

Двостороннє порівняння половинок обличчя дослідником та суб'єктами на 29-й день показало, що переваги щодо ефективності між 2 комбінованими процедурами не спостерігалися. Порядок застосування препарату вплинув на перевагу суб'єктів щодо ефективності, які застосовували клобетазолу пропріонат 0,05%/плацебо перед нанесенням препарату CD5789 100 мкг/г крем і вважали половину обличчя, оброблену активним інгредієнтом, кращою за іншу половину обличчя ($p = 0,031$). Така ж тенденція спостерігалася і з точки зору переваги дослідника щодо ефективності.

21. Результати безпеки

Місцева стерпність на шкірі

Оцінка місцевої стерпності показала, що більшість суб'єктів мали найгіршу оцінку 0 або 1 для кожного компоненту місцевої стерпності протягом першої частини дослідження, та 1 або 2 – під час другої частини дослідження.

• **Небажані явища**

MedDRA версії 15.0	Всі суб'єкти (обидві послідовності застосування препаратів)					
	CD5789 + клобетазолу пропріонат (N=21)		CD5789 + плацебо (N=21)		ВСЬОГО (N=21)	
	N явищ	N(%) суб'єктів	N явищ	N(%) суб'єктів	N явищ	N(%) суб'єктів
Всі НЯ	16	10 (47,6%)	15	9 (42,9%)	19	10(47.6%)
Пов'язані НЯ	5	4 (19,0%)	5	4 (19,0%)	8	4 (19.0%)
Всі дерматологічні НЯ	3	3 (14,3%)	3	3 (14,3%)	6	3 (14.3%)
Пов'язані дерматологічні НЯ	3	3 (14,3%)	3	3 (14,3%)	6	3(14.3%)
Всі серйозні НЯ	0	0	0	0	0	0
Пов'язані серйозні НЯ	0	0	0	0	0	0
Тяжкі НЯ	0	0	0	0	0	0
Пов'язані тяжкі НЯ	0	0	0	0	0	0
НЯ, що представляють особливий інтерес	0	0	0	0	0	0
Пов'язані НЯ, що представляють особливий інтерес	0	0	0	0	0	0
НЯ, що призвели до припинення участі в дослідженні	0	0	0	0	0	0
Пов'язані НЯ, що призвели до припинення участі в дослідженні	0	0	0	0	0	0
Випадки смерті	0	0	0	0	0	0

Небажані явища (НЯ) узагальнені лише для явищ, що виникли після першого застосування лікарських засобів.

Якщо НЯ не є специфічними для зони: НЯ не з боку шкіри та НЯ з боку шкіри на необробленій ділянці (-ах), їх узагальнюють за кожним досліджуваним методом лікування.

Пов'язане НЯ – це НЯ з «розумною можливістю зв'язку явища з досліджуваним препаратом».

Примітка: Цифри у стовпцях не можна додавати, оскільки певний суб'єкт може повідомити про більше ніж одне НЯ.

Всього протягом дослідження 10 суб'єктів (47,6%) повідомили про 19 НЯ. В обох групах на кожній половині обличчя була однакова

	<p>кількість НЯ. Всього у 4 суб'єктів (19%) було зареєстровано 8 пов'язаних небажаних явищ, а у 3 суб'єктів (14,3%) - 6 дерматологічних явищ, всі з яких були пов'язані з досліджуваним препаратом. Усі пов'язані та дерматологічні небажані явища виникали у групі 1. Частота виникнення небажаних явищ була вищою у групі 1 (14 небажаних явищ у 7 пацієнтів) порівняно з групою 2 (5 НЯ у 3 суб'єктів).</p> <p>У цьому дослідженні не було серйозних небажаних явищ (СНЯ), тяжких небажаних явищ, небажаних явищ, що становили б особливий інтерес (НЯОІ), та небажаних явищ, які б призвели до припинення дослідження, а також випадків смерті. Протягом усього дослідження не було випадків атрофії шкіри. Лише один суб'єкт (8060-001) мав телеангіектазію на обох половинах обличчя з найгіршою оцінкою 1 бал під час 1-ої частини дослідження.</p> <p>Загальний медичний огляд та життєво важливі показники:</p> <p>Клінічно значущих змін у вазі, життєво важливих показниках, біохімічному аналізі крові, ЗАК, аналізі сечі або медичному огляді не спостерігалось</p>
22. Висновок (заключення)	<p>На закінчення слід зазначити, що лікування вугрів тяжкого ступеня протягом 2 тижнів препаратом CD5789 100 мкг/г крем у поєднанні з місцевим кортикостероїдом клобетазолу пропріонатом 0,05% та подальшим 2-тижневим лікуванням тільки препаратом CD5789 100 мкг/г крем не призвело до будь-якої додаткової ефективності порівняно з препаратом CD5789 100 мкг/г крем в поєднанні з плацебо. Місцева стерпність була хорошою. В цілому, комбінація препарату CD5789 100 мкг/г крем з клобетазолу пропріонатом 0,05% була безпечною та добре переносилася в умовах цього клінічного дослідження.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<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	Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, у паралельних групах ретельне QTc дослідження препарату CD5789 у здорових суб'єктів, з моксифлоксацином в якості позитивного контролю, з попереднім відкритим пілотним дослідженням для визначення доцільності досягнення надтерапевтичного впливу шляхом місцевого застосування, rd-03-sre-40196
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	Період 1: Дата початку скринінгу: 10 вересня 2012 р. Дата закінчення дослідження: 08 жовтень 2012 р. Період 2: Дата початку скринінгу: 20 березня 2013 р. Дата закінчення дослідження: 30 серпня 2013 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція
9. Кількість досліджуваних	Період 1: Заплановано: 5, Включено: 5, Завершили дослідження: 5 Період 2: Заплановано: 180, Включено: 180, Завершення дослідження: 173

<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Первинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Період 1: Пілотне оцінювання: <ul style="list-style-type: none"> ○ Оцінити оптимальну тривалість лікування, що застосовуватиметься у Періоді 2, на основі системного впливу та відповідної місцевої стерпності препарату CD5789 після повторного місцевого застосування один раз на день протягом 2 тижнів у здорових добровольців, які отримували 12 г/день препарату CD5789 гель для місцевого застосування в концентрації 100 мкг/г на площі поверхні тіла 6000 см². - Період 2: Ретельне оцінювання QT (TQT)/QTc: <ul style="list-style-type: none"> ○ Оцінити вплив препарату CD5789 у надтерапевтичній дозі на реполяризацію шлуночків після багаторазового місцевого застосування у порівнянні з його плацебо, зокрема на скоригований інтервал QT за формулою Фредеріка (QTcF) на поверхневій електрокардіограмі (ЕКГ) у здорових добровольців. <p>Вторинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Період 1: Пілотне оцінювання: <ul style="list-style-type: none"> ○ Оцінити безпеку (оцінка небажаних явищ [НЯ], медичний огляд, життєво важливі показники та лабораторні дослідження для оцінки безпеки) препарату CD5789 гель для місцевого застосування в концентрації 100 мкг/г. - Період 2: Оцінювання TQT/QTc: <ul style="list-style-type: none"> ○ Визначити, чи існує фармакодинамічна залежність між тривалістю скоригованих інтервалів QT/QT (QTc) та плазмовою концентрацією CD5789. ○ Необхідність дотримуватись інших параметрів безпеки (лабораторні дослідження для оцінки безпеки, медичний огляд, життєво важливі показники, місцева стерпність, НЯ)
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Період 1: Пілотне оцінювання: Одноцентрове, відкрите дослідження у 5 здорових суб'єктів, які застосовували препарат CD5789 гель для місцевого застосування в концентрації 100 мкг/г. Протягом 14 днів на площу 6000 см² наносили дванадцять (12) г препарату на добу.</p> <p>Період 2: Оцінювання TQT/QTc: Одноцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, з контролем плацебо та позитивним контролем (засліплення дослідника щодо моксифлоксацину), ретельне дослідження QT/QTc у трьох паралельних групах:</p> <p>Лікування, отримане кожною групою, узагальнено в таблиці далі. Кожний раз на площу 6000 см² наносили 12 г препарату CD5789 гель або його плацебо. Загальна тривалість лікування склала 15 днів. Фармакокінетичні (ФК) дані здорових добровольців включали дані, непридатні для кількісного визначення, стосовно лікарської форми крему, яку було обрано для клінічної розробки, та кількісні дані,</p>

отримані при використанні гелю. Тому, для досягнення надтерапевтичної системної експозиції, доцільним вважали препарат форми гелю, який застосовували в дозі 12 г/добу на площі 6000 см² (у 6 разів більший за максимальну дозу, що використовується у дослідженнях ФК).

Група	N ^(a)	CD5789 100 мкг/г гель	Плацебо гель для місцевого застосування	Моксифлоксацин 400 мг	Моксифлоксацин плацебо
1	60	15 днів місцевого застосування ^(б) (12 г/нанесення) на 6000 см ²	НЗ	НЗ	1 капсула на 15-й день
2	60	НЗ	15 днів місцевого застосування ^(б) (12 г/нанесення) на 6000 см ²	1 таблетка на 15-й день	НЗ
3	60	НЗ	15 днів місцевого застосування ^(б) (12 г/нанесення) на 6000 см ²	НЗ	1 капсула на 15-й день

НЗ = Не застосовується

(а) N = кількість включених суб'єктів. Потім 57 осіб завершили дослідження у першій групі, а 58 - у 2 та 3 групах

(б) Місцеве застосування препарату CD5789 100 мкг/г гель або його плацебо було таким: застосування один раз на день з 1 по 13-й день, двічі на день на 14-й день, потім один раз на день на 15-й день

12. Основні критерії включення

Здорові чоловіки або жінки віком від 18 до 65 років з індексом маси тіла (ІМТ) від 18 до 30 кг/м² і з нормальною ЕКГ з 12 відведеннями (інтервал QTcF ≤450 мс для чоловіків та жінок; відсутні клінічно значущі порушення провідності або значні аритмії; інтервал частоти пульсу (ЧП) від 120 та 220 мс (включно); частота серцевих скорочень (ЧСС) ≤100 ударів на хвилину та ≥50 ударів на хвилину, інтервал QRS ≤110 мс; інтервали QT, які можна послідовно аналізувати).

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії

Період 1: CD5789, місцеве застосування, дозування: 100 мкг/г

Період 2: CD5789, місцеве застосування, дозування: 100 мкг/г

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії

Період 1: Відсутній

Період 2:

- Препарат порівняння:
 - o плацебо CD5789 гель, місцеве застосування, дозування: не застосовується
- Позитивний контроль:
 - o Моксифлоксацин, пероральне застосування, дозування: 400 мг
- Препарат порівняння для перорального застосування (плацебо): препарат порівняння для перорального застосування використовується в якості плацебо для моксифлоксацина (невідповідне плацебо для перорального застосування)
 - o Плацебо, пероральне застосування, дозування: Не

	застосовується
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовується
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Медичний огляд, життєво важливі показники, місцева стерпність, ЕКГ у 12 відведеннях, НЯ.</p> <p>Аналіз безпеки проводився на популяції для оцінки безпеки. Було зареєстровано кількість суб'єктів, тривалість впливу та дозу (масу), яку вони застосовували. Показники місцевої стерпності були узагальнені за візитами та за групою лікування на початково обробленій зоні, використовуючи середні значення з плином часу, частоту за ступенем тяжкості з плином часу та найгіршу відповідь протягом візиту. НЯ, що виникли внаслідок лікування, були узагальнені за первинним системно-органним класом, переважним терміном та групою лікування для вибірки безпеки. Окремо перераховані та позначені значення, що виходять за межі лабораторних діапазонів, кількісні параметри узагальнені за допомогою методів описової статистики, і для кожного параметра описана зміна між останнім значенням до початку лікування та останнім значенням запланованого дня після вихідного рівня. Результати медичного огляду, життєво важливі показники та параметри ЕКГ були зазначені окремо, а кількісні параметри узагальнені за допомогою описової статистики. Значення, клінічно значущі відхилення та зміни відносно вихідного рівня дослідження були описані на початку дослідження, під час лікування та в кінці дослідження.</p>
18. Статистичні методи	<p>Первинна кінцева точка:</p> <p>Найбільша узгоджена за часом та скоригована за вихідним рівнем середня різниця між CD5789 та плацебо: $QTcF_{max} = \text{максимальне значення [середнє значення } QTcF (CD5789, \text{ час} = t) - \text{середнє значення } QTcF (\text{плацебо}, \text{ час} = t), \text{ за всі моменти часу}]$. Первинною гіпотезою було $H_0: QTcF_{max} > 10 \text{ мс}$ порівняно з $H_1: QTcF_{max} < 10 \text{ мс}$.</p> <p>Були розраховані узгоджені за часом зміни в $QTcF$ відносно вихідного рівня аналізували окремо в кожний запланований момент часу (-0 годин 30 хвилин, 1 год, 1 год 30 хв, 2 год, 3 год, 4 год, 5 год, 6 год, 8 год, 12 год та 24 год) за допомогою одностороннього дисперсійного аналізу (ANOVA), включаючи групу лікування як основний ефект та 90% довірчі інтервали (ДІ). Верхня межа 90% ДІ повинна була бути нижчою за 10 мс у всі моменти часу, щоб вказувати на відсутність ефекту.</p> <p>Вторинні кінцеві точки:</p> <p>Узгоджені за часом зміни $QTcF$ аналізували аналогічно методу, описаному для первинної кінцевої точки. Для первинної кінцевої точки оцінювали відмінності між чоловіками та жінками. Досліджували таку категоріальну оцінку $QTcF$ відповідно до заздалегідь визначених порогових значень:</p>

Фактичні значення: інтервал QTcF >450 мс (чоловіки)/ 470 мс (жінки), інтервал QTcF >480 мс, інтервал QTcF >500 мс.

Зміни відносно вихідного рівня: збільшення інтервалу QTcF > 30 мс, збільшення інтервалу QTcF > 60 мс.

Відповідно до групи лікування визначали частоту та відсоток суб'єктів, що представляють значення QTcF у кожний момент часу, а також визначені раніше максимальні добові значення, що перевищують порогові значення.

Аналіз чутливості: розраховували модель, аналогічну тій, що використовувалася у первинному аналізі та порівнювала моксифлоксацин з плацебо щодо QTcF у кожний момент часу, а також 90% ДІ середнього значення. Для коригування кратності, були попередньо визначені чотири моменти часу, і принаймні один показував, що нижня межа 97,5 ДІ перевищує 5 мс.

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

Період 1:

Таблиця 1. Демографічні дані

		CD5789
Вік в роках	N	5
	Середнє значення	35,0
	СВ	11,68
	Медіана	38,0
	Мін-Макс	23,0 – 51,0
	Q1-Q3	24,0 – 39,0
Стать	N	5
	Чоловіки	5 (100 0%)
Раса	N	5
	Азіати	1 (20,0%)
	Європейці	4 (80,0%)
Індекс маси тіла (кг/м ²)	N	5
	Середнє значення	24,2
	СВ	2,50
	Медіана	23,5
	Мін-Макс	21,3 – 28,0
	Q1-Q3	23,4 – 24,8
Зріст (см)	N	5
	Середнє значення	178,8
	СВ	6,83
	Медіана	178,0
	Мін-Макс	170,0 – 187,0
	Q1-Q3	175,0 – 184,0
Вага (кг)	N	5
	Середнє значення	77,0
	СВ	4,36
	Медіана	76,0
	Мін-Макс	72,0 – 82,0
	Q1-Q3	74,0 – 81,0

Макс=Максимальне значення, Мін=Мінімальне значення
Всі 5 суб'єктів завершили дослідження та були включені в аналізи.

Період 2:

Всього 180 пацієнтів були рівномірно рандомізовані між групами лікування CD5789 основа + моксифлоксацин, CD5789 основа + плацебо та CD5789 + плацебо. П'ять суб'єктів не були включені до групи оцінки безпеки, оскільки вони ніколи не отримували лікування. Один суб'єкт, рандомізований до групи CD5789 основа + плацебо, був виключений з аналізу QT, оскільки він мав позитивним результат на наявність опіатів (порушення протоколу). Двоє суб'єктів припинили дослідження після початку лікування: 1 (1,7%) суб'єкт у групі CD5789 + плацебо було виключено через виникнення НЯ, що виникли внаслідок лікування (3 випадки еритеми), і 1 суб'єкт у групі CD5789 основа + плацебо був виключений через порушення протоколу.

Групи лікування порівнювали за демографічними даними та вихідними характеристиками і відносилися, як очікувалося, для здорового населення.

Таблиця 4. Демографічні дані – Період 2

		CD5789 основа + моксифлоксацин	CD5789 основа + плацебо	CD5789 + плацебо	Всього
Вік в роках	N	60	60	60	180
	Середнє значення	38,72	37,43	37,00	37,72
	СВ	14,05	13,59	13,83	13,77
	Медіана	37,00	35,00	33,50	36,00
	Мін-Макс	19 – 65	19 – 65	19 – 64	19 – 65
	Q1-Q3	25 – 51	25 – 49	25 – 47	25 – 49
	18 - 64 років	59 (98,3%)	59 (98 3%)	60 (100,0%)	178 (98,9%)
	≥65 років	1 (1,7%)	1 (1,7%)	-	2 (1,1%)
Стать	N	60	60	60	180
	Ж	28 (46,7%)	29 (48 3%)	27 (45,0%)	84 (46,7%)
	Ч	32 (53,3%)	31 (51,7%)	33 (55,0%)	96 (53,3%)
Раса	N	60	60	60	180
	Американські індійці або представник корінного населення Аляски	1 (1,7%)	-	1 (1,7%)	2 (1,1%)
	Азіати	2 (3,3%)	1 (1,7%)	-	3 (1,7%)
	Чорношкірі або Афро- американці	1 (1,7%)	1 (1,7%)	2 (3,3%)	4 (2,2%)
	Європейці	56 (93,3%)	58 (96 7%)	57 (95,0%)	171 (95,0%)

20. Результати ефективності

Не застосовується

21. Результати безпеки

Період 1:

Випадків смерті, серйозні небажані явища (СНЯ), НЯ, що призвели до припинення дослідження, або тяжкі НЯ у періоді 1 не зареєстровані. Усі 5 суб'єктів повідомили в цілому про 32 НЯ, всі з яких були дерматологічними і вважалися пов'язаними з досліджуваним

препаратом.

Таблиця 3. Огляд небажаних явищ (Популяція для аналізу безпеки) – Період 1

MedDRA версії 13.0	CD5789 (N=5)	
	N явищ	N(%) суб'єктів
Всі НЯ	32	5(100%)
Пов'язані НЯ	32	5(100%)
Всі дерматологічні НЯ	32	5(100%)
Пов'язані дерматологічні НЯ	32	5(100%)
Всі серйозні НЯ	0	0
Пов'язані серйозні НЯ	0	0
Тяжкі НЯ	0	0
Пов'язані тяжкі НЯ	0	0
НЯ, що представляють особливий інтерес	0	0
Пов'язані НЯ, що представляють особливий інтерес	0	0
НЯ, що призвели до припинення участі в дослідженні	0	0
Пов'язані НЯ, що призвели до припинення участі в дослідженні	0	0
Випадки смерті	0	0

Небажані явища (НЯ) узагальнені лише для явищ, що виникли після першого застосування лікарських засобів.

Цифри у стовпцях не можна додавати, оскільки певний суб'єкт може повідомити про більше ніж одне НЯ

Усі 32 НЯ відносилися до системно-органного класу (СОК) «Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини» і були середнього ступеня тяжкості. У всіх 5 суб'єктів спостерігалася еритема, у одного - відчуття поколювання та печіння, а у одного - лущення, кодоване як відшарування шкіри

• Місцева стерпність та результати лабораторних досліджень

Жоден пацієнт не повідомляв про відчуття поколювання/печіння та не повідомляв про сильне подразнення шкіри. Помірний ступінь тяжкості був зареєстрований як найгірший показник для еритеми у 4 пацієнтів на животі; 4 предмета на спині; 3 суб'єктів на ногах, а також для лущення у 1, 2 та 2 суб'єктів на животі, спині та ногах відповідно. Найгірший показник сухості мав легкий ступінь тяжкості.

Протягом першого періоду клінічно значущих змін у ЗАК та біохімічному аналізі крові не спостерігалася.

Період 2:

Під час дослідження не було випадків смерті або СНЯ. Два пацієнти мали НЯ, що представляють особливий інтерес: у 1 суб'єкта у групі CD5789 + плацебо було 3 пов'язаних небажаних явищ (еритема), що призвели до припинення лікування, а у 1 суб'єкта у групі CD5789 основа + плацебо спостерігалися шлуночкові екстрасистоли (єдине нешкірне, пов'язане НЯ, зареєстроване під час дослідження).

Таблиця 7. Огляд небажаних явищ (Популяція для аналізу

безпеки) – Період 1

	CD5789 Основа + моксифлоксацин		CD5789 основа + плацебо		CD5789 + плацебо	
	N =53		N=58		N=59	
	N явищ	N (%) суб'єктів	N явищ	N (%) суб'єктів	N явищ	N (%) суб'єктів
Всі НЯ	23	16 (27,6%)	13	11 (19,0%)	320	52(88,1%)
Пов'язані НЯ	0	0	1	1 (1,7%)	300	51 (86,4%)
Всі дерматологічні НЯ	5	4 (6,9%)	1	1 (1,7%)	308	51 (86,4%)
Пов'язані дерматологічні НЯ	0	0	0	0	299	51 (86,4%)
Всі серйозні НЯ	0	0	0	0	0	0
Пов'язані серйозні НЯ	0	0	0	0	0	0
Тяжкі НЯ	0	0	0	0	5	2 (3,4%)
Пов'язані тяжкі НЯ	0	0	0	0	5	2 (3,4%)
НЯ, що представляють особливий інтерес	0	0	1	1 (1,7%)	3	1 (1,7%)
Пов'язані НЯ, що представляють особливий інтерес	0	0	1	1 (1,7%)	3	1(1,7%)
НЯ, що призвели до припинення участі в дослідженні	0	0	0	0	3	1(1,7%)
Пов'язані НЯ, що призвели до припинення участі в дослідженні	0	0	0	0	3	1(1,7%)
Випадки смерті	0	0	0	0	0	0

Небажані явища (НЯ) узагальнені лише для явищ, що виникли після першого застосування лікарських засобів. Цифри у стовпцях не можна додавати, оскільки певний суб'єкт може повідомити про більше ніж одне НЯ

Пов'язаними НЯ були реакції в місці застосування, один випадок безсимптомної шлуночкової екстрасистоли у групі застосування CD5789 основа + плацебо та небажані реакції, пов'язані із забором крові (вазовагальні реакції та біль у місці введення катетера) та контакти ЕКГ (еритема та свербіж). Інших серцево -судинних НЯ не виявлено.

Відсоток суб'єктів, які повідомили про будь-яке НЯ, був помітно вищим у групах CD5789+плацебо (88,1%) порівняно з групою CD5789 основа + моксифлоксацин (27,6%) та групою CD5789 основа + плацебо (19,0%). У групі CD5789 + плацебо більшість суб'єктів повідомляли про НЯ, які вважалися пов'язаними, дерматологічними НЯ (86,4%). У групах основа + моксифлоксацин або CD5789 основа + плацебо не повідомлялося про будь-які пов'язані дерматологічні небажані явища. Більшість НЯ були середнього ступеня тяжкості в усіх 3 групах лікування. Два (3,4%) суб'єкти у групі CD5789+плацебо повідомляли про тяжкі НЯ (у обох еритеми).

Таблиця 8. Пов'язані небажані явища (Популяція для аналізу безпеки) – Період 2

MedDRA версії 14.0	CD5789 Основа + моксифлоксацин (n = 58)	CD5789 основа + плацебо (n=58)	CD5789 + плацебо (n=59)
Загальна кількість НЯ	0	1	300
Загальна кількість суб'єктів з НЯ	0 (0,0%)	1 (1,7%)	51 (86,4%)
Порушення з боку серця	-	1 (1,7%)	-
Шлуночкові екстрасистоли	-	1 (1,7%)	-
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	-	-	51 (86,4%)
Еритема	-	-	50 (84,7%)
Відшарування шкіри	-	-	15 (25,4%)
Біль на шкірі	-	-	1 (1,7%)
Папульзний висип	-	-	1 (1,7%)
Порушення з боку судин	-	-	1 (1,7%)
Гематома	-	-	1 (1,7%)

Небажані явища визначені як явища, які виникають в день першого використання лікарського засобу або після

До переважного терміну суб'єктів відносили тільки один раз, навіть якщо спостерігалось одне явище.

До СОК суб'єктів відносили тільки один раз, навіть якщо спостерігалось одне явище.

• Місцева стерпність та результати лабораторних досліджень

Більшість суб'єктів у групах CD5789 основа + моксифлоксацин та CD5789 основа + плацебо не відчували подразнення шкіри на животі, спині та ногах. Найсильніше подразнення шкіри було зареєстровано у групі CD5789+плацебо, при цьому на животі та спині оцінка була найгіршою після оцінювання на вихідному рівні порівняно з ногами. Для більшості з цих суб'єктів найгірша оцінка була легка з ступенем тяжкості, за винятком еритеми. Найчастішими оцінками середньої тяжкості були еритема (61% суб'єктів на животі; 78% - на спині) та лущення (37,3% - на животі; 42,4% - на спині). Усі інші подразнення шкіри середньої тяжкості були зареєстровані у 35% пацієнтів. Найгірші показники тяжкості були зареєстровані у 7 суб'єктів в групі CD5789 + плацебо (еритема у 4 суб'єктів, лущення у 1 суб'єкта та сухість у 2 суб'єктів).

Протягом Періоду 2 клінічно значущих змін у ЗАК та біохімічному аналізі крові не спостерігалось.

22. Висновок (заключення)

Період 1:

Після 14-денного місцевого застосування один раз на день у всіх суб'єктів спостерігалися кількісно виміряні плазмові концентрації CD5789, а найвищий системний вплив спостерігалися на 14-й день із середнім значенням C_{max} $30,6 \pm 22,9$ мкг/мл (діапазон 14,3 - 69,5 мкг/мл) та середнє значення $AUC_{0-24 \text{ год}}$ 446 ± 289 мкг/мл (діапазон 212 \pm 933 мкг/мл). Тому 14-денний період лікування вважався найбільш прийнятною тривалістю лікування для досягнення надтерапевтичної системної експозиції. Значення T_{max} коливалось від 4 до 12 годин із середнім значенням 4 години, тому обрані моменти точки ФК/ЕКГ для періоду 2 (тобто до початку лікування, через 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12 та 24 години після введення дози) були визнані відповідними.

Рекомендації для періоду 2 в цьому пілотному дослідженні полягали в

	<p>застосуванні препарату один раз на день протягом 15 днів, із застосуванням двічі на день на 14 день, щоб забезпечити досягнення максимального системного впливу.</p> <p>За таких умов продукт є безпечним для застосування. Однак, щоб запобігти або зменшити подразнення та допомогти суб'єктам завершити дослідження, суб'єктам було рекомендовано систематично кілька разів на день наносити зволожуючий крем з першого до останнього дня застосування, включаючи період подальшого спостереження, якщо це необхідно.</p> <p>Період 2:</p> <p>На підставі наявних даних щодо подвійної дельта-хвилі QTcF (скоригованого відповідно до вихідного рівня, з вирахуванням плацебо) не було статистичних ознак подовження QT/QTc, спричиненого препаратом CD5789 100 мкг/г (надтерапевтична доза). Для QTcF верхня межа 90% ДІ становила менше 10 мс для всіх моментів після прийому дози. Нижня межа 97,5% ДІ для подвійної дельта-хвилі QTcF при застосуванні моксифлоксацину порівняно з плацебо була більшою за 5 мс для моментів часу після прийому дози у період від 3 до 5 годин, що підтверджує чутливість аналізу. Для QTcB, альтернативної методики аналізу даних реполяризації шлуночків, висновки були подібними.</p> <p>Поєднання негативного впливу надтерапевтичної дози CD5789 на тривалість інтервалу QT у поєднанні з адекватною відповіддю активного (моксифлоксацин) контролю, що підтверджує чутливість аналізу, становить критерій для негативного ретельного дослідження QT (відповідно до Міжнародної Конференції з гармонізації (ICH) E-14 Керівництво для промисловості, жовтень 2005 р.).</p> <p>Повторне місцеве застосування препарату CD5789 гел призвело до кількісних вимірів у 95% суб'єктів із середнім C_{max} 33 ± 34 мкг/мл (діапазон від <5 мкг/мл до 187 мкг/мл) та середнім значенням T_{max} 4,2 години (діапазон від 0 до 24 годин).</p> <p>Не було кореляції між змінами QTcF відносно вихідного рівня, скоригованими за середнім значенням плацебо у відповідному моменті часу та концентраціями CD5789 (вихідні та логарифмічно трансформовані значення).</p> <p>Оцінка безпеки препарату CD5789 100 мкг/г гел у цьому дослідженні підтвердила характерне для ретиноїдів подразнення шкіри, яке спостерігалось у цьому класі місцевих засобів, і не виявила нових сигналів безпеки.</p>
--	---

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: right; margin-top: 10px;"> <i>Резцова Л.В.</i> </div>
--	--

Додаток 30

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

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	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.40190 - Оцінка здатності препарату CD5789 крем та відповідного плацебо викликати сенсibilізацію шкіри внаслідок багаторазового застосування на шкірі здорових суб'єктів (Багаторазова шкірна алергічна проба у людини або HRIPT)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1, Клінічна фармакологія
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку скринінгу: 28 серпня 2012 р. Дата завершення дослідження: 21 грудня 2012 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція
9. Кількість досліджуваних	Приблизно 260 суб'єктів повинні були пройти скринінг, щоб рандомізувати 240 суб'єктів та включити в оцінювання кінці клінічного випробування принаймні 200 суб'єктів.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Визначити здатність препарату CD5789 крем в концентрації 25 мкг/г і 100 мкг/г, та відповідного плацебо викликати сенсibilізацію шкіри після багаторазового нанесення на шкіру здорових суб'єктів.
11. Дизайн клінічного	Одноцентрове, рандомізоване, внутрішньоіндивідуальне клінічне

випробування

випробування, із засліпленням експерта з оцінювання, з контролем плацебо та негативним контролем за участю здорових суб'єктів чоловічої та жіночої статі. Досліджуваним препаратом був препарат CD5789 крем у різних концентраціях (25 та 100 мкг/г), його відповідний плацебо крем та негативний контроль (білий вазелін).

Здорові суб'єкти чоловічої або жіночої статі (віком від 18 до 65 років) з I-IV фототипом шкіри за шкалою Фіцпатріка, що відповідають усім критеріям включення/виключення.

Скринінг

Скринінговий візит мав відбутися за 21 день, а для жінок репродуктивного віку принаймні за 10 днів до початку фази індукції (1-й день).

Фаза індукції

Під час фази індукції кожен досліджуваний препарат наносили під напівоклюзійну пов'язку на визначену ділянку шкіри на середній частині спини суб'єкта тричі на тиждень (понеділок, середа та п'ятниця чи вівторок, четвер та субота) протягом 3 тижнів поспіль.

Оцінку шкірних реакцій (за 6-бальною шкалою) на визначених ділянках шкіри проводили в дні 3, 5, 8, 10, 12, 15, 17, 19 і 22, принаймні через 30 хвилин після зняття пов'язки.

Період відпочинку

Після фази індукції мала пройти двотижнева фаза відпочину без застосування досліджуваних препаратів або клінічних оцінок.

Фаза провокації

Виконували одне нанесення під напівоклюзійну пов'язку на 48 годин на необроблену ділянку шкіри на тій частині спини, що відрізняється від частини спини, визначеної у фазі індукції. Оцінку шкірних реакцій на зазначених ділянках шкіри проводили щонайменше через 30 хвилин та приблизно через 48 годин після зняття пов'язки.

Оцінку реакції сенсibiliзації (негативну, неоднозначну, позитивну) на зазначених ділянках шкіри проводили приблизно через 48 годин після зняття пов'язки.

Якщо оцінка реакції сенсibiliзації була неоднозначною, на розсуд дослідника приблизно через 96–120 годин після зняття пов'язки проводили додаткове оцінювання.

Фаза повторної провокації

Повторну провокацію проводили для суб'єктів, які мали неоднозначну реакцію фотосенсибилізації на конкретний досліджуваний препарат.

Крім того, повторну провокацію деякими окремими інгредієнтами проводили для суб'єктів, у яких під час фази провокації спостерігалася позитивна реакція фотосенсибилізації на досліджуваний препарат або його плацебо.

Дизайн фази повторної провокації є аналогічним дизайну фази провокації. Повторну провокацію проводили на необроблених ділянках не раніше ніж через 2 тижні після провокації

<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Основні критерії включення:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Здорові чоловіки чи жінки віком від 18 до 65 років включно під час скринінгу. - Суб'єкт, на думку слідчого, має хороший стан здоров'я. - Фототип шкіри I-IV (Wolff 2007). - Жінки репродуктивного віку з негативним результатом аналізу сечі на вагітність під час скринінгу та візиту на 1-й день. - Жінка репродуктивного віку погоджується використовувати метод подвійної бар'єрної контрацепції до останнього застосування досліджуваного препарату та протягом щонайменше одного місяця після останнього застосування препарату, що складається з використання презерватива та високоефективного та схваленого методу контрацепції 																																																						
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>CD5789 крем, місцеве застосування, дозування: 25 мкг/г та 100 мкг/г</p> <p>Лікарська форма досліджуваного препарату</p> <table border="1" data-bbox="478 772 1508 1646"> <thead> <tr> <th></th> <th>Досліджуваний препарат</th> <th>Досліджуваний препарат</th> <th>Препарат порівняння</th> <th>Препарат порівняння (негативний контроль)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Торгове найменування або еквівалент</td> <td>НЗ</td> <td>НЗ</td> <td>НЗ</td> <td>Вазелін</td> </tr> <tr> <td>Найменування лікарського засобу</td> <td>НЗ</td> <td>НЗ</td> <td>НЗ</td> <td>Білий вазелін</td> </tr> <tr> <td>Внутрішній код</td> <td>CD5789</td> <td>CD5789</td> <td>НЗ</td> <td>НЗ</td> </tr> <tr> <td>Лікарська форма</td> <td>Крем</td> <td>Крем</td> <td>Крем</td> <td>Мазь</td> </tr> <tr> <td>Дозування або концентрація</td> <td>25 мкг/г</td> <td>100 мкг/г</td> <td>Плацебо</td> <td>НЗ</td> </tr> <tr> <td>Упаковка (тип та розмір)</td> <td>Флакон Мегапласт 50 мл</td> <td>Флакон Мегапласт 50 мл</td> <td>Флакон Мегапласт 50 мл</td> <td>Алюмінієва туба 45 г</td> </tr> <tr> <td>Умови зберігання</td> <td>Зберігати за температури не вище 25°C – Не заморожувати та не охолоджувати</td> <td>Зберігати за температури не вище 25°C – Не заморожувати та не охолоджувати</td> <td>Зберігати за температури не вище 25°C – Не заморожувати та не охолоджувати</td> <td>Зберігати за температури не вище 30°C</td> </tr> <tr> <td>Доза (загальна добова доза)</td> <td>Дермальний</td> <td>Дермальний</td> <td>Дермальний</td> <td>Дермальний</td> </tr> <tr> <td>Тривалість застосування</td> <td>Визначені досліджувані ділянки на спині суб'єкта</td> <td>Визначені досліджувані ділянки на спині суб'єкта</td> <td>Визначені досліджувані ділянки на спині суб'єкта</td> <td>Визначені досліджувані ділянки на спині суб'єкта</td> </tr> </tbody> </table>						Досліджуваний препарат	Досліджуваний препарат	Препарат порівняння	Препарат порівняння (негативний контроль)	Торгове найменування або еквівалент	НЗ	НЗ	НЗ	Вазелін	Найменування лікарського засобу	НЗ	НЗ	НЗ	Білий вазелін	Внутрішній код	CD5789	CD5789	НЗ	НЗ	Лікарська форма	Крем	Крем	Крем	Мазь	Дозування або концентрація	25 мкг/г	100 мкг/г	Плацебо	НЗ	Упаковка (тип та розмір)	Флакон Мегапласт 50 мл	Флакон Мегапласт 50 мл	Флакон Мегапласт 50 мл	Алюмінієва туба 45 г	Умови зберігання	Зберігати за температури не вище 25°C – Не заморожувати та не охолоджувати	Зберігати за температури не вище 25°C – Не заморожувати та не охолоджувати	Зберігати за температури не вище 25°C – Не заморожувати та не охолоджувати	Зберігати за температури не вище 30°C	Доза (загальна добова доза)	Дермальний	Дермальний	Дермальний	Дермальний	Тривалість застосування	Визначені досліджувані ділянки на спині суб'єкта	Визначені досліджувані ділянки на спині суб'єкта	Визначені досліджувані ділянки на спині суб'єкта	Визначені досліджувані ділянки на спині суб'єкта
	Досліджуваний препарат	Досліджуваний препарат	Препарат порівняння	Препарат порівняння (негативний контроль)																																																			
Торгове найменування або еквівалент	НЗ	НЗ	НЗ	Вазелін																																																			
Найменування лікарського засобу	НЗ	НЗ	НЗ	Білий вазелін																																																			
Внутрішній код	CD5789	CD5789	НЗ	НЗ																																																			
Лікарська форма	Крем	Крем	Крем	Мазь																																																			
Дозування або концентрація	25 мкг/г	100 мкг/г	Плацебо	НЗ																																																			
Упаковка (тип та розмір)	Флакон Мегапласт 50 мл	Флакон Мегапласт 50 мл	Флакон Мегапласт 50 мл	Алюмінієва туба 45 г																																																			
Умови зберігання	Зберігати за температури не вище 25°C – Не заморожувати та не охолоджувати	Зберігати за температури не вище 25°C – Не заморожувати та не охолоджувати	Зберігати за температури не вище 25°C – Не заморожувати та не охолоджувати	Зберігати за температури не вище 30°C																																																			
Доза (загальна добова доза)	Дермальний	Дермальний	Дермальний	Дермальний																																																			
Тривалість застосування	Визначені досліджувані ділянки на спині суб'єкта	Визначені досліджувані ділянки на спині суб'єкта	Визначені досліджувані ділянки на спині суб'єкта	Визначені досліджувані ділянки на спині суб'єкта																																																			
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Препарат порівняння крем: CD5789, місцеве застосування, дозування: плацебо</p> <p>Препарат порівняння (негативний контроль) мазь: білий вазелін (Вазелін), місцеве застосування, дозування: не застосовується</p> <p>Лікарська форма досліджуваного препарату</p> <table border="1" data-bbox="478 1881 1508 2072"> <thead> <tr> <th></th> <th>Досліджуваний препарат</th> <th>Досліджуваний препарат</th> <th>Препарат порівняння</th> <th>Препарат порівняння (негативний контроль)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Торгове найменування або</td> <td>НЗ</td> <td>НЗ</td> <td>НЗ</td> <td>Вазелін</td> </tr> </tbody> </table>						Досліджуваний препарат	Досліджуваний препарат	Препарат порівняння	Препарат порівняння (негативний контроль)	Торгове найменування або	НЗ	НЗ	НЗ	Вазелін																																								
	Досліджуваний препарат	Досліджуваний препарат	Препарат порівняння	Препарат порівняння (негативний контроль)																																																			
Торгове найменування або	НЗ	НЗ	НЗ	Вазелін																																																			

	еквівалент				
	Найменування лікарського засобу	НЗ	НЗ	НЗ	Білий вазелін
	Внутрішній код	CD5789	CD5789	НЗ	НЗ
	Лікарська форма	Крем	Крем	Крем	Мазь
	Дозування або концентрація	25 мкг/г	100 мкг/г	Плацебо	НЗ
	Упаковка (тип та розмір)	Флакон Мегапласт 50 мл	Флакон Мегапласт 50 мл	Флакон Мегапласт 50 мл	Алюмінієва туба 45 г
	Умови зберігання	Зберігати за температури не вище 25°C – Не заморозувати та не охолоджувати	Зберігати за температури не вище 25°C – Не заморозувати та не охолоджувати	Зберігати за температури не вище 25°C – Не заморозувати та не охолоджувати	Зберігати за температури не вище 30°C
	Доза (загальна добова доза)	Дермальний	Дермальний	Дермальний	Дермальний
	Тривалість застосування	Визначені досліджувані ділянки на спині суб'єкта	Визначені досліджувані ділянки на спині суб'єкта	Визначені досліджувані ділянки на спині суб'єкта	Визначені досліджувані ділянки на спині суб'єкта
15. Супутня терапія	Не застосовується				
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовується – В цьому дослідженні ефективність не оцінювали.				
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> - Оцінка реакцій шкіри - Оцінка реакції сенсibiliзації - Небажані явища - Життєво важливі показники/ Медичний огляд 				
18. Статистичні методи	<p>Статистичних випробувань не проводилося. Усі дані були узагальнені методами описової статистики.</p> <p><u>Фаза індукції:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Оцінку реакцій шкіри було узагальнено з використанням частоти та відсотків відповідно до візиту та досліджуваного препарату. 2. Найгірший бал після вихідного рівня для кожного суб'єкта під час фази індукції також узагальнювали, використовуючи частоту та відсоток відповідно до досліджуваного препарату. <p><u>Фаза провокації:</u></p> <p>Для кожного досліджуваного препарату склали таблицю частот, якій узагальнено оцінку реакції сенсibiliзації за категоріями (негативна, неоднозначна, позитивна).</p> <p>Категоріальні змінні (показники оцінки шкірних реакцій) були узагальнені з використанням частоти та відсотків відповідно до візиту та досліджуваного препарату (N, %).</p> <p><u>Небажані явища (НЯ):</u></p> <p>Частоту виникнення НЯ узагальнювали відповідно до досліджуваного препарату. Небажані реакції, які не були пов'язані з жодною конкретною зоною, були узагальнені для всіх досліджуваних препаратів.</p>				

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	• Демографічні дані та вихідні характеристики захворювання		
	Таблиця 1. Демографічні дані		
	Вік в роках	ВСЬОГО	
		N	240
		Середнє значення	42,6
		СВ	12,18
		Медіана	42
		Мін~Макс	19 – 65
	Стать	Q1-Q3	32 – 53
		N	240 (100%)
		Жінки	171 (71,3%)
	Раса	Чоловіки	69 (28,8%)
N		240 (100%)	
Фототип шкіри	Європейці	240 (100,0%)	
	N	240 (100%)	
	ТИП II	31 (12,9%)	
	ТИП III	204 (85,0%)	
	ТИП IV	5 (2,1%)	

20. Результати ефективності
Не застосовується

21. Результати безпеки
- Небажане явище
У ста двадцяти п'яти суб'єктів спостерігалися 205 НЯ. Два суб'єкти припинили дослідження через непов'язані НЯ. Одне з цих 2 НЯ вважалося серйозним.

Таблиця 2. Огляд небажаних явищ (Популяція для аналізу безпеки)

MedDRA версії 14.0	CD5789 100 мкг/г (N=240)		CD5789 25 мкг/г (N=240)		CD5789 Плацебо (N=240)		Білий вазелін (N=240)		ВСЬОГО (N=240)	
	N	N(%)	N	N(%)	N	N(%)	N	N(%)	N	N(%)
	явищ	суб'єктів	явищ	суб'єктів	явищ	суб'єктів	явищ	суб'єктів	явищ	суб'єктів
Всі НЯ	198	128 (53,3%)	197	125 (52,1%)	196	126 (52,5%)	193	125 (52,1%)	205	129 (53,8%)
Пов'язані НЯ	5	4 (17%)	4	2 (0,8%)	3	2 (0,8%)	0	0	12	6 (2,5%)
Всі дерматологічні НЯ	8	7 (2,9%)	7	5(2,1%)	6	5 (2,1%)	3	3 (1,3%)	15	9 (3,8%)
Пов'язані дерматологічні НЯ	5	4 (1,7%)	4	2 (0,8%)	3	2 (0,8%)	0	0	12	6 (2,5%)
Всі серйозні НЯ	1	1 (0,4%)	1	1 (0,4%)	1	1 (0,4%)	1	1 (0,4%)	1	1 (0,4%)
Пов'язані серйозні НЯ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Тяжкі НЯ	0	0	0	0	0	0	0	с	0	0
Пов'язані тяжкі НЯ	0	0	0	0	0	0	0	с	0	0
НЯ, що представляють особливий інтерес	2	1 (0,4%)	2	1 (0,4%)	1	1 (0,4%)	0	0	5	1 (0,4%)
Пов'язані НЯ, що представляють особливий інтерес	2	1 (0,4%)	2	1 (0,4%)	1	1 (0,4%)	0	0	5	1 (0,4%)
НЯ, що	2	2 (0,8%)	2	2 (0,8%)	2	2 (0,8%)	2	2 (0,8%)	2	2 (0,8%)

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

Небажані явища (НЯ) визначені як явища, що виникли після першого застосування лікарських засобів

Примітка: Цифри у стовпцях не можна додавати, оскільки певний суб'єкт може повідомити про більше ніж одне НЯ

У шести суб'єктів спостерігалися такі 12 пов'язані НЯ:

- У 4/240 суб'єктів (1,7%) спостерігалось 5 пов'язаних НЯ на ділянках, які обробляли препаратом CD5789 у концентрації 100 мкг/г (три суб'єкти з 1 епізодом свербожу кожен та 1 суб'єкт з 2 епізодами сенсibilізації шкіри);
- У 2/240 суб'єктів (0,8%) спостерігалися 4 пов'язані НЯ на ділянці, яку обробляли препаратом CD5789 25 мкг/г (один суб'єкт з 1 епізодом свербожу та 1 суб'єкт з 2 епізодами сенсibilізації шкіри та 1 епізодом алергічного дерматиту);
- У 2/240 суб'єктів (0,8%) спостерігалися 3 пов'язані НЯ на ділянці, яку обробляли плацебо CD5789 (один суб'єкт з 1 епізодом свербожу та 1 суб'єкт з 1 епізодом сенсibilізації шкіри та 1 епізодом кропив'янки).
- На ділянці, обробленій білим вазеліном, пов'язані небажані явища не зареєстровані.

Зрештою було визнано, що серед цих 6 суб'єктів, 5 суб'єктів з одним епізодом свербожу та один суб'єкт (5074–8114) з кількома епізодами реакції сенсibilізації шкіри, алергічного дерматиту та кропив'янки на кількох оброблених ділянках, мали алергію на пропіленгліколь після досліджень методом аплікаційної проби.

Жодне з цих небажаних явищ не призвело до припинення дослідження.

Таблиця 3. Пов'язані небажані явища (Популяція для аналізу безпеки)

MedDRA v14.0	CD5789 100 мкг/г (n=240)	CD5789 25 мкг/г (n=240)	CD5789 плацебо (n=240)	Білий вазелін (n=240)	Всього (n=240)	
ЗАГАЛЬНА КІЛЬКІСТЬ НЯ	5	4	3	0	12	
ЗАГАЛЬНА КІЛЬКІСТЬ СУБ'ЄКТІВ З НЯ	4 (1,7%)	2 (0,8%)	2 (0,8%)		6 (2,5%)	
ПОРУШЕННЯ З БОКУ ШКІРИ ТА ПІДСКІРНОЇ КЛІТКОВИНИ	4 (1,7%)	2 (0,8%)	2 (0,8%)	-	6 (2,5%)	
	Алергічний дерматит		1 (0,4%)		1 (0,4%)	
	Свербіж	3 (1,3%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	-	5 (2,1%)
	Сенсibilізація шкіри	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)		1 (0,4%)
	Кропив'янка	-	-	1 (0,4%)	-	1 (0,4%)

Небажані явища (НЯ) визначені як явища, що виникли після першого застосування лікарських засобів
 Цифри у стовпцях не можна додавати, оскільки певний суб'єкт може повідомити про більше ніж одне НЯ
 До кожного переважного терміну суб'єктів відносили один раз, навіть якщо спостерігалось кілька явищ
 До кожного СОК суб'єктів відносили один раз, навіть якщо в СОК зазначено більше одного явища

Під час дослідження не було відповідних змін у життєво важливих показниках чи результатах медичного огляду.

• **Стерпність на шкірі**

Під час фази індукції обидві концентрації препарату CD5789, 25 мкг/г та 100 мкг/г, були безпечними. Було виявлено дозозалежне подразнення шкіри на оброблених ділянках відповідно до цього класу препаратів (місцевої ретиноїди).

Таблиця 4. Найгірша оцінка подразнення

		CD5789 100 мкг/г	CD5789 25 мкг/г	CD5789 плацебо	Білий вазелін
Найгірша оцінка під час індукції	N	240	240	240	240
	0	-	-	101 (42,1%)	202 (84,2%)
	0.5	-	8 (3,3%)	113 (47,1%)	36 (15,0%)
	1	61 (25,4%)	137 (57,1%)	21 (8,8%)	2 (0,8%)
	2	148 (61,7%)	93 (38,8%)	5 (2,1%)	-
	3	28 (11,7%)	1 (0,4%)	-	-
	4	3 (1,3%)	1 (0,4%)	-	-

0 Немає відповіді

0.5 Сумнівна або слабка, нечітка еритеми

1 - Чітко виражена еритема

2 - Еритема з легким або помірним набряком

3 - Везикули (маленькі пухирі) або папули (невелика, обмежена висота)

4 - Бульозний висип (великий пухир), розповсюдження або інша важка реакція

Під час фази провокації у одного суб'єкта спостерігалася позитивна реакція сенсibiliзації на ділянках, оброблених препаратом CD5789, та неоднозначна реакція на ділянці, обробленій плацебо. Після апікаційної проби було визначено, що цей суб'єкт має алергію на пропіленгліколь.

Таблиця 5. Оцінка реакції сенсibiliзації для фази провокації


		CD5789 100 мкг/г	CD5789 25 мкг/г	CD5789 плацебо	Білий вазелін
Тиждень 6 – День 40	N (%)	237	237	237	237
	0	234 (98,7%)	235 (99,2%)	236 (99,6%)	237 (100,0%)
	1	2 (0,8%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	-
		1 (0,4%)	1 (0,4%)	-	-
96-120 годин після 38-го дня	N (%)	2	1	1	1
	0	1 (50,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)
	1	1 (50,0%)	-	-	-

0 – негативний, 1 – неоднозначний, 2 – позитивний.

22. Висновок
(заклучення)

Це дослідження було проведено для оцінки здатності препарату CD5789 крем та відповідного плацебо викликати сенсibiliзацію після

	<p>багаторазового нанесення на шкіру здорових суб'єктів. Це було одноцентрове, рандомізоване, внутрішньоіндивідуальне клінічне випробування з контролем плацебо та негативним контролем, із засліпленням експерта з оцінювання, в якому брали участь здорові суб'єкти чоловічої та жіночої статі, проведене у спеціалізованому відділенні 1 фази (CPCAD, Ніцца, Франція).</p> <p>Використовувана методика була стандартною для цього типу дослідження безпеки для шкіри. Суб'єктам наносили препарат CD5789 крем в концентрації 25 мкг/г та 100 мкг/г, його відповідний плацебо та негативний контроль, білий вазелін, у напівклюдійних умовах протягом 3 тижнів (фаза індукції). Після 2-тижневого періоду відпочинку суб'єктам протягом 48 годин наносили ті самі препарати на необроблені ділянки шкіри (фаза провокації) та оцінювали реакції шкіри.</p> <p>Дві досліджувані концентрації охоплюють діапазон концентрацій препарату CD5789 крем, які оцінюють у фазі 2 для лікування акне. Зокрема, менша концентрація дозволяє відрізнити будь-яке первинне подразнення шкіри, яке, швидше за все, буде спостерігатися під час застосування найбільшою концентрації.</p> <p>Було рандомізовано двісті сорок суб'єктів, а завершили дослідження - 237. Три суб'єкти припинили дослідження, 1 – через вагітність та 2 - через непов'язані НЯ (1 СНЯ, викидень, та 1 вітрянка). Дві третини суб'єктів були жінками і всі були європеїдної раси. Суб'єкти мали переважно III фототип шкіри. Під час скринінгового візиту середній вік становив 42,6 року (діапазон від 19 до 65 років).</p> <p>Це дослідження дерматологічної безпеки, зосереджене на здатності викликати сенсibiliзацію, чітко доводить, що препарат викликає легке подразнення з підтвердженим ефектом дози під час застосування у напівклюдійних умовах відповідно до цього класу препаратів (місцеві ретиноїди).</p> <p>У цьому дослідженні встановлено, що препарат CD5789 не викликає сенсibiliзації.</p>
--	--

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>(підпис) </p> <p>РЕУЗОВА Н.В.</p> <p>ДЕЛЬТА МЕДІКАЛ</p> <p>ПРОМОУШНЗ АГ</p> <p>Ідентифікаційний код 26609879</p> <p>Президентська область * Київська область * М.Винниве * Ірпінський район * Ірпінь</p>
--	--

Додаток 30

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

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	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 з повним досьє
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	RD-03-SRE-40189 – Оцінка здатності препарату CD5789 крем та відповідного плацебо викликати фотосенсибілізацію шкіри внаслідок багаторазового нанесення на шкіру здорових суб'єктів
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1, Клінічна фармакологія
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку скринінгу: 28 серпня 2012 р. Дата закінчення дослідження: 08 листопада 2012 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція
9. Кількість досліджуваних	55 рандомізовані суб'єкти
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Визначити здатність препарату CD5789 крем в різних концентраціях (25 та 100 мкг/г) та відповідного плацебо викликати фотосенсибілізацію шкіри внаслідок багаторазового застосування.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, рандомізоване, внутрішньоіндивідуальне клінічне випробування, з засліпленням експерта з оцінювання, з контролем

плацебо та негативним контролем, в якому беруть участь здорові чоловіки та жінки. Досліджувані лікарські засоби: CD5789 25 мкг/г крем, CD5789 100 мкг/г крем, плацебо та білий вазелін в якості негативного контролю.

Клінічне випробування складалося з 4 етапів:

- Фаза визначення мінімальної дози, що викликає еритему (МЕД)
- Фаза індукції
- Фаза відпочинку
- Фаза провокації (і фаза повторної провокації, за необхідності)

Визначення мінімальної дози, що викликає еритему

Визначені ділянки шкіри підлягали ідентифікації та опроміненню за 20 ± 4 години до визначення МЕД. Серію з мінімум шести визначених за часом доз випромінювання UVA+B, виражених у міліджоулях на квадратний сантиметр (мДж/см²), застосовували на область попереку, яку раніше не опромінювали/засмагала. Вибрані дози мали бути серією експозицій у геометричній прогресії, де кожен інтервал часу експозиції був на 25% більшим, ніж попередній час. Після опромінення слід було зареєструвати будь-які реакції шкіри негайного типу.

МЕД підлягала визначенню приблизно через 20 ± 4 години після УФ-опромінення та повинна була визначатися як найменша доза енергії, яка викликала відчутне гомогенне почервоніння без будь-яких невизначеностей на більшій частині відкритої зони та з чітко визначеними межами оголеної зони.

Фаза індукції

Під час фази індукції на певні ділянки шкіри (2x2 см) з одного боку посередині спини суб'єкта двічі на тиждень протягом трьох тижнів поспіль місцево застосовували приблизно 20 мкл кожного досліджуваного препарату та накривали напівоклюзійною пов'язкою. Пов'язки знімали приблизно через 24 години після нанесення досліджуваного препарату, а досліджувані зони опромінювали. Протягом першого тижня фази індукції визначені ділянки шкіри підлягали опроміненню дозою UVA/UVB випромінювання, що в 1,5 рази вища за МЕД, а протягом другого та третього тижнів дозою, що у 2 рази вища за МЕД. Оцінку шкірних реакцій (за 6-бальною шкалою) на досліджуваних ділянках шкіри проводили через 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 15, 16, 18 та 19 днів, принаймні через 30 хвилин після видалення пов'язки, перед опроміненням та новим застосуванням досліджуваного препарату. На 22-й день проводили оцінку шкірних реакцій, і це було початком двотижневої фази відпочинку (без застосування препаратів та опромінення).

Фаза провокації

На 36-й день приблизно на дві необроблені ділянки шкіри (2x2 см) під окремі напівоклюзійні пов'язки наносили 20 мкл кожного досліджуваного препарату. Додавали дві необроблені ділянки, по одній з кожного боку.

На 37-й день приблизно через 24 години після нанесення пов'язки знімали, а оцінку шкірних реакцій (за 6-бальною шкалою) на всіх

	<p>досліджуваних ділянках проводили щонайменше через 30 хвилин після видалення пов'язки, тобто до опромінення.</p> <p>Потім ділянки шкіри для фази провокації, розташовані в верхній частині спини ліворуч, опромінювали за допомогою UVA/UVB, доза якого у 0,75 разів вище МЕД суб'єкта, а потім UVA інтенсивністю 10 Дж/см². Оцінку шкірної реакції на всіх ділянках проводили одразу після опромінення та через 48 годин після опромінення. Другий набір ділянок шкіри в верхній частині спини на протилежному боці служив контролем без опромінення.</p> <p>На 39 день проводили оцінку реакції фотосенсибілізації (0 = негативна, 1 = невизначено або 2 = позитивна) шляхом порівняння опроміненої ділянки застосування кожного досліджуваного препарату з відповідною неопроміненою ділянкою.</p> <p><u>Фаза повторної провокації</u></p> <p>Для суб'єктів, які мали оцінку реакції фотосенсибілізації 1 (невизначено) під час фази провокації проводили повторну провокацію.</p> <p>Крім того, повторну провокацію деякими окремими інгредієнтами проводили для суб'єктів, у яких під час фази провокації спостерігалася позитивна реакція фотосенсибілізації на досліджуваний препарат або його плацебо.</p> <p>Дизайн фази повторної провокації є аналогічним дизайну фази провокації. Повторну провокацію проводили на необроблених ділянках не раніше ніж через 2 тижні після провокації.</p>															
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Основні критерії включення:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Здорові чоловіки чи жінки віком від 18 до 65 років включно під час скринінгу. - Суб'єкт, на думку слідчого, має хороший стан здоров'я. - Фототип шкіри I-IV (Wolff 2007). - Жінки репродуктивного віку з негативним результатом аналізу сечі на вагітність під час скринінгу та візиту на 1-й день. - Жінка репродуктивного віку погоджується використовувати метод подвійної бар'єрної контрацепції до останнього застосування досліджуваного препарату та протягом щонайменше одного місяця після останнього застосування препарату, що складається з використання презерватива та високоефективного та схваленого методу контрацепції. 															
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>CD5789 крем, нанесення на шкіру, дозування: 25 мкг/г та 100 мкг/г</p> <p>Лікарська форма досліджуваного препарату</p> <table border="1" data-bbox="491 1771 1460 2049"> <thead> <tr> <th></th> <th>Досліджуваний препарат</th> <th>Досліджуваний препарат</th> <th>Препарат порівняння</th> <th>Препарат порівняння (негативний контроль)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Торгове найменування або еквівалент</td> <td>Не застосовується (НЗ)</td> <td>НЗ</td> <td>НЗ</td> <td>НЗ</td> </tr> <tr> <td>Найменування лікарського</td> <td>НЗ</td> <td>НЗ</td> <td>НЗ</td> <td>Білий вазелін</td> </tr> </tbody> </table>		Досліджуваний препарат	Досліджуваний препарат	Препарат порівняння	Препарат порівняння (негативний контроль)	Торгове найменування або еквівалент	Не застосовується (НЗ)	НЗ	НЗ	НЗ	Найменування лікарського	НЗ	НЗ	НЗ	Білий вазелін
	Досліджуваний препарат	Досліджуваний препарат	Препарат порівняння	Препарат порівняння (негативний контроль)												
Торгове найменування або еквівалент	Не застосовується (НЗ)	НЗ	НЗ	НЗ												
Найменування лікарського	НЗ	НЗ	НЗ	Білий вазелін												

засобу				
Внутрішній код	CD578S	CD5789	CD5789	НЗ
Лікарська форма	Крем	Крем	Крем	Мазь
Номер складу	25 мкг/г	100 мкг/г	Плацебо	НЗ
Концентрація	Флакон Мегапласт 50 мл	Флакон Мегапласт 50 мл	Флакон Мегапласт 50 мл	Алюмінієва туба 45 г
Упаковка (тип та розмір)	Зберігати за температури не вище 25°C – Не заморозувати та не охолоджувати	Зберігати за температури не вище 25°C – Не заморозувати та не охолоджувати	Зберігати за температури не вище 25°C – Не заморозувати та не охолоджувати	Зберігати за температури не вище 25°C
Умови зберігання	20 мкл	20 мкл	20 мкл	20 мкл
Доза (загальна добова доза)	Дермальний	Дермальний	Дермальний	Дермальний
Шлях введення	Двічі на тиждень протягом 3 тижнів поспіль плюс додаткове нанесення на 36-й день	Двічі на тиждень протягом 3 тижнів поспіль плюс додаткове нанесення на 36-й день	Двічі на тиждень протягом 3 тижнів поспіль плюс додаткове нанесення на 38-й день	Двічі на тиждень протягом 3 тижнів поспіль плюс додаткове нанесення на 36-й день
Режим дозування	24 години під напівоклюзією пов'язкою	24 години під напівоклюзією пов'язкою	24 години під напівоклюзією пов'язкою	24 години під напівоклюзією пов'язкою
Тривалість застосування	Визначені досліджувані ділянки на спині суб'єкта	Визначені досліджувані ділянки на спині суб'єкта	Визначені досліджувані ділянки на спині суб'єкта	Визначені досліджувані ділянки на спині суб'єкта
Розташування зони нанесення	Не застосовується (НЗ)	НЗ	НЗ	НЗ

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії

Препарат порівняння у формі крему: CD5789, місцеве застосування, дозування: плацебо

Препарат порівняння (негативний контроль) мазь: білий вазелін, місцеве застосування, дозування: Не застосовується

Лікарська форма досліджуваного препарату

	Досліджуваний препарат	Досліджуваний препарат	Препарат порівняння	Препарат порівняння (негативний контроль)
Торгове найменування або еквівалент	Не застосовується (НЗ)	НЗ	НЗ	НЗ
Найменування лікарського засобу	НЗ	НЗ	НЗ	Білий вазелін
Внутрішній код	CD578S	CD5789	CD5789	НЗ
Лікарська форма	Крем	Крем	Крем	Мазь
Номер складу	25 мкг/г	100 мкг/г	Плацебо	НЗ
Концентрація	Флакон Мегапласт 50 мл	Флакон Мегапласт 50 мл	Флакон Мегапласт 50 мл	Алюмінієва туба 45 г
Упаковка (тип та розмір)	Зберігати за температури не вище 25°C – Не	Зберігати за температури не вище 25°C – Не	Зберігати за температури не вище 25°C – Не	Зберігати за температури не вище 25°C

		заморожувати та не охолоджувати	заморожувати та не охолоджувати	заморожувати та не охолоджувати		
Умови зберігання		20 мкл	20 мкл	20 мкл	20 мкл	
Доза (загальна добова доза)		Дермальний	Дермальний	Дермальний	Дермальний	
Шлях введення		Двічі на тиждень протягом 3 тижнів поспіль плюс додаткове нанесення на 36-й день	Двічі на тиждень протягом 3 тижнів поспіль плюс додаткове нанесення на 36-й день	Двічі на тиждень протягом 3 тижнів поспіль плюс додаткове нанесення на 36-й день	Двічі на тиждень протягом 3 тижнів поспіль плюс додаткове нанесення на 36-й день	
Режим дозування		24 години під напівоклюзійною пов'язкою	24 години під напівоклюзійною пов'язкою	24 години під напівоклюзійною пов'язкою	24 години під напівоклюзійною пов'язкою	
Тривалість застосування		Визначені досліджувані ділянки на спині суб'єкта	Визначені досліджувані ділянки на спині суб'єкта	Визначені досліджувані ділянки на спині суб'єкта	Визначені досліджувані ділянки на спині суб'єкта	
Розташування зони нанесення		Не застосовується (НЗ)	НЗ	НЗ	НЗ	
15. Супутня терапія	Не застосовується					
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовується					
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> - Оцінка шкірних реакцій - Оцінка реакції фотосенсибілізації (негативна, невизначена або позитивна) - Небажані явища - Життєво важливі показники/ Медичний огляд 					
18. Статистичні методи	<ul style="list-style-type: none"> - Первинна кінцева точка ефективності: Не застосовується - Вторинні кінцеві точки ефективності: Не застосовується 					
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Вік в роках	ВСЬОГО				
		N	55			
		Середнє значення	37,9			
		СВ	11,76			
		Медіана	36			
		Мін – Макс	19-63			
	Стать	Q1-Q3	30-46			
		N	55(100%)			
		Жінки	27(49,1%)			
	Раса	Чоловіки	28 (50,9%)			
N		55(100%)				
Фототип шкіри	Європейці	55(100,0%)				
	N	55(100%)				
	ТИП II	9(16,4%)				
	ТИП III	44 (80,0%)				
	ТИП IV	2 (3,6%)				
20. Результати ефективності	Не застосовується					
21. Результати	Для кожного досліджуваного препарату була складена таблиця частоти, що узагальнює реакцію фотосенсибілізації за категоріями (негативна,					

що представляють особливий інтерес													
НЯ, що призвели до припинення участі в дослідженні	0	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	0
Випадки смерті	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Небажані явища (НЯ) узагальнені лише для явищ, що виникли після першого застосування лікарських засобів.
Цифри у стовпцях не можна додавати, оскільки певний суб'єкт може повідомити про більше ніж одне НЯ. Таблиця 14.3.2.1.

Таблиця 6. Пов'язані небажані явища (Популяція для аналізу безпеки)

Пов'язані НЯ не зареєстровані.

22. Висновок (заключення)

П'ятдесят дев'ять (59) суб'єктів пройшли обстеження, серед них 55 були рандомізовані та нормально завершили дослідження. Середній вік становив близько 38 років (від 19 до 63 років). Двадцять вісім (50,9%) суб'єктів були чоловіками. Усі суб'єкти були європейцями.

Під час дослідження у 23 пацієнтів (41,8%) спостерігалось 29 побічних явищ. Жодне з них не було пов'язане з жодним з методів лікування, жодне з них не було серйозним, і жодне з них не призвело до припинення дослідження. Суттєвих відхилень від протоколу не спостерігалось.

Під час фази індукції найгірша оцінка не перевищував 2 «еритема з легким або помірним набряком» для будь-якої зони обробки під час фази індукції. Більшість вищих оцінок спостерігалось як при застосуванні CD5789 100 мкг/г, так і при застосуванні CD5789 25 мкг/г. Спостерігався дозозалежний ефект крему CD5789 на індуковані шкірні реакції, а середня оцінка шкірних реакцій препарату CD5789 крем в обох концентраціях був більш високою, ніж середня оцінка, що спостерігався для трьох інших процедур. Це пояснювалося добре відомим подразнювальним ефектом ретиноїдів який накладався на ефект УФ-еритеми.

Результати фази провокації показали, що на всіх досліджуваних ділянках реакція фотосенсибілізації не спостерігалася.

Тому в умовах цього дослідження було виявлено, що препарат CD5789 не є фотосенсибілізуючим агентом.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис) _____

(ПІБ) _____



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-40153E – Дослідження застосування препарату на псоріатичних бляшках для оцінки безпеки та ефективності препарату CD5789 в двох лікарських формах у суб'єктів з псоріазом
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 2а
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого суб'єкта: 15 березня 2011 р. Дата завершення дослідження: 11 липня 2011 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція
9. Кількість досліджуваних	Було заплановано провести скринінг близько 90 суб'єктів, щоб рандомізувати приблизно 43. Нарешті, було рандомізовано 41 суб'єкт та включений до аналізу «всіх рандомізованих пацієнтів» (ІТТ). Два суб'єкти були виключені з аналізу популяції пацієнтів, що відповідають критеріям протоколу (РР) (N = 39).
10. Мета та вторинні цілі	Оцінити ефективність у суб'єктів з вульгарним псоріазом двох концентрацій препарату CD5789 (50 та 100 мкг/г) у двох різних

клінічного випробування	<p>складах (гель та крем А) у порівнянні з їх відповідними плацебо (плацебо гель та плацебо крем А) після 4-тижневого періоду застосування один раз на день.</p> <p>Зіставити ефективність двох лікарських форм та концентрацій препарату CD5789 відносно одна одної.</p> <p>Оцінити глобальну шкірну стерпність обох препаратів CD5789.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було пошукове, багатоцентрове, рандомізоване, контрольоване, із засліпленням дослідника, внутрішньоіндивідуальне дослідження з неповними блоками.</p> <p>У цьому дослідженні вивчали 7 досліджуваних продуктів:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CD5789 гель 50 мкг/г (0,005%); - CD5789 гель 100 мкг/г (0,01%); - Плацебо гель (негативний контроль); - CD5789 крем А 50 мкг/г (0,005%); - CD5789 Крем А 100 мкг/г (0,01%); - Плацебо крем А (негативний контроль); - Мазь Дайвобет® (кальципотріол 50 мкг/г/бетаметазону дипропіонат 500 мкг/г) (позитивний контроль). <p>Кожен суб'єкт отримував 4 із 7 досліджуваних продуктів, які планувалося наносити на 4 псоріатичні бляшки аналогічного ступеня тяжкості (ідентичний Загальна сума балів [TSS] на вихідному рівні або зміна ± 1 клас), розташовані або на колінах, і на ліктях, або на всіх 4 на кінцівках або тулубі (обличчя, шкіра голови, руки, ноги та складки виключені).</p> <p>Кожен досліджуваний препарат застосовували один раз на день протягом 4 тижнів (5 днів на тиждень).</p> <p>Дослідження включало скринінговий візит (за 4 тижні до початку лікування), 4-тижневе лікування (з відвідуванням дослідницького центру для застосування досліджуваного препарату та оцінювання 5 днів на тиждень, з 1-го по 26-й день) та заключний візит (29-й день) протягом 4 тижнів лікування.</p> <p>Ефективність оцінювали двічі на тиждень, використовуючи індивідуальні клінічні оцінки та оцінки усунення.</p> <p>Безпеку оцінювали за стерпністю на шкірі (кожен візит з 2-го по 29-й день), небажаними явищами (НЯ, під час кожного візиту з 1-го по 29-й день), результатами медичного огляду, життєво важливими показниками, результатом тестів на вагітність (скринінг, 1-й та 29-й день) та лабораторних досліджень (Скринінг та 29-й день).</p> <p>Знімки були зроблені на 1-й та 29-й день.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Чоловіки чи жінки віком від 18 до 70 років з клінічним діагнозом стабільного бляшкового псоріазу, визначеного як відсутність спалаху за місяць до скринінгового візиту та візиту вихідного рівня. На вихідному рівні (день 1) суб'єкт мав 4 цільові бляшки, які:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - всі вони були розташовані на колінах та ліктях, або всі були розташовані на кінцівках та тулубі (за винятком бляшок в паху, пахвових западинах та інших проміжних ділянках); - мали подібний розмір від 20 до 200 см² (тобто поверхня кожної бляшки не перевищувала більше ніж удвічі поверхню найменшої бляшки); - мали оцінку еритеми, лущення та підняття/утворення бляшок, кожна з яких окремо перевищувала або дорівнювала 2 (принаймні помірно); - мають однаковий ступінь тяжкості (тобто: однакові вихідні TSS або варіація ± 1 балу).
13. Досліджувані лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<ul style="list-style-type: none"> - CD5789 гель 50 мкг/г; - CD5789 гель 100 мкг/г; - CD5789 крем А 50 мкг/г; - CD5789 крем А 100 мкг/г. <p>Спосіб застосування: місцевий</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Терапія плацебо (негативний контроль)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Плацебо гель; - Плацебо крем А. <p>Спосіб застосування: місцевий</p> <p>Дозування: Не застосовується</p> <p>Препарат порівняння для оцінки чутливості</p> <ul style="list-style-type: none"> - Дайвобет® мазь (кальципотріол 50 мкг/г/ бетаметазону дипропіонат 500 мкг/г) <p>Спосіб застосування: місцеве</p>
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинна змінна:</p> <p>Площа під кривою (AUC) для TSS (сума індивідуальних клінічних оцінок щодо еритеми, лущення та ущільнення/утворення бляшок) з 1-го дня (вихідний рівень) до 29-го дня.</p> <p>Вторинні змінні ефективності:</p> <p>Зміна TSS з плином часу та зміна TSS відносно вихідного рівня;</p> <p>AUC окремих клінічних показників (еритема, лущення та ущільнення/утворення бляшок) з 1-го дня (вихідний рівень) до 29-го дня;</p> <p>Еритема, лущення та ущільнення/індурація бляшок з плином часу та їх зміна відносно вихідного рівня;</p> <p>Ефективність (тобто оцінка усунення 0 або 1) під час кожного візиту, починаючи з 4-го дня, а також час до отримання результату.</p>

17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> - 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 та аналізи сечі на вагітність (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>Змінні ефективності:</p> <p>AUC TSS, а також AUC кожної окремої клінічної оцінки розраховували від 1-го дня (до застосування) до 29-го дня відповідно до суб'єкту та досліджуваного лікування, використовуючи правило трапеції.</p> <p>AUC піддавали дисперсійному аналізу, включаючи суб'єкта та досліджуване лікування в якості факторів в моделі. Через дизайн з неповними блоками для висновків використовували лише середні значення, розраховані методом найменших квадратів (LS means). Тест множинного порівняння Т'юкі-Крамера використовували для класифікації всіх досліджуваних методів лікування на основі значень найменших квадратів (з 2-стороннім 5% рівнем значимості).</p> <p>Змінні безпеки:</p> <p>Глобальний показник стерпності на шкірі описують за допомогою дескриптивних методів відповідно до візитів та досліджуваних методів лікування. Також описували найгіршу оцінку.</p> <p>Було описано частоту та множинність небажаних явищ, а також результати лабораторних досліджень.</p>																																																						
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Загалом було рандомізовано 41 суб'єкт з 4 центрів у Франції. Усі суб'єкти були європеїдної раси із середнім віком (\pm стандартне відхилення [СВ]) $45,32 \pm 12,05$ років. Більшість були чоловіками (N = 32, 78,0%). Усі 41 рандомізовані суб'єкти були включені до популяції аналізу безпеки та популяції ІТТ. Двоє суб'єктів припинили дослідження передчасно (через вагітність в 1 випадку та на прохання суб'єкта в іншому випадку) і тому були виключені з популяції РР (N = 39).</p>																																																						
20. Результати ефективності	<p>Первинна змінна ефективності</p> <p>AUC TSS з 1-го дня (вихідний рівень) до 29-го дня в популяції РР представлено далі:</p> <table border="1" data-bbox="486 1765 1457 2051"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>Крем А 50 мкг/г</th> <th>Крем А 100 мкг/г</th> <th>Дайвобет мазь</th> <th>Гель 50 мкг/г</th> <th>ГЕЛЬ 100 мкг/г</th> <th>Плацебо крем А</th> <th>Плацебо гель</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>РР</td> <td>N</td> <td>20</td> <td>24</td> <td>18</td> <td>24</td> <td>24</td> <td>24</td> <td>22</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Середнє</td> <td>174,0</td> <td>177,4</td> <td>112,6</td> <td>170,9</td> <td>177,2</td> <td>176,7</td> <td>170,5</td> </tr> <tr> <td></td> <td>СВ</td> <td>29,90</td> <td>32,60</td> <td>40,27</td> <td>38,27</td> <td>41,31</td> <td>31,45</td> <td>37,65</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Медіана</td> <td>169,5</td> <td>176,5</td> <td>107,5</td> <td>180,8</td> <td>171,3</td> <td>172,0</td> <td>169,5</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Мін - Макс</td> <td>127,0 – 238,0</td> <td>100,5 – 245,0</td> <td>60,0 – 216,5</td> <td>71,0 – 231,0</td> <td>105,5 – 263,5</td> <td>108,0 – 260,5</td> <td>100,5 – 238,0</td> </tr> </tbody> </table>			Крем А 50 мкг/г	Крем А 100 мкг/г	Дайвобет мазь	Гель 50 мкг/г	ГЕЛЬ 100 мкг/г	Плацебо крем А	Плацебо гель	РР	N	20	24	18	24	24	24	22		Середнє	174,0	177,4	112,6	170,9	177,2	176,7	170,5		СВ	29,90	32,60	40,27	38,27	41,31	31,45	37,65		Медіана	169,5	176,5	107,5	180,8	171,3	172,0	169,5		Мін - Макс	127,0 – 238,0	100,5 – 245,0	60,0 – 216,5	71,0 – 231,0	105,5 – 263,5	108,0 – 260,5	100,5 – 238,0
		Крем А 50 мкг/г	Крем А 100 мкг/г	Дайвобет мазь	Гель 50 мкг/г	ГЕЛЬ 100 мкг/г	Плацебо крем А	Плацебо гель																																															
РР	N	20	24	18	24	24	24	22																																															
	Середнє	174,0	177,4	112,6	170,9	177,2	176,7	170,5																																															
	СВ	29,90	32,60	40,27	38,27	41,31	31,45	37,65																																															
	Медіана	169,5	176,5	107,5	180,8	171,3	172,0	169,5																																															
	Мін - Макс	127,0 – 238,0	100,5 – 245,0	60,0 – 216,5	71,0 – 231,0	105,5 – 263,5	108,0 – 260,5	100,5 – 238,0																																															

ITT	N	22	26	19	24	25	25	23
	Середнє	167,4	172,0	111,7	170,9	174,2	173,8	166,9
	СВ	35,67	36,64	39,34	38,27	43,15	33,91	40,74
	Медіана	169,3	176,3	106,0	180,8	166,0	171,0	168,0
	Мін - Макс	93,5 – 238,0	100,5 – 245,0	60,0 – 216,5	71,0 – 231,0	102,0 – 263,5	105,5 – 260,5	86,5 – 238,0

Для обох препаратів (гель та крем А) не було статистично значущих відмінностей у AUC TSS ($p > 0,8$) між будь-якими концентраціями препарату CD5789 (50 або 100 мкг/г) та відповідним плацебо.

Не було значних відмінностей у AUC TSS між концентраціями препарату CD5789 (50 або 100 мкг/г), як для кожної лікарської форми ($p > 0,6$), так і між різними лікарськими формами ($p > 0,5$).

Покращення показників TSS було більшим при застосуванні препарату Дайвобет®, ніж при застосуванні будь-якого іншого досліджуваного лікування ($p < 0,001$).

Ці результати були підтверджені для популяції ITT.

Статистичні порівняння AUC TSS між досліджуваними методами лікування від 1-го дня (вихідний рівень) до 29-го дня у популяції PP представлені далі:

	Середнє, розраховане методом найменших квадратів	Різниця	Скориговане р-значення
КРЕМ А 50 мкг/г - КРЕМ А 100 мкг/г	170,3 – 172,4	-2,14	1,000
КРЕМ А 50 мкг/г - ДАЙВОБЕТ МАЗЬ	170,3 – 103,4	66,85	<,001
КРЕМ А 50 мкг/г-ГЕЛЬ 50 мкг/г	170,3 – 172,5	-2,29	1,000
КРЕМ А 50 мкг/г - ГЕЛЬ 100 мкг/г	170,3 – 182,7	-12,5	0,540
КРЕМ А 50 мкг/г - ПЛАЦЕБО КРЕМ А	170,3 – 175,1	-4,86	0,991
КРЕМ А 50 мкг/г - ПЛАЦЕБО ГЕЛЬ	170,3 – 180,7	-10,5	0,758
КРЕМ А 100 мкг/г - ДАЙВОБЕТ МАЗЬ	172,4 – 103,4	68,99	<,001
КРЕМ А 100 мкг/г - ГЕЛЬ 50 мкг/г	172,4 – 172,5	-0,14	1,000
КРЕМ А 100 мкг/г - ГЕЛЬ 100 мкг/г	172,4 – 182,7	-10,3	0,684
КРЕМ А 100 мкг/г - ПЛАЦЕБО КРЕМ А	172,4 – 175,1	-2,71	1,000
КРЕМ А 100 мкг/г - ПЛАЦЕБО ГЕЛЬ	172,4 – 180,7	8,31	0,871
ДАЙВОБЕТ МАЗЬ - ГЕЛЬ 50 мкг/г	103,4 – 172,5	-69,1	<,001
ДАЙВОБЕТ МАЗЬ - ГЕЛЬ 100 мкг/г	103,4 – 182,7	-79,3	<,001
ДАЙВОБЕТ МАЗЬ - ПЛАЦЕБО КРЕМ А	103,4 – 175,1	-71,7	<,001
ДАЙВОБЕТ МАЗЬ - ПЛАЦЕБО ГЕЛЬ	103,4 – 180,7	-77,3	<,001
ГЕЛЬ 50 мкг/г - ГЕЛЬ 100 мкг/г	172,5 – 182,7	-10,2	0,698
ГЕЛЬ 50 мкг/г - ПЛАЦЕБО КРЕМ А	172,5 – 175,1	-2,57	1,000
ГЕЛЬ 50 мкг/г - ПЛАЦЕБО ГЕЛЬ	172,5 – 180,7	-8,17	0,877
ГЕЛЬ 100 мкг/г - ПЛАЦЕБО КРЕМ А	182,7 – 175,1	7,62	0,901
ГЕЛЬ 100 мкг/г - ПЛАЦЕБО ГЕЛЬ	182,7 – 180,7	2,02	1,000
ПЛАЦЕБО КРЕМ А - ПЛАЦЕБО ГЕЛЬ	175,1 – 180,7	-5,60	0,980

Вторинні змінні ефективності

Зміни TSS відносно вихідного рівня:

Середні відсоткові зміни TSS відносно вихідного рівня до 29-го дня у популяції PP становили -27,0% та -20,5% для препарату D5789 Крем А в концентраціях 50 мкг/г та 100 мкг/г відповідно та -20,9% для крему А плацебо. Відповідні значення для гелю становили -22,6% та -16,5%

	<p>в концентраціях 50 та 100 мкг/г відповідно та -20,8% для гелю плацебо. Покращення значення TSS для препарату Дайвобет® склало -71,9%.</p> <p><u>AUC окремих оцінок для еритеми, лушення та ущільнення/утворення бляшок:</u></p> <p>Для обох лікарських форм (гель та крем А) не було статистично значущих відмінностей ($p > 0,7$) між будь-якими концентраціями препарату CD5789 (50 або 100 мкг/г) та відповідним плацебо (популяція PP).</p> <p>Не було значних відмінностей між концентраціями препарату CD5789 (50 або 100 мкг/г) для будь-якого клінічного показника, як для кожної лікарської форми ($p > 0,8$), так і між ними ($p > 0,3$). Покращення всіх 3 клінічних показників було більшим при застосуванні препарату Дайвобет®, ніж при застосуванні будь-якому іншої досліджуваної терапії ($p < 0,001$).</p> <p><u>Показник ефективності, оснований на оцінці усунення на 29-й день:</u></p> <p>Кількість суб'єктів з усуненнями цільових бляшок, які, як вважалося, досягли успіху, становила 4 (20,0%) та 5 (20,8%) для препарату CD5789 крем А 50 мкг/г та 100 мкг/г, відповідно, порівняно з 4 (16,7%) для його плацебо. Відповідні значення для препарату у формі гелю становили 6 (25,0%) та 4 (16,7%) для концентрацій 50 мкг/г та 100 мкг/г відповідно, порівняно з 6 (27,3%) для його плацебо. Показник успіху був найвищим для препарату Дайвобет® (77,8%).</p> <p>Результати щодо вторинних змінних ефективності були підтверджені в популяції ITT.</p>
21. Результати безпеки	<p><u>Місцева стерпність на шкірі:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - У 1 суб'єкта на бляшці, яку обробляли плацебо крем А було зареєстроване тяжке подразнення як найгірший показник стерпності. Таке подразнення, про яке повідомлялося на 8-й день, поступово зменшувалося за інтенсивністю, досягаючи 0 на 29-й день. - Помірне подразнення було зареєстроване як найгірший показник стерпності у 1 суб'єкта в кожній групі застосування препарату CD5789 50 мкг/г крем А, 100 мкг/г крем А та їх плацебо, у 2 суб'єктів в кожній групі застосування препарату CD5789 50 мкг/г гель, 100 мкг/г гель та у 3 суб'єктів в групі застосування плацебо у формі гелю. - Легке подразнення було зареєстроване як найгірший показник стерпності у 5 суб'єктів в кожній групі застосування препарату CD5789 50 мкг/г крем А, 100 мкг/г крем А та їх плацебо, у 4 суб'єктів в кожній групі застосування препарату CD5789 50 мкг/г гель, 100 мкг/г гель та у 2 предметів в групі застосування плацебо у формі гелю. - При застосуванні препарату Дайвобет® у 3 суб'єктів повідомлялося лише про легке подразнення. <p><u>НЯ:</u></p> <p>Загалом у 20 суб'єктів (48,8%) спостерігалися 46 НЯ. Дванадцять суб'єктів (29,3%) повідомили про 25 пов'язаних НЯ, усі з системно-</p>

органного класу (СОК) «Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини». Суб'єктів, які повідомляли про пов'язані НЯ при застосуванні вищої дози (100 мкг/г) було приблизно вдвічі більше, ніж суб'єктів, що застосовували менші дози (50 мкг/г) препарату CD5789, для обох лікарських форм. При застосуванні препарату CD5789 крем А 100 мкг/г та 50 мкг/г відповідно про пов'язані НЯ повідомили п'ятеро (19,2%) порівняно з 2 (9,1%) суб'єктів, тоді як при застосуванні препарату CD5789 гель 100 мкг/г та 50 мкг/г відповідно про пов'язані НЯ повідомили 5 (20,0%) порівняно з 3 (12,5%) суб'єктів.

Резюме НЯ

	Крем А 50 мкг/г (N=22)	Крем А 100 мкг/г (N=26)	Дайвобет мазь (N=19)	Гель 50 мкг/г (N=24)	Гель 100 мкг/г (N=25)	Плацебо крем А (N=25)	Плацебо гель (N=23)	Всього (N=41)
Всі НЯ	9 (40,9%)	11 (42,3%)	8 (42,1%)	12 (50,0%)	11 (44,0%)	9 (36,0%)	7 (30,4%)	20 (48,8%)
Пов'язані НЯ	2 (9,1%)	5 (19,2%)	2 (10,5%)	3 (12,5%)	5 (20,0%)	1 (4,0%)	2 (8,7%)	12 (29,3%)
Всі дерматологічні НЯ	2 (9,1%)	5 (19,2%)	2 (10,5%)	3 (12,5%)	6 (24,0%)	1 (4,0%)	2 (8,7%)	13 (31,7%)
Пов'язані дерматологічні НЯ	2 (9,1%)	5 (19,2%)	2 (10,5%)	3 (12,5%)	5 (20,0%)	1 (4,0%)	2 (8,7%)	12 (29,3%)
Всі серйозні НЯ	1 (4,5%)	1 (3,8%)	1 (5,3%)	0	0	0	1 (4,3%)	1 (2,4%)
НЯ, що представляють особливий інтерес	0	1 (3,8%)	0	0	0	0	0	1 (2,4%)
Пов'язані НЯ, що представляють особливий інтерес	0	1 (3,8%)	0	0	0	0	0	1 (2,4%)

Найбільш поширеним пов'язаним НЯ був свербіж (N = 9, 22,0%), який спостерігався під час всіх досліджуваних методів лікування, крім плацебо крем А, і переважно спостерігався при застосуванні препарату CD5789 100 мкг/г крем А (N = 4, 15,4%) та препарату CD5789 100 мкг/г гель (N = 3, 12,0%). Про відчуття печіння на шкірі повідомили загалом 4 суб'єкти (9,8%) на бляшках, на які наносили препарат CD5789 100 мкг/г крем А, Дайвобет® та плацебо крем А (по 1 суб'єкту для кожного) та препарат CD5789 100 мкг/г гель (2 суб'єкти).

У 1 суб'єкта спостерігалися дискомфорт шкіри та ерозія шкіри. Ерозія шкіри, яка спостерігалася на 3 бляшках, призвела до припинення застосування на бляшці препарату CD5789 100 мкг/г крем А і тому розглядався як НЯ, що представляє особливий інтерес (НЯОІ).

Інших випадків постійного припинення лікування через НЯ не було.

	<p>Одна пацієнтка завагітніла. Вона отримувала препарат CD5789 50 мкг/г крем А, плацебо гель, Дайвобет® та препарат CD5789 100 мкг/г крем А. Вагітність була підтверджена 2 травня 2011 року (через 14 днів лікування та 9 нанесень препарату), тому застосування досліджуваних препаратів негайно припинили. 15 травня 2011 р. у того самого суб'єкта сталося серйозне НЯ, викидень (СНЯ), який слідчий не визнав пов'язаним із лікуванням.</p> <p>У цьому дослідженні не було серйозних НЯ та випадків смерті.</p> <p><u>Загальний медичний огляд та життєво важливі показники:</u></p> <p>Клінічно значущих змін у вазі, життєво важливих показниках, результатах біохімічного аналізу крові, ЗАК, аналізу сечі або медичного огляду не спостерігалось.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Це було пошукове, багатоцентрове (4 дослідницькі центри у Франції), рандомізоване, контрольоване, із засліпленням дослідника, внутрішньоіндивідуальне дослідження з неповними блоками для оцінки ефективності та стерпності 4 тижнів лікування препаратом CD5789 в 2 концентраціях (50 та 100 мкг/г) та 2 різних лікарських формах (гель і крем А) порівняно з їх відповідними плацебо (плацебо гель та плацебо крем А) у суб'єктів із вульгарним псоріазом.</p> <p>Первинна змінна ефективності, AUC TSS з 1 -го по 29 -й день, не покращилася при застосуванні препарату CD5789, незалежно від його концентрації (50 або 100 мкг/г) та лікарської форми (крем А або гель), у порівнянні з відповідним плацебо. Подібні результати були зареєстровані щодо середніх відсоткових змін TSS з початку дослідження до 29-го дня для кожної окремої клінічної оцінки. Бляшки, на які наносили препарат Дайвобет®, значно покращили TSS та індивідуальні показники еритеми, лущення та ущільнення/утворення бляшок порівняно з будь-яким іншим досліджуваним лікуванням.</p> <p>Показник ефективності на основі оцінки усунення на 29-й день був подібним для всіх досліджуваних процедур (діапазон: 16,7-27,3%), крім препарату Дайвобет® (77,8%).</p> <p>Сильне подразнення, яке зникло до кінця лікування, було зареєстроване як найгірший показник стерпності у 1 суб'єкта (бляшка, яку обробляли плацебо крем А). Помірне подразнення було зареєстроване для всіх досліджуваних методів лікування, крім препарату Дайвобет® (від 1 до 3 суб'єктів, залежно від методу лікування). Усі суб'єкти, крім 1, які отримували препарат CD5789 100 мкг/г гель, під час подальшого спостереження не мали ознак подразнення.</p> <p>В популяції для аналізу безпеки (N = 41) 12 суб'єктів (29,3%) повідомили про 25 пов'язаних НЯ, всі з яких були дерматологічними. Суб'єктів, які повідомляли про пов'язані НЯ при застосуванні вищої дози (100 мкг/г) було приблизно вдвічі більше, ніж суб'єктів, що застосовували менші дози (50 мкг/г) препарату CD5789, для обох лікарських форм.</p> <p>Найбільш поширеним пов'язаним НЯ був свербіж (N = 9, 22,0%), який спостерігався під час всіх досліджуваних методів лікування, крім</p>

плацебо крем А, і переважно спостерігався при застосовуванні препарату CD5789 100 мкг/г крем А (N = 4, 15,4%) та препарату CD5789 100 мкг/г гель (N = 3, 12,0%). Іншими пов'язаними небажаними явищами були відчуття печіння шкіри, дискомфорт шкіри та ерозія шкіри. Ерозія шкіри призвела до припинення лікування препаратом CD5789 100 мкг/г крем А на 1 бляшці псоріазу і тому вважалася НЯОІ.

Інших випадків постійного припинення лікування через НЯ не було.

Одна пацієнтка завагітніла через 14 днів після початку лікування (9 нанесень препарату). У того самого суб'єкта стався викидень, який дослідником не вважав пов'язаним з лікуванням.

У цьому дослідженні не було серйозних НЯ та випадків смерті.

Оцінки ваги, життєво важливих показників, лабораторних досліджень з безпеки або медичного огляду не виявили жодних проблем безпеки.

На закінчення слід зазначити, що лікування місцевим препаратом CD5789 протягом 4 тижнів (у формі гелю або крему А у 2 різних концентраціях) не показало вищої ефективності порівняно з відповідним плацебо у пацієнтів з псоріазом. Оцінка стерпності виявила сильне, але тимчасове подразнення при застосуванні плацебо крем А та помірне подразнення при застосуванні всіх досліджуваних методів лікування, крім препарату Дайвобет®. Про пов'язані дерматологічні небажані явища при застосуванні вищої дози препарату повідомило приблизно вдвічі більше пацієнтів, ніж при застосуванні нижчих доз препарату CD5789. Зареєстроване 1 СНЯ, викидень, (дослідник не вважав пов'язаним з лікуванням) та 1 НЯОІ (ерозія шкіри). Інших проблем безпеки не виявлено.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



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 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-40149E - ПОШУКОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ДЛЯ ОЦІНКИ БЕЗПЕКИ ТА ЕФЕКТИВНОСТІ ПРЕПАРАТУ CD5789 У СУБ'ЄКТІВ ЗІ СПАДКОВОЮ ДОЛОННО-ПІДОШОВНОЮ КЕРАТОДЕРМІЄЮ
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку скринінгу: 23 грудня 2011 р. Дата завершення дослідження: 31 серпня 2012 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція – Сполучені Штати Америки – Маврікій – Домініканська Республіка

9. Кількість досліджуваних	<p style="text-align: center;">• Кількість суб'єктів (запланована та проаналізована)</p> <p>Таблиця 1 . Розподілення суб'єктів</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;"></th> <th style="width: 40%;">Суб'єктів, N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Включено</td> <td>28 (100.0%)</td> </tr> <tr> <td>Закінчили дослідження</td> <td>27 (96.4%)</td> </tr> <tr> <td>Придатні для оцінювання ефективності (PP)</td> <td>27 (96.4%)</td> </tr> <tr> <td>Придатні для оцінювання безпеки</td> <td>28 (100.0%)</td> </tr> <tr> <td>Достроково припинили участь в дослідженні (вказати причину) <i>Медична причина</i> <i>Немедична причина</i> <i>Втрачено контакт з пацієнтом для подальшого спостереження</i></td> <td>один (3.6%) суб'єкт достроково припинив участь в дослідженні внаслідок СНЯ, не пов'язаного з досліджуваним лікарським засобом</td> </tr> </tbody> </table> <p>PP= за протоколом</p>		Суб'єктів, N (%)	Включено	28 (100.0%)	Закінчили дослідження	27 (96.4%)	Придатні для оцінювання ефективності (PP)	27 (96.4%)	Придатні для оцінювання безпеки	28 (100.0%)	Достроково припинили участь в дослідженні (вказати причину) <i>Медична причина</i> <i>Немедична причина</i> <i>Втрачено контакт з пацієнтом для подальшого спостереження</i>	один (3.6%) суб'єкт достроково припинив участь в дослідженні внаслідок СНЯ, не пов'язаного з досліджуваним лікарським засобом
	Суб'єктів, N (%)												
Включено	28 (100.0%)												
Закінчили дослідження	27 (96.4%)												
Придатні для оцінювання ефективності (PP)	27 (96.4%)												
Придатні для оцінювання безпеки	28 (100.0%)												
Достроково припинили участь в дослідженні (вказати причину) <i>Медична причина</i> <i>Немедична причина</i> <i>Втрачено контакт з пацієнтом для подальшого спостереження</i>	один (3.6%) суб'єкт достроково припинив участь в дослідженні внаслідок СНЯ, не пов'язаного з досліджуваним лікарським засобом												
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Первинна мета</p> <p>Основною метою цього дослідження було оцінити місцеву стерпність та системну безпеку препарату CD5789 крем В 100 мкг/г (Симульгель) у порівнянні з його плацебо через шість тижнів застосування 1 раз на день 5 днів на тиждень (з понеділка по п'ятницю) за допомогою неоклюзійної пов'язки на підшви суб'єктів із спадковим ДПК.</p> <p>Вторинні цілі</p> <p>Вторинною метою цього дослідження є провести діагностичну оцінку ефективності препарату CD5789 крем В 100 мкг/г порівняно з його плацебо.</p>												
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було пошукове, багатоцентрове, рандомізоване, контрольоване, подвійне сліпе, внутрішньоіндивідуальне (порівняння лівого та правого боку), у якому брали участь приблизно 20 суб'єктів зі спадковою долонно-підшовною кератодермією та відповідали конкретним критеріям включення/виключення.</p>												
12. Основні критерії включення	<p>Суб'єктом була жінка недітородного віку або чоловік віком від 18 до 65 років, у які під час скринінгового візиту мали клінічний діагноз дифузної, осередкової або плямистої форми спадкової ДПК. Під час скринінгового візиту відповідні суб'єкти повинні мати мінімальний ступінь тяжкості 2 (тобто середньої тяжкості) за шкалою тяжкості захворювання Глобальної оцінки дослідника (I.G.A.) та ураження обох підшов зліва та справа однакового ступеня тяжкості на початку скринінгу та на початку дослідження.</p>												
13. Досліджувані лікарський засіб, спосіб	<p>CD5789 100 мкг/г крем В, місцеве застосування</p>												

застосування, сила дії	
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Відсутній
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Клінічні оцінки (гіперкератоз, біль, лущення та тріщини) на підошвах виконують під час скринінгового візиту, під час візиту(ів) на 1, 8 ± 2, 15 ± 2, 22 ± 2, 29 ± 2, 36 ± 2 та 40/42 день/ візит дострокового припинення за 4-бальною шкалою (від 0: немає до 3: тяжкі).</p> <p>Глобальну оцінку дослідника (IGA) тяжкості захворювання виконують за 4-бальною шкалою (0: немає ознак захворювання до 3: тяжке захворювання) під час скринінгового візиту, візиту на 1, 8±2, 15 ± 2, 22 ± 2, 29 ± 2, 36 ± 2 та 40/42 день/ візиту дострокового припинення.</p> <p>Порівняльну оцінку пацієнта лівої та правої ноги проводить дослідник та пацієнт наприкінці періоду лікування (40/42 день) за 5-бальною шкалою (-2: ліва нога набагато краще, ніж права нога до +2 : права нога набагато краще, ніж ліва).</p> <p>Функціональні порушення, оцінені пацієнтом під час візиту вихідного рівня та наприкінці періоду лікування (40/42-й день) для лівої та правої сторін за 5-бальною шкалою (від 0: без труднощів до 5: повністю неможливо).</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Місцеву стерпність оцінював дослідник перед застосуванням досліджуваних препаратів за 4-бальною шкалою (від 0: відсутній до 3: важкого ступеня) для оцінки еритеми, свербожу та поколювання/печіння для кожної підошви під час наступних візитів: на 14-й день, на 7-й день (якщо є вступна фаза), на 1-й день, на 8-й ± 2 день, на 15-й ± 2 день, 22-й ± 2 день, 29-й ± 2 день, 36-й ± 2 день та 40/42-й день/ візиту дострокового припинення.</p> <p>Параметри лабораторних досліджень оцінювали під час скринінгового візиту та візиту 40/42-ого дня/ візиту дострокового припинення для планового клінічного лабораторного профілю безпеки (ЗАК, біохімічний аналіз крові).</p> <p>Медичний огляд проводили під час скринінгового візиту та під час візиту 40/42-го дня/ візиту дострокового припинення.</p> <p>Життєво важливі показники оцінювали під час скринінгового візиту та на 40/42-й день/ візиту дострокового припинення.</p> <p>ЕКГ оцінювали під час скринінгового візиту та на 40/42-й день/ візиту дострокового припинення.</p> <p>Дані про небажані явища (НЯ) збирали під час скринінгового візиту та кожного наступного візиту.</p>

<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Вподобання аналізували за допомогою знакового рангового критерію Уїлкоксона. Окремі клінічні показники та глобальну оцінку дослідника щодо тяжкості захворювання аналізували за допомогою парних даними підписаним Уїлкоксоном ранговим тестом. Усі випробування будуть двосторонніми, а рівень ймовірності 0,10 буде обраний для оголошення значущості.</p>																																																																								
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Таблиця 2. Демографічні дані та вихідні характеристики</p> <table border="1"> <tr> <td colspan="3">Демографічні дані</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">Суб'єкти, N (%)</td> </tr> <tr> <td>Пройшли скринінг (підписано ICF)</td> <td colspan="2">29</td> </tr> <tr> <td>Включено в дослідження</td> <td colspan="2">28 (100,0%)</td> </tr> <tr> <td>Чоловіків/Жінок</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>Жінок</td> <td colspan="2">11 (39,3%)</td> </tr> <tr> <td>Чоловіків</td> <td colspan="2">17(60,7%)</td> </tr> <tr> <td>Вік (Середнє значення/діапазон)</td> <td colspan="2">41,8±13,3 років</td> </tr> <tr> <td>Раса (вказати точно)</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>Європейці</td> <td colspan="2">12 (42,9%)</td> </tr> <tr> <td>Афро-Американці</td> <td colspan="2">2 (7,1%)</td> </tr> <tr> <td>Азіати</td> <td colspan="2">4 (14,3%)</td> </tr> <tr> <td>Латино-Американці</td> <td colspan="2">10 (35,7%)</td> </tr> <tr> <td>Клінічна картина</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>Дифузна форма</td> <td colspan="2">18 (64,3%)</td> </tr> <tr> <td>Плямиста форма</td> <td colspan="2">2 (7,1%)</td> </tr> <tr> <td>Осередкова форма</td> <td colspan="2">8 (28,6%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Вихідні характеристики захворювання (PP популяція, Середнє значення (СВ))</td> </tr> <tr> <td></td> <td>CD5789 100 мкг/г крем В (n=27)</td> <td>CD5789 крем В плацебо (n=27)</td> </tr> <tr> <td>IGA</td> <td>2,3 (0,5)</td> <td>2,3 (0,5)</td> </tr> <tr> <td>Гіперкератоз</td> <td>2,4 (0,5)</td> <td>2,4 (0,5)</td> </tr> <tr> <td>Біль</td> <td>0,8 (1,0)</td> <td>0,8 (1,0)</td> </tr> <tr> <td>Лущення</td> <td>1,3 (0,9)</td> <td>1,3 (0,9)</td> </tr> <tr> <td>Тріщини</td> <td>1,0 (0,9)</td> <td>0,9 (0,9)</td> </tr> </table> <p>ICF = письмова інформована згода, СВ = стандартне відхилення</p>	Демографічні дані				Суб'єкти, N (%)		Пройшли скринінг (підписано ICF)	29		Включено в дослідження	28 (100,0%)		Чоловіків/Жінок			Жінок	11 (39,3%)		Чоловіків	17(60,7%)		Вік (Середнє значення/діапазон)	41,8±13,3 років		Раса (вказати точно)			Європейці	12 (42,9%)		Афро-Американці	2 (7,1%)		Азіати	4 (14,3%)		Латино-Американці	10 (35,7%)		Клінічна картина			Дифузна форма	18 (64,3%)		Плямиста форма	2 (7,1%)		Осередкова форма	8 (28,6%)		Вихідні характеристики захворювання (PP популяція, Середнє значення (СВ))				CD5789 100 мкг/г крем В (n=27)	CD5789 крем В плацебо (n=27)	IGA	2,3 (0,5)	2,3 (0,5)	Гіперкератоз	2,4 (0,5)	2,4 (0,5)	Біль	0,8 (1,0)	0,8 (1,0)	Лущення	1,3 (0,9)	1,3 (0,9)	Тріщини	1,0 (0,9)	0,9 (0,9)
Демографічні дані																																																																									
	Суб'єкти, N (%)																																																																								
Пройшли скринінг (підписано ICF)	29																																																																								
Включено в дослідження	28 (100,0%)																																																																								
Чоловіків/Жінок																																																																									
Жінок	11 (39,3%)																																																																								
Чоловіків	17(60,7%)																																																																								
Вік (Середнє значення/діапазон)	41,8±13,3 років																																																																								
Раса (вказати точно)																																																																									
Європейці	12 (42,9%)																																																																								
Афро-Американці	2 (7,1%)																																																																								
Азіати	4 (14,3%)																																																																								
Латино-Американці	10 (35,7%)																																																																								
Клінічна картина																																																																									
Дифузна форма	18 (64,3%)																																																																								
Плямиста форма	2 (7,1%)																																																																								
Осередкова форма	8 (28,6%)																																																																								
Вихідні характеристики захворювання (PP популяція, Середнє значення (СВ))																																																																									
	CD5789 100 мкг/г крем В (n=27)	CD5789 крем В плацебо (n=27)																																																																							
IGA	2,3 (0,5)	2,3 (0,5)																																																																							
Гіперкератоз	2,4 (0,5)	2,4 (0,5)																																																																							
Біль	0,8 (1,0)	0,8 (1,0)																																																																							
Лущення	1,3 (0,9)	1,3 (0,9)																																																																							
Тріщини	1,0 (0,9)	0,9 (0,9)																																																																							
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Препарат CD5789 крем В 100 мкг/г істотно не відрізнявся від свого плацебо ($p > 0,1$) незалежно від критерію, IGA, гіперкератозу, болю, лущення або тріщин після 6 тижнів лікування.</p> <p>Таблиця 3. Первинні та вторинні критерії ефективності в кінцевій точці (PP популяція)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>CD5789 100 мкг/г крем В</th> <th>CD5789 крем В плацебо</th> <th>P-значення*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">IGA</td> <td>N</td> <td>27</td> <td>27</td> <td>0,375</td> </tr> <tr> <td>Середнє значення ±СВ</td> <td>2,0±0,7</td> <td>2,1±0,7</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Медіана (Мін, Макс)</td> <td>2,0 (1,3)</td> <td>2,0 (0,3)</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Гіперкератоз</td> <td>N</td> <td>27</td> <td>27</td> <td>>0,999</td> </tr> <tr> <td>Середнє значення ±СВ</td> <td>1,9±0,8</td> <td>2,0±0,8</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Медіана (Мін, Макс)</td> <td>2,0 (0,3)</td> <td>2,0 (0,3)</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Біль</td> <td>N</td> <td>27</td> <td>27</td> <td>>0,999</td> </tr> </tbody> </table>			CD5789 100 мкг/г крем В	CD5789 крем В плацебо	P-значення*	IGA	N	27	27	0,375	Середнє значення ±СВ	2,0±0,7	2,1±0,7		Медіана (Мін, Макс)	2,0 (1,3)	2,0 (0,3)						Гіперкератоз	N	27	27	>0,999	Середнє значення ±СВ	1,9±0,8	2,0±0,8		Медіана (Мін, Макс)	2,0 (0,3)	2,0 (0,3)						Біль	N	27	27	>0,999																												
		CD5789 100 мкг/г крем В	CD5789 крем В плацебо	P-значення*																																																																					
IGA	N	27	27	0,375																																																																					
	Середнє значення ±СВ	2,0±0,7	2,1±0,7																																																																						
	Медіана (Мін, Макс)	2,0 (1,3)	2,0 (0,3)																																																																						
Гіперкератоз	N	27	27	>0,999																																																																					
	Середнє значення ±СВ	1,9±0,8	2,0±0,8																																																																						
	Медіана (Мін, Макс)	2,0 (0,3)	2,0 (0,3)																																																																						
Біль	N	27	27	>0,999																																																																					

	Середнє значення ±СВ	0,4±1,0	0,4±1,0	
	Медіана	0,0	0,0	
	(Мін, Макс)	(0,3)	(0,3)	
Лушення	N	27	27	0,375
	Середнє значення ±СВ	0,9±0,8	1,0±0,9	
	Медіана	1,0	1,0	
	(Мін, Макс)	(0,2)	(0,3)	
Тріщини	N	27	27	>0,999
	Середнє значення ±СВ	0,6±0,9	0,5±0,8	
	Медіана	0,0	0,0	
	(Мін, Макс)	(0,3)	(0,3)	

На підставі шкали порівняльної оцінки наприкінці періоду лікування ні дослідник, ні суб'єкти не виявили переваги щодо стопи, на яку наносили препарат CD5789 крем В 100 мкг/г.

Таблиця 4. Порівняльна оцінка дослідника та суб'єкта (РР популяція, N (%))

		CD 5789/ плацебо	P*
Дослідник	N	27	0,581
	Активний препарат набагато краще або краще за плацебо	8 (29,6%)	
	Клінічна різниця між активним препаратом та плацебо відсутня	14 (51,9%)	
	Плацебо набагато краще або краще за активний препарат	5 (18,5%)	
Суб'єкт	N	27	0,791
	Активний препарат набагато краще або краще за плацебо	6 (22,2%)	
	Клінічна різниця між активним препаратом та плацебо відсутня	13 (48,1%)	
	Плацебо набагато краще або краще за активний препарат	8 (29,6%)	

Не виявлено відмінностей у результатах функціональних порушень, отриманих наприкінці дослідження, порівняно з результатами, отриманими до початку лікування.

Таблиця 5 Функціональні порушення з точки зору емпіричного розподілення (РР популяція, (%))

		Активний препарат	Плацебо	A-V	P*
Одягання/зняття шкарпеток/панчох Вихідний рівень /РР	N	27	27	27	N/A
	0			27(100,0%)	
	1: Відсутність труднощів	23 (85,2%)	23 (85,2%)		
	2: Незначні труднощі	1 (3,7%)	1 (3,7%)		
	3. Помірні труднощі	2 (7,4%)	2 (7,4%)		
	4: Тяжкі труднощі	1 (3,7%)	1 (3,7%)		

	День 40/42/PP	N	27	27	27	>0,999
		0			26 (96,3%)	
		1			1 (3,7%)	
		1: Відсутність труднощів	25 (92,6%)	25 (92,6%)		
		2: Незначні труднощі		1 (3,7%)		
	3: Помірні труднощі	2 (7,4%)	1 (3,7%)			
	Стояння без взуття Вихідний рівень /PP	N	27	27	27	>0,999
		-3			1 (3,7%)	
		0			25 (92,6%)	
		1			1 (3,7%)	
		1: Відсутність труднощів	18(66,7%)	18(66,7%)		
		2: Незначні труднощі	5(18,5%)	5(18,5%)		
		3 Помірні труднощі	2 (74%)	1 (37%)		
		4: Тяжкі труднощі	2 (7,4%)	2 (7,4%)		
	5: Повністю нездатний		1 (3,7%)			
День 40/42/PP	N	27	27	27	>0,999	
	-3			1 (3,7%)		
	0			26 (96,3%)		
	1: Відсутність труднощів	19 (70,4%)	19 (70,4%)			
	2: Незначні труднощі	5(18,5%)	4 (14,8%)			
	3: Помірні труднощі	1 (3,7%)	1 (3,7%)			
	4: Тяжкі труднощі	2 (7,4%)	2 (7,4%)			
	5: Повністю нездатний		1 (3,7%)			
		Активний препарат	Плацебо	A-V	P*	
Стояння у взутті Вихідний рівень/PP	N	27	27	27	>0,999	
	-3			1 (3,7%)		
	0			25 (92,6%)		
	1			1 (3,7%)		
	1: Відсутність труднощів	17(63,0%)	17(63,0%)			
	2: Незначні труднощі	4 (14,8%)	4 (14,8%)			
3: Помірні труднощі	4 (14,8%)	3(11,1%)				
4: Тяжкі труднощі	2 (7,4%)	2 (7,4%)				
5. Повністю нездатний		1 (3,7%)				
День 40-42 /PP	N	27	27	27	>0,999	
	-2			1 (3,7%)		
	0			26 (96,3%)		
	1: Відсутність труднощів	20(74,1%)	20(74,1%)			
	2: Незначні труднощі	4 (14,8%)	3(11,1%)			
3: Помірні	2 (7,4%)	2 (7,4%)				

		труднощі							
		4: Тяжкі труднощі	1 (3,7%)	2 (7,4%)					
21. Результати безпеки	У більшості суб'єктів оцінка місцевої стерпності становила 0 (відсутність подразнення) стосовно еритеми, свербожу та поколювання/печіння.								
	Таблиця 6. Місцева стерпність: найгірша оцінка після застосування досліджуваного препарату з точки зору емпіричного розподілення								
				CD5789	Плацебо				
	Еритема	N		28	28				
		0: Відсутнє		22 (78,6%)	23 (82,1%)				
		1: Легке		5 (17,9%)	4 (14,3%)				
			2: Помірне	1 (3,6%)	1 (3,6%)				
	Свербіж								
		0: Відсутнє		22 (78,6%)	22 (78,6%)				
		1: Легке		4 (14,3%)	5 (17,9%)				
2: Помірне			2 (7,1%)						
		3: Тяжке		1 (3,6%)					
Поколювання/Печіння									
	0: Відсутнє		21 (75,0%)	22 (78,6%)					
	1: Легке		6 (21,4%)	5 (17,9%)					
		2: Помірне	1 (3,6%)	1 (3,6%)					
Таблиця 7. Огляд небажаних явищ, які виникли внаслідок лікування (Популяція для аналізу безпеки)									
	CD5789 (N= 23)			Плацебо (N= 28)			Всього (N= 28)		
	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	26	14	50,0	25	15	53,6	30	16	57,1
НЯ, пов'язані з досліджуваним препаратом	2	2	7,1	3	2	7,1	5	4	14,3
НЯ, пов'язані з процедурами протоколу	3	2	7,1	4	4	14,3	5	4	14,3
Пов'язані* НЯ	1	1	3,6	2	2	7,1	3	3	10,7
Всі шкірні НЯ	23	12	42,9	21	12	42,9	25	13	46,4
Пов'язані шкірні НЯ	1	1	3,6	1	1	3,6	2	2	7,1
Не шкірні НЯ	1	1	3,6	1	1	3,6	1	1	3,6
Пов'язані* не шкірні НЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Всі серйозні НЯ	1	1	3,6	1	1	3,6	1	1	3,6
Всі НЯ, що призвели до припинення прийому препарату	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
НЯОІ	1	1	3,6	0	0	0,0	1	1	3,6
Пов'язані НЯОІ	1	1	3,6	0	0	0,0	1	1	3,6
Випадки смерті	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0

	<p>НЯ = небажані явища</p> <p>Всього протягом періоду лікування цього дослідження у 16 пацієнтів (57,1%) сталося 30 небажаних явищ (НЯ). Одне (1) з цих НЯ (тромбоз підключичної артерії), що виникає у 1 (3,6%) суб'єкта, було класифіковано як непов'язане серйозне небажане явище (СНЯ) та призвело до припинення участі цього суб'єкта в дослідженні. Інше непов'язане СНЯ (гострий середній отит) стався у іншого суб'єкта до першого застосування препарату, яке не враховувалося у таблиці вище. Після зникнення СНЯ суб'єкт пройшов повторний скринінг та був включений у дослідження.</p> <p>У чотирьох (4) суб'єктів було зареєстровано 5 пов'язаних НЯ, з яких 3 були дерматологічними (подразнення шкіри, відшарування шкіри та свербіж), за ступенем тяжкості які були легкими або помірними. Жодне з цих побічних явищ не призводило до остаточного припинення участі в дослідження. Одне з таких НЯ (подразнення шкіри) було класифіковано як НЯОІ, оскільки суб'єкт припинив застосування препарату протягом 4 днів у ході дослідження, а потім відновив його.</p> <p>Під час дослідження інших клінічно значущих змін у результатах лабораторних досліджень, життєво важливих показників та медичного огляду не відбулося.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>У цьому дослідженні оцінювали ефект препарату CD5789 крем В 100 мкг/г у суб'єктів зі спадковим долонно-підшовним кератозом протягом шести тижнів лікування. За умов дослідження препарат CD5789 крем В 100 мкг/г не виявив ефективності. Суб'єкти добре переносили застосування препарату CD5789 крем В 100 мкг/г протягом 6 тижнів один раз на день (5 днів на тиждень).</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<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. Studies conducted:	<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, кодований номер клінічного випробування	RD-03-SRE-40129 – Пошукове дослідження для оцінки стерпності на шкірі обличчя після щоденного застосування препаратів в кількох концентраціях та лікарських формах, які містять CD5789, у суб'єктів з акне
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 2а: пошукове терапевтичне дослідження
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку скринінгу: 4 квітня 2011 р. Дата завершення дослідження: 27 липня 2011 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Угорщина, Франція, Бельгія
9. Кількість досліджуваних	Запланований обсяг вибірки для когорти 1 склав 42 суб'єктів, придатних для оцінювання, та 28 суб'єктів, придатних для оцінювання, для когорти 2, загалом 70 суб'єктів, придатних для оцінювання. Розмір вибірки був приблизним, оскільки в цьому дослідженні не планувалося дослідження офіційної гіпотези. Всього було рандомізовано 68 суб'єктів.

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити стерпність на шкірі обличчя та дотримання суб'єктами з акне режиму лікування різними препаратами CD5789 один раз на день (QD) протягом 4 тижнів порівняно з тазаротеном 0,1%.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було багатоцентрове, рандомізоване, із засліпленням експерта з оцінювання, у паралельних групах, пошукове дослідження для вивчення стерпності на шкірі обличчя та дотримання режиму лікування різними препаратами CD5789 у суб'єктів з вульгарними вуграми. Тазаротен 0,1% гель був обраний в якості активного препарату-порівняння.</p> <p>Було визначено дві когорти. У межах кожної когорти відповідне лікування та кількість суб'єктів, які мають бути віднесені до кожної групи лікування, були такими:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Когорта 1 <ul style="list-style-type: none"> o A: CD5789 50 мкг/г крем А, n=14 o B: CD5789 25 мкг/г крем А, n=14 o C: CD5789 50 мкг/г гель, n=7 o D: Тазаротен 0,1% гель, n=7 - Когорта 2 <ul style="list-style-type: none"> o E: CD5789 50 мкг крем В, n=14 o C: CD5789 50 мкг/г гель, n=7 o D: Тазаротен 0,1% гель, n=7
12. Основні критерії включення	<p>Основні критерії включення</p> <ul style="list-style-type: none"> - Чоловіки або жінки віком 18-35 років; - Вульгарні вугри на обличчі від середнього до важкого ступеня тяжкості; - Щонайменше 20 запальних уражень та 30 незапальних уражень; - Жінка репродуктивного віку погоджується використовувати високоефективний метод подвійної бар'єрної контрацепції протягом усього періоду дослідження та протягом місяця після останнього застосування препарату під час дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Крем А: CD5789, крем, місцеве застосування, дозування: 25 мкг/г (0,0025%) та 50 мкг/г</p> <p>CD8789, гель, місцеве застосування, дозування: 50 мкг/г</p> <p>Крем В: CD5789, крем, місцеве застосування, дозування: 50 мкг/гг</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Тазаротен, гель, місцеве застосування, дозування: 0,1%
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> - Кількість уражень: запальні (папули, пустули), незапальні (відкриті та закриті комедони), інші ураження вуграми

	<p>(вузлики); загальну кількість уражень розраховували як суму запальних уражень, незапальних уражень та вузликів;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Критерії ефективності <ul style="list-style-type: none"> o Не застосовується, оскільки це дослідження було розроблене не для вивчення ефективності препарату CD5789. Однак були отримані дані про кількість уражень (загальна, запальні та незапальні) для підготовки зведених даних про кількість уражень, а також відсоткове зменшення уражень з плином часу за групами лікування
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> - Небажані явища - Медичний огляд та показники життєво важливих функцій - Лабораторні дослідження з безпеки - Місцева стерпність
18. Статистичні методи	<p>Логічно обґрунтований аналіз для цього дослідження не проводився.</p> <p>Розподіл суб'єктів, демографічні показники, вихідні характеристики, попередня терапія та супутня терапія були узагальнені за групами лікування за допомогою методів описової статистики.</p> <p>Під час кожного візиту аналізували дані ефективності для популяції для аналізу безпеки. Кількість уражень (запальних, незапальних та загальна), а також зміни та відсоткове зменшення кількості уражень від вихідного рівня узагальнювали описово відповідно до візиту та методу лікування.</p> <p>Побічні явища, загальний медичний огляд, життєво важливі показники, лабораторні параметри та анкети прийнятності косметичних засобів були узагальнені методами описової статистики.</p> <p>Оцінки місцевої стерпності узагальнювали відповідно до методу лікування, використовуючи середні значення з плином часу, частоту за тяжкістю з плином часу та найгіршу реакцію (з 1-го по 29-й день) з плином часу.</p> <p>Обсяг вибірки:</p> <p>Для когорти 1 було заплановано провести скринінг 50 суб'єктів, щоб включити в дослідження 42 суб'єкти, придатних для оцінювання.</p> <p>Для когорти 2 було заплановано провести скринінг 33 суб'єктів, щоб включити в дослідження 28 суб'єктів, придатних для оцінювання, з розподілом до груп лікування у такий спосіб: 7 суб'єктів у групи застосування препарату CD5789 гель та Тазаротену 0,1% гель та 14 суб'єктів у групу застосування препарату CD5789 50 мкг/г крем В, для отримання однакової кількості суб'єктів у відповідних групах 2 когорт.</p> <p>У цьому дослідженні дослідження офіційної гіпотези не планувалося.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції	<ul style="list-style-type: none"> - Для рандомізованих суб'єктів явної невідповідності у демографічних характеристиках серед груп лікування не спостерігалось (Табл. 1). Усі (100%) рандомізовані суб'єкти були європеїдної раси, а рандомізовані суб'єкти були переважно чоловіками (57,4%). Середній вік рандомізованих

(стать, вік,
раса, тощо)

суб'єктів у цілому становив 21,6 року, коливаючись від 18 до 33 років.

- Суб'єкти, щоб мати право на участь в цьому дослідженні, повинні були мати щонайменше 20 запальних уражень та 30 незапальних уражень на обличчі. У кожній групі лікування середня кількість незапальних уражень була вищою, ніж середня кількість запальних уражень (Табл. 2). Жодних очевидних відмінностей між групами лікування для будь-якої категорії уражень не виявлено.

Таблиця 1. Демографічні характеристики, популяція для аналізу безпеки

	Пройшли скринінг	Рандомізовано					Всього
		Всього	CD5789 50 мкг/г КРЕМ В	CD5789 25 мкг/г КРЕМ А	CD5789 50 мкг/г КРЕМ А	CD5789 50 мкг/г ГЕЛЬ	
Вік (років)							
n	70	12	14	16	12	14	68
Середнє значення	21,6	20,8	21,6	21,4	22,9	21,4	21,6
Медіана	21,0	19,0	20,5	21,0	21,5	20,0	21,0
СВ	3,6	2,9	4,3	2,8	4,4	3,7	3,6
(Мін, Макс)	(18,33)	(18,26)	(18,31)	(18,27)	(18,33)	(18,31)	(18,33)
Раса (n, %)							
Європеїдна	69 (98,6%)	12 (100,0%)	14 (100,0%)	16 (100,0%)	12 (100,0%)	14 (100,0%)	68 (100,0%)
Іспанського походження	1 (1,4%)	0	0	0	0	0	0
Всього	70 (100,0%)	12 (100,0%)	14 (100,0%)	16 (100,0%)	12 (100,0%)	14 (100,0%)	68 (100,0%)
Стать (n, %)							
Жінки	31 (44,3%)	4 (33,3%)	5 (35,7%)	8 (50,0%)	5 (41,7%)	7 (50,0%)	29 (42,6%)
Чоловіки	39 (55,7%)	8 (66,7%)	9 (64,3%)	8 (50,0%)	7 (58,3%)	7 (50,0%)	39 (57,4%)
Всього	70 (100,0%)	12 (100,0%)	14 (100,0%)	16 (100,0%)	12 (100,0%)	14 (100,0%)	68 (100,0%)

У цьому дослідженні популяція для аналізу безпеки включала всіх рандомізованих суб'єктів

Макс = Максимальне значення, Мін = Мінімальне значення; СВ = стандартне відхилення

Таблиця 2. Вихідні характеристики захворювання, популяція для аналізу безпеки

	CD5789 50 мкг/г КРЕМ В	CD5789 25 мкг/г КРЕМ А	CD5789 50 мкг/г КРЕМ А	CD5789 50 мкг/г ГЕЛЬ	ТАЗАРОТЕН 0.1% ГЕЛЬ
Загальна кількість уражень					
n	12	14	16	12	14
Середнє значення	63,2	67,1	65,3	62,2	67,1
СВ	6,0	11,9	15,1	8,5	10,1
Медіана	62,5	66,0	60,0	60,5	64,5
(Мін, Макс)	(53,0,72,0)	(53,0,90,0)	(55,0,111,0)	(53,0,78,0)	(51,0,90,0)
Кількість запальних уражень					
n	12	14	16	12	14
Середнє	25,8	23,6	25,7	25,3	28,6

значення					
СВ	45	28	49	56	7,4
Медіана	24,5	22,0	25,0	23,0	27,0
(Мін, Макс)	(21,0,37,0)	(20,0,29,0)	(20,0,40,0)	(21,0,40,0)	(21,0,50,0)
Кількість незапальних уражень					
n	12	14	16	12	14
Середнє значення	37,3	43,1	39,6	36,7	38,4
СВ	3,9	10,7	14,7	4,4	7,5
Медіана	36,5	39,5	34,5	36,5	37,5
(Мін, Макс)	(31,0,45,0)	(31,0,67,0)	(31,0,91,0)	(31,0,46,0)	(30,0,62,0)

Макс = Максимальне значення, Мін = Мінімальне значення; СВ = стандартне відхилення

20. Результати ефективності

- Стосовно загальної кількості уражень наприкінці 4-тижневого періоду лікування середня загальна кількість уражень в усіх групах лікування була нижчою за цей показник у 1-й день, коливаючись від 21,0 уражень у групі застосування препарату CD5789 крем В 50 мкг/г до 28,9 уражень у групі застосування препарату CD5789 крем А 50 мкг/г (Таблиця 3). Загальна кількість уражень на 29-й день в усіх групах лікування було знижено відносно вихідного рівня, коливаючись від 55,4% у групі застосування препарату CD5789 крем А 50 мкг/г до 68,2% у групі застосування препарату CD5789 гель 50 мкг/г (Таблиця 4). Найбільший ранній ефект спостерігався у групі застосування препарату CD5789 крем В 50 мкг/г, в якій на 8 -й день спостерігалось зниження середнього відсотка загальної кількості уражень на 40,6%.
- Для запальних уражень середня кількість уражень на 29-й день у всіх групах лікування була нижчою за цей показник на 1-й день, коливаючись від 8,4 уражень у групі застосування препарату CD5789 гель 50 мкг/г до 13,1 уражень у групі застосування препарату CD5789 крем А 50 мкг/г. Кількість запальні уражень на 29-й день зменшилася в усіх групах лікування, коливаючись від 51,0% у групі застосування препарату CD5789 крем А 50 мкг/г до 66,2% у групі застосування препарату CD5789 гель 50 мкг/г. Загалом, протягом усього періоду лікування у кожній групі лікування спостерігався сукупний ефект щодо середнього відсоткового зменшення кількості запальних уражень.
- Стосовно незапальних уражень середня кількість уражень в усіх групах лікування була нижчою за показник у 1-й день, коливаючись від 10,5 уражень у групі застосування препарату CD5789 крем В 50 мкг/г до 16,2 уражень у групі застосування препарату CD5789 крем А 25 мкг/г. Кількість незапальних уражень на 29-й день зменшилася у всіх групах лікування, коливаючись від 58,7% у групі застосування препарату CD5789 крем А 50 мкг/г до 71,5% у групі застосування препарату CD5789 крем В 50 мкг/г. В кожній терапевтичній групі протягом періоду лікування спостерігався кумулятивний ефект щодо середнього відсоткового зменшення кількості незапальних уражень.

Таблиця 3. Загальна кількість уражень, популяція для аналізу з безпеки

		CD5789 50 мкг/г Крем В	CD5789 25 мкг/г Крем А	CD5789 50 мкг/г Крем А	CD5789 50 мкг/г Гель	ТАЗАРОТЕН 0,1% ГЕЛЬ
День 01	n	12	14	16	12	14
	Середнє значення	63,2	67,1	65,3	62,2	67,1
	СВ	6,0	11,9	15,1	8,5	10,1
	Медіана	62,5	66,0	60,0	60,5	64,5
	(Мін, Макс)	(53,0,72,0)	(53,0,90,0)	(55,0,111,0)	(53,0,78,0)	(51,0,90,0)
День 08	n	11	14	16	12	14
	Середнє значення	375	469	508	406	48,4
	СВ	12,0	9,3	214	17,3	14,5
	Медіана	35,0	475	44,0	36,5	43,5
	(Мін, Макс)	(25,0,64,0)	(35,0,64,0)	(28,0,108,0)	(18,0,70,0)	(28,0,73,0)
День 29	n	11	13	16	12	14
	Середнє значення	21,0	25,2	289	20,2	23,2
	СВ	15,9	126	13,0	13,2	11,9
	Медіана	15,0	240	285	18,5	22,5
	(Мін, Макс)	(3,0,54,0)	(13,0,47,0)	(5,0,53,0)	(4,0,52,0)	(5,0,46,0)
День 35	n	11	13	16	12	13
	Середнє значення	22,3	25,3	269	20,3	21,7
	СВ	17,8	132	11,7	12,2	9,6
	Медіана	19,0	25,0	275	20,0	19,0
	(Мін, Макс)	(3,0,59,0)	(7,0,53,0)	(5,0,520)	(3,0,44,0)	(8,0,44,0)

Мін = мінімальне значення, Макс = максимальне значення, СВ = стандартне відхилення

Таблиця 4. Відсоткове зменшення загальної кількості уражень, починаючи з 1-го дня, Популяція для аналізу безпеки

		CD5789 50 мкг/г Крем В	CD5789 25 мкг/г Крем А	CD5789 50 мкг/г Крем А	CD5789 50 мкг/г Гель	ТАЗАРОТЕН 0,1% ГЕЛЬ
День 08	n	11	14	16	12	14
	Середнє значення	40,6	282	239	35,9	26,5
	СВ	18,6	186	198	21,8	23,1
	Медіана	45,0	31,1	287	373	245
	(Мін, Макс)	(0,0,63,9)	(00,53,2)	(-200,49,1)	(1,4,66,0)	(-11,9,63,1)
День 29	n	11	13	16	12	14
	Середнє значення	66,1	61,3	554	68,2	65,5
	СВ	27,4	20,7	19,1	18,1	16,8
	Медіана	79,2	679	566	684	66,6
	(Мін, Макс)	(5,3,95,0)	(32,8,85,6)	(23,2,91,5)	(268,939)	(30,0,91,7)
День 35	n	11	13	16	12	13
	Середнє значення	63,9	60,8	583	67,8	67,5
	СВ	31,1	226	17,6	17,4	13,2
	Медіана	72,2	61,8	56,7	66,9	68,6

	(Мін, Макс)	(-3,5,95 0)	(10,2,89,9)	(24,6,91 5)	(38,0,95,5)	(41,7,86,7)
	Мін = мінімальне значення, Макс = максимальне значення, СВ = стандартне відхилення					
21. Результат и безпеки	<p>Всього було зареєстровано 34 небажаних явища у 17 суб'єктів (Табл. 5). Загальна частота виникнення НЯ із збільшенням дози не зростала, оскільки кількість суб'єктів з НЯ у групах застосування препарату CD5789 в концентрації 50 мкг/г (крем А, крем В та гель) не була значно вищою, ніж у групі застосування препарату CD5789 крем А 25 мкг/г. Тим не менш, група застосування препарату CD5789 крем А 25 мкг/г була єдиною групою лікування, у якій не повідомлялося про будь-які дерматологічні небажані явища. Подібним чином для окремих НЯ явних дозозалежних тенденцій не спостерігалось.</p> <p>Найпоширенішим НЯ був головний біль, про який повідомлялося у 5 суб'єктів:</p> <p>по 1 суб'єкту у групах застосування препарату CD5789 крем В 50 мкг/г, CD5789 крем А 25 мкг/г та CD5789 крем А 50 мкг/г та 2 суб'єкти у групі застосування препарату Тазаротен 0,1% гель. Єдине тяжка НЯ у цьому дослідженні було зареєстровано у групі застосування препарату CD5789 крем В 50 мкг/г: СНЯ, параліч обличчя, зареєстрований у суб'єкта 5715-031, який дослідник оцінював як непов'язане з досліджуваним препаратом.</p> <p>Усі небажані явища, які дослідник оцінював як пов'язані з досліджуваним лікарським засобом, знаходилися у межах СОК «Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини» (Таблиця 6). Сухість шкіри та подразнення шкіри були найпоширенішими пов'язаними небажаними явищами, які були зареєстровані у 3 суб'єктів. У групі застосування препарату CD5789 крем А 25 мкг/г пов'язані небажані явища не зареєстровані. Не більше ніж 1 суб'єкт у будь-якій групі лікування повідомляв про будь-які пов'язані НЯ.</p> <p>Усі небажані явища, які оцінювали як пов'язані з досліджуваним препаратом, були легкого або середнього ступеня тяжкості. Найбільшу кількість помірних небажаних явищ було зареєстровано у групі застосування препарату Тазаротен 0,1% гель (3 суб'єкти) і включали відчуття печіння шкіри, подразнення шкіри, оперізувальний герпес та підвищення білірубіну в крові у кожного суб'єкта.</p> <p>У цьому дослідженні випадки смерті не зареєстровані. Повідомлялося про непов'язане СНЯ, параліч обличчя, у 1 суб'єкта у групі застосування препарату CD5789 крем В 50 мкг/г, що призвело до припинення участі суб'єкта у дослідженні.</p> <p>У цьому дослідженні НЯОІ не виявлені.</p> <p>Місцева стерпність препарату CD5789 крем В 50 мкг/г виявилася дещо кращою порівняно з препаратом CD5789 гель 50 мкг/г та препаратом Тазаротен 0,1% гель стосовно помірних та тяжких параметрів в категоріях еритеми та печіння (Рисунок 1). Однак середні показники з часом не завжди відображали ці значення для всіх параметрів місцевої стерпності. Крім того, препарат CD5789 крем В 50 мкг/г, здається, не сильно відрізнявся від препарату CD5789 гель 50 мкг/г, якщо порівнювати середні показники з плином часу. Середні показники в групах лікування препаратом CD5789 досягали свого піку після 1 тижня лікування, після</p>					

чого поступово зменшувалися з плином часу, що було більш швидким для поколювання/печіння.

Не було виявлено клінічно значущих відхилень від норми показників лабораторних досліджень, життєво важливих показників або результатів медичного огляду для будь-якої групи лікування.

Таблиця 5. Огляд небажаних явищ, Популяція для аналізу безпеки

	CD5789 50 мкг/г Крем В		CD5789 25 мкг/г Крем А		CD5789 50 мкг/г Крем А		CD5789 50 мкг/г Гель		ТАЗАРОТЕН 0,1% ГЕЛЬ		Всього	
	НЯ	n (%) ^a	НЯ	n (%) ^a	НЯ	n (%) ^a	НЯ	n (%) ^a	НЯ	n (%) ^a	НЯ	n (%) ^a
Всі НЯ	8	4 (33,3)	3	3(21,4)	6	3(18,8)	5	3 (25,0)	12	4 (28,6)	34	17(25,0)
Пов'язані НЯ	4	2(16,7)	0	0	3	2(12,5)	2	1 (8,3)	4	3(21,4)	13	8(11,8)
Всі дерматологічні НЯ ^b	4	2(16,7)	0	0	3	2 (12,5)	2	1 (8-3)	5	3(21,4)	14	8(11,8)
Пов'язані дерматологічні НЯ ^b	4	2(16,7)	0	0	3	2 (12,5)	2	1 (8,3)	4	3(21,4)	13	8(11,8)
Тяжкі НЯ	1	1 (83)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1 (1,5)
Пов'язані тяжкі НЯ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
НЯ, що представляють особливий інтерес	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Всі СНЯ	1	1 (8,3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1 (1,5)
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 (8,3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1 (1,5)
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

^a n = Кількість суб'єктів, що мають принаймні одне явище.

^b Дерматологічні НЯ = Усі НЯ, включені до СОК «Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини».

Таблиця 6. Частота виникнення небажаних явищ за системно-органним класом та переважним терміном, Популяція для аналізу безпеки

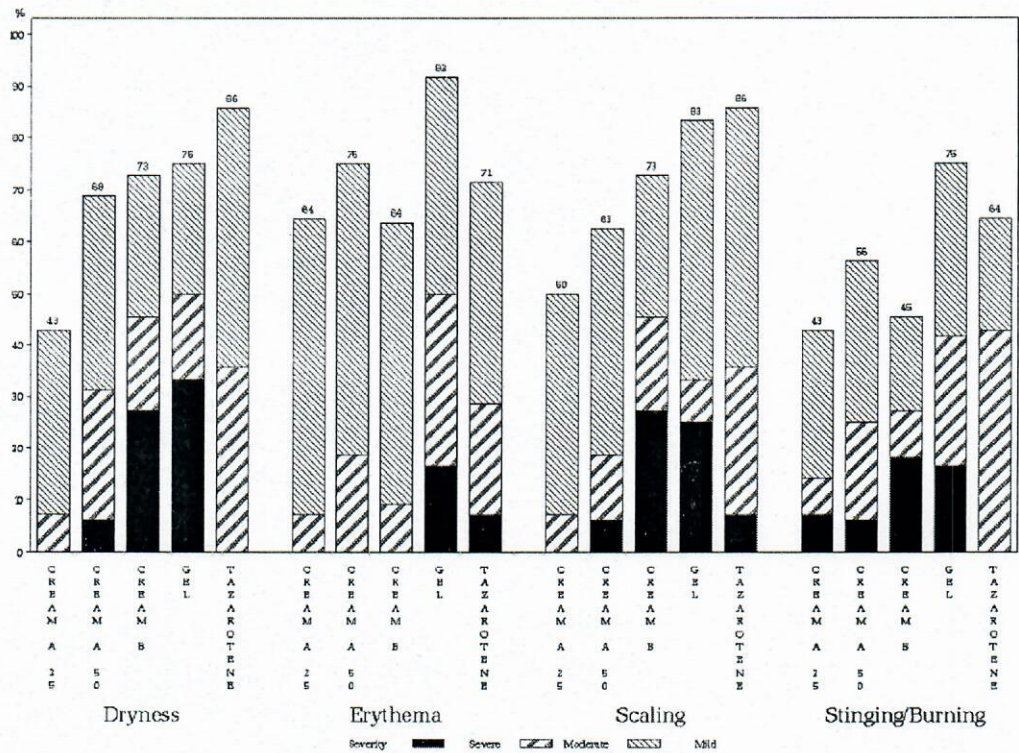
Системно-органний клас/ Переважний термін	CD5789 50 мкг/г Крем В		CD5789 25 мкг/г Крем А		CD5789 50 мкг/г Крем А		CD5789 50 мкг/г Гель		ТАЗАРОТЕН 0,1% ГЕЛЬ		Всього	
	НЯ	n (%) ^a	НЯ	n (%) ^a	НЯ	n (%) ^a	НЯ	n (%) ^a	НЯ	n (%) ^a	НЯ	n (%) ^a
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	4	2(16,7)	0	0	3	2(12,5)	2	1 (8,3)	4	3(21,4)	13	8(11,8)

Сухість шкіри	1	1 (8,3)	0	0	0	0	1	1 (8,3)	1	1 (71)	3	3(4,4)
Подразнення шкіри	0	0	0	0	1	1 (6,3)	1	1 (8,3)	1	1 (71)	3	3 (4,4)
Біль на шкірі	1	1 (8,3)	0	0	0	0	0	0	1	1 (71)	2	2 (2,9)
Відчуття печіння на шкірі	1	1 (8,3)	0	0	1	1 (6,3)	0	0	0	0	2	2 (2,9)
Відшаровування шкіри	0	0	0	0	1	1 (6,3)	0	0	1	1 (71)	2	2 (2,9)
Свербіж	1	1 (8,3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1 (15)
Всього	4	2(16,7)	0	0	3	2 (12,5)	2	1 (8,3)	4	3(21,4)	13	8(11,8)

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

^a n = Кількість суб'єктів, що мають принаймні одне явище

Рисунок 1. Частота отримання найгіршої оцінки для кожного симптому/ознаки, Популяція для аналізу безпеки



Dryness = Сухість; Erythema = Еритема; Scaling = Лущення; Stinging/ burning = Поколювання/Печіння.

22.
Висновок
(заклю-
чення)

Щодо місцевої стерпності (еритема, сухість, лущення та поколювання/печіння) середні показники в групах лікування препаратом CD5789 досягли максимуму через 1 тиждень лікування, після чого з часом поступово зменшувалися, що спостерігається під час застосування інших місцевих ретиноїдів. Таке зменшення симптомів місцевої стерпності було більш швидким при поколюванні/печінні.

Помітне зменшення кількості як запальних, так і незапальних уражень спостерігалось під час застосування всіх препаратів CD5789, що вивчалися у цьому дослідженні.

Усі оцінені концентрації препаратів CD5789 добре переносяться і є безпечними. Протягом всього дослідження не спостерігалось клінічно

значущих відхилень від норми у показниках лабораторних досліджень, життєво важливих показників чи результатів медичного огляду для будь-якої групи лікування.

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 ЗІ Мондезір 74540 АЛЬБІ-СЮР-ШЕРАН, Франція
4. Поведені 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	Опірне дослідження для вивчення ефективності та безпеки різних режимів лікування препаратом CD5789 у суб'єктів з вульгарними вуграми, RD.03.SRE.40126
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження фази 2а
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку скринінгу: 12 листопада 2010 р. Дата закінчення дослідження: 24 червня 2011 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція, Угорщина, Німеччина, Бельгія
9. Кількість досліджуваних	Приблизно 150 суб'єктів повинні були пройти скринінг, щоб рандомізувати 120 суб'єктів (по 20 суб'єктів в групі).

<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Цілями ефективності були:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Оцінити ефективність препарату CD5789 на кількість запальних, незапальних уражень та загальну кількість уражень в кінці лікування та під час кожного візиту на кожній половині обличчя; - Оцінити ефективність препарату CD5789 за Глобальною оцінкою дослідника, яку визначають як зменшення оцінки на 2 бали від вихідного рівня на кожній половині обличчя; - Оцінити переваги ефективності суб'єктами та дослідником наприкінці лікування. <p>Цілями безпеки були:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Звіти про небажані явища (НЯ): усі небажані явища, що відбулися під час дослідження, реєстрували та класифікували відповідно до термінів MedDRA; - Оцінка місцевої стерпності: проводили клінічну оцінку за 5-бальною шкалою шкірних реакцій щодня від 2-го до 36-го дня/візит подальшого спостереження. З 1-го по 36-й день також реєстрували оцінки конкретних ознак та симптомів місцевої стерпності (еритема, лущення, сухість та поколювання/печіння); - Оцінка клінічних лабораторних досліджень, проведених під час скринінгу та на 29-й день; - Вимірювання життєво важливих показників на 1-й, 29-й та 36-й день. <p>Інші цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Фото обличчя для підтвердження ефективності за допомогою стандартизованих методів. 																		
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це опірне дослідження було багатоцентровим, рандомізованим, засліпленим, плацебо-контрольованим плацебо з використанням внутрішньоіндивідуального порівняння (правий та лівий бік) в 6 паралельних групах:</p> <table border="1" data-bbox="440 1352 1422 1727"> <tr> <td>Група 1</td> <td>CD5789 гель 100 мкг/г порівняно з плацебо у формі гелю</td> <td>Тривале нанесення 5 разів на тиждень</td> </tr> <tr> <td>Група 2</td> <td>CD5789 гель 100 мкг/г порівняно з плацебо у формі гелю</td> <td>Тривале нанесення двічі на тиждень</td> </tr> <tr> <td>Група 3</td> <td>CD5789 гель 100 мкг/г порівняно з плацебо у формі гелю</td> <td>Короткочасне нанесення на 5 хвилин 5 разів/тиждень</td> </tr> <tr> <td>Група 4</td> <td>CD5789 гель 100 мкг/г порівняно з плацебо у формі гелю</td> <td>Короткочасне нанесення на 30 хвилин 5 разів/тиждень</td> </tr> <tr> <td>Група 5</td> <td>Газаротен 0,1% гель порівняно з плацебо у формі гелю</td> <td>Тривале нанесення 5 разів на тиждень</td> </tr> <tr> <td>Група 6</td> <td>Газаротен 0,1% гель порівняно з плацебо у формі гелю</td> <td>Короткочасне нанесення на 5 хвилин 5 разів/тиждень</td> </tr> </table>	Група 1	CD5789 гель 100 мкг/г порівняно з плацебо у формі гелю	Тривале нанесення 5 разів на тиждень	Група 2	CD5789 гель 100 мкг/г порівняно з плацебо у формі гелю	Тривале нанесення двічі на тиждень	Група 3	CD5789 гель 100 мкг/г порівняно з плацебо у формі гелю	Короткочасне нанесення на 5 хвилин 5 разів/тиждень	Група 4	CD5789 гель 100 мкг/г порівняно з плацебо у формі гелю	Короткочасне нанесення на 30 хвилин 5 разів/тиждень	Група 5	Газаротен 0,1% гель порівняно з плацебо у формі гелю	Тривале нанесення 5 разів на тиждень	Група 6	Газаротен 0,1% гель порівняно з плацебо у формі гелю	Короткочасне нанесення на 5 хвилин 5 разів/тиждень
Група 1	CD5789 гель 100 мкг/г порівняно з плацебо у формі гелю	Тривале нанесення 5 разів на тиждень																	
Група 2	CD5789 гель 100 мкг/г порівняно з плацебо у формі гелю	Тривале нанесення двічі на тиждень																	
Група 3	CD5789 гель 100 мкг/г порівняно з плацебо у формі гелю	Короткочасне нанесення на 5 хвилин 5 разів/тиждень																	
Група 4	CD5789 гель 100 мкг/г порівняно з плацебо у формі гелю	Короткочасне нанесення на 30 хвилин 5 разів/тиждень																	
Група 5	Газаротен 0,1% гель порівняно з плацебо у формі гелю	Тривале нанесення 5 разів на тиждень																	
Група 6	Газаротен 0,1% гель порівняно з плацебо у формі гелю	Короткочасне нанесення на 5 хвилин 5 разів/тиждень																	
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Основні критерії включення</p> <ul style="list-style-type: none"> - Суб'єкти чоловічої або жіночої статі віком від 18 до 35 років; - Суб'єкти мають медичний діагноз – вугри на обличчі помірного та тяжкого ступеня тяжкості; - На обличчі суб'єкти мають принаймні 20 запальних уражень та 30 незапальних уражень; - Суб'єкт має ступінь тяжкості 3 або 4 за оцінкою IGA з обох сторін обличчя 																		

13. Досліджува ний лікарський засіб, спосіб застосуван ня, сила дії	CD5789, гель, місцеве застосування, дозування: 100 мкг/г
14. Препарат порівняння , доза, спосіб застосуван ня, сила дії	<ul style="list-style-type: none"> - Препарат порівняння: Тазаротен, гель, місцеве застосування, дозування: 0,1% - Плацебо: плацебо препарату CD5789, гель, місцеве застосування, дозування: Не застосовується
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективнос ті	<p>Первинні критерії ефективності:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Загальна кількість вугрових уражень та відсоткове зменшення загальної кількості уражень в кінці лікування <p>Вторинні критерії ефективності</p> <ul style="list-style-type: none"> - Кількість запальних, незапальних та загальна кількість уражень та їх відсоткове зменшення під час кожного відвідування на кожній половині обличчя - IGA розділена на дві частини як ефективність або відсутність ефективності в кінці лікування (успіх визначається як зменшення оцінки на 2 бали) на половину обличчя - Перевага щодо ефективності в кінці лікування за оцінкою дослідника та суб'єкта.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Про всі небажані явища слід було повідомляти протягом усього дослідження.</p> <p>Системна безпека:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Життєво важливі показники (артеріальний тиск, частота пульсу) - Медичний огляд на вихідному рівні та після закінчення лікування - Стандартні лабораторні дослідження (ЗАК, біохімічний аналіз крові) <p>Безпека застосування на шкірі:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Оцінка місцевої стерпності (подразнення на обличчі за 5-бальною шкалою, а також еритема, лущення, сухість та відчуття поколювання/печіння окремо на обличчі за 4-бальною шкалою (від 0 = Відсутні до 3 = Тяжка))
18. Статистичн і методи	<p>Розподіл суб'єктів, демографічні показники, вихідні характеристики, попередні методи лікування, супутня терапія та тривалість лікування узагальнювали за допомогою методів описової статистики.</p> <p>Кількість уражень (запальних, незапальних та загальна) та відсоткове зменшення кількості уражень слід описувати описово відповідно до</p>

візитів та отриманого лікування. Двосторонні відмінності між методами лікування узагальнювали та аналізували відповідно до візиту за допомогою знакового рангового критерію Уїлкоксона. Перевага дослідника та суб'єкта мали аналізувати за допомогою знакового критерію.

Вплив центру на різницю між відсотковим зменшенням від 1-го дня для активного препарату та для плацебо слід було перевірити за допомогою критерію СМН, стратифікованого за групами лікування (СМН2, бал = рідіт).

Небажані явища реєстрували у вигляді таблиці за групами та досліджуваним лікуванням та у вигляді таблиці частот за системно-органним класом (СОК) та переважним терміном (ПТ) на основі термінів MedDRA. Необхідно було надати додаткові зведені таблиці щодо небажаних явищ, які вважалися серйозними (СНЯ), пов'язаними з досліджуваним препаратом, НЯ, що становлять особливий інтерес, і НЯ, що призводять до виключення з дослідження. Усі зведені таблиці НЯ ґрунтовані на кількості суб'єктів, у яких виникли НЯ. Для певного НЯ суб'єкта включали в підрахунок один раз, навіть якщо він чи вона мали кілька епізодів цього конкретного НЯ.

В основі аналізу небажаних явищ лежали ознаки та симптоми, що виникли під час лікування (TESS).

Через внутрішньоіндивідуальний дизайн дослідження і, якщо можливо (відомо з CRF), НЯ слід було віднести до обробленої ділянки, а якщо неможливо, то НЯ слід було відносити до обох оброблених половинок.

Необхідно було розрахувати глобальну стерпність з точки зору розподілу частот та найгіршої оцінки (з 2-го по 26-й день) за плином часу кожної окремої ознаки та глобальну стерпність. Загальний медичний огляд, показники життєво важливих функцій та результати лабораторних досліджень узагальнюють за допомогою методів описової статистики. Таблиці зсуву для лабораторних показників повинні складатися в таблиці для кожного лабораторного параметра.

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

Більшість рандомізованих суб'єктів були європеїдної раси (97,4%) та 56,4% були жінками. Середній вік становив від 21,5 до 23,6 років (діапазон 18-35), і 75,7% не мали чутливості або сухості шкіри під час скринінгу. Демографічні параметри були рівномірно розподілені по групах.

Таблиця 1. Демографічні дані

		Рандомізовано						
		Пройшли скринінг	CD5789 100 мкг/г /плацебо	CD5789 100 мкг/г /плацебо	Тазаротен 0,1% гель / плацебо	CD5789 100 мкг/г /Плацебо	CD5789 100 мкг/г / Плацебо	Тазаротен 0,1% гель / Плацебо
			Тривале нанесення 5х/тиждень	Тривале нанесення 2х/тиждень	Тривале нанесення 5х/тиждень	Короткочасне нанесення на 5 хвилин	Короткочасне нанесення на 30 хвилин	Короткочасне нанесення на 5 хвилин
Стать	N	144	19	20	18	22	18	20
	Чоловіки	60 (41,7%)	6 (31,6%)	8 (40,0%)	7 (38,9%)	11 (50,0%)	8 (44,4%)	11 (55,0%)

	Жінки	84 (58,3%)	13 (68,4%)	12(60,0%)	11(61,1%)	11 (50,0%)	10(55,6%)	9 (45,0%)
Раса	N	144	19	20	18	22	18	20
	Європейці	139 (96,5%)	17 (89,5%)	20(100,0%)	18(100,0%)	21 (95,5%)	18(100,0%)	20(100,0%)
	Афроамериканці	1 (0,7%)	0 (0,0%)	0(0,0%)	0 (0,0%)	1(4,5%)	0 (0,0%)	0(0,0%)
	Азіати	1 (0,7%)	0 (0,0%)	0(0,0%)	0 (0,0%)	0(0,0%)	0 (0,0%)	0(0,0%)
	Іспанського походження	3 (2,1%)	2(10,5%)	0(0,0%)	0 (0,0%)	0(0,0%)	0 (0,0%)	0(0,0%)
Вік (років)	N	144	19	20	18	22	18	20
	Середнє значення	22,8	23,6	23,4	21,8	21,7	22,6	21,5
	СВ	4,5	4,8	4,8	4,7	4,3	3,3	3,9
	Медіана	220	24,0	22,0	200	19,5	22,5	20,0
	(Мін - Макс)	(18,35)	(18,35)	(18,31)	(18,35)	(18,32)	(18,28)	(18,32)
Чутливість або сухість шкіри	N	140	19	20	18	22	18	20
	Ні	106 (75,7%)	13(68,4%)	15(75,0%)	11(61,1%)	17(77,3%)	14 (77,8%)	15(75,0%)
	Так	34 (24,3%)	6(31,6%)	5(25,0%)	7(38,9%)	5(22,7%)	4(22,2%)	5(25,0%)

20.
Результати ефективності

Первинні критерії ефективності:

- Популяція тривалого нанесення

Для групи тривалого застосування препарату CD5789 100 мкг/г/плацебо 5 разів/тиждень на 29-й день (PP) та в кінці дослідження (ITT) спостерігалася статистично менша кількість загальних уражень на половині, на яку наносили активний препарат, ніж на половині, на яку наносили плацебо (- 11,5 уражень зі СВ у 10,9 - розмір ефекту 1,06). Клінічним очікуванням був розмір ефекту, що дорівнює 0,8 для всіх груп. Різниця між активним препаратом та плацебо також була статистично значущою для відсоткового зменшення загальної кількості уражень (медіана = 26,3%).

Для групи тривалого застосування препарату CD5789 100 мкг/г/плацебо двічі на тиждень на 29-й день (популяція PP) та в кінцевій точці (популяція ITT) було виявлено статистично меншу загальну кількість уражень на половині, на яку наносили активний препарат, ніж на половині, яку обробляли плацебо (для популяції ITT -5,2 ураження з СВ у 8,0 - розмір ефекту 0,65). Різниця між активним препаратом та плацебо не були статистично значущими для відсоткового зменшення загального числа уражень у кінцевій точці (популяція ITT, медіана = 10,6%) і не були значущими на 29-й день (популяція PP, медіана = 11,8%).

Для контрольної групи тривалого застосування препарату Тазаротен 0,1% гель/ плацебо 5 разів на тиждень на 29-й день (популяція PP) та в кінцевій точці (популяція ITT), спостерігалася менша кількість загальних уражень на половині, на яку наносили активний препарат, ніж на половині, обробленій за допомогою плацебо, але це не є статистично значущим (-2,2 ураження з СВ у 10,3 - розмір ефекту 0,21). Для відсоткового зменшення