td>31,8</td> <td>31,9</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Медіана</td> <td>31,0</td> <td>31,0</td> </tr> <tr> <td></td> <td>СВ</td> <td>7,1</td> <td>7,3</td> </tr> <tr> <td></td> <td>(Мін. – Макс.)</td> <td>(22,0, 48,0)</td> <td>(22,0, 48,0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Усі рандомізовані суб'єкти були чоловіками європеоїдної раси.</p> <p>Більшість рандомізованих суб'єктів (77,4%) мали III фототип шкіри; їх середній вік на початку дослідження становив 31,9 року (Джерело: Таблиця 3 та 3bis)</p>			Пройшли скринінг		Рандомізовано		n	%	n	%	СТАТЬ	Всього	37		31		Чоловіків	37	100,0	31	100,0	РАСА	Всього	37		31		Європеоїдна	37	100,0	31	100,0	ФОТОТИП	Всього	37		31		II	7	18,9	6	19,4	III	29	78,4	24	77,4	IV	1	2,7	1	3,2			Пройшли скринінг	Рандомізовано	ВІК	n	37	31		Середнє значення	31,8	31,9		Медіана	31,0	31,0		СВ	7,1	7,3		(Мін. – Макс.)	(22,0, 48,0)	(22,0, 48,0)
				Пройшли скринінг		Рандомізовано																																																																								
		n	%	n	%																																																																									
СТАТЬ	Всього	37		31																																																																										
	Чоловіків	37	100,0	31	100,0																																																																									
РАСА	Всього	37		31																																																																										
	Європеоїдна	37	100,0	31	100,0																																																																									
ФОТОТИП	Всього	37		31																																																																										
	II	7	18,9	6	19,4																																																																									
	III	29	78,4	24	77,4																																																																									
	IV	1	2,7	1	3,2																																																																									
		Пройшли скринінг	Рандомізовано																																																																											
ВІК	n	37	31																																																																											
	Середнє значення	31,8	31,9																																																																											
	Медіана	31,0	31,0																																																																											
	СВ	7,1	7,3																																																																											
	(Мін. – Макс.)	(22,0, 48,0)	(22,0, 48,0)																																																																											
20. Результати ефективності	Не застосовується																																																																													
21. Результати безпеки	<p>В цілому 31 суб'єкт отримували досліджувані препарати та був включений в аналіз безпеки. Два (2) суб'єкти пройшли не всі процедури (у одного суб'єкта терапію було припинено на 18-й день через непов'язане з досліджуваним засобом подразнення шкіри; інший суб'єкт передчасно припинив дослідження на 18-й день через непов'язане з досліджуваним лікарським засобом небажане явище).</p> <p>Через 15 днів середній добовий індекс подразнення помітно збільшився</p>																																																																													

	<p>при застосуванні препарату Тазаротен в концентрації 0,1% та 0,05%, а також при застосуванні препарату CD5789 в концентрації 0,01%. Індeksi для препарату CD5789 в концентрації 0,005% та для плацебо залишалися низькими протягом усього дослідження. Адапален 0,1% не викликав подразнення.</p> <p>Середній індекс кумулятивного подразнення (МСП) становив 0,19 (за шкалою індексу від 0 до 4) для препарату Тазаротен 0,1%. МСП для найвищої дози CD5789 (0,01%) становив 0,04, ідентичної дозі препарату Тазаротен 0,05%.</p> <p>Стосовно найгіршої оцінки шкірної реакції лише один суб'єкт повідомив оцінку «4» для лікування препаратом CD5789 0,01% гель.</p> <p>З 31 суб'єкта, включеного до популяції для аналізу безпеки, у 5 суб'єктів (16,1%) спостерігалось принаймні одне НЯ. Дослідник вважав усі НЯ не пов'язаними з досліджуваними препаратами. Повідомлялося про один випадок припинення дослідження через НЯ у суб'єкта, у якого з'явився висип на всій досліджуваній зоні, і відмовився від дослідження на 18 день.</p> <p>У цьому дослідженні не було жодних серйозних небажаних явищ (СНЯ) і не повідомлялося про летальні випадки. Один пацієнт був виключений з дослідження на 18-й день з дослідження через висип (див. вище).</p> <p>Про відхилення результатів для життєво важливих показників та медичного огляду від норми не повідомлялося. ЕКГ та лабораторні дослідження не виявили жодних причин для занепокоєння. У одного суб'єкта спостерігалися відхилення результатів лабораторних досліджень від норми (підвищення АСТ, АЛТ та ГГТ), які не мають відношення до досліджуваних препаратів.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Спонсор провів це 21-денне дослідження здатності викликати кумулятивне подразнення з метою оцінити на верхній частині спини здорових пацієнтів та в неоклюзійних умовах здатність препарату CD5789 гель в 5 концентраціях (0,01%, 0,005%, 0,003%, 0,002% та 0,001%) у порівнянні з препаратом Тазаротен 0,1% гель, препаратом Тазаротен 0,05% гель, препаратом Адапален 0,1% гель та плацебо CD5789 гель викликати кумулятивне подразнення.</p> <p>Результати цього дослідження довели, що стерпність препарату CD5789 у дозах до 0,01% у формі гелю порівняно з препаратом Тазаротен 0,05 та 0,1% гель, є прийнятною і не викликає проблем із системною безпекою. Не повідомлялося про подразнення при використанні препарату Адапален 0,1%, і лише один суб'єкт повідомив про легке подразнення внаслідок застосування плацебо.</p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p>(підпис) _____</p> <p>(ПІБ) _____</p> 

до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення (пункт 4 Розділу IV)

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АКЛІФ крем 0,005%
2. Заявник	Галдерма СА
3. Виробник	ЛАБОРАТОРІЇ ГАЛДЕРМА ЗІ Мондезір 74540 АЛЬБІ-СЮР-ШЕРАН, Франція
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	Лікарський засіб за повним досьє
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	RD-03-SRE-40040-EUS – Дослідження фармакокінетики після одноразового застосування мікродози препарату CD5789 у людини
6. Фаза клінічного випробування	Попередня фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку скринінгу: 30 липня 2007 року Дата закінчення дослідження: 06 березень 2007 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Нідерланди

9. Кількість досліджуваних	Планувалося включити, включено у дослідження та включено до аналізу 6 суб'єктів.	
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування Статистичні методи	Дослідити плазмову фармакокінетику метаболічного пулу препарату CD5789 з використанням методу мікродозування у людини після одноразового місцевого застосування [14C] -CD5789 в концентрації 0,01 % у здорових чоловіків.	
11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження було одноцентровим, відкритим фармакокінетичним дослідженням, проведеним за участю 6 здорових чоловіків віком від 18 до 24 років.	
12. Основні критерії включення	Основні критерії включення: - Здорові чоловіки віком від 18 до 40 років	
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	CD5789, місцеве застосування, дозування: 0,01% розчин	
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується	
15. Супутня терапія	Не застосовується	
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовується	
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> - Клінічні лабораторні дослідження (ЗАК, біохімічний аналіз крові, аналіз на згортання крові та аналіз сечі); життєво важливі показники (артеріальний тиск та частота серцевих скорочень) та електрокардіограма (ЕКГ) - Небажані явища (НЯ) 	
18. Статистичні методи	Критерії оцінювання та статистичний метод(и):	
	Фармакокінетика:	<ul style="list-style-type: none"> • Плазмові концентрації препарату CD5789 та загальної 14C радіоактивності (метод AMS) • Фармакокінетичні параметри (Програмне забезпечення Kinetica): C_{max}, T_{max}, AUC(0-24 год), AUC(last) та AUC(0-inf)

		<ul style="list-style-type: none"> Вимірювання загальної радіоактивності на зразках шкіри та на зразках контактного матеріалу (Метод рідинної сцинтиляційної детекції) 																				
	Безпека:	<ul style="list-style-type: none"> Клінічні лабораторні дослідження (ЗАК, біохімічний аналіз крові, аналіз на згортання крові та аналіз сечі); життєво важливі показники (артеріальний тиск та частота серцевих скорочень) та електрокардіограма (ЕКГ) Небажані явища (НЯ) 																				
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<table border="1"> <tr> <td colspan="2">Демографічні дані та інші вихідні характеристики суб'єктів</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Досліджуваний препарат: CD5789</td> </tr> <tr> <td>Включено в дослідження:</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Вік (Середнє значення/діапазон):</td> <td>20., ±2,2 (діапазон 18-24)</td> </tr> <tr> <td>Раса:</td> <td>Європеець</td> </tr> <tr> <td>Припинили дослідження</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Закінчили дослідження</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Придатні для оцінювання фармакокінетики:</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Придатні для оцінювання безпеки:</td> <td>6</td> </tr> </table>		Демографічні дані та інші вихідні характеристики суб'єктів			Досліджуваний препарат: CD5789	Включено в дослідження:	6	Чоловіки	6	Вік (Середнє значення/діапазон):	20., ±2,2 (діапазон 18-24)	Раса:	Європеець	Припинили дослідження	0	Закінчили дослідження		Придатні для оцінювання фармакокінетики:	6	Придатні для оцінювання безпеки:	6
Демографічні дані та інші вихідні характеристики суб'єктів																						
	Досліджуваний препарат: CD5789																					
Включено в дослідження:	6																					
Чоловіки	6																					
Вік (Середнє значення/діапазон):	20., ±2,2 (діапазон 18-24)																					
Раса:	Європеець																					
Припинили дослідження	0																					
Закінчили дослідження																						
Придатні для оцінювання фармакокінетики:	6																					
Придатні для оцінювання безпеки:	6																					
20. Результати ефективності	Не застосовується																					
21. Результати безпеки	<p>Небажані явища :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Випадки смерті (пов'язана з досліджуваним препаратом): 0 - Інші серйозні НЯ, пов'язані з НЯ (пов'язані з досліджуваним препаратом): 0 - Виключення суб'єктів через НЯ (пов'язане з досліджуваним препаратом): 0 - НЯ, пов'язані з досліджуваним препаратом: 2 - Кількість (%) суб'єктів з НЯ, пов'язаних з досліджуваним препаратом: 1 (17%) <p>Одноразове місцеве застосування препарату CD5789 0,01% було безпечним і добре переносилося у 6 здорових суб'єктів чоловічої статі. Не було жодних серйозних НЯ та жодних НЯ, які б призвели до припинення участі дослідження. Усі НЯВЛ мали слабку інтенсивність та відновлювалися без наслідків.</p> <p>Два НЯВЛ подразнюючого дерматиту у одного суб'єкта, один епізод розпочався через 10 днів після введення дози, а другий розпочався через 11 днів, вважалися пов'язаними з досліджуваним лікуванням. Вони спонтанно зникли через 21 день після прийому дози.</p> <p>Клінічно значущих змін в результатах клінічної лабораторних дослідженнях, життєво важливих показниках, ЕКГ та результатах</p>																					

	медичного огляду не було.
22. Висновок (заключення)	<p>Одноразове місцеве застосування препарату CD5789 0,01 % було безпечним та добре переносилося у 6 здорових суб'єктів чоловічої статі.</p> <p>У середньому $52,2 \pm 16,1$ відсотка всмоктувалося з лікарського засобу через 24 години після нанесення на шкіру, це вимірювалося як різниця в ^{14}C між нанесеною дозою та дозою, що відзначалася у зразку шкіри та на поверхні.</p> <p>Середня площа під кривою концентрація-час у плазмі протягом 24-годинного інтервалу дозування (середня AUC (0-24 години) для загального ^{14}C становила $0,00221 \pm 0,0016$ нг екв. год/мл для шести суб'єктів.</p> <p>Для суб'єкта, який зазнав найбільшого впливу, оцінка пікової концентрації становила 0,00051 нг екв/мл, яку вимірювала через 16 год після нанесення.</p> <p>Загальна AUC (0-inf) становила 0,0211 нг екв. год/мл.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 <p>_____ (підпис) <u>Федорова П.В.</u> _____ (ПІБ)</p>
--	---

до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення (пункт 4 Розділу IV)

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АКЛІФ крем 0,005%
2. Заявник	Галдерма СА
3. Виробник	ЛАБОРАТОРІЇ ГАЛДЕРМА 31 Мондезір 74540 АЛЬБІ-СЮР-ШЕРАН, Франція
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	Лікарський засіб за повним досьє
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, у паралельних групах, плацебо-контрольоване дослідження для порівняння ефективності та безпеки препарату CD5789 крем 50 мкг/г та плацебо у формі крему у суб'єктів з вульгарними вуграми, RD.03.SRE.18252
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку скринінгу: 23 листопада 2015 р. Дата завершення дослідження: 12 травня 2017 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США – Угорщина – Іспанія – Чеська Республіка – Румунія – Польща – Україна – Росія
9. Кількість досліджуваних	Загалом 1212 суб'єктів були випадковим чином розподілені у групу застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г (602 суб'єктів) або

	плацебо-крем (610 суб'єктів). Усі рандомізовані суб'єкти отримували принаймні 1 дозу досліджуваного препарату
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою дослідження було оцінити ефективність та безпеку препарату CD5789 крем 50 мкг/г, що застосовується один раз на день протягом 12 тижнів у суб'єктів з вульгарними вуграми помірного ступеня тяжкості
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, у паралельних групах, плацебо-контрольоване дослідження для порівняння препарату CD5789 крем 50 мкг/г, який наносили один раз на день ввечері, та плацебо у формі крему.
12. Основні критерії включення	Суб'єкти чоловічої або жіночої статі віком від 9 років на момент скринінгу. Під час скринінгу та на вихідному рівні суб'єкти повинні були мати вульгарні вугри на обличчі помірного ступеня тяжкості з Глобальною оцінкою дослідника (IGA) 3 (помірний) і щонайменше 20 запальних уражень та 25 незапальних уражень на обличчі. Суб'єкти також повинні були мати помірні вульгарні вугри на тулубі з оцінкою ступеня тяжкості 3 (помірний) на тулубі під час скринінгу та на вихідному рівні, а також щонайменше 20 запальних та 20 незапальних уражень, але не більше 100 незапальних уражень на тулубі (плечі, верхня частина спини та верхня частина грудної клітки), доступні для самостійного нанесення досліджуваного препарату. Критерії щодо помірного ступеня тяжкості вугрів на тулубі були необов'язковими для осіб віком від 9 до 11 років
13. Досліджувані лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	CD5789 (трифаротен), крем, місцеве застосування, дозування: 50 мкг/г
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо, крем, місцеве застосування, дозування: не застосовується
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинні кінцеві точки ефективності</p> <p>Первинна кінцева точка ефективності складалася з таких трьох супутніх первинних кінцевих точок:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Показник ефективності, який визначається як відсоток суб'єктів, які досягли оцінки IGA 1 (Майже відсутні) або 0 (Відсутні) та покращення принаймні на 2 бали від вихідного рівня до 12-го тижня. - Абсолютна зміна кількості незапальних уражень на обличчі від вихідного рівня до 12-го тижня. - Абсолютна зміна кількості запальних уражень на обличчі від вихідного рівня до 12-го тижня.

	<p>Вторинні кінцеві точки ефективності Вторинна кінцева точка ефективності складалася з таких 3 супутніх вторинних кінцевих точок:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Відсоток суб'єктів, які досягли оцінки PGA 1 (Майже відсутні) або 0 (Відсутні) та покращення принаймні на 2 бали від вихідного рівня до 12-го тижня. - Абсолютна зміна кількості незапальних уражень на тулубі від вихідного рівня до 12-го тижня. - Абсолютна зміна кількості запальних уражень на тулубі від вихідного рівня до 12-го тижня. <p>Додаткові кінцеві точки</p> <ul style="list-style-type: none"> - Відсоткова зміна кількості незапальних уражень на обличчі від вихідного рівня до 12-го тижня. - Відсоткова зміна кількості запальних уражень на обличчі від вихідного рівня до 12-го тижня. - Відсоткова зміна кількості незапальних уражень на тулубі від вихідного рівня до 12-го тижня. - Відсоткова зміна кількості запальних уражень на тулубі від вихідного рівня до 12-го тижня. - Оцінка суб'єктом покращення вугрів на обличчі. <p>Оцінки ефективності</p> <ul style="list-style-type: none"> - Оцінки IGA та PGA проводили під час скринінгу, під час візиту вихідного рівня та під час візиту 1-го, 2-го, 4-го, 8-го та 12-го тижня/візиту закінчення лікування (ЕТ). Ефективність оцінювали на обличчі за допомогою IGA, а на верхній частині тулуба (плечі, верхня частина спини та верхня передня частина грудної клітки) за допомогою PGA. Оцінки IGA та PGA складали за 5-бальною шкалою від 0 (Відсутні) до 4 (Тяжкі). - Кількість уражень (запальних та незапальних) окремо на обличчі та тулубі під час усіх візитів визначав дослідник або кваліфікований дослідницький персонал, який після оцінки IGA та PGA суворо дотримувався як візуальних спостережень, так і пальпації. Запальні ураження включали папули та пустули, а незапальні – відкриті та закриті комедони. - Самооцінка суб'єкта щодо покращення стану вугрів на обличчі проводилася на 12 тижні /ЕТ за 6-бальною шкалою (від 0 [повне покращення] до 5 [погіршення]) і мала проводитися перед будь-якою оцінкою дослідника.
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінки безпеки небажаних явищ та місцевої стерпності виконували для всіх суб'єктів під час скринінгу та під час всіх наступних візитів до візиту 1-го тижня/ЕТ. Лабораторні дослідження проводили під час скринінгу та візиту 12-го тижня /ЕТ, а медичний огляд та показники життєво важливих функцій оцінювалися під час скринінгу, візиту вихідного рівня та 12-го тижня /ЕТ.
18. Статистичні методи	<p>Первинні кінцеві точки ефективності:</p> Показник ефективності за IGA аналізували за допомогою критерію Кокрана-Мантеля-Гензеля (СМН), стратифікованого аналітичним центром на основі популяції ІТТ, яка включала всіх рандомізованих суб'єктів. Значення p для порівняння методів лікування було отримано із загальної статистики зв'язку стратифікованого СМН критерію.

Різниця в ефективності між групами лікування (CD5789 крем 50 мкг/г – плацебо-крем) та 95%-й довірчий інтервал (ДІ) різниці були засновані на методі наближення великої вибірки для двійкових даних.

Зміни у кількості уражень на обличчі відносно вихідного рівня аналізували окремо за типом ураження (запальне та незапальне), використовуючи модель дисперсійного аналізу (ANCOVA), яка включала кількість уражень на вихідному рівні, аналітичний центр та метод лікування як фактори. Значення p для порівняння методів лікування, оцінки різниці між методами лікуванні (CD5789 крем 50 мкг/г – плацебо-крем) та 95% ДІ різниці були отримані з моделі ANCOVA.

Про більшу ефективність препарату CD5789 крем 50 мкг/г у порівнянні з плацебо-кремом було оголошено лише за умови дотримання статистичної значущості всіх 3 кінцевих показників ефективності. Тобто, двосторонні значення p для різниці між 2 групами лікування в усіх 3 первинних кінцевих точках ефективності повинні були бути $<0,05$.

Первинний аналіз проводили з використанням популяції ІТТ на основі методики МІ, припускаючи, що дані були випадково випущені (MAR) як метод підстановки для відсутніх значень.

На додаток до запланованих аналізів, апостеріорний аналіз ефективності IGA під час кожного візиту та зміни у кількості уражень від вихідного рівня проводився з використанням як МІ, так і даних спостережень.

Аналіз вторинних кінцевих точок:

Три супутні вторинні кінцеві точки ефективності аналізували за допомогою тих самих статистичних методів, що використовувалися для первинних супутніх кінцевих точок ефективності, з використанням популяції «всіх рандомізованих пацієнтів для лікування на тулубі» (ІТТТ) (тобто всіх суб'єктів у популяції ІТТ, які на початку дослідження мали помірні вугри на тулубі), з МІ як основним методом заміни відсутніх значень.

Тестування вторинних кінцевих точок ефективності залежало від успішності 3 первинних кінцевих точок. Тому в цьому дослідженні не потрібно було коригувати кратність. Для визначення кращої ефективності препарату CD5789 крем 50 мкг/г у порівнянні з плацебо-кремом при застосуванні на тулубі, було перевірено заздалегідь визначений порядок гіпотез:

- По-перше, перевіряли кращу ефективність препарату CD5789 крем 50 мкг/г порівняно з плацебо на обличчі ($p < 0,05$) для всіх 3 первинних кінцевих точок ефективності. У разі успішності,
- Перевіряли більшу ефективність усіх 3 вторинних кінцевих точок ефективності ($p < 0,05$).

Аналізи вторинних кінцевих точок ефективності повторювали, використовуючи популяції за протоколом (PP) (тобто, усі суб'єкти в популяції ІТТ без істотних відхилень протоколу). Крім того, апостеріорний аналіз показника ефективності PGA під час кожного візиту та зміна кількості уражень на тулубі від вихідного рівня під час

кожного візиту виконували як для МІ, так і для даних спостережень з використанням популяції ІТТТ.

19.
Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)

Демографічні та вихідні характеристики були подібними для препарату CD5789 крем 50 мкг/г та плацебо-крем, як показано в Таблиці 1. Загальний середній вік популяції ІТТ становив 19,7 (СВ [Стандартне відхилення] = 6,29) років, коливаючись від 11 до 49 років (медіана = 18 років). Було включено 570 (47,0%) суб'єкти віком <18 років, у тому числі 555 (45,8%) суб'єкти у віці від 12 до 17 років та 15 суб'єктів (1,2%) у віці від 9 до 11 років. Було включено 642 (53,0%) дорослих суб'єктів (≥18 років), у тому числі 419 (34,6%) суб'єктів у віці від 18 до 24 років. Як і очікувалося, враховуючи показання до застосування досліджуваного препарату, не було суб'єктів віком ≥65 років. Жінок (695 [57,3%] суб'єктів) було більше, ніж чоловіків (517 [42,7%] суб'єктів). Більшість суб'єктів були європеїдної раси (1119 [92,3%] суб'єкти), неіспанського чи латиноамериканського походження (1090 [89,9%] суб'єктів) та мали I - III фототип шкіри (1077 [88,8%] суб'єктів).

Таблиця 1. Резюме демографічних характеристик суб'єкта – Популяція ІТТ

	CD5789 крем 50 мкг/г (N = 602)	Плацебо-крем (N = 610)	Всього (N = 1212)
Вік (років)			
Середнє значення (СВ)	19,6 (6,20)	19,9 (6,38)	19,7 (6,29)
Медіана	18,0	18,0	18,0
Мін, Макс	11,49	11,46	11, 49
Вікова група 1 (%)			
<18 років	276 (45,8)	294 (48,2)	570 (47,0)
9 - 11 років	9 (1,5)	6 (1,0)	15 (1,2)
12 - 17 років	267 (44,4)	288 (47,2)	555 (45,8)
≥18 років	326 (54,2)	316 (51,8)	642 (53,0)
Вікова група 2 (%)			
Діти			
9 - 13 років	57 (9,5)	50 (8,2)	107 (8,8)
14 - 17 років	219 (36,4)	244 (40,0)	463 (38,2)
Дорослі			
18 - 24 років	226 (37,5)	193 (31,6)	419 (34,6)
25 - 64 років	100 (16,6)	123 (20,2)	223 (18,4)
≥65 років	0	0	0
Стать(%)			
Жінки	357 (59,3)	338 (55,4)	695 (57,3)
Чоловіки	245 (40,7)	272 (44,6)	517 (42,7)
Раса (%)			
Європеїдна	565 (93,9)	554 (90,8)	1119 (92,3)
Чорношкірі або Афро-американці	27 (4,5)	42 (6,9)	69 (5,7)
Азіати	2 (0,3)	6(1,0)	8 (0,7)
Американські індіанці або представник корінного населення Аляски	1 (0,2)	2 (0,3)	3 (0,2)
Корінний мешканець Гаваїв або мешканець інших Тихоокеанських островів	0	1 (0,2)	1 (0,1)
Декілька ознак	2 (0,3)	2 (0,3)	4 (0,3)
Інше	5 (0,8)	3 (0,5)	8 (0,7)
Етнічна приналежність (%)			
Іспанського або латино-	60 (10,0)	62 (10,2)	122 (10,1)

американського походження			
Неіспанського або латино-американського походження	542 (90,0)	548 (89,8)	1090 (89,9)
Фототип шкіри (%)			
Тип I	36 (6,0)	37 (6,1)	73 (6,0)
Тип II	274 (45,5)	249 (40,8)	523 (43,2)
Тип III	233 (38,7)	248 (40,7)	481 (39,7)
Тип IV	33 (5,5)	38 (6,2)	71 (5,9)
Тип V	14 (2,3)	19 (3,1)	33 (2,7)
Тип VI	36 (6,0)	37 (6,1)	73 (6,0)

Макс = максимальне значення; Мін = мінімальне значення; N = кількість суб'єктів, СВ = стандартне відхилення

Примітка: Вихідний рівень визначено як останнє вимірювання перед першим застосуванням досліджуваного препарату.

Вихідні характеристики вугрів на обличчі та тулубі були подібними для препарату CD5789 крем 50 мкг/г та плацебо-крему (Табл. 2). Відповідно до протоколу, під час візиту вихідного рівня всі суб'єкти в популяції ІТТ мали вугри на обличчі помірного ступеня тяжкості (ступінь IGA = 3), і 1207 (99,6%) суб'єктів мали вугри помірного ступеня тяжкості на тулубі (ступінь PGA = 3).

На початку дослідження 17 суб'єктів мали бал PGA 0, 3 суб'єкти мали бал PGA 1, і 3 суб'єкти мали бал PGA 2.

Чотири (0,3%) суб'єкти мали оцінку PGA 0 на вихідному рівні; всі вони були у віці 11 років, і 3 з 4 суб'єктів були рандомізовані в групу застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г, а 1 суб'єкт в групу застосування плацебо). Один суб'єкт у віці 11 років мав оцінку PGA 1 на вихідному рівні. Ці 4 суб'єкти з показником PGA 0 або 1 на вихідному рівні були виключені з популяції ІТТТ.

На початку дослідження середня кількість запальних та незапальних уражень становила:

На обличчі 36,6 (СВ = 13,84) та 50,9 (СВ = 25,83) відповідно

На тулубі 39,1 (СВ = 16,80) та 45,9 (СВ = 19,87) відповідно.

Запальні ураження на обличчі та тулубі були переважно папулами (середня кількість: 22,9 [СВ = 9,72] та 24,8 [СВ = 11,45] відповідно). Кількість відкритих комедонів порівняно з закритими комедонами на обличчі (середня кількість уражень була 21,5 та 21,0 відповідно) та на тулубі (середня кількість уражень 20,0 та 22,0, відповідно). Більшість суб'єктів не мали вузликів на обличчі (1145 суб'єктів, 94,5%) або на тулубі (1160 суб'єктів, 95,7%). Тридцять два з 602 суб'єктів (5,3%) у групі застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г та 35 з 610 суб'єктів (5,7%) в групі застосування плацебо мали принаймні 1 або більше вузликів на обличчі, а у 30 суб'єктів (5,0%) у групі застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г та 21 суб'єктів (3,4%) у групі застосування плацебо мали щонайменше 1 або більше вузликів на тулубі.

Таблиця 2. Резюме вихідних характеристик суб'єкта – Популяція ІТТ

	CD5789 крем 50 мкг/г (N = 602)	Плацебо-крем (N = 610)	Всього (N = 1212)
Оцінка IGA на вихідному рівні, n (%)			

Відсутні (0)	0	0	0
Майже відсутні (1)	0	0	0
Легкі (2)	0	0	0
Помірні (3)	602(100)	610 (100)	1212(100)
Тяжкі (4)	0	0	0
Оцінка PGA на вихідному рівні, n (%)			
Відсутні (0)	9 (1,5)	6 (1,3)	17 (1,4)
Майже відсутні (1)	1 (0,2)	2 (0,3)	3 (0,2)
Легкі (2)	2 (0,3)	1 (0,2)	3 (0,2)
Помірні (3)	600 (98,0)	58,5 (98,2)	1185 (98,1)
Тяжкі (4)	0	0	0
Кількість запальних уражень на обличчі на вихідному рівні, n (%)			
Середнє значення (СВ)	36,1 (12,47)	37,1 (15,06)	36,6(13,84)
Медіана	33,0	34,0	33,0
Мін, Макс	10,110	7,200	7,200
Кількість вузликів на обличчі на вихідному рівні, n (%)			
0	570 (94,7)	575 (94,3)	1145 (94,5)
1	32 (5,3)	35 (5,7)	67 (5,5)
≥2	0	0	0
Кількість незапальних уражень на обличчі на вихідному рівні, n (%)			
Середнє значення (СВ)	50,6 (25 93)	51,2 (25 75)	50,9 (25 83)
Медіана	43,0	44,0	43,0
Мін, Макс	25, 232	25, 305	25, 305
Кількість запальних уражень на тулубі на вихідному рівні, n (%)			
Середнє значення (СВ)	39,0 (16,16)	39,1 (17,41)	39,1 (16 80)
Медіана	35,0	34,0	35,0
Мін, Макс	0, 100	0, 220	0,220
Кількість вузликів на обличчі на вихідному рівні, n (%)			
0	571 (94,9)	589 (96,6)	1160(95,7)
1	30 (5,0)	21 (3,4)	51 (4,2)
≥2	1 (0,2)	0	1 (0,1)
Відсутні	571 (94,9)	589 (96,6)	1160(95,7)
Кількість незапальних уражень на тулубі на вихідному рівні, n (%)			
Середнє значення (СВ)	46,1 (20,17)	45,7 (19,58)	45,9(19,87)
Медіана	42,0	42,5	42,0
Мін, Макс	0, 180	0, 260	0,260
IGA = Глобальна оцінка дослідника, Макс = максимальне значення; Мін = мінімальне значення; N = кількість суб'єктів, PGA = Глобальна оцінка суб'єкта, СВ = стандартне відхилення			
Примітка: Вихідний рівень визначено як останнє вимірювання перед першим застосуванням досліджуваного препарату. Резюме PGA на вихідному рівні включає всіх суб'єктів з вуграми на тулубі або без них. Резюме кількості уражень на тулубі включало всіх суб'єктів з вуграми на тулубі або без них.			
20. Результати ефективності	Резюме первинних, вторинних та додаткових кінцевих точок ефективності наведено у Таблиці 3. Результати цього подвійного сліпого, рандомізованого, плацебо-контрольованого дослідження показали, що лікування препаратом CD5789 крем 50 мкг/г один раз на день протягом 12 тижнів має кращу ефективність при лікуванні помірних вугрів на обличчі та тулубі у порівнянні з плацебо у пацієнтів віком від 9 років. Це спостерігалось у показниках ефективності IGA, показниках ефективності PGA та зміні у кількості запальних та незапальних уражень на обличчі та тулубі відносно вихідного рівня. При порівнянні з плацебо-кремом, лікування препаратом CD5789 крем 50 мкг/г призвело до статистично достовірно більш високих показників ефективності IGA та PGA (p <0,001), а також до статистично достовірного зменшення кількості запальних (p <0,001) та незапальних уражень на обличчі та тулубі (p <0,001) від вихідного рівня до 12-го		

тижня. Ці результати узгоджувались з популяціями PP та PPT для первинних та вторинних кінцевих точок ефективності, а також аналізами чутливості.

Результати відсоткової зміни кількості запальних та незапальних уражень на обличчі та на тулубі від початку дослідження до 12-го тижня також підтвердили статистично значуще покращення стану вугрів на обличчі та тулубі при застосуванні препарату CD5789 крем 50 мкг/г порівняно з плацебо-кремом ($p < 0,001$). Частка суб'єктів, які повідомили про покращення стану вугрів на обличчі від початку дослідження до 12-го тижня, була вищою у групі застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г порівняно з групою застосування плацебо в формі крему.

Вважалося, що суб'єкти досягли загальної ефективності, якщо вони мали оцінку IGA «Відсутні» (0) або «Майже відсутні» (1) на 12-му тижні і покращення оцінки щонайменше на 2 бали від початку дослідження до 12-го тижня, а також оцінку PGA «Відсутні» (0) або «Майже відсутні» (1) на 12-му тижні і покращення оцінки принаймні на 2 бали від початку дослідження до 12-го тижня. Загальний показник ефективності був вищим у суб'єктів, які отримували препарат CD5789 крем 50 мкг/г порівняно з суб'єктами, які отримували плацебо-крем.

Таблиця 3. Резюме аналізу показників для обличчя на 12-ому тижні, популяція ITT

	CD5789 50 мкг/г крем	Плацебо- крем	Різниця між методами лікування (95% ДІ) ^c	P значення	Множинна заміна даних	Спостережувані дані
Первинні критерії ефективності (ITT популяція), MI						
Показник ефективності IGA на 12-му тижні (%) ^{a,b}	42,3	25,7	16,6 (11,3, 22,0)	<0,001 ^d	<0,001 ^d	<0,001 ^d
Абсолютна зміна від вихідного рівня в кількості запальних уражень на обличчі на 12-му тижні	-24,2, (0,51)	-18,7, (0,51)	-5,6 (-6,9, -4,3)	<0,001 ^e	<0,001 ^e (метод найменших квадратів)	<0,001 ^e
Абсолютна зміна від вихідного рівня в кількості незапальних уражень на обличчі на 12-му тижні	-25,0 (0,87)	-17,9 (0,87)	-7,1 (-9,4, -4,8)	<0,001 ^e	<0,001 ^e (метод найменших квадратів)	<0,001 ^e
Вторинні критерії ефективності (ITTT популяція), MI						
Показник ефективності PGA на 12-му тижні (%) ^{a,b}	42,6	29,9	12,7 (7,2, 18,2)	<0,001 ^d	<0,001 ^d	<0,001 ^d
Абсолютна зміна від вихідного рівня в кількості запальних уражень на тулубі на 12-му тижні	-25,5 (0,59)	-19,8 (0,58)	-5,7 (-7,2, -4,2)	<0,001 ^e	<0,001 ^e (метод найменших квадратів)	<0,001 ^e
Абсолютна зміна від вихідного рівня в кількості незапальних уражень на тулубі на 12-му тижні	-25,9 (0,67)	-20,8 (0,66)	-5,0 (-6,8, -3,3)	<0,001 ^e	<0,001 ^e (метод найменших квадратів)	<0,001 ^e
Додаткові критерії ефективності (ITT популяція), MI						

Середня відсоткова зміна від вихідного рівня в кількості запальних уражень на обличчі на 12-ому тижні	-66,2	-51,2	-	<0,001 ^g	<0,001 ^g	<0,001 ^g
Середня відсоткова зміна від вихідного рівня в кількості незапальних уражень на обличчі на 12-ому тижні	-57,7	-43,9	-	<0,001 ^g	<0,001 ^g	<0,001 ^g
Середня відсоткова зміна від вихідного рівня в кількості запальних уражень на тулубі на 12-ому тижні	-65,4	-45,1	-	<0,001	<0,001 ^e (метод найменших квадратів)	<0,001 ^g
Середня відсоткова зміна від вихідного рівня в кількості незапальних уражень на тулубі на 12-ому тижні	-55,2	-45,1	-	<0,001	0,001 ^e (метод найменших квадратів)	<0,001 ^g
Оцінка суб'єкта покращення вугрів на обличчі від вихідного рівня до 12-го тижня як повне покращення, n (%)	29 (5,2)	13 (2,3)	-	-	-	-
Оцінка суб'єкта покращення вугрів на обличчі від вихідного рівня до 12-го тижня як виражене покращення, n (%)	224 (39,9)	154 (26,8)	-	-	-	-
Оцінка суб'єкта покращення вугрів на обличчі від вихідного рівня до 12-го тижня як помірне покращення, n (%)	202 (35,9)	191 (33,3)	-	-	-	-
Оцінка суб'єкта покращення вугрів на обличчі від вихідного рівня до 12-го тижня як мінімальне покращення, n (%)	71 (12,6)	128 (22,3)	-	-	-	-
Оцінка суб'єкта покращення вугрів на обличчі від вихідного рівня до 12-го тижня як відсутність змін, n (%)	28 (5,0)	74 (12,9)	-	-	-	-
Оцінка суб'єкта покращення вугрів на обличчі від вихідного рівня до 12-го тижня як погіршення, n (%)	8 (1,4)	14 (2,4)	-	-	-	-

Інші додаткові критерії ефективності (ІТТТ популяція), МІ

Загальний показник ефективності на 12-ому тижні (%) ^f	34,7	21,2	-	-		
--	------	------	---	---	--	--

ANCOVA = дисперсійний аналіз; ДІ = довірчий інтервал; СМН = Кокран-Мантель-Гензель; IGA = Глобальна оцінка дослідника; ІТТ = всі рандомізовані пацієнти; ІТТТ = всіх рандомізованих пацієнтів для лікування на тулубі; МІ = множинне заміщення; N = кількість суб'єктів; PGA = Глобальна оцінка лікаря

^a Ефективність визначали як оцінку IGA або PGA «Відсутні» (0) або «Майже відсутні» (1) на 12-му тижні та покращення оцінки принаймні на 2 бали від вихідного рівня до 12-го тижня.

^b Показник ефективності розраховували як кількість суб'єктів, які досягли успіху, поділену на кількість суб'єктів з даними IGA або PGA на 12-му тижні.

^c Довірчі інтервали ґрунтувалися на методі апроксимації великої вибірки для двійкових даних без використання виправлення безперервності.

^d Значення p базувалися на загальній статистиці асоціації з СМН критерії, стратифікованого аналітичним центром.

^e Значення p та ДІ базувалися на моделі ANCOVA з кількістю уражень на вихідному рівні, центром аналізу та методом лікуванням як факторами.

^f Були проведені додаткові аналізи для оцінки загального показника ефективності на 12-ому тижні в популяції ІТТТ з використанням набору даних МІ. Ці аналізи виконували у суб'єктів з вугровими ураженням на обличчі та тулубі. Вважалися, що суб'єкти досягли загального показника ефективності, якщо вони мали оцінку IGA «Відсутні» (0) або «Майже відсутні» (1) на 12-му тижні та покращення оцінки принаймні на 2 бали від вихідного рівня до 12-го тижня, а також оцінку PGA «Відсутні» (0) або «Майже відсутні» (1) на 12-му тижні та покращення оцінки принаймні на 2 бали від вихідного рівня до 12-го тижня. Загальний показник ефективності обчислювали як кількість суб'єктів, які досягли загального успіху лікування під час цього візиту, поділений на кількість суб'єктів, які мають дані IGA та PGA під час цього візиту.

^g Р-значення були засновані статистичних даних логрангової різниці з критерію Кокрана-Мантеля-Гензеля, стратифікованого центром аналізу з використанням ріді-рангу.

Після закриття бази даних, було вирішено провести апостеріорний аналіз часу до настання ефекту. Щоб визначити час до досягнення ефективності, аналізи кожної супутньої первинної та вторинної кінцевої точки повторювали на основі отриманих результатів під час кожного візиту до 12-го тижня. Початок статистично значущого впливу на запальні та незапальні ураження спостерігалися 1-му та 2-му тижнях для обличчя та тулубу, відповідно, змінюючись до статистично значущої різниці у IGA вже на 4-му тижні та у PGA на 8-му тижні.

21.
Результати
безпеки

Всього до популяції для аналізу безпеки було включено 1212 суб'єктів; 603 суб'єктів у групі застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г та 609 суб'єктів у групі застосування крему плацебо. Середня тривалість лікування для обличчя та тулуба була подібною між групами лікування (приблизно 81 днів для препарату CD5789 крем 50 мкг/г та приблизно 82 днів для крему плацебо). Середнє добове споживання досліджуваного лікарського засобу було подібним між групою застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г та групою застосування крему плацебо (по 1,8 г/день для групи застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г та групи застосування крему плацебо).

Про небажані явища, що виникли внаслідок лікування, повідомили 122 (20,2%) суб'єктів у групі застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г та 117 (19,2%) суб'єктів у групі застосування крему плацебо. НЯВЛ, про які повідомлялося найчастіше, були явища, що відносяться до СОК «Інфекції та інвазії» (група застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г, 56 [9,3%] суб'єктів; група плацебо, 73 [12,0%] суб'єктів). У цьому СОК найпоширенішими НЯВЛ був назофарингіт (у групі застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г - 26 [4,3%] суб'єктів; у групі застосування плацебо 29 [4,8%] суб'єктів)

Більша частка суб'єктів, які застосовували препарат CD5789 крем 50 мкг/г порівняно з кремом-плацебо, повідомили про НЯВЛ, що відносяться до СОК «Загальні розлади та реакції в місці введення», головним чином через подразнення в місці нанесення (18 [3,0%] суб'єктів у групі застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г та 0 суб'єктів у групі застосування крему-плацебо) та до СОК «Травми, отруєння та ускладнення процедур» головним чином через сонячні опіки (6 [1,0%] суб'єктів у групі застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г та 1 [0,2%] суб'єктів у групі застосування плацебо).

Небажаними явищами, що виникали внаслідок лікування з частотою $\geq 1\%$ (на рівні переважного терміну) суб'єктів у групі застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г, були (зі зменшенням частоти): назофарингіт, подразнення в місці нанесення, головний біль, інфекція верхніх дихальних шляхів, сонячні опіки та дисменорея.

Небажані явища, що виникли внаслідок лікування та пов'язані із досліджуваним препаратом, були зареєстровані у 33 (5,5%) суб'єктів в групі застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г та у 5 (0,8%) суб'єктів у групі застосування плацебо. Найчастіше повідомлялося про НЯВЛ, що пов'язані з досліджуваним препаратом, відносилися до СОК «Загальні розлади та реакції в місці введення» (CD5789 50 мкг/г крему, 24 [4,0] суб'єкта; група плацебо 2 [0,3] суб'єкта).

Більшість НЯВЛ, зареєстрованих в обох групах лікування, були легкими або помірними за ступенем тяжкості. Кілька НЯВЛ були тяжкими (6 НЯВЛ у 4 [0,7%] суб'єктів у групі застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г; 7 НЯВЛ у 7 [0,7%] суб'єкта у групі застосування плацебо). Повідомлялося про серйозні пов'язані НЯВЛ у 3 (1,6%) суб'єктів у групі застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г та у жодного суб'єкта у групі застосування плацебо.

Серед суб'єктів, які отримували препарат CD5789 крем 50 мкг/г, найбільш поширеними НЯВЛ, які оцінювали як пов'язані з досліджуваним препаратом, були за зменшенням частоти: подразнення в

місці нанесення (2,5%), свербіж в місці нанесення (0,8%), біль в місці нанесення (0,7%) та сухість шкіри в місці нанесення (0,5%).

Під час дослідження випадки смерті не зареєстровані. Два (0,3%) суб'єкти у групі застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г повідомляли про три серйозні НЯВЛ (спроба суїциду та велика депресія у 1 суб'єкта; розтягнення зв'язок у 1 суб'єкта), та 4 (0,7%) суб'єкти у групі застосування плацебо повідомили про 4 серйозні НЯВЛ (спроба суїциду, апендицит, синусит та астма – по одному у 1 суб'єкта). Жодне із серйозних НЯВЛ не мали шкірного характеру та не вважалося пов'язаним з досліджуваним препаратом.


Про небажані явища, що становлять особливий інтерес, повідомили 9 (1,5%) суб'єктів у групі застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г; всі вони мали шкірний характер та були пов'язані із досліджуваним препаратом. У цій терапевтичній групі найпоширенішим НЯОІ було подразнення в місці нанесення (5 [0,3%] суб'єкти). У групі застосування плацебо 2 (0,3%) суб'єкти повідомили про НЯОІ (підвищення рівня білірубіну крові та підвищення рівня креатиніну крові).

Про побічні ефекти, що виникли внаслідок лікування, які призвели до припинення лікування, повідомили 10 (1,7%) суб'єктів у групі застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г та 1 (0,2%) суб'єкт у групі застосування плацебо. З 10 суб'єктів у групі застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г, у 7 суб'єктів було зареєстровано 8 НЯВЛ, які мали шкірний характер і були пов'язані з досліджуваним препаратом. Один (1) суб'єкт у групі застосування плацебо мав НЯВЛ, що призвело до припинення застосування досліджуваного препарату, яке не було шкірним та не було пов'язане з досліджуваним препаратом.

Клінічно значущих середніх змін від вихідного рівня до 12 -го тижня в ЗАК або біохімічному аналізі крові в кожній групі не було.

Клінічно значущих середніх змін життєво важливих показників (систоличний та діастолічний артеріальний тиск та частота пульсу) від вихідного рівня до 12-го тижня не було. У трьох (3) суб'єктів у групі застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г були виявлені патологічні та клінічно значущі результати медичного огляду, зареєстровані як НЯВЛ. Це були дерматит на шкірі грудної клітки та спини, еритематозні ділянки на грудній клітці та подразнюючий дерматит.

Ознаки/симптоми місцевої стерпності (еритема, сухість, лущення та поколювання/печіння) на обличчі та тулубі спостерігалися у більшій частки суб'єктів у групі застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г у порівнянні з групою застосування плацебо. На тулубі спостерігався кращий профіль місцевої стерпності порівняно з обличчям. Ці ознаки/симптоми збільшувалися та зменшувалися (крещендо - декрещендо) протягом дослідження. На обличчі пік подразнення спостерігався на 1-му тижні, тоді як на тулубі спостерігалася поступове збільшення до 4-го тижня, а потім до кінця дослідження ознаки/симптоми зменшувалися. У групі застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г найвищі показники місцевої стерпності, які погіршилися від вихідного рівня на обличчі, оцінювали як легкі (від 26,4% [еритема] до 36,5% [лущення]), помірні (від 24,9% [поколювання/печіння] до 36,4% (сухість)) або тяжкі (від 6,8% [лущення] до 10,0% [еритема]). На тулубі найвищі показники місцевої стерпності, які погіршилися від вихідного

	<p>рівня, оцінювали як легкі (від 27,0% [еритема] до 35,7% [лущення]), помірні (від 12,9% [поколювання/печіння] до 23,2% [еритема]) або тяжкі (2,5% [сухість] до 7,2% [еритема]).</p> <p>НЯВЛ у підгрупах відповідали популяції SAF. Відсоток суб'єктів, які повідомили принаймні про 1 НЯВЛ, в обох групах лікування був порівнянним для більшості підгруп. Ознаки/симптоми місцевої стерпності на обличчі та тулубі були порівнянними у більшості підгруп та відповідали популяції SAF. Кілька підгруп, наприклад, вік від 9 до 11 років, раса (афро-американці, азіати та інші), етнічна приналежність (іспанці чи латиноамериканці) та фототип шкіри (IV-VI) забезпечували варіативність порівняно з популяцією SAF. Однак це слід тлумачити з обережністю, враховуючи невеликий розмір вибірки цих підгруп. У кожній демографічній підгрупі на тулубі спостерігався кращий профіль місцевої стерпності порівняно з обличчям.</p> <p>У 1 суб'єкта у групі застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г повідомлялося про підозрювану сенсibiliзацію шкіри. Результати повторної провокаційної проби з нанесенням пластиру на шкіру забезпечили негативний висновок щодо сенсibiliзації контактної шкіри. Було встановлено остаточний діагноз як подразнювальний дерматит на 4-му та 5-му пальцях обох рук; тобто на необроблених ділянках шкіри. Вважалося, що реакція шкіри має дратівливий характер і не свідчить про алергічну контактну шкірну сенсibiliзацію.</p> <p>За період дослідження було зареєстровано 2 вагітності. Однією (1) з них була безперервна доношена вагітність зі здоровою дитиною, яка народилася на терміні 40 тижнів та 6 днів (група плацебо); з іншим суб'єктом втрачено контакт для подальшого спостереження і додаткова інформація відсутня (група застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г).</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Усі цілі цього опірного дослідження були досягнуті: було продемонстровано надійну ефективність препарату CD5789 крем 50 мкг/г при лікуванні помірних вугрів на обличчі та тулубі. Суб'єкти, які отримували препарат CD5789 крем 50 мкг/г, зазнали клінічно значущого та статистично значущого покращення показників первинної та вторинної ефективності: показники ефективності IGA та PGA (відсутні або майже відсутні з покращенням оцінки щонайменше на 2 бали) на 12-му тижні та зміна кількості запальних та незапальних уражень на обличчі та на тулубі від вихідного рівня до 12 тижня у порівнянні з відповідним плацебо.</p> <p>Препарат CD5789 крем 50 мкг/г був безпечним у всіх оцінках безпеки, проведених протягом усього дослідження. Більшість НЯВЛ відбувалися на місці застосування. Більшість шкірних НЯВЛ та зареєстровані ознаки і симптоми подразнення шкіри відповідали відомій моделі ретиноїдного дерматиту з прийнятною та керованою стерпністю, коли препарат CD5789 крем 50 мкг/г наносили на великі ділянки шкіри обличчя та тулуба.</p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p>(підпис) _____</p> <p>(ПІБ) _____</p> 

до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення (пункт 4 Розділу IV)

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АКЛІФ крем 0,005%
2. Заявник	Галдерма СА
3. Виробник	ЛАБОРАТОРІЇ ГАЛДЕРМА 31 Мондезір 74540 АЛЬБІ-СЮР-ШЕРАН, Франція
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	Лікарський засіб за повним досьє
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, у паралельних групах, плацебо-контрольоване дослідження для порівняння ефективності та безпеки препарату CD5789 50 мкг/г крем та плацебо у формі крему у суб'єктів з вульгарними вуграми, rd-03-sre-18251
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	З 30 листопада 2015 по 17 листопада 2017 рр. Дата початку дослідження (включення першого суб'єкта) – Дата закінчення дослідження/дострокового припинення (завершення дослідження останнім суб'єктом)
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США – Канада – Пуерто-Ріко – Угорщина – Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Загалом 1208 суб'єктів були випадковим чином розподілені у групу застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г (612 суб'єктів) або плацебо-крем (596 суб'єктів). Усі рандомізовані суб'єкти отримували принаймні 1 дозу досліджуваного препарату.

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою дослідження було оцінити ефективність та безпеку препарату CD5789 крем 50 мкг/г, що застосовується один раз на день протягом 12 тижнів у суб'єктів з вульгарними вуграми помірного ступеня тяжкості.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, у паралельних групах, плацебо-контрольоване дослідження для порівняння препарату CD5789 крем 50 мкг/г, який наносили один раз на день ввечері, та плацебо у формі крему.
12. Основні критерії включення	Суб'єкти чоловічої або жіночої статі віком від 9 років. Під час скринінгу та на вихідному рівні суб'єкти повинні були мати вульгарні вугри на обличчі помірного ступеня тяжкості з Глобальною оцінкою дослідника (IGA) 3 (помірний) і щонайменше 20 запальних уражень та 25 незапальних уражень на обличчі. Суб'єкти також повинні були мати помірні вульгарні вугри на тулубі з оцінкою ступеня тяжкості 3 (помірний) на тулубі під час скринінгу та на вихідному рівні, а також щонайменше 20 запальних та 20 незапальних уражень, але не більше 100 незапальних уражень на тулубі (плечі, верхня частина спини та верхня частина грудної клітки), доступні для самостійного нанесення досліджуваного препарату. Критерії щодо помірного ступеня тяжкості вугрів на тулубі були необов'язковими для осіб віком від 9 до 11 років.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	CD5789 (трифаротен), крем, місцеве застосування, дозування: 50 мкг/г
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо-крем, місцеве застосування, дозування: не застосовується
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинні кінцеві точки ефективності Первинна кінцева точка ефективності складалася з таких трьох супутніх первинних кінцевих точок:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Показник ефективності, який визначається як відсоток суб'єктів, які досягли оцінки IGA 1 (Майже відсутні) або 0 (Відсутні) та покращення принаймні на 2 бали від вихідного рівня до 12-го тижня. - Абсолютна зміна кількості незапальних уражень на обличчі від вихідного рівня до 12-го тижня. - Абсолютна зміна кількості запальних уражень на обличчі від вихідного рівня до 12-го тижня. <p>Вторинні кінцеві точки ефективності Вторинна кінцева точка ефективності складалася з таких 3 супутніх вторинних кінцевих точок:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Відсоток суб'єктів, які досягли оцінки PGA 1 (Майже відсутні) або 0 (Відсутні) та покращення принаймні на 2 бали від вихідного рівня до 12-го тижня.

	<ul style="list-style-type: none"> - Абсолютна зміна кількості незапальних уражень на тулубі від вихідного рівня до 12-го тижня. - Абсолютна зміна кількості запальних уражень на тулубі від вихідного рівня до 12-го тижня. <p>Додаткові кінцеві точки</p> <ul style="list-style-type: none"> - Відсоткова зміна кількості незапальних уражень на обличчі від вихідного рівня до 12-го тижня. - Відсоткова зміна кількості запальних уражень на обличчі від вихідного рівня до 12-го тижня. - Відсоткова зміна кількості незапальних уражень на тулубі від вихідного рівня до 12-го тижня. - Відсоткова зміна кількості запальних уражень на тулубі від вихідного рівня до 12-го тижня. - Оцінка суб'єктом покращення вугрів на обличчі. <p>Оцінки ефективності</p> <ul style="list-style-type: none"> - Оцінки IGA та PGA проводили під час скринінгу, під час візиту вихідного рівня та під час візиту 1-го, 2-го, 4-го, 8-го та 12-го тижня/візиту закінчення лікування (ЕТ). Ефективність оцінювали на обличчі за допомогою IGA, а на верхній частині тулуба (плечі, верхня частина спини та верхня передня частина грудної клітки) за допомогою PGA. Оцінки IGA та PGA складали за 5-бальною шкалою від 0 (Відсутні) до 4 (Тяжкі). - Кількість уражень (запальних та незапальних) окремо на обличчі та тулубі під час усіх візитів визначав дослідник або кваліфікований дослідницький персонал, який після оцінки IGA та PGA суворо дотримувався як візуальних спостережень, так і пальпації. Запальні ураження включали папули та пустули, а незапальні – відкриті та закриті комедони. - Самооцінка суб'єкта щодо покращення стану вугрів на обличчі проводилася на 12 тижні /ЕТ за 6-бальною шкалою (від 0 [повне покращення] до 5 [гірше]) і мала проводитися перед будь-якою оцінкою дослідника.
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінки безпеки небажаних явищ та місцевої стерпності виконували для всіх суб'єктів під час скринінгу та під час всіх наступних візитів до візиту 1-го тижня/ЕТ. Лабораторні дослідження проводили під час скринінгу та візиту 12-го тижня /ЕТ, а медичний огляд та показники життєво важливих функцій оцінювалися під час скринінгу, візиту вихідного рівня та 12-го тижня /ЕТ.
18. Статистичні методи	<p>Первинні кінцеві точки ефективності:</p> <p>Показник ефективності за IGA аналізували за допомогою критерію Кохрана-Мантеля-Гензеля (СМН), стратифікованого аналітичним центром на основі популяції ІТТ. Значення p для порівняння методів лікування було отримано із загальної статистики зв'язку стратифікованого СМН критерію. Різниця в ефективності між групами лікування (CD5789 крем 50 мкг/г – плацебо-крем) та 95%-й довірчий інтервал (ДІ) різниці були засновані на методі наближення великої вибірки для двійкових даних.</p> <p>Зміни у кількості уражень на обличчі відносно вихідного рівня аналізували окремо за типом ураження (запальне та незапальне), використовуючи модель дисперсійного аналізу (ANCOVA), який</p>

	<p>включав кількість уражень на вихідному рівні, аналітичний центр та метод лікування як фактори. Значення p для порівняння методів лікування, оцінки різниці між методами лікуванні (CD5789 крем 50 мкг/г – плацебо-крем) та 95% ДІ різниці були отримані з моделі ANCOVA.</p> <p>Про більшу ефективність препарату CD5789 крем 50 мкг/г порівняно з плацебо-кремом було оголошено лише за умови дотримання статистичної значущості всіх 3 кінцевих показників ефективності. Тобто, двосторонні значення p для різниці між 2 групами лікування в усіх 3 первинних кінцевих точках ефективності повинні були бути $<0,05$.</p> <p>Первинний аналіз проводили з використанням популяції ІТТ на основі методики МІ, припускаючи, що дані були випадково випущені (MAR) як метод підстановки для відсутніх значень.</p> <p>На додаток до запланованих аналізів, апостеріорний аналіз ефективності IGA під час кожного візиту та зміни у кількості уражень від вихідного рівня проводився з використанням як ІМ, так і даних спостережень.</p> <p>Аналіз вторинних кінцевих точок:</p> <p>Три супутні вторинні кінцеві точки ефективності аналізували за допомогою тих самих статистичних методів, що використовувалися для первинних супутніх кінцевих точок ефективності, з використанням популяції «всіх рандомізованих пацієнтів для лікування на тулубі» (ІТТТ) (тобто всіх суб'єктів у популяції ІТТ, які на початку дослідження мали помірні вугри на тулубі), з МІ як основним методом заміни відсутніх значень.</p> <p>Тестування вторинних кінцевих точок ефективності залежало від успішності 3 первинних кінцевих точок. Тому в цьому дослідженні не потрібно було коригувати кратність.</p> <p>Для визначення кращої ефективності препарату CD5789 крем 50 мкг/г порівняно з плацебо-кремом при застосуванні на тулубі, було перевірено заздалегідь визначений порядок гіпотез:</p> <ul style="list-style-type: none"> - По-перше, перевіряли кращу ефективність препарату CD5789 крем 50 мкг/г порівняно з плацебо на обличчі ($p < 0,05$) для всіх 3 первинних кінцевих точок ефективності. У разі успішності, - Перевіряли більшу ефективність усіх 3 вторинних кінцевих точок ефективності ($p < 0,05$). <p>Аналізи вторинних кінцевих точок ефективності повторювали, використовуючи популяції за протоколом (РРТ) (тобто, усі суб'єкти в популяції ІТТТ без істотних відхилень протоколу). Крім того, апостеріорний аналіз показника ефективності PGA під час кожного візиту та зміна кількості уражень на тулубі від вихідного рівня під час кожного візиту виконували як для МІ, так і для даних спостережень з використанням популяції ІТТТ.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної</p>	<p>Демографічні та вихідні характеристики були подібними для препарату CD5789 крем 50 мкг/г та плацебо-крем, як показано в Таблиці 1. Загальний середній вік популяції ІТТ становив 19,4 (СВ = 6,41) років, коливаючись від 9 до 58 років (медіана = 18 років). Було включено 592</p>

популяції
(стать, вік,
раса, тощо)

(49,0%) суб'єкти віком до 18 років, у тому числі 573 (47,4%) суб'єкти у віці від 12 до 17 років та 19 суб'єктів (1,6%) у віці від 9 до 11 років. Було включено 616 (51,0%) дорослих суб'єктів (≥ 18 років), у тому числі 418 (34,6%) суб'єктів у віці від 18 до 24 років. Як і очікувалося, враховуючи показання до застосування досліджуваного препарату, не було суб'єктів віком ≥ 65 років. Жінок (629 [52,1%] суб'єктів) було більше, ніж чоловіків (579 [47,9%] суб'єктів), і більшість суб'єктів були європеїдної раси (992 [82,1%] суб'єкти), неіспанського чи латиноамериканського походження (925 [76,6%] суб'єктів) та мали I - III фототип шкіри (904 [74,8%] суб'єктів).

Таблиця 1. Резюме демографічних характеристик суб'єкта – Популяція ІТТ

	CD5789 крем 50 мкг/г (N = 612)	Плацебо-крем (N = 596)	Всього (N = 1208)
Вік (років)			
Середнє значення (СВ)	19,6 (6,88)	19,3 (5,89)	19,4 (6 41)
Медіана	17,0	18,0	18,0
Мін, Макс	9, 58	10, 50	9, 58
Вікова група 1 (%)			
<18 років	314 (51,3)	278 (46,6)	592 (49,0)
9 - 11 років	10 (1,6)	9 (1,5)	19 (1,6)
12 - 17 років	304 (49,7)	269 (45,1)	573 (47,4)
≥ 18 років	298 (48,7)	318 (53,4)	616 (51,0)
Вікова група 2 (%)			
Діти	314 (51,3)	278 (46,6)	592 (49,0)
9 - 13 років	72 (11,8)	47(7,9)	119 (9,9)
14 - 17 років	242 (39,5)	231 (38,8)	473 (39,2)
Дорослі	298 (48,7)	318 (53,4)	616 (51,0)
18 - 24 років	189 (30,9)	229 (38,4)	418 (34,6)
25 - 64 років	109 (17,8)	89 (14,9)	198 (16,4)
≥ 65 років	0	0	0
Стать(%)			
Жінки	305 (49,8)	324 (54,4)	629 (52,1)
Чоловіки	307 (50,2)	272 (45,6)	579 (47,9)
Раса (%)			
Європеїдна	508 (83,0)	484 (81,2)	992 (82 1)
Чорношкірі або Афро-американці	47 (7,7)	49 (8,2)	96 (7,9)
Азіати	23 (3,8)	32 (5,4)	55 (4,6)
Американські індіанці або представник корінного населення Аляски	11 (1,8)	5(0,8)	16(1,3)
Корінний мешканець Гаваїв або мешканець інших Тихоокеанських островів	1 (0,2)	1 (0,2)	2 (0,2)
Декілька ознак	3(1,3)	10(1,7)	18(1,5)
Інше	14 (2,3)	15(2 5)	29 (2,4)
Етнічна приналежність (%)			
Іспанського або латиноамериканського походження	135(22,1)	148 (24,8)	283 (23,4)
Неіспанського або латиноамериканського походження	477 (77,9)	448 (75,2)	925 (76,6)
Фототип шкіри (%)			
Тип I	31 (5,1)	34 (5,7)	65 (5,4)
Тип II	197 (32,2)	182 (30,5)	379 (31,4)
Тип III	233 (38,1)	227 (38 1)	460 (38,1)
Тип IV	97 (15,8)	91 (15,3)	188 (15,6)
Тип V	43 (7,0)	48 (8,1)	91 (7,5)
Тип VI	11 (1,8)	14 (2,3)	25 (2,1)

Макс = максимальне значення; Мін = мінімальне значення; N = кількість суб'єктів, СВ = стандартне відхилення

Примітка: Вихідний рівень визначено як останнє вимірювання перед першим застосуванням досліджуваного препарату.

Вихідні характеристики вугрів на обличчі та тулубі були подібними для препарату CD5789 крем 50 мкг/г та плацебо-крему (Табл. 2). Відповідно до протоколу, під час візиту вихідного рівня всі суб'єкти в популяції ІТТ мали вугри на обличчі помірного ступеня тяжкості (ступінь IGA = 3), і 1185 (98,1%) суб'єктів мали ві вугри помірного ступеня тяжкості на тулубі (ступінь PGA = 3). На початку дослідження 17 суб'єктів мали бал PGA 0, 3 суб'єкти мали бал PGA 1, і 3 суб'єкти мали бал PGA 2.

Двадцять три (23) суб'єкти з балом PGA 0, 1 або 2 на початку дослідження були виключені з популяції ІТТТ та популяції РР на тулубі (РРТ) (тобто всі суб'єкти з популяції РР з помірними вуграми на тулубі на початку дослідження та відсутність відхилень від протоколу, які б вплинули на оцінку вугрів на тулубі).

На початку дослідження середня кількість запальних та незапальних уражень становила:

- На обличчі 34,7 (СВ = 13,02) та 53,0 (СВ = 28,55) відповідно
- На тулубі 36,9 (СВ = 17,89) та 46,4 (СВ = 21,57) відповідно.

Запальні ураження на обличчі та тулубі були переважно папулами (середня кількість: 24,6 [СВ = 10,4] та 26,6 [СВ = 14,00] відповідно). Кількість відкритих комедонів порівняно з закритими комедонами була дещо нижчою як на тулубі (середня кількість - 18,4 та 28,5 відповідно), так і на обличчі (середня кількість - 22,3 та 31,1 відповідно). Більшість суб'єктів не мали вузликів на обличчі (1129 суб'єктів, 93,5%) або на тулубі (1135 суб'єктів, 94,0%). Сорок два з 612 пацієнтів (6,9%) у групі застосування препарату CD5789 та 37 з 596 суб'єктів (6,2%) мали принаймні 1 вузлик на обличчі, а у 37 суб'єктів (6,0%) у групі препарату CD5789 та 36 суб'єктів (5,9%) у групі плацебо мали щонайменше 1 вузлик на тулубі:

Таблиця 2. Резюме вихідних характеристик суб'єкта – Популяція ІТТ

	CD5789 крем 50 мкг/г (N = 602)	Плацебо-крем (N = 610)	Всього (N = 1212)
Оцінка IGA на вихідному рівні, n (%)			
Відсутні (0)	0	0	0
Майже відсутні (1)	0	0	0
Легкі (2)	0	0	0
Помірні (3)	612(100)	596 (100)	1208(100)
Тяжкі (4)	0	0	0
Оцінка PGA на вихідному рівні, n (%)			
Відсутні (0)	9(1,5)	6(1,3)	17(1,4)
Майже відсутні (1)	1 (0,2)	2 (0,3)	3 (0,2)
Легкі (2)	2 (0,3)	1 (0,2)	3 (0,2)
Помірні (3)	600 (98,0)	58,5 (98,2)	1185 (98,1)
Тяжкі (4)	0	0	0
Кількість запальних уражень на обличчі на вихідному рівні, n (%)			
Середнє значення (СВ)	34,7 (13,02)	34,8 (13,61)	34,8 (13,31)
Медіана	31,0	31,0	31,0
Мін, Макс	20,131	20,113	20,131

	Кількість вузликів на обличчі на вихідному рівні, n (%)			
	0	570 (93.1)	559 (93.8)	1129 (93.5)
	1	41 (6.7)	36 (6.0)	77 (6.4)
	≥2	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
	Кількість незапальних уражень на обличчі на вихідному рівні, n (%)			
	Середнє значення (СВ)	54.0 (28.55)	52.8 (26.08)	53.4 (27.35)
	Медіана	46.0	45.0	46.0
	Мін, Макс	22, 225	21, 191	21, 225
	Кількість запальних уражень на тулубі на вихідному рівні, n (%)			
	Середнє значення (СВ)	36.9 (17.89)	35.6 (16.70)	36,3 (17,32)
	Медіана	32.0	31.0	32.0
	Мін, Макс	0,140	0,115	0,140
	Кількість вузликів на обличчі на вихідному рівні, n (%)			
	0	575 (94.0)	560 (94.0)	1135 (94.0)
	1	34 (5.6)	35 (5.9)	69 (5.7)
	≥2	2 (0.3)	0	2 (0.2)
	Відсутні	1 (0.2)	1 (0,2)	2 (0.2)
	Кількість незапальних уражень на тулубі на вихідному рівні, n (%)			
	Середнє значення (СВ)	46.4 (21.57)	47.5(21.94)	46.9(21.75)
	Медіана	42.0	43.0	42 0
	Мін, Макс	0,125	0,107	0,125
IGA = Глобальна оцінка дослідника, Макс = максимальне значення; Мін = мінімальне значення; N = кількість суб'єктів, PGA = Глобальна оцінка суб'єкта, СВ = стандартне відхилення				
Примітка: Вихідний рівень визначено як останнє вимірювання перед першим застосуванням досліджуваного препарату. Резюме PGA на вихідному рівні включає всіх суб'єктів з вуграми на тулубі або без них. Резюме кількості уражень на тулубі включало всіх суб'єктів з вуграми на тулубі або без них.				
20. Результати ефективності	Резюме первинних, вторинних та додаткових кінцевих точок ефективності наведено у Таблиці 3.			
	<p>Результати цього подвійного сліпого, рандомізованого, плацебо-контрольованого дослідження показали, що лікування препаратом CD5789 крем 50 мкг/г один раз на день протягом 12 тижнів має кращу ефективність при лікуванні помірних вугрів на обличчі та тулубі порівняно з кремом плацебо у пацієнтів віком від 9 років. Це спостерігалось у показниках ефективності IGA, показниках ефективності PGA та зміні у кількості запальних та незапальних уражень на обличчі та тулубі відносно вихідного рівня.</p> <p>При порівнянні з плацебо-кремом, лікування препаратом CD5789 крем 50 мкг/г призвело до статистично достовірно більш високих показників ефективності IGA та PGA ($p < 0,001$), а також до статистично достовірного зменшення кількості запальних ($p < 0,001$) та незапальних уражень на обличчі та тулубі ($p \leq 0,001$) від вихідного рівня до 12-го тижня. Ці результати узгоджувались з популяціями PP та PPT для первинних та вторинних кінцевих точок ефективності, а також аналізами чутливості.</p> <p>Результати відсоткової зміни кількості запальних та незапальних уражень на обличчі та на тулубі від початку дослідження до 12-го тижня також підтвердили статистично значуще покращення стану вугрів на обличчі та тулубі при застосуванні препарату CD5789 крем 50 мкг/г порівняно з плацебо-кремом ($p < 0,001$). Частка суб'єктів, які повідомили про покращення стану вугрів на обличчі від початку дослідження до 12-го тижня, була вищою у групі застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г порівняно з групою застосування плацебо в формі крему.</p>			

Вважалося, що суб'єкти досягли загальної ефективності, якщо вони мали оцінку IGA «Відсутні» (0) або «Майже відсутні» (1) на 12-му тижні і покращення оцінки щонайменше на 2 бали від початку дослідження до 12-го тижня, а також оцінку PGA «Відсутні» (0) або «Майже відсутні» (1) на 12-му тижні і покращення оцінки принаймні на 2 бали від початку дослідження до 12-го тижня. Загальний показник ефективності був вищим у суб'єктів, які отримували препарат CD5789 крем 50 мкг/г порівняно з суб'єктами, які отримували плацебо-крем.

Таблиця 3. Резюме аналізу показників для обличчя на 12-ому тижні, популяція ITT

	CD5789 50 мкг/г крем	Плацебо- крем	Різниця між методами лікування (95% ДІ) ^c	P значення	Множинна заміна даних	Спостережувані дані
Первинні критерії ефективності (ITT популяція), MI						
Показник ефективності IGA на 12-му тижні (%) ^{a,b}	29,4	19,5	9,8 (4,8, 14,8)	<0,001 ^d	<0,001 ^d	<0,001 ^d
Абсолютна зміна від вихідного рівня в кількості запальних уражень на обличчі на 12-му тижні	- 19,0(0,50)	-15,4 (0,51)	-3,6 (-4,9, -22)	<0,001 ^e	<0,001 ^e (метод найменших квадратів)	<0,001 ^e
Абсолютна зміна від вихідного рівня в кількості незапальних уражень на обличчі на 12-му тижні	-25,0 (0,87)	-17,9 (0,87)	-7,1 (-9,4, -4,8)	<0,001 ^e	<0,001 ^e (метод найменших квадратів)	<0,001 ^e
Вторинні критерії ефективності (ITTT популяція), MI						
Показник ефективності PGA на 12-му тижні (%) ^{a,b}	35,7	25,0	10,7 (5,4, 16,1)	<0,001 ^d	<0,001 ^d	<0,001 ^d
Абсолютна зміна від вихідного рівня в кількості запальних уражень на тулубі на 12-му тижні	-21,4 (0,54)	-18,8 (0,55)	-2,5 (-4 0, -1,1)	<0,001 ^e	<0,001 ^e (метод найменших квадратів)	<0,001 ^e
Абсолютна зміна від вихідного рівня в кількості незапальних уражень на тулубі на 12-му тижні	-21,9 (0,93)	-17,8 (0,94)	-4,1 (-6,6,-1,7)	<0,001 ^e	<0,001 ^e (метод найменших квадратів)	<0,001 ^e
Додаткові критерії ефективності (ITT популяція), MI						
Середня відсоткова зміна від вихідного рівня в кількості запальних уражень на обличчі на 12- ому тижні	-54,4	-44,8	-	<0,001 ^g	<0,001 ^g	<0,001 ^g
Середня відсоткова зміна від вихідного рівня в кількості незапальних уражень на обличчі на 12-ому тижні	-49,7	-35,7	-	<0,001 ^g	<0,001 ^g	<0,001 ^g

Середня відсоткова зміна від вихідного рівня в кількості запальних уражень на тулубі на 12-ому тижні	-57,4	-50,0	-	<0,001	<0,001 ^e (метод найменших квадратів)	<0,001 ^g
Середня відсоткова зміна від вихідного рівня в кількості незапальних уражень на тулубі на 12-ому тижні	-49,1	-40,3	-	<0,001	0,001 ^e (метод найменших квадратів)	<0,001 ^g
Оцінка суб'єкта покращення вугрів на обличчі від вихідного рівня до 12-го тижня як повне покращення, n (%)	30 (5,5)	14 (2,6)	-	-		
Оцінка суб'єкта покращення вугрів на обличчі від вихідного рівня до 12-го тижня як виражене покращення, n (%)	191 (35,2)	122 (22,7)	-	-		
Оцінка суб'єкта покращення вугрів на обличчі від вихідного рівня до 12-го тижня як помірне покращення, n (%)	185(34,1)	203 (37,8)	-	-		
Оцінка суб'єкта покращення вугрів на обличчі від вихідного рівня до 12-го тижня як мінімальне покращення, n (%)	99 (18,3)	132 (24,6)	-	-		
Оцінка суб'єкта покращення вугрів на обличчі від вихідного рівня до 12-го тижня як відсутність змін, n (%)	32 (5,9)	55 (10,2)	-	-		
Оцінка суб'єкта покращення вугрів на обличчі від вихідного рівня до 12-го тижня як погіршення, n (%)	5 (0,9)	11 (2,0)	-	-		
Інші додаткові критерії ефективності (ІТТТ популяція), МІ						
Загальний показник ефективності на 12-ому тижні (%) ^f	21,0	14,0	-	-		
<p>ANCOVA = дисперсійний аналіз; ДІ = довірчий інтервал; СМН = Кохран-Мантель-Гензель; IGA = Глобальна оцінка дослідника; ІТТ = всі рандомізовані пацієнти; ІТТТ = всіх рандомізованих пацієнтів для лікування на тулубі; МІ = множинне заміщення; N = кількість суб'єктів; PGA = Глобальна оцінка лікаря</p> <p>^a Ефективність визначали як оцінку IGA або PGA «Відсутні» (0) або «Майже відсутні» (1) на 12-му тижні та покращення оцінки принаймні на 2 бали від вихідного рівня до 12-го тижня.</p> <p>^b Показник ефективності розраховували як кількість суб'єктів, які досягли успіху,</p>						

	<p>поділену на кількість суб'єктів з даними IGA або PGA на 12-му тижні.</p> <p>^c Довірчі інтервали ґрунтувалися на методі апроксимації великої вибірки для двійкових даних без використання виправлення безперервності.</p> <p>^d Значення p базувалися на загальній статистиці асоціації з СМН критерії, стратифікованого аналітичним центром.</p> <p>^e Значення p та ДІ базувалися на моделі ANCOVA з кількістю уражень на вихідному рівні, центром аналізу та методом лікуванням як факторами.</p> <p>^f Були проведені додаткові аналізи для оцінки загального показника ефективності на 12-ому тижні в популяції ІГТТ з використанням набору даних МІ. Ці аналізи виконували у суб'єктів з вугровими ураженням на обличчі та тулубі. Вважалися, що суб'єкти досягли загального показника ефективності, якщо вони мали оцінку IGA «Відсутні» (0) або «Майже відсутні» (1) на 12-му тижні та покращення оцінки принаймні на 2 бали від вихідного рівня до 12-го тижня, а також оцінку PGA «Відсутні» (0) або «Майже відсутні» (1) на 12-му тижні та покращення оцінки принаймні на 2 бали від вихідного рівня до 12-го тижня. Загальний показник ефективності обчислювали як кількість суб'єктів, які досягли загального успіху лікування під час цього візиту, поділений на кількість суб'єктів, які мають дані IGA та PGA під час цього візиту.</p> <p>^g P-значення були засновані статистичних даних логрангової різниці з критерієм Кокрана-Мантеля-Гензеля, стратифікованого центром аналізу з використанням ріді-рангу.</p> <p>Після закриття бази даних, було вирішено провести апостеріорний аналіз часу до настання ефекту. Щоб визначити час до досягнення ефективності, аналізи кожної супутньої первинної та вторинної кінцевої точки повторювали на основі отриманих результатів під час кожного візиту до 12-го тижня. Початок статистично значущого впливу на запальні ураження спостерігався на 2-му та 4-му тижнях (обличчя та тулуб, відповідно) та на незапальні ураження на 2-му та 4-му тижнях (обличчя та тулуб, відповідно), змінюючись до статистично значущої різниці у IGA вже на 4-му тижні та у PGA на 8-му тижні.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Всього до популяції для аналізу безпеки було включено 1208 суб'єктів; 617 суб'єктів у групі застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г та 591 суб'єкт у групі застосування крему плацебо. Середня тривалість лікування для обличчя та тулуба була подібною між групами лікування (приблизно 78 днів для препарату CD5789 крем 50 мкг/г та приблизно 79 днів для крему плацебо). Середнє добове споживання досліджуваного лікарського засобу було подібним між групою застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г та групою застосування крему плацебо (1,3 г/день та 1,4 г/день, відповідно).</p> <p>Про небажані явища, що виникли внаслідок лікування, повідомили 209 (33,9%) суб'єктів у групі застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г та 123 (20,8%) суб'єктів у групі застосування крему плацебо. Більша частка суб'єктів, які застосовували препарат CD5789 крем 50 мкг/г порівняно з кремом-плацебо, повідомили про НЯВЛ, що відносяться до СОК «Загальні розлади та реакції в місці введення», головним чином через подразнення в місці нанесення (66 [10,7%] суб'єктів у групі застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г та 4 [0,7%] суб'єкти у групі застосування крему-плацебо), до СОК «Травми, отруєння та ускладнення процедур» головним чином через сонячні опіки (27 [4,4%] суб'єктів у групі застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г та 5 [0,8%] суб'єктів у групі застосування плацебо), та до СОК «Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини» переважно через подразнення шкіри (8 [1,3%] суб'єктів у групі застосування препарату</p>

CD5789 крем 50 мкг/г та 0 суб'єктів у групі застосування плацебо).

Небажаними явищами, що виникали внаслідок лікування з частотою $\geq 1\%$ (на рівні переважного терміну) суб'єктів у групі застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г, були (зі зменшенням частоти): подразнення в місці нанесення (10,7%), сонячні опіки (4,4%), свербіж в місці нанесення (3,9%), назофарингіт (3,9%), інфекція верхніх дихальних шляхів (1,6%), подразнення шкіри (1,3%), грип (1,0%), синусит (1,0%) та головний біль (1,0%).

Небажані явища, що виникали внаслідок лікування з частотою $\geq 1\%$ (на рівні переважного терміну) суб'єктів у групі застосування плацебо, були (зі зменшенням частоти): назофарингіт (4,6%), головний біль (2,0%), грип (1,5%), інфекція верхніх дихальних шляхів (1,4%) та свербіж в місці нанесення (1,4%).

Більшість НЯВЛ, зареєстрованих в обох групах лікування, були легкими або помірними за ступенем тяжкості. Кілька НЯВЛ були тяжкими (10 НЯВЛ у 8 [1,3%] суб'єктів у групі застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г; 1 НЯВЛ у 1 [0,2%] суб'єкта у групі застосування плацебо). Повідомлялося про серйозні пов'язані НЯВЛ у 6 (1,0%) суб'єктів у групі застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г та у 1 (0,2%) суб'єкта у групі застосування плацебо.

Серед суб'єктів, які отримували препарат CD5789 крем 50 мкг/г, найбільш поширеними (тобто зареєстрованими у $\geq 1\%$ суб'єктів) НЯВЛ, які оцінювали як пов'язані з досліджуваним препаратом, були за зменшенням частоти: подразнення в місці нанесення (10,4%), свербіж в місці нанесення (3,7%), сонячні опіки (2,1%) та подразнення шкіри (1,0%).

Під час дослідження випадки смерті не зареєстровані. Чотири (0,6%) суб'єкти у групі застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г повідомляли про чотири серйозні НЯВЛ, а 2 (0,3%) суб'єкти у групі застосування плацебо повідомили про 3 серйозні НЯВЛ. Жодне із серйозних НЯВЛ не мали шкірного характеру та не вважалося пов'язаним з досліджуваним препаратом. Серйозними НЯВЛ, про які повідомлялося у суб'єктів з групи застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г, були інфекційний мононуклеоз, запаморочення під час процедури, перелом кісток обличчя та целюліт (по одному у 1 суб'єкта); серйозними НЯВЛ у групі застосування плацебо були атипова пневмонія та інфекції сечовивідних шляхів у 1 суб'єкта; та спадковий ангіоневротичний набряк у 1 суб'єкта.

Про небажані явища, що становлять особливий інтерес, повідомили 16 (2,6%) суб'єктів у групі застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г; всі вони мали шкірний характер (подразнення в місці нанесення у 9 суб'єктів [1,5%], алергічний дерматит у 3 суб'єктів [0,5%], вугри у 2 суб'єктів [0,3%] та подразнення шкіри у 2 суб'єктів [0,3%]). У групі застосування плацебо 2 (0,3%) суб'єкти повідомили про 5 НЯОІ: підвищення креатиніну в крові, гіперурикемія та порушення функції печінки у 1 суб'єкта, підвищення креатиніну крові та порушення функції печінки у іншого суб'єкта.

Про побічні явища, що виникли внаслідок лікування та які призвели до припинення лікування, повідомили 14 (2,3%) суб'єктів у групі