

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)	<b>АКЛІФ крем 0,005%</b>
2. Заявник	<b>Галдерма СА</b>
3. Виробник	<b>ЛАБОРАТОРІЇ ГАЛДЕРМА 31 Мондесір 74540 АЛЬБІ-СЮР-ШЕРАН, Франція</b>
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	<b>Лікарський засіб за повним досьє</b>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	RD-06-SRE-18213 – Пошукове дослідження для оцінки безпеки та ефективності різних лікарських форм та концентрацій препарату CD5789 у суб'єктів з вульгарними вуграми
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1 Дослідження клінічної фармакології
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку скринінгу: 17 березня 2011 р. Дата закінчення дослідження: 23 травня 2011 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	У дослідження необхідно було рандомізувати приблизно 60 суб'єктів, щоб забезпечити для оцінки в кінці дослідження відповідно до протоколу по 17 суб'єктів в групі.
10. Мета та вторинні цілі	Оцінити безпеку та ефективність препарату CD5789 у різних лікарських формах та концентраціях (гель 50 мкг/г порівняно з кремом А 25 мкг/г або 50 мкг/г) у суб'єктів із помірними та тяжкими



клінічного випробування	вуглярними вуграми після 4 тижнів застосування один раз на день, 5 днів на тиждень.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Пошукове, багатоцентрове, рандомізоване, із засліпленням дослідника, плацебо-контрольоване внутрішньоіндивідуальне порівняння (правого та лівого боків) у 3 паралельних групах:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Група 1: препарат CD5789 крем А 25 мкг/г в порівнянні з плацебо: суб'єктам наносили 500 мкл препарату CD5789 крем А 25 мкг/г на одну половину обличчя, на іншу половину обличчя наносили 500 мкл плацебо крем.</li> <li>- Група 2: препарат CD5789 крем А 50 мкг/г порівняно з плацебо: суб'єктам наносили 500 мкл препарату CD5789 крем А 50 мкг/г на одну половину обличчя, на іншу половину обличчя наносили 500 мкл плацебо крем.</li> <li>- Група 3: препарат CD5789 гель 50 мкг/г в порівнянні з плацебо: суб'єктам наносили 500 мкл препарату CD5789 гель 50 мкг/г на одну половину обличчя, на іншу половину обличчя наносили 500 мкл плацебо гель.</li> </ul>
12. Основні критерії включення	<p>Основні критерії включення</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Суб'єкти чоловічої чи жіночої статі віком від 18 до 35 років із: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Помірні та тяжкі вуглярні вугри на обличчі (щонайменше 20 запальних уражень та 30 незапальних уражень, за винятком носа) під час скринінгу та на вихідному рівні;</li> <li>○ Ступінь тяжкості 3 або 4 відповідно до глобальної оцінки дослідника (IGA) на момент скринінгу та вихідного рівня;</li> <li>○ I -IV фототип шкіри за шкалою Фітпатріка під час скринінгу.</li> </ul> </li> </ul>
13. Досліджувані лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Крем А: CD5789, крем, місцеве застосування, дозування: 50 мкг/г та 25 мкг/г</li> <li>- Гель: CD5789, гель, місцеве застосування, дозування: 50 мкг/г</li> </ul>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Препарат плацебо: крем А, місцеве застосування, дозування: Не застосовується</li> <li>- Препарат плацебо: гель, місцеве застосування, дозування: Не застосовується</li> </ul>
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	<p><b>Вимірювання ефективності:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Кількість уражень: кількість запальних уражень (папули, пустули), кількість незапальних уражень (відкриті та закриті комедони), кількість інших уражень акне (вузлики); загальна</li> </ul>



	<p>кількість уражень буде розраховуватися як сума запальних уражень, незапальних уражень та вузликів.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- перевага дослідника та суб'єкта щодо ефективності під час заключного візиту (29-й день).</li> </ul> <p>Критерії ефективності</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Первинні критерії ефективності <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Загальна кількість уражень акне (клінічно оцінених) та відсоток їх зменшення в кінці дослідження.</li> </ul> </li> <li>- Вторинні критерії ефективності <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Кількість запальних, незапальних уражень та загальна кількість уражень акне, а також відсоток їх зменшення під час кожного візиту на кожній половині обличчя.</li> <li>○ Перевага дослідника та суб'єкта щодо ефективності в кінці лікування</li> </ul> </li> </ul> <p>Інше</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Прийнятність косметичних засобів.</li> </ul>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Небажані явища під час кожного візиту після скринінгового візиту;</li> <li>- Місцеву стерпність оцінювали на кожній половині обличчя за допомогою 4-бальної шкали реакції шкіри під час кожного візиту від вихідного рівня (1-й день) до заключного візиту (29-й день);</li> <li>- Медичний огляд та показники життєво важливих функцій під час скринінгу, візиту вихідного рівня (1-й день) та заключного візиту (29-й день);</li> <li>- Лабораторні дослідження для оцінки безпеки під час скринінгу та заключного візиту (29-й день).</li> </ul>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Оцінки місцевої стерпності були узагальнені з використанням середніх значень з плином часу та найгіршої відповіді під час візитів.</p> <p>Небажані явища, загальний медичний огляд, життєво важливі показники, лабораторні аналізи та анкети щодо косметичної прийнятності були узагальнені методами описової статистики.</p> <p>Дані ефективності аналізували під час кожного візиту для популяції за протоколом та для кінцевої відповіді у популяції ІТТ (з використанням останнього спостереження з перенесеним відсутніх даних протягом періоду лікування). Кількість уражень (запальних, незапальних та загальна), а також відсоткове зменшення кількості уражень описувалося дескриптивними методами відповідно до візиту та отриманого лікування. Двосторонні відмінності між методами лікування узагальнювали та аналізували за візитами з використанням рангового критерію Уїлкоксона. Вподобання дослідника та суб'єкта аналізували за допомогою рангового критерію.</p> <p>Усі випробування були двосторонніми, а для оголошення значущості був обраний 5% рівень ймовірності.</p>
<p>19. Демографічні</p>	<p>В шести американських центрах було проведено скринінг 95 суб'єктів (від 2 до 43 суб'єктів в одному центрі). Серед них 59 були</p>



показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)

рандомізовані. Співвідношення кількості суб'єктів в групах було добре збалансованим: 21 у групі застосування препарату CD5789 крем А 25 мкг/г порівняно з плацебо, 19 у групі застосування препарату CD5789 крем А 50 мкг/г порівняно з плацебо та 19 у групі застосування препарату CD5789 гель 50 мкг/г порівняно з плацебо.

У трьох суб'єктів (2 у групі застосування препарату CD5789 крем А 50 мкг/г порівняно з плацебо та один у групі застосування препарату CD5789 гель 50 мкг/г порівняно з плацебо) було щонайменше одне велике відхилення (один використовував заборонені лікарські засоби, а 2 мали проблеми з дотриманням режиму лікування). Ці 3 суб'єкти були виключені з популяції РР, але включені до популяції ІТТ та популяції для аналізу безпеки.

Жоден із 59 рандомізованих суб'єктів не припинив дослідження передчасно.

Як показано в Таблиці 1, більшість рандомізованих суб'єктів були європейської раси (89,8%), а 50,8% - жінками. Середній вік становив 21,6 років (діапазон 18-31)

**Таблиця 1. Демографічні дані**

		Пройшли скринінг	Рандомізовано			Всі
			CD5789 25мкг/г крем А порівняно з плацебо	CD5789 50мкг/г крем А порівняно з плацебо	CD5789 50мкг/г гель порівняно з плацебо	
Стать	N	95	21	19	19	59
	Чоловіки	40 (42,1%)	9 (42,9%)	9 (47,4%)	11 (57,9%)	29 (49,2%)
	Жінки	55 (57,9%)	12 (57,1%)	10 (52,6%)	8 (42,1%)	30 (50,8%)
Раса	N	95	21	19	19	59
	Європейці	34 (88,4%)	17 (81,0%)	18 (94,7%)	18 (94,7%)	53 (89,8%)
	Чорношкірі або Афро-американці	4 (4,2%)	2 (9,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (3,4%)
	Азіати	2 (2,1%)	1 (4,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,7%)
	Інше	5 (5,3%)	1 (4,8%)	1 (5,3%)	1 (5,3%)	3 (5,1%)
Вік (років)	N	95	21	19	19	59
	Середнє значення	22,6	21,0	22,3	21,5	21,6
	СВ	4,4	3,1	3,3	3,9	3,4
	Медіана	21,0	21,0	22,0	20,0	21,0
	(Мін. - Макс)	(18,39)	(18,29)	(18,30)	(18,31)	(18,31)
Фототип	N	70	21	19	19	59
	I	4 (5,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (15,8%)	3 (5,1%)
	II	24 (34,3%)	8 (38,1%)	8 (42,1%)	4 (21,1%)	20 (33,9%)



	III	26 (37,1%)	7 (33,3%)	6 (31,6%)	8 (42,1%)	21 (35,6%)			
	IV	16 (22,9%)	6 (28,6%)	5 (26,3%)	4 (21,1%)	15 (25,4%)			
Етнічна приналежність	N	95	21	19	19	59			
	Іспанського або латино-американського походження	15(15,8%)	1 (4,8%)	1 (5,3%)	4 (21,1%)	6 (10,2%)			
	Неіспанського або латино-американського походження	30 (84,2%)	20 (95,2%)	18 (94,7%)	15 (78,9%)	53 (89,8%)			

20. Результати ефективності

**Первинні критерії ефективності**

- Загальна кількість уражень в кінці лікування

На День 01 не було виявлено статистично значущих відмінностей між половинами, обробленими плацебо та активними препаратами, препаратом CD5789 крем А в обох концентраціях та CD5789 гель 50 мкг/г (популяція PP).

Що стосується загальної кількості уражень наприкінці лікування (29-й день) не спостерігалось статистично значущих відмінностей в популяції PP між половинами, обробленими плацебо та препаратом CD5789 крем А в будь-якій концентрації. У групі CD5789 гель 50 мкг/г кількість загальних уражень була статистично достовірно ( $p = 0,008$ ) меншою на стороні застосування препарату CD5789 гель 50 мкг/г порівняно зі стороною, обробленою плацебо, із середньою різницею 5,6 уражень та розміром ефекту 0,68 порівняно з очікуваний клінічним ефектом - 0,8.

**Таблиця 3. Загальна кількість уражень**

Загальна кількість уражень	N	CD5789 25мкг/г крем А порівняно з плацебо			CD5789 50мкг/г крем А порівняно з плацебо			CD5789 50 мкг/г гель порівняно з плацебо		
		Активний препарат	Плацебо	A-V	Активний препарат	Плацебо	A-V	Активний препарат	Плацебо	A-V
День 01 (ITT)	N	21	21	21	19	19	19	19	19	19
	Середнє значення	37,1	36,4	0,7	33,1	34,4	-1,3	36,4	39,3	-2,9
	СВ	15,7	11,6	7,3	11,1	11,3	3,0	13,8	14,8	6,0
	Медіана	32,0	32,0	0,0	29,0	31,0	0,0	30,0	34,0	-3,0
	(Мін - Макс)	(22,0, 87,0)	(28,0, 64,0)	(-11,0, 23,0)	(24,0, 62,0)	(25,0, 66,0)	(-8,0, 3,0)	(25,0, 68,0)	(25,0, 80,0)	(-12,0, 12,0)
	P-значення*	-	-	0,805	-	-	0,087	-	-	0,044
Кінець	Середнє	21	21	21	19	19	19	19	19	19



а точка (ITT)	значення									
	СВ	31,0	33,3	-2,4	28,1	28,1	0,0	24,4	29,7	-5,3
	Медіана	18,2	21,5	7,6	18,5	24,3	10,5	15,8	17,6	8,1
	(Мін - Макс)	29,0	28,0	-2,0	21,0	20,0	-1,0	18,0	25,0	-4,0
	Р-значення*	(9,0, 89,0)	(130, 101,0)	(-18,0, 15,0)	(9,0, 81,0)	(4,0, 88,0)	(-22,0, 17,0)	(5,0, 64,0)	(11,0, 76,0)	(-24,0, 9,0)
	Середнє значення	-	-	0,180	-	-	>0,999	-	-	0,008
День 01 (PP)	Середнє значення	21	21	21	17	17	17	18	18	18
	СВ	37,1	36,4	0,7	33,6	35,1	-1,4	36,9	39,6	-2,7
	Медіана	15,7	11,6	7,3	11,7	11,7	3,2	14,1	15,2	6,1
	(Мін - Макс)	32,0	32,0	0,0	29,0	31,0	0,0	30,0	34,0	3,0
	Р-значення*	(22,0, 87,0)	(28,0, 64,0)	(-11,0, 23,0)	(24,0, 62,0)	(25,0, 66,0)	(-8,0, 3,0)	(25,0, 68,0)	(25,0, 80,0)	(-12,0, 12,0)
	Середнє значення	-	-	0,805	-	-	0,089	-	-	0,072
День 29 (PP)	Середнє значення	21	21	21	17	17	17	18	18	18
	СВ	31,0	33,3	-2,4	28,1	29,1	-0,9	24,3	29,9	-5,6
	Медіана	18,2	21,5	7,6	19,3	25,6	10,3	16,2	18,1	8,2
	(Мін - Макс)	29,0	28,0	2,0	21,0	20,0	-1,0	18,0	21,0	4,0
	Р-значення*	(9,0, 89,0)	(13,0, 101,0)	(-18,0, 15,0)	(9,0, 81,0)	(4,0, 88,0)	(-22,0, 17,0)	(5,0, 64,0)	(11,0, 76,0)	(-24,0, 9,0)
	Середнє значення	-	-	0,180	-	-	0,770	-	-	0,008

\* р -значення за допомогою двостороннього рангового критерію Уїлкоксона

A - V, активний препарат - плацебо

- Відсоткове зменшення загальної кількості уражень в кінці лікування

На 29-й день різниця між активним препаратом та плацебо не була статистично значущою для відсоткового зменшення загальної кількості уражень для будь - якого методу лікування (популяція PP та підтверджена у популяції ITT).

З точки зору середнього відсоткового зменшення, різниця не перевищувала 3,7% для препарату CD5789 гель 50 мкг/г.

**Таблиця 4. Відсоткове зменшення загальної кількості уражень**

	CD5789 25мкг/г крем А порівняно з	CD5789 50мкг/г крем А порівняно з	CD5789 50 мкг/г гель порівняно з плацебо
--	--------------------------------------	--------------------------------------	---



Відсоткове зменшення загальної кількості уражень	плацебо			плацебо						
	Активний препарат	Плацебо	A-V	Активний препарат	Плацебо	A-V	Активний препарат	Плацебо	A-V	
Кінцева точка (ITT)	N	21	21	21	19	19	19	19	19	19
	Середнє значення	17.1	11,5	5,6	19,5	26,7	-7,2	35,1	27,3	7,8
	СВ	34,8	37,9	23,8	30,2	39,2	30,4	27,3	22,1	18,2
	Медіана	21,6	12,5	2,4	25,0	38,2	-7,5	45,2	32,0	3,3
	(Мін - Макс)	(-50,0, 67,9)	(-57,9, 56,7)	(-53,4, 55,9)	(-30,6, 67,9)	(-57,1, 87,1)	(-62,1, 45,3)	(-24,5, 82,8)	(-14,8, 62,1)	(-16,4, 47,3)
	P-значення*	-	-	0,317	-	-	0,395	-	-	0,169
День 29 (PP)	N	21	21	21	17	17	17	18	18	18
	Середнє значення	17.1	11,5	5,6	21,2	26,1	-4,9	36,7	27,5	9,2
	СВ	34,8	37,9	23,8	30,3	41,5	29,0	27,2	22,7	17,7
	Медіана	21,6	12,5	2,4	25,0	38,2	-7,5	45,3	33,1	3,7
	(Мін - Макс)	(-50,0, 67,9)	(-57,9, 56,7)	(-53,4, 55,5)	(-30,6, 67,9)	(-57,1, 87,1)	(-62,1, 45,3)	(-24,5, 82,8)	(-14,8, 62,1)	(-12,6, 47,3)
	P-значення*	-	-	0,317	-	-	0,579	-	-	0,090

\* р -значення за допомогою двостороннього рангового критерію Уїлкоксона

A - V, активний препарат - плацебо

### Вторинні критерії ефективності

- Кількість запальних уражень та відсоткове зменшення кількості запальних уражень (клінічна оцінка)

У будь-якій групі лікування в будь-який момент часу не спостерігалось статистично значущої різниці між активним препаратом та плацебо ані з точки зору кількості уражень, ні з точки зору відсоткового зменшення.

- Кількість незапальних уражень та відсоткове зменшення кількості незапальних уражень (клінічна оцінка)

Різниця між активним препаратом та плацебо була статистично значущою для кількості незапальних уражень на 22-й та 29-й день, але не для відсоткового зменшення в групі застосування препарату CD5789 гель 50 мкг/г порівняно з плацебо.

Достовірної різниці у кількості незапальних уражень та відсотковому зменшенні у будь-який момент часу між препаратом CD5789 крем у будь-якій дозі та плацебо не виявлено.



	<p>- Загальна кількість уражень та відсоткове зменшення загальної кількості уражень (клінічна оцінка)</p> <p>Для групи порівняння препарату CD5789 гель 50 мкг/г та плацебо на 8-й, 22-й та 29-й день різниця між активним препаратом та плацебо була статистично значущою для загальної кількості уражень, але не для відсоткового зменшення.</p> <p>Достовірної різниці у загальній кількості уражень та відсотковому зменшенні у будь-який момент часу між препаратом CD5789 крем у будь-якій дозі та плацебо не було.</p> <p>- Розподіл переваги ефективності дослідником та суб'єктом (клінічна оцінка)</p> <p>Дослідники віддавали перевагу препарату CD5789 гель 50 мкг/г у 38,9% пацієнтів порівняно з 16,7% суб'єктів, які застосовували гель-плацебо (популяція PP), 44,4% не мали переваги. Ця різниця не була значущою. Для обох груп порівняння крему А та плацебо більшість дослідників не віддали переваги ні активному препарату, ні плацебо.</p> <p>Результати оцінки дослідників були паралельними результатам, наданим суб'єктами для групи застосування препарату CD5789 гель 50 мкг/г: 55,6% суб'єктів надали перевагу активному препарату, а не плацебо.</p> <p>При порівнянні активного препарату та плацебо у групі застосування препарату CD5789 крем А 50 мкг/г, значно більше суб'єктів вважали половиною, оброблену активним препаратом, кращою, порівняно з половиною, на яку наносили плацебо (52,9 порівняно з 17,6%, відповідно). Однак ця різниця не була статистично значущою. В групі порівняння препарату CD5789 крем 25 мкг/г та плацебо різниці між активним препаратом та плацебо не виявлено.</p> <p><b>Інші оцінювання</b></p> <p>- Прийнятність косметичних засобів</p> <p>Анкета прийнятності косметичних засобів, яку заповнювали суб'єктами, не показала статистично значущої різниці між плацебо та активним препаратом, за винятком «відчуття на обличчі», де плацебо було статистично достовірно кращим (<math>p = 0,0005</math>), ніж препарат CD5789 гелю 50 мкг/г</p>
21. Результати безпеки	<p>Під час дослідження у 2 суб'єктів в групі порівняння препарату CD5789 гель 50 мкг/г та плацебо через подразнення змінився режим дозування, перший випадок стався у одного суб'єкта на 5-й день, а у другого - на 11-й день.</p> <p>Середня кількість пропущених нанесень через подразнення становила 3,5 дні, лише під час застосування препарату CD5789 гель 50 мкг/г. Середня кількість пропущених нанесень через інші причини, крім подразнення (включаючи пропущені візити), становила від 1 до 2,4 днів для всіх груп лікування.</p> <p>Середня кількість нанесень коливалася від 19,4 (групи застосування CD5789 50 мкг/г у формі крему А та гелю) до 19,8 для групи CD5789</p>



крем А 25 мкг/г. Теоретична кількість нанесень, які необхідно було отримати, становила 20.

- Небажані явища

Загалом не повідомлялося про випадки смерті, серйозні небажані явища чи небажані явища, що становлять особливий інтерес. Жодне з небажаних явищ не призводило до припинення участі суб'єктів у дослідженні.

В групі порівняння препарату CD5789 крем 25 мкг/г та плацебо повідомлялося про 5 небажаних явищ у 5 суб'єктів. Одне явище, свербіж, оцінювали як легке та вважали пов'язаним з плацебо.

У 5 суб'єктів застосування препарату CD5789 крем А 50 мкг/г було зареєстровано шість (6) небажаних явищ; жодне з них не вважалось пов'язаним або серйозним.

У 4 суб'єктів в групі порівняння препарату CD5789 гель 50 мкг/г та плацебо зареєстровані п'ять (5) небажаних явищ. Два явища (відчуття печіння на шкірі та дискомфорт на шкірі) у 2 суб'єктів вважалися пов'язаними з досліджуванним препаратом, та обидва були тяжкими.

○ Група порівняння препарату CD5789 крем А 25 мкг/г та плацебо

У групі порівняння препарату CD5789 крем А 25 мкг/г та плацебо у 5 суб'єктів були зареєстровані 5 небажаних явищ. Одне явище, легкий свербіж, вважалось пов'язаним з плацебо (Таблиця 5).

**Таблиця 5. Огляд небажаних явищ: препарат CD5789 крем А 25 мкг/г порівняно з плацебо**

	CD5789 крем А 25мкг/г (N=21)			Плацебо (N=21)			Всього (N=21)		
	п яви щ	п суб'єктів *	% суб'єкті в	п яви щ	п суб'єктів *	% суб'єкті в	п яви щ	п суб'єктів *	% суб'єкті в
Всі НЯ	4	4	19,0	5	5	23,8	5	5	23,8
Пов'язані НЯ	0	0	0,0	1	1	4,8	1	1	4,8
Всі дерматологіч ні НЯ	0	0	0,0	1	1	4,8	1	1	4,8
Пов'язані дерматологіч ні НЯ	0	0	0,0	1	1	4,8	1	1	4,8
НЯОІ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Тяжкі НЯ	1	1	4,8	1	1	4,8	1	1	4,8
Пов'язані тяжкі НЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Всі серйозні НЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Пов'язані серйозні НЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
НЯ, що призвели до припинення участі в дослідженні	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Пов'язані НЯ, що	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0



призвели до припинення участі в дослідженні									
Випадки смерті	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0

Небажані явища узагальнюють лише для явищ, що виникли після першого застосування лікарського засобу.

Якщо НЯ не відноситься до конкретної зони, його узагальнюють для кожного досліджуваного лікування.

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

- CD5789 крем А 50 мкг/г порівняно з плацебо

У 5 суб'єктів, що застосовували препарат CD5789 крем А 50 мкг/г, зареєстровано шість (6) небажаних явищ. Жодне з них не вважали пов'язаним з досліджуваною терапією та тяжким (Таблиця 6).

**Таблиця 6. Огляд небажаних явищ: CD5789 крем А 50 мкг/г порівняно з плацебо**

	CD5789 крем А 50 мкг/г (N=19)			Плацебо (N=19)			Всього (N=19)		
	п явищ	п суб'єктів *	% суб'єктів в	п явищ	п суб'єктів *	% суб'єктів в	п явищ	п суб'єктів *	% суб'єктів в
Всі НЯ	6	5	26,3	6	5	26,3	6	5	26,3
Пов'язані НЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Всі дерматологічні НЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Пов'язані дерматологічні НЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
НЯОІ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Тяжкі НЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Пов'язані тяжкі НЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Всі серйозні НЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Пов'язані серйозні НЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
НЯ, що призвели до припинення участі в дослідженні	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Пов'язані НЯ, що призвели до припинення участі в дослідженні	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Випадки смерті	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0

Небажані явища узагальнюють лише для явищ, що виникли після першого застосування лікарського засобу.

Якщо НЯ не відноситься до конкретної зони, його узагальнюють для кожного досліджуваного лікування.



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

○ CD5789 гель 50 мкг/г порівняно з плацебо

У групі порівняння препарату CD5789 гель 50 мкг/г з плацебо у 4 суб'єктів зареєстровано п'ять (5) небажаних явищ. Два явища (відчуття печіння на шкірі та дискомфорт на шкірі) у 2 суб'єктів вважалися пов'язаними з досліджуванним препаратом і обидва були тяжкими (Таблиця 7).

**Таблиця 7. Огляд небажаних явищ: CD5789 крем А 50 мкг/г порівняно з плацебо**

	CD5789 гель 50 мкг/г (N=19)			Плацебо (N=19)			Всього (N=19)		
	п яви щ	п суб'єктів *	% суб'єкті в	п яви щ	п суб'єктів *	% суб'єкті в	п яви щ	п суб'єктів *	% суб'єкті в
Всі НЯ	5	4	21,1	3	2	10,5	5	4	21,1
Пов'язані НЯ	2	2	10,5	0	0	0,0	2	2	10,5
Всі дерматологіч ні НЯ	2	2	10,5	0	0	0,0	2	2	10,5
Пов'язані дерматологіч ні НЯ	2	2	10,5	0	0	0,0	2	2	10,5
НЯОІ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Тяжкі НЯ	3	3	15,8	1	1	5,3	3	3	15,8
Пов'язані тяжкі НЯ	2	2	10,5	0	0	0,0	2	2	10,5
Всі серйозні НЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Пов'язані серйозні НЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
НЯ, що призвели до припинення участі в дослідженні	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Пов'язані НЯ, що призвели до припинення участі в дослідженні	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Випадки смерті	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0

Небажані явища узагальнюють лише для явищ, що виникли після першого застосування лікарського засобу.

Якщо НЯ не відноситься до конкретної зони, його узагальнюють для кожного досліджуваного лікування.

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

- Місцева стерпність

Клінічне подразнення оцінювали на кожній половині обличчя перед застосуванням лікарського засобу під час кожного візиту від вихідного рівня (1-й день) до заключного візиту (29-й день)/візиту дострокового



припинення. Найвищі показники тяжкості, зафіксовані з плином часу, зведені в Таблиці 8.

Як і очікувалося, поява еритеми, лущення, сухості та поколювання/печіння були вищими на половині, обробленій активним препаратом, ніж на половині, обробленій плацебо.

Тяжкість та частота ознак/симптомів були більш важливі для препарату CD5789 гель 50 мкг/г, ніж для препарату у формі крему А (50 мкг/г та 25 мкг/г) та плацебо.

**Таблиця 8. Таблиця частоти найгіршої оцінки кожної ознаки/симптому**

		CD5789 крем А 25мкг/г порівняно з плацебо		CD5789 крем А 50мкг/г порівняно з плацебо		CD5789 гель 50мкг/г порівняно з плацебо	
		Активний препарат (N=21)	Плацебо (N=21)	Активний препарат (N=19)	Плацебо (N=19)	Активний препарат (N=19)	Плацебо (N=19)
Найгірша оцінка еритеми	N	21	21	19	19	19	19
	0- Відсутн я	12 (57,1%)	13 (61,9%)	5 (26,3%)	9 (47,4%)	1 (5,3%)	10 (52,6%)
	1-Легка	9 (42,9%)	8 (38,1%)	11 (57,9%)	9 (47,4%)	7 (36,8%)	7 (36,8%)
	2- Помірна	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (15,8%)	1 (5,3%)	11 (57,9%)	2 (10,5%)
Найгірша оцінка лущення	N	21	21	19	19	19	19
	0- Відсутн я	13 (61,9%)	16 (76,2%)	7 (36,8%)	14 (73,7%)	0 (0,0%)	9 (47,4%)
	1-Легка	5 (23,8%)	5 (23,8%)	10 (52,6%)	5 (26,3%)	8 (42,1%)	9 (47,4%)
	2- Помірна	3 (14,3%)	0 (0,0%)	2 (10,5%)	0 (0,0%)	11 (57,9%)	1 (5,3%)
Найгірша оцінка сухості	N	21	21	19	19	19	19
	0- Відсутн я	12 (57,1%)	15 (71,4%)	3 (15,8%)	14 (73,7%)	0 (0,0%)	9 (47,4%)
	1-Легка	7 (33,3%)	6 (28,6%)	14 (73,7%)	5 (26,3%)	7 (36,8%)	9 (47,4%)
	2- Помірна	2 (9,5%)	0 (0,0%)	2 (10,5%)	0 (0,0%)	12 (63,2%)	1 (5,3%)
Найгірша оцінка поколювання / печіння	N	21	21	19	19	19	19
	0- Відсутн я	16 (76,2%)	17 (81,0%)	4 (21,1%)	18 (94,7%)	0 (0,0%)	14 (73,7%)
	1-Легка	4 (19,0%)	3 (14,3%)	12 (63,2%)	1 (5,3%)	8 (42,1%)	4 (21,1%)
	2- Помірна	1 (4,8%)	1 (4,8%)	2 (10,5%)	0 (0,0%)	6 (31,6%)	1 (5,3%)
	3-Тяжка	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	5 (26,3%)	0 (0,0%)

- Медичний огляд та життєво важливі показники

Результати оцінювання життєво важливих показників та медичного огляду на 29-й день /дострокове припинення не відрізнялися від



	<p>результатів скринінгового обстеження та обстеження на вихідному рівні.</p> <p>- Лабораторні дослідження</p> <p>Результати стандартного лабораторного дослідження на 29-й день/дострокове припинення, параметри біохімічного аналізу крові та ЗАК не показали жодних відповідних змін від лабораторних параметрів під час скринінгу.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Для цього пошукового дослідження було проведено скринінг в цілому 95 суб'єктів з вульгарними вуграми, 59 були рандомізовані у 3 групи таким чином: 21 у групу порівняння препарату CD5789 25 мкг/г крем А та плацебо, 19 у групу порівняння препарату CD5789 50 мкг/г крем А та плацебо і 19 у групу порівняння препарату CD5789 50 мкг/г гель та плацебо.</p> <p>Жоден із 59 рандомізованих суб'єктів не припинив дослідження передчасно.</p> <p>Результати ефективності довели відсутність суттєвої різниці між активним препаратом та плацебо, у загальній кількості запальних та незапальних уражень та відповідним відсотковим зменшенням від 1-го дня для групи застосування препарату CD5789 крем А 25 мкг/г та групи застосування препарату CD5789 крему А 50 мкг/г. Не виявлено тенденції щодо надання дослідником та суб'єктом переваги активному препарату.</p> <p>У групі застосування препарату CD5789 гель 50 мкг/г, лише загальна кількість уражень та кількість незапальні ураження суттєво відрізнялися на користь активного препарату. Виявлено незначну тенденцію щодо надання дослідником та суб'єктом переваги активному препарату, але вона не була суттєвою.</p> <p>Вищий ступінь тяжкості та частота виникнення місцевих ознак/симптомів спостерігалася під час застосування препарату CD5789 гель 50 мкг/г, а потім препарату CD5789 крем А 50 мкг/г . У двох (2) суб'єктів у групі застосування препарату CD5789 гель 50 мкг/г спостерігалися відповідні дерматологічні порушення (відчуття печіння на шкіри та дискомфорт на шкірі), що призводить до пропуску нанесення препарату.</p> <p>Місцева стерпність була найкращою для препарату CD5789 крему А 25 мкг/г і гіршою для препарату CD5789 гель 50 мкг/г. Стерпність препарату CD5789 крем 50 мкг/г була проміжною.</p> <p>Результати стандартного лабораторного дослідження, оцінки життєво важливих показників та медичного огляду на 29-й день/дострокове припинення не відрізнялися від результатів, отриманих до застосування препарату.</p>

<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p>(підпис) </p> <p>(ПІВ) </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)	<b>АКЛІФ крем 0,005%</b>
2. Заявник	<b>Галдерма СА</b>
3. Виробник	<b>ЛАБОРАТОРІЇ ГАЛДЕРМА 31 Мондезір 74540 АЛЬБІ-СЮР-ШЕРАН, Франція</b>
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	<b>Лікарський засіб за повним досьє</b>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	RD-06-SPR-103918 – Відкрите дослідження міжлікарської взаємодії 1 фази, з двома періодами та однією послідовністю з метою оцінити ефекти багаторазового застосування препарату CD5789 крем 100 мкг/г на фармакокінетику одноразової дози препарату левоноргестрел (0,15 мг) та препарату етинілестраділ (0,03 мг) таблетки у здорових дорослих суб'єктів жіночої статі.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Дата початку скринінгу: 21 лютого 2017 року</li> <li>- Дата закінчення дослідження: 12 квітня 2017 року</li> </ul>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	Всього в дослідження було включено 24 суб'єкти.



<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Оцінки вплив багаторазових доз препарату CD5789 100 мкг/г крему для місцевого застосування (2 г препарату для місцевого застосування один раз на день протягом 14 днів) на фармакокінетику одноразової дози левоноргестрелу (LNG; 0,15 мг)/етинілестрадіолу (EE ; 0,03 мг) у здорових дорослих жінок.</li> <li>- Оцінити безпеку та стерпність багаторазового застосування препарату CD5789 100 мкг/г крем для місцевого застосування (2 г препарату для місцевого застосування один раз на день протягом 14 днів) у здорових дорослих жінок.</li> </ul>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було відкрите дослідження міжлікарської взаємодії 1 фази, з двома періодами та однією послідовністю, метою якого було оцінити потенціал препарату-провокатора CD5789. Зокрема, це дослідження оцінювало здатність препарату CD5789 зменшувати системний вплив одночасно введених оральних контрацептивних стероїдів, які метаболізуються за допомогою ферменту цитохрому P450 (CYP450) CYP3A4 (тобто LNG [0,15 мг]/ EE [0,03 мг]).</p> <p>З цією метою оцінювали фармакокінетичний (ФК) профіль кожного компонента оральних контрацептивів (тобто LNG та EE) до та після багаторазового застосування препарату CD5789 100 мкг/г крем (2 г препарату для місцевого застосування один раз на день протягом 14 днів). Крім того, у кінці періоду лікування вимірювали ФК профіль препарату CD5789 для підтвердження впливу препарату для місцевого застосування.</p> <p>Здорові жінки отримували одноразову дозу LNG (0,15 мг)/ EE (0,03 мг) у 1-й та 18-й день, а також місцево застосовували (n = 14) препарат CD5789 100 мкг/г крем один раз на день (n = 14) з 5-го по 18-й день. І оральний контрацептив, і крем CD5789 100 мкг/г вводили кваліфіковані дослідники в дослідницькому центрі вранці. Препарат CD5789 100 мкг/г крем максимально рівномірно (2 г/добу) наносили на обличчя, плечі, верхню частину грудей та верхню частину спини. У разі появи подразнення шкіри внаслідок застосування препарату CD5789, препарат тимчасово наносили на необроблені суміжні ділянки до усунення подразнення, зберігаючи початкову загальну добову дозу та площу поверхні нанесення.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Жінки віком <math>\geq 18</math> - <math>\leq 35</math> років включно на момент скринінгу.</li> <li>- Жінки недітородного віку (постменопауза (відсутність менструальної кровотечі за 1 рік до скринінгу, без будь-яких інших медичних причин), гістеректомія або двостороння оофоректомія).</li> <li>- Жінки дітородного віку повинні були: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Мати негативний результат тесту на вагітність у сечі під час скринінгу та у 1-й день</li> <li>o Суворо утримуватися протягом 1 місяця до початку дослідження та погодитись утримуватися протягом усього клінічного випробування та протягом 1 тижня після застосування останньої дози</li> </ul> </li> </ul> <p>АБО</p>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Погодитись застосовувати дві ефективні форми контрацепції протягом усього періоду дослідження та принаймні протягом 1 тижня після останнього застосування препарату. Дві схвалені форми контрацепції були визначені як використання бар'єрного методу контрацепції (презерватив зі сперміцидом) у поєднанні з одним із наведених нижче методів контрацепції: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Двостороннє перев'язування труб</li> <li>▪ Негормональна внутрішньоматкова спіраль, вставлений принаймні за 1 місяць до візиту вихідного рівня</li> <li>▪ Вазектомія партнера щонайменше за 3 місяці до візиту вихідного рівня</li> </ul> </li> <li>- Медично здорові суб'єкти на основі медичного анамнезу, медичного огляду та результатів клінічних лабораторних досліджень. Результати клінічних лабораторних досліджень повинні знаходитись у межах нормальних значень або, якщо вони виходять за межі норми, вважатися головним дослідником або кваліфікованим спеціалістом клінічно не значущими.</li> <li>- Маса тіла від 45 до 100 кг.</li> <li>- Індекс маси тіла (ІМТ) від 18 до 30 кг/м<sup>2</sup></li> <li>- Не палити (у тому числі не вживати нікотиновмісні продукти) принаймні за 3 місяці до прийому дози.</li> </ul>
--	---

13.  
Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії

Трифаротен (CD5789), місцеве (на шкірі) застосування, дозування: 100 мкг/г крем

**Лікарська форма досліджуваного препарату**

	Досліджуваний лікарський засіб	Препарат порівняння
Найменування лікарської речовини	Трифаротен	Левоноргестрел/етинілестрадіол
Внутрішній код	CD5789	Не застосовується
Лікарська форма	Крем	Таблетки для перорального застосування
Дозування/Концентрація	100 мкг/г	0,15 мг / 0,03 мг
Номер рецептури	0219.0073	-
Номер серії	16.01436	-
Упаковка (тип та розмір)	Флакони 30 мл темне скло	-
Умови зберігання	Зберігати за температури не вище 25°C (77°F), Не заморожувати та не охолоджувати	Зберігати за контрольованої температури, 20° - 25°C (68°-77°F); можливі відхилення від 15° до 30°C (59°-86°F)
Доза (загальна)	2 г	0,15 мг/0,03 мг



	добова доза)		
	Шлях введення	Місцевий	Пероральний
	Режим дозування	Один раз на день (вранці)	Одноразова доза (вранці)
	Тривалість застосування	14 днів	Одноразові дози у двох періодах з інтервалом 18 днів
	Розташування зони нанесення	Обличчя, плечі, верхня частина груді та спини	-
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Левоноргестрел/ етинілестрадіол, пероральне застосування, 0,15 мг/ 0,03 мг		
	<b>Лікарська форма досліджуваного препарату</b>		
		Досліджуваний лікарський засіб	Препарат порівняння
	Найменування лікарської речовини	Трифаротен	Левоноргестрел/ етинілестрадіол
	Внутрішній код	CD5789	Не застосовується
	Лікарська форма	Крем	Таблетки для перорального застосування
	Дозування/ Концентрація	100 мкг/г	0,15 мг / 0,03 мг
	Номер рецептури	0219.0073	-
	Номер серії	16.01436	-
	Упаковка (тип та розмір)	Флакон 30 мл темне скло	-
	Умови зберігання	Зберігати за температури не вище 25°C (77°F), Не заморожувати та не охолоджувати	Зберігати за контрольованої температури, 20° - 25°C (68°-77°F); можливі відхилення від 15° до 30°C (59°-86°F)
	Доза (загальна добова доза)	2 г	0,15 мг/0,03 мг
	Шлях введення	Місцевий	Пероральний
	Режим дозування	Один раз на день (вранці)	Одноразова доза (вранці)
	Тривалість застосування	14 днів	Одноразові дози у двох періодах з інтервалом 18 днів
Розташування зони нанесення	Обличчя, плечі, верхня частина груді та спини	-	
15. Супутня терапія	Не застосовується		
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовується		



<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Місцева стерпність (еритема, лущення, сухість, поколювання/печіння) під час кожного візиту, починаючи з візиту на 5-й день до кінця дослідження (день 28/візит дострокового припинення [ДП]). Місцеву стерпність оцінювали окремо на обличчі та на тулубі за допомогою спеціальних 4-бальних шкал (від 0 [відсутня] до 3 [тяжка])</li> <li>- Небажані явища (НЯ) під час кожного візиту</li> <li>- ЗАК, біохімічний аналіз крові та аналіз сечі під час скринінгового візиту та візиту на 18-й день</li> <li>- Життєво важливі показники та медичний огляд під час скринінгу та на день 28/ДП</li> <li>- Аналіз сечі на наявність наркотичних речовин та дихальний тест на наявність алкогольного сп'яніння під час скринінгу, на 1-й та 17-й день</li> <li>- Тест на вагітність під час скринінгу, на 1-й, 5-й, 18-й та 28-й день/ДП, або будь-який інший час на розсуд дослідника.</li> </ul>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Вибірка для ФК аналізу включала усіх суб'єктів вибірки для аналізу безпеки, для яких отримано принаймні одна оцінка концентрації лікарського засобу після початку дослідження. Фармакокінетичний аналіз ґрунтувався на спостережуваних випадках. Вибірка для аналізу безпеки включала усіх суб'єктів, які хоча б раз застосовували/отримували досліджувані препарати.</p> <p>Для кожного компонента орального контрацептиву (тобто LNG та EE), AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-inf</sub> та C<sub>max</sub> були подані після логарифмічної (Ln) трансформації до 2 окремих дисперсійних аналізів. Модель включала час та суб'єкта в якості факторів. Дисперсію залишкової помилки використовували для обчислення 90% довірчих інтервалів (ДІ) парних відмінностей між візитом 18-го дня (оральний контрацептив + CD5789) та відвідуванням 1-го дня (лише оральний контрацептив) за шкалою Ln. Межі інтервалів були трансформовані назад в експоненціальну систему для отримання 90% ДІ співвідношень середніх геометричних між LNG (0,15 мг)/ EE (0,03 мг), окремо та в комбінації з препаратом CD5789 на вихідній шкалі.</p> <p>Зробити висновок щодо лікарської взаємодії можна було, якби 90% ДІ для співвідношень середніх геометричних, розрахованих методом найменших квадратів, досліджуваного препарату (LNG [0,15 мг]/EE [0,03 мг] + CD5789) та препарату порівняння (тільки LNG [0,15 мг]/EE [0,03 мг]) не повністю входили б до прийнятого діапазону 80-125% для AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-inf</sub> та C<sub>max</sub>.</p> <p>Дані безпеки були узагальнені описово.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Більшість суб'єктів були європейцями (18 [75,0%] суб'єктів) та мали III фототип шкіри (17 [70,8%] суб'єктів). Середній вік <math>\pm</math>СВ становив 27,0 <math>\pm</math>4,60 років (від 19 до 35 років), а середній <math>\pm</math>СВ ІМТ становив 25,1 <math>\pm</math>2,69 кг/м<sup>2</sup> (від 20 до 29 кг/м<sup>2</sup>)</p>



20. Результати ефективності	Не застосовується
21. Результати безпеки	<p style="text-align: center;"><b>• Місцева стерпність</b></p> <p>Подразнення шкіри на обличчі досягло свого піку після 4 нанесень препарату CD5789 100 мкг/г крем (тобто під час візиту на 9-й день). Подразнення шкіри на тулубі було загалом стабільним, хоча, здавалося, воно погіршилося через кілька днів після останнього застосування досліджуваного препарату під час візиту 18-го дня (тобто під час 20-го та 21-го дня).</p> <p>Для суб'єктів, показники яких погіршилися після початку лікування (день 5), найгіршим результатом переважно була помірна еритема, лущення та сухість, а також легке або помірне поколювання/печіння як на обличчі, так і на тулубі. Для 1 суб'єкта повідомлялося про серйозну еритему та для 2 суб'єктів - про поколювання/печіння на обличчі та для 2 суб'єктів - про поколювання/печіння на тулубі.</p> <p>Під час останнього візиту (День 28) жоден із суб'єктів не мав ознак/симптомів місцевої стерпності на обличчі, оскільки вони зникли, у той час на тулубі все ще спостерігалися легка або помірна еритема (у 10 пацієнтів), лущення (у 14 пацієнтів) та сухість (у 14 осіб) предметів).</p> <p>Протягом періоду лікування препаратом CD5789 100 мкг/г крем середні показники еритеми, сухості, лущення та поколювання/печіння були вищими на обличчі, ніж на тулубі, що свідчить про кращу стерпність CD5789 100 мкг/г крему на шкірі тулуба у порівнянні з шкірою обличчя.</p> <p style="text-align: center;"><b>• Небажані явища</b></p> <p>Всього було зареєстровано 37 НЯ у 19 (79,2%) суб'єктів; з них про 32 небажаних явища у 18 (75,0%) суб'єктів повідомлялося під час лікування препаратом CD5789 100 мкг/г крем в якості монотерапії та виникали на шкірі. Під час дослідження всі НЯ зникали, і, за винятком одного випадку помірного синуситу, мали легку інтенсивність.</p> <p>З 9 небажаних явищ, пов'язаних з лікуванням, 7 (у 5 [20,8%] суб'єктів) виникали на шкірі і вважалися пов'язаними з препаратом CD5789 100 мкг/г крем. Решта 2 НЯ, пов'язаних з лікуванням (ПТ: головний біль та дисменорея) були зареєстровані у 2 (8,3%) суб'єктів протягом періоду лікування препаратом CD5789 100 мкг/г крем та LNG/EE та вважалися пов'язаними з оральними контрацептивами. Усі НЯ, пов'язані з лікуванням, були легкої інтенсивності, жодне не призводило до припинення дослідження і всі зникали під час дослідження.</p> <p>В цілому 26 НЯ у 16 (66,7%) суб'єктів дослідник вважав пов'язаними з процедурою дослідження (з використанням препаратів Цетафіл [очищувальний засіб та/або лосьйон/зволожуючий лосьйон]).</p> <p>Ці НЯ включали всі випадки болю у місці застосування (повідомляється як печіння: 24 явища у 15 [62,5%] суб'єктів), які були найчастіше зареєстрованими НЯ, та дискомфорту в місці</p>



	<p>застосування (повідомлялося як поколювання та печіння: 2 явища у 1 [4,2%] суб'єкта). Усі ці небажані явища були легкими за інтенсивністю, жодне з них не призвело до припинення дослідження, і всі вони зникли під час дослідження після заміни очищувального/зволожуючого засобу (на крем або вазелін).</p> <p>Під час дослідження не повідомлялося про жодні серйозні небажані явища, небажані явища, що становлять особливий інтерес, про небажані явища, що призводять до припинення дослідження, або про випадки смерті.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Клінічні лабораторні дослідження</b></li> </ul> <p>В цілому показники ЗАК та біохімічного аналізу крові залишалися стабільними з плином часу. Зміни від нормальних значень під час скринінгу до високих або низьких значень під час візиту 18-го дня вважалися клінічно незначущими.</p> <p>Усі позитивні результати аналізу сечі були визнані клінічно незначущими.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Життєво важливі показники, результати медичного огляду та інші спостереження, пов'язані з безпекою</b></li> </ul> <p>Життєво важливі показники з часом залишалися стабільними і були в межах норми. Усі фізичні дані, що відхилялися від норми, вважалися клінічно незначущими.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Вагітність</b></li> </ul> <p>Один суб'єкт (тобто суб'єкт 8596-018) мав позитивний тест на вагітність після введення останніх доз препарату CD5789 100 мкг/г крем та оральних контрацептивів під час візиту 18-го дня. Остання менструація з цього приводу була 03 березня 2017 року, а дата пологів очікується 08 грудня 2017 року; пацієнтка застосовувала препарат CD5789 з 21 березня 2017 року по 03 квітня 2017 року, тому ембріон піддавався впливу CD5789 протягом приблизно 13 днів. На момент написання цього звіту вагітність тривала. Під час останнього візиту подальшого спостереженні (12 липня 2017 р.) вагітність протікала добре.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Це дослідження показало, що параметри ФК для LNG та EE до та після багаторазового щоденного застосування препарату CD5789 100 мкг/г крем були еквівалентними, що підтверджує відсутність міжлікарської взаємодії. Ці результати побічно довели, що препарат CD5789 не індукуює ферментативну активність, опосередковану CYP3A4. Профіль безпеки препарату CD5789 100 мкг/г крем був належним для місцевих ретиноїдів.</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)	<b>АКЛФ крем 0,005%</b>
2. Заявник	<b>Галдерма СА</b>
3. Виробник	<b>ЛАБОРАТОРІЇ ГАЛДЕРМА 31 Мондезір 74540 АЛЬБІ-СЮР-ШЕРАН, Франція</b>
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	<b>Лікарський засіб за повним досьє</b>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	RD-06-SPR-40182 – Фармакокінетичне дослідження препарату CD5789 крем в концентрації 50 та 100 мкг/г у суб'єктів з тяжкими вульгарними вуграми в умовах максимального використання
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку скринінгу: 25 жовтня 2012 р. Дата завершення дослідження: 23 серпня 2013 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина – Угорщина – Сполучені Штати Америки (США)
9. Кількість досліджуваних	Всього скринінг пройшли 68 суб'єктів та 39 було рандомізовано у 6 дослідницьких центрах в 3 країнах (3 у Німеччині, 2 в Угорщині та 1



	<p>у США) для отримання препарату CD5789 50 мкг/г (21 суб'єкт) або CD5789 100 мкг/г (18 предметів). Усі 39 суб'єктів склали популяцію для аналізу безпеки.</p> <p>Загалом дослідження завершили 36 суб'єктів: у групі CD5789 50 мкг/г було 2 випадки припинення терапії на самому початку дослідження (через 1 та 3 дні) та 1 у групі CD5789 100 мкг/г (через 29 днів).</p> <p>Дані для 2 суб'єктів, які було виключено з групи CD5789 50 мкг/г, не були включені до ФК аналізу. Один суб'єкт у групі CD5789 100 мкг/г пропустив свій візит на 10-й день, і його дані все ще були включені до ФК аналізу для інших моментів часу ФК (Таблиця 1 далі).</p>
<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Оцінити системний вплив препарату CD5789 крем після багаторазового місцевого застосування в концентрації 50 мкг/г та 100 мкг/г для суб'єктів з тяжкими вульгарними вуграми, тобто Глобальною оцінкою дослідника (IGA) 4, які мають щонайменше 30 незапальних уражень та щонайменше 40 запальних уражень на обличчі протягом 4 тижнів.</p> <p>Цю оцінку було зроблено шляхом визначення фармакокінетичних (ФК) параметрів у умовах максимального використання (суб'єкти, які отримували 2 г крему на зони, потенційно уражені вуграми: обличчя, плечі, верхня частина спини та верхня частина грудей, за винятком шиї) (Керівництво для промисловості: Вульгарні вугри: Розробка лікарських засобів, 2005)</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це дослідження було багатоцентровим, рандомізованим, подвійним сліпим, у паралельних групах дослідженням 1 фази, в якому брали участь суб'єкти з вульгарними вуграми на обличчі тяжкістю 4 за шкалою IGA та принаймні 30 незапальними ураженнями та принаймні 40 запальними ураженнями на обличчя під час скринінгового візиту та візиту 1-го дня (вихідний рівень).</p> <p>Дослідження складалося з періоду скринінгу тривалістю максимум 14 днів, 29-денного періоду лікування один раз на день, за яким слідував 3-денний період спостереження.</p> <p>На початковому етапі суб'єктів, які відповідали всім критеріям включення та виключення, випадковим чином розподілили у групу CD5789 50 мкг/г або у групу CD5789 100 мкг/г. Протягом періоду лікування від 1-го до 29-го візиту досліджуване лікування, тобто всього 29 нанесень, виконував кваліфікований спеціаліст на обличчі, плечах, верхній частині спини та верхній частині грудей, за винятком шиї та починаючи з ділянок, уражених вуграми. . Загальна кількість препарату CD5789 крем 50 мкг/г або 100 мкг/г, що використовували для одного нанесення, становила 2 г. Досліджуваний препарат застосовували у перший день у період з 7:30 та 9:30 ранку та як у перший день <math>\pm</math>30 хвилин протягом наступних 28 днів. Протягом періоду лікування відбирали зразки крові для визначення плазмової концентрації препарату CD5789 у певний момент часу у дні 1, 2, 10, 15, 16, 22 та 29 (Табл. 1). Зразки крові для аналізу ФК також відбирали протягом 3-денного періоду подальшого спостереження, через 24, 48 та 72 години після останнього застосування.</p>



**Таблиця 1. Періоди дослідження та моменти часу, відібрані для аналізу ФК**

День відбору у ФК зразків	День 1	День 2	День 10	День 15	День 16	День 22	День 29 /Дострокове припинення	День 30	День 31	День 32
Моменти часу відбору зразків*	Через 2, 4, 6, 8, 10, 12, та 16 годин після застосування дози	Через 24 годин після застосування початкової дози (до нанесення препарату)	До нанесення препарату, через 2, 4, 6, 8, 10, 12 та 16 годин після застосування ранкової дози	До нанесення препарату, через 2, 4, 6, 8, 10, 12 та 16 годин після застосування ранкової дози	24 години після застосування дози 15-го дня (до нанесення препарату)	До нанесення препарату	До нанесення препарату, через 2, 4, 6, 8, 10, 12 та 16 годин після застосування ранкової дози	24 години після останнього застосування препарату на 29-й день	48 годин після останнього застосування препарату на 29-й день	72 години після останнього застосування препарату на 29-й день
Параметри системної ФК	C <sub>max</sub> , T <sub>max</sub> , AUC <sub>0-24 год</sub>	C <sub>trough</sub>	C <sub>trough</sub>	C <sub>trough</sub> , C <sub>max</sub> , AUC <sub>0-24 год</sub>	C <sub>trough</sub>	C <sub>trough</sub>	C <sub>trough</sub> , C <sub>max</sub> , T <sub>max</sub> , AUC <sub>0-24 год</sub> , AUC <sub>0-t</sub> , AUC <sub>inf</sub> , K <sub>el</sub> , T <sub>1/2</sub>			

ФК = Фармакокінетика; C<sub>trough</sub> = залишкова концентрація препарату (рівень до введення дози); C<sub>max</sub> = спостережувана пікова концентрація препарату; T<sub>max</sub> = час досягнення C<sub>max</sub>; AUC<sub>0-24 год</sub> = Площа під кривою концентрація-час від моменту часу до застосування дози до 24 годин після введення препарату; AUC<sub>0-t</sub> = Площа під кривою концентрація-час від T<sub>0</sub> до моменту вибірки, що відповідає останній кількісно визначеній концентрації; AUC<sub>0-inf</sub> = Площа під кривою концентрація-час від T<sub>0</sub> до екстраполяції на нескінченність часу; K<sub>el</sub> = постійна швидкість виведення; T<sub>1/2</sub> = значення періоду напіврозпаду; T<sub>0</sub> = час перед введенням дози.

a. Час вибірки визначався з моменту початку застосування

12. Основні критерії включення	Основні критерії включення: підлітки чоловічої та жіночої статі, віком 18-35 років, з вульгарними вуграми на обличчі зі ступенем тяжкості 4 за шкалою IGA та принаймні 30 незапальними ураженнями та щонайменше 40 запальними ураженнями на обличчі під час скринінгу та візиту вихідного рівня.	
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	CD5789 крем, місцеве застосування, дозування: 50 або 100 мкг/г	
	<b>Лікарська форма досліджуваного препарату</b>	
	Досліджуваний препарат	Препарат порівняння
	Торгове найменування або еквівалент (якщо застосовується)	НЗ
	Найменування лікарської речовини (МНН)	НЗ
	Внутрішній код (якщо застосовується)	CD5789
	Лікарська форма	Крем
	Концентрація	50 або 100 мкг/г
	Упаковка (тип та розмір)	Флакон Мегапласт 50мл
	Умови зберігання	Зберігати за температури не вище 25°C - Не



		заморожувати та не охолоджувати	
	Доза (загальна добова доза)	2 г (2 мг/см <sup>2</sup> )	НЗ
	Режим дозування		
	Шлях введення	Місцевий	НЗ
	Частота	Один раз на день	НЗ
	Тривалість застосування	29 днів	НЗ
	Розташування зони нанесення	Обличчя, плечі, верхня частина спини, верхня частина груді (окрім шиї)	НЗ
	НЗ = не застосовується		
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується		
15. Супутня терапія	Не застосовується		
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовується		
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Небажані явища (НЯ), що контролюються протягом усього клінічного дослідження.</li> <li>- Лабораторні дослідження для оцінки безпеки: ЗАК та біохімічний аналіз крові під час скринінгу та візиту 29-го дня та аналіз сечі на наявність наркотичних препаратів (UDS) під час скринінгового візиту.</li> <li>- Оцінка місцевої стерпності (еритема, лущення, сухість і поколювання/печіння), проведена дослідниками на 1-й, 15-й, 22-й та 29-й дні за 4-бальною шкалою (від 0 до 3: тяжка).</li> <li>- Медичний огляд під час скринінгу, у 1-й та 29-й день.</li> <li>- Життєво важливі показники під час скринінгу, під час візитів на 1-й, 15-й та 29-й дні.</li> <li>- Електрокардіограми (ЕКГ) під час скринінгу та візиту на 29-й день</li> </ul> <p>Усі рандомізовані суб'єкти, які хоча б раз отримували лікування, були включені до аналізу безпеки.</p> <p>Місцеву стерпність узагальнювали з використанням середніх значень з плином часу, частоти за тяжкістю з плином часу, а також найгіршої реакції протягом візитів відповідно до зон та методів лікування. Час до першого переходу (для будь-яких оброблених зон) також узагальнювали з точки зору частоти відповідно до методу лікування. Частоту виникнення НЯ узагальнено у таблицях частот за системно-органним класом (СОК) та переважним терміном (ПТ) для кожного методу лікування. Результати медичного огляду, показники життєво важливих функцій та результати ЕКГ, а також результати лабораторних досліджень були узагальнені методом описової статистики. Для кожного параметра лабораторних досліджень були підготовлені зсувні таблиці.</p>		



18.  
Статистичні  
методи

Основною метою цього дослідження було оцінити системний вплив препарату CD5789 після багаторазового місцевого застосування один раз на день шляхом визначення ФК параметрів у максимально можливих умовах використання. Тому первинних або вторинних кінцевих точок ефективності не було.

#### Логічно обґрунтований статистичний аналіз

Усі рандомізовані суб'єкти без значних відхилень від протоколу були включені до вибірки з оцінки ФК. Наступні аналізи проводили окремо для кожної групи лікування, щоб оцінити часовий ефект за наявності достатньої кількості кількісних даних. Параметри, включаючи Strough, AUC<sub>0-24го</sub> та C<sub>max</sub>, були подані після логарифмічного перетворення (Ln) для дисперсійного аналізу. Модель включала час та предмет в якості факторів. Дисперсія залишкової похибки була використана для обчислення 90% довірчих інтервалів (ДІ) попарних різниць між часовими точками (Дні 1, 15 та 29 для AUC<sub>0-24 год</sub> та C<sub>max</sub>; Дні 2, 10, 15, 16, 22 та 29 для Strough) за Ln шкалою. Межі інтервалів були знов перетворені в експоненціальну систему, щоб отримати 90% ДІ співвідношень середніх геометричних між точками часу на оригінальній шкалі.

Окремо для кожного дня дослідження виконували такі аналізи з метою оцінити груповий ефект за наявності достатньої кількості кількісних даних. Параметри, включаючи Strough, AUC<sub>0-24год</sub> та C<sub>max</sub>, подавали після Ln трансформації для дисперсійного аналізу. Модель включала Групу 1 як фактор та розраховували 90% ДІ парних відмінностей між групами за Ln шкалою. Межі інтервалів перетворювали назад в експоненціальну систему, щоб отримати 90% ДІ співвідношень середніх геометричних між групами на оригінальній шкалі.

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

**Таблиця 2. Демографічні дані – Всі суб'єкти**

		CD5789 50 мкг/г	CD5789 100 мкг/г	ВСЬОГО
Вік (років)	N	21	18	39
	Середнє значення	20,81	21,78	21,26
	СВ	3,44	4,25	382
	Медіана	19,00	20,00	20,00
	Мін-Макс	18 – 31	18 – 34	18 – 34
	Q1-Q3	19 – 22	19 – 22	19 – 22
	18 - 64 років N (%)	21 (100,0)	18 (100,0)	39 (100,0)
Стать	N	21	18	39
	Жінки N (%)	5 (23,8)	4 (22,2)	9 (23,1)
	Чоловіки N (%)	16 (76,2)	14 (77,8)	30 (76,9)
Раса	N	21	18	39
	Європейці N (%)	21 (100,0)	18 (100,0)	39 (100,0)

СВ = Стандартне відхилення, Мін = мінімальне значення, Макс = максимальне значення, Q1 = Перша квартиль (25%), Q3= третя квартиль (75%)

На вихідному рівні розподіл в загальній популяції за віком, статтю та расою був порівняним для обох груп лікування. Більшість суб'єктів були чоловіками (76,2% та 77,8% у групах застосування препарату CD5789 в концентрації 50 мкг/г та 100 мкг/г відповідно), а 9 жінок були дітородного віку: 8/9 жінок приймали медикаментозну контрацепцію та 1/9 жінки використовували гормональний



внутрішньоматковий пристрій. Всі суб'єкти були європеїдної раси, а загальний середній вік ( $\pm$ стандартне відхилення [СВ]) становив 21,26 років ( $\pm 3,82$ ), із медіаною у 20,00 років, мінімальним віком 18 років та максимальним віком 34 роки.

20. Результати ефективності  
Не застосовується

21. Результати безпеки  
**Таблиця 6. Огляд небажаних явищ – популяція для аналізу безпеки**

	CD5789 50 мкг/г (N =21)		CD5789 100 мкг/г (N = 18)	
	N явищ	N(%) суб'єктів	N явищ	N(%) суб'єктів
Всі НЯ	97	14 (66,7)	114	16 (88,9)
Пов'язані НЯ	66	12 (57,1)	106	15 (83,3)
Всі дерматологічні НЯ	74	13 (61,9)	107	15 (83,3)
Пов'язані дерматологічні НЯ	66	12 (57,1)	106	15 (83,3)
Всі серйозні НЯ	0	0	0	0
Пов'язані серйозні НЯ	0	0	0	0
Тяжкі НЯ	0	0	1	1 (5,6)
Пов'язані тяжкі НЯ	0	0	1	1 (5,6)
НЯ, що представляють особливий інтерес	0	0	1	1 (5,6)
Пов'язані НЯ, що представляють особливий інтерес	0	0	1	1 (5,6)
НЯ, що призвели до припинення участі в дослідженні	0	0	0	0
Пов'язані НЯ, що призвели до припинення участі в дослідженні	0	0	0	0
Випадки смерті	0	0	0	0

НЯ = Небажані явища

Примітка: НЯ були визначені як явища, що виникли в день першого застосування лікарських засобів або після цього.

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

В цілому, у разі об'єднання даних для обох концентрацій CD5789 було зареєстровано 211 НЯ, що виникли внаслідок лікування (НЯВЛ): 97 у групі застосування препарату CD5789 в концентрації 50 мкг/г та 114 у групі застосування препарату CD5789 в концентрації 100 мкг/г. Частка суб'єктів, які повідомили про НЯВЛ, була вищою у групі застосування препарату CD5789 в концентрації 100 мкг/г (16/18 суб'єктів, 88,9%), ніж у групі застосування препарату CD5789 в концентрації 50 мкг/г (14/21 суб'єктів, 66,7%).

Всього було зареєстровано 181 дерматологічний НЯВЛ: 74 зареєстровано у 13/21 суб'єктів (61,9%) у групі застосування препарату CD5789 в концентрації 50 мкг/г та 107 зареєстровано у 15/18 суб'єктів (83,3%) у групі застосування препарату CD5789 в концентрації 100 мкг/г.

**Таблиця 7. Пов'язані небажані явища – Популяція для аналізу безпеки**

	CD5789 50 мкг/г (N =21) N (%)	CD5789 100 мкг/г (N=18) N (%)
ЗАГАЛЬНА КІЛЬКІСТЬ НЯ	66	106



ЗАГАЛЬНА КІЛЬКІСТЬ СУБ'ЄКТІВ З НЯ		12 (57,1)	15 (83,3)
ПОРУШЕННЯ З БОКУ ШКІРИ ТА ПІДШКІРНОЇ КЛІТКОВИНИ		12 (57,1)	15 (83,3)
	Еритема	9 (42,9)	13 (72,2)
	Подразнення шкіри	6 (28,6)	9 (50,0)
	Свербіж	2 (9,5)	5 (27,8)
	Відшарування шкіри	3 (14,3)	5 (27,8)
	Відчуття печіння на шкірі	2 (9,5)	3 (16,7)
	Сухість шкіри	-	1 (5,6)
	Біль на шкірі	-	1 (5,6)
Ерозія шкіри	1 (4,8)	-	

НЯ = Небажане явище, СОК = системно-органний клас, ПТ = переважний термін  
Небажані явища визначені як явища, що виникли в день першого застосування лікарських засобів або після нього

До кожного переважного терміну суб'єктів відносили один раз, навіть якщо спостерігалася кілька явищ

До кожного СОК суб'єктів відносили один раз, навіть якщо в СОК зазначено більше одного явища.

В цілому, 172/181 дерматологічних НЯВЛ, всі з яких відносилися до СОК «Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини», вважалися пов'язаними з досліджуваним лікуванням: 66 зареєстровані у 12/21 суб'єктів (57,1%) у групі застосування CD5789 в концентрації 50 мкг/г та 106 зареєстровані у 15/18 суб'єктів (83,3%) у групі застосування препарату CD5789 в концентрації 100 мкг/г. Відсоток суб'єктів, які повідомили про НЯВЛ у цьому СОК, був вищим у групі застосування препарату CD5789 в концентрації 100 мкг/г, ніж у групі застосування препарату CD 5789 в концентрації 50 мкг/г. Загалом у 42,9% та 72,2% суб'єктів спостерігалася еритема, у 28,6% та 50,0% - подразнення шкіри, а свербіж – у 9,5% та 27,8% суб'єктів у групах застосування препарату CD5789 в концентраціях 50 мкг/г та 100 мкг/г, відповідно.

Усі зареєстровані НЯВЛ, за винятком одного, були легкого або помірного ступеня тяжкості: на 15-й день один суб'єкт в групі застосування препарату CD5789 в концентрації 100 мкг/г повідомив про одне НЯВЛ подразнення шкіри на верхній частині спини, яке було тяжким.

Один суб'єкт у групі застосування препарату CD5789 в концентрації 100 мкг/г повідомив про одне НЯ, що представляє особливий інтерес (НЯОІ): це НЯОІ з підозрою на контактну алергію на плечах та спині, яку, зрештою, замінили на подразнення шкіри, було середньої інтенсивності та оцінювалося дослідником як пов'язане з досліджуваним препаратом.

Випадки смерті, серйозні НЯ (СНЯ) та НЯВЛ, що призвели б до припинення участі в дослідженні не зареєстровані.

Загалом, найгірші показники місцевої стерпності, включаючи еритему, лущення, сухість та поколювання/печіння, були вищими у групі застосування препарату CD5789 в концентрації 100 мкг/г, ніж у групі застосування препарату CD5789 в концентрації 50 мкг/г протягом періоду лікування, що свідчить про те, що крем в концентрації 100 мкг/г переносився не так добре, ніж крем в концентрації 50 мкг/г. Таку тенденцію було підтверджено після аналізу першого переходу на іншу область лікування: суб'єкти у групі застосування концентрації 100 мкг/г мушили переходити на іншу ділянку раніше, ніж суб'єкти у групі



	<p>концентрації 50 мкг/г, і відсоток суб'єктів, яким не потрібно було це робити був вищим в групі застосування препарату CD5789 в концентрації 50 мкг/г, ніж у групі CD5789 100 мкг/г.</p> <p>Після оцінки клінічних лабораторних досліджень для оцінки безпеки, включаючи ЗАК, біохімічний аналіз крові та аналіз сечі, життєво важливі показники, медичний огляд або ЕКГ, не було виявлено жодних проблем безпеки крему в концентрації 50 або 100 мкг/г.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Це дослідження було проведено за участю суб'єктів чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 34 років із тяжкими вульгарними вуграми та оцінкою IGA 4, у яких на обличчі було щонайменше 30 запальних уражень та щонайменше 40 запальних уражень. Метою дослідження було оцінити системний вплив препарату CD5789 після багаторазового місцевого застосування у формі крему в концентраціях 50 мкг/г та 100 мкг/г. Таке оцінювання виконували шляхом визначення ФК параметрів у умовах максимального використання. Досліджуваний препарат застосовували один раз на день протягом 29 днів на всіх ділянках шкіри, потенційно уражених вуграми (наприклад, на обличчі, верхній частині спини, верхній частині грудей та плечах).</p> <p>Повторне щоденне місцеве застосування крему CD5789 у дорослих призвело до дуже низької системної експозиції. В цілому, лише у 37% суб'єктів у групі застосування препарату CD5789 в концентрації 50 мкг/г та у 61% суб'єктів у групі застосування препарату CD5789 в концентрації 100 мкг/г плазмові концентрації препарату CD5789 після 29 днів застосування піддавали кількісному вимірюванню.</p> <p>У групі застосування препарату CD5789 в концентрації 50 мкг/г у суб'єкта, який зазнав найбільшого впливу, <math>C_{max}</math> становила 7,9 мкг/мл, а <math>AUC_{0-24 год}</math> – 104 мкг.год/мл на 29-й день (чоловік, 19 років). У групі застосування препарату CD5789 в концентрації 100 мкг/г у суб'єкта, який зазнав найбільшого впливу, <math>C_{max}</math> становила 49 мкг/мл та <math>AUC_{0-24 год}</math> 456 мкг.год/мл (жінка, 21 рік).</p> <p>Препарат CD5789 характеризувався фазою швидкого поглинання з коротким і відтворюваним <math>T_{max}</math> (приблизно 4 години) та коротким термінальним <math>t_{1/2}</math> (від 2,4 до 9,1 годин).</p> <p>У цьому дослідженні неможливо було статистично продемонструвати рівноважний стан (тобто ефект часу) та пропорційність дози (тобто ефект дози) через велику кількість суб'єктів з кількісно не визначальними плазмовими концентраціями, особливо у групі з нижчими дозами. Однак вплив більш високої дози препарату CD5789 на суб'єктів у групі застосування CD5789 в концентрації 100 мкг/г порівняно з суб'єктами в групі застосування препарату CD5789 в концентрації 50 мкг/г збільшував системний вплив.</p> <p>Подібним чином, порівнянні геометричні значення <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-24 год}</math> на 15-й та 29-й дні, визначені у групі застосування препарату CD5789 в концентрації 100 мкг/г, підтверджують відсутність накопичення протягом 29-денного періоду місцевого лікування препаратом CD5789 крем в концентрації 50 або 100 мкг/г та досягнення рівноважного стану через 2 тижні лікування. Крім того, відсутність накопичення відповідала короткій фазі поглинання, короткому періоду напіввиведення <math>t_{1/2}</math> та системним залишковим концентраціям, що не піддаються кількісній</p>



	<p>оцінці. Загальний профіль ФК препарату CD5789 підтверджує малоймовірність накопичення препарату CD5789 після тривалої терапії.</p> <p>Крім того, дослідження метаболізму, проведені за допомогою перевірених аналітичних методик для трьох фармакологічно активних метаболітів in vitro (CD06530, CD06700 та CD09986) та неактивного метаболіту (CD09717), показали, що всі концентрації CD06700 та CD09717 у плазмі крові були нижче межі кількісної оцінки (&lt; 10 мкг/мл). Для CD06530 лише 2 суб'єкти, які отримували найвищу міцність крему CD5789 (тобто 100 мкг/г), демонстрували низькі вимірювані рівні. Для метаболіту CD09986 лише один суб'єкт мав низькі вимірювані рівні. В цілому, у дорослих суб'єктів з вуграми, які отримували 2 г препарату CD5789 крем 50 мкг/г за умов максимального застосування метаболіти не були кількісно визначені.</p> <p>Оцінка тяжкості захворювання підтвердила, що це дослідження було проведено за участю суб'єктів із тяжкими вуграми, що забезпечувало відповідну оцінку трансдермального проникнення препарату CD5789 у цільовій популяції за умов максимального використання.</p> <p>Оцінка безпеки показала, що відсотки суб'єктів, що мають принаймні одне НЯВЛ та пов'язані НЯВЛ, були вищими у групі застосування препарату CD5789 в концентрації 100 мкг/г, ніж у групі препарату CD5789 в концентрації 50 мкг/г. Усі пов'язані НЯ відносилися до СОК «Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини». Один суб'єкт у групі застосування препарату CD5789 в концентрації 100 мкг/г розвинулося сильне подразнення шкіри, яке дослідник вважав пов'язаним з досліджуваним препаратом. Одне НЯОІ подразнення шкіри було зареєстровано у одного суб'єкта у групі застосування препарату CD5789 в концентрації 100 мкг/г. Не було жодних СНЯ та НЯВЛ, які б призводили до припинення участі в дослідженні.</p> <p>Загалом, оцінка місцевої стерпності показала, що крем 100 мкг/г переносився гірше, ніж крем 50 мкг/г. Таку тенденцію було підтверджено більшою кількістю суб'єктів, яким частіше доводилося переходити на іншу ділянку шкіри у групі застосування концентрації 100 мкг/г, ніж у групі CD5789 50 мкг/г.</p> <p>Після оцінки клінічних лабораторних досліджень з безпеки, життєво важливих показників, результатів медичного оглядів або ЕКГ не було виявлено жодних проблем з безпекою для препарату у формі крему 50 або 100 мкг/г.</p>
--	---

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<div style="text-align: center;">  </div> <p>(підпис) <i>Редороба Л.В.</i></p> <p>(ПІБ) <i>Редороба Л.В.</i></p>
--	---



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

### Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>АКЛІФ крем 0,005%</b>
2. Заявник	<b>Галдерма СА</b>
3. Виробник	<b>ЛАБОРАТОРІЇ ГАЛДЕРМА 31 Мондезір 74540 АЛЬБІ-СЮР-ШЕРАН, Франція</b>
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	<b>Лікарський засіб за повним досьє</b>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	RD-06-SPR-18223 - Рандомізоване, багатоцентрове дослідження 2 фаза, із засліпленням дослідника, контролем плацебо та активним препаратом для оцінки ефективності та безпеки різних концентрацій препарату CD5789 крем, що застосовується один раз на день у суб'єктів з вульгарними вуграми помірного та важкого ступеня тяжкості
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 2
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку скринінгу: 20 червня 2012 р. Дата закінчення дослідження: 24 липня 2013 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	<b>Заплановано:</b> Планувалося рандомізувати приблизно по 150 суб'єктів у кожному зі Страт 1 та 2, і приблизно 28 суб'єктів у Страту 3. В цілому, в 3 стратах планувалося рандомізувати 328 суб'єктів (по 67 у кожній із 4-х груп застосування препарату CD5789 та 60 в групі застосування Тазаротену). <b>Фактично:</b> Загалом було рандомізовано 304 суб'єкти (по 61 суб'єкту у кожному із груп лікування, за винятком групи CD5789 100 мкг/г, у якій було 60 суб'єктів), з яких 150 та 153 суб'єкти були рандомізовані у страти 1 та 2, а також 1 суб'єкт у страту 3.



10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити ефективність та безпеку різних концентрацій препарату CD5789 крем, який застосовували один раз на день у пацієнтів з вульгарними вуграми.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Багатоцентрове, рандомізоване дослідження 2 фаза, із засліпленням дослідника, контролем плацебо та активним препаратом для порівняння різних концентрацій препарату CD5789 крем. На початку дослідження суб'єкти були стратифіковані відповідно до етнічного походження, ступеня тяжкості вугрів та кількості уражень:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Страта 1: суб'єкти неяпонського походження, які мають Глобальну оцінку дослідника (IGA) 3 або 4, <math>\geq 20</math>, але <math>\leq 40</math> запальних уражень, <math>\geq 30</math> незапальних уражень, та <math>\leq 1</math> вузлика на обличчі.</li> <li>- Страта 2: суб'єкти неяпонського походження, які мали IGA 4, <math>&gt; 40</math> запальних уражень, <math>\geq 30</math> незапальних уражень та <math>\leq 4</math> вузликів на обличчі.</li> <li>- Страта 3: Суб'єкти японського походження з IGA 3 або 4, <math>\geq 20</math> запальних уражень, <math>\geq 30</math> незапальних уражень та <math>\leq 4</math> вузликів на обличчі.</li> </ul> <p>Кожен суб'єкт, що відповідав критеріям включення, був рандомізований до групи в кожній страті. У страті 1 та страті 2 суб'єкти були розподілені в одну з 5 груп лікування (CD5789 25 мкг/г, 50 мкг/г, 100 мкг/г або плацебо крем або Тазаротен 0,1% гель, які застосовували один раз на день). У страті 3 суб'єкти були розподілені в одну з 4 груп лікування (CD5789 25 мкг/г, 50 мкг/г, 100 мкг/г або плацебо крем, які застосовували один раз на день). Рандомізація була збалансована між групами лікування в кожній страті.</p>
12. Основні критерії включення	Основні критерії включення: чоловіки чи жінки віком від 12 до 35 років із ступенем тяжкості вугрів на обличчі за IGA 3 або 4, $\geq 30$ незапальних уражень, які відповідали критеріям страт 1, 2 або 3 щодо наявності запальних уражень, вузликів на обличчі та етнічного походження. Жінки дітородного віку, які погоджуються використовувати вискоелефективні та схвалені методи контрацепції під час дослідження та принаймні протягом 1 місяця після останнього застосування препарату.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	CD5789, крем, місцеве застосування, дозування: 25 мкг/г, 50 мкг/г та 100 мкг/г
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>- Плацебо: CD5789, крем, місцеве застосування, дозування: плацебо</p> <p>- Препарат порівняння: Тазарак® (тазаротен), гель, місцеве застосування, дозування: 0,1%</p>
15. Супутня терапія	Не застосовується



<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p><b>Первинні кінцеві точки:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Показник ефективності 1 (SR1), що визначається як відсоток суб'єктів, які на 12-му тижні досягли зниження оцінки IGA принаймні на 2 бали від вихідного рівня, метод заміни відсутніх даних останнім значенням (LOCF), популяція всіх рандомізованих пацієнтів (ITT).</li> <li>- Абсолютна та відсоткова зміна загальної кількості уражень від вихідного рівня до 12-го тижня (LOCF, ITT)</li> </ul> <p><b>Вторинні кінцеві точки:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Показник ефективності 2 (SR2), що визначається як відсоток суб'єктів, які отримали оцінку «Відсутні» (0 балів) або «Майже відсутні» (1 бал) із зниженням оцінки IGA на 12-ому тижні принаймні на 2 бали (LOCF, ITT).</li> <li>- Абсолютна та відсоткова зміна кількості запальних уражень від вихідного рівня до 12 тижня (LOCF, ITT).</li> <li>- Абсолютна та відсоткова зміна кількості незапальних уражень від вихідного рівня до 12 тижня (LOCF, ITT).</li> </ul> <p>Інші кінцеві точки ефективності:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IGA та зміна IGA від вихідного рівня до 12-го тижня (LOCF, ITT)</li> <li>- Оцінка вугрів суб'єктом на 12-ому тижні (LOCF, ITT)</li> <li>- Абсолютна та відсоткова зміна кількості уражень за типом ураження (дані спостережень, ITT).</li> </ul>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Небажані явища (НЯ), про які повідомляється під час кожного візиту після підписання суб'єктом форми інформованої згоди; рутинні ЗАК та біохімічний аналіз крові; загальний медичний огляд та показники життєво важливих функцій; електрокардіограми (ЕКГ) та місцева стерпність (еритема, лущення, сухість та поколювання/печіння).</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p><b>Ефективність:</b></p> <p>Первинними порівняннями були порівняння кожної дози та плацебо у комбінованих заздалегідь визначених стратах. Було проаналізовано популяцію всіх рандомізованих пацієнтів (ITT) та популяцію пацієнтів, що відповідають вимогам протоколу (PP). Для населення ITT метод LOCF використовувався для внесення до 12-го тижня відсутніх даних.</p> <p>Для аналізу змін від у кількості уражень відносно вихідного рівня використовували модель дисперсійного аналізу (ANCOVA) відповідно до методу лікування, страти та кількості уражень на вихідному рівні в якості коваріат. Додаткова модель включала методи лікування за стратами, щоб дослідити, чи існують докази різних ефектів лікування між стратами.</p> <p>Для аналізу показника ефективності (SR1 та SR2), оцінки IGA (повна шкала), змін у порівнянні з вихідним показником IGA, відсоткових змін у кількості уражень та оцінки стану вугрів суб'єктами використовували критерій Кокрана-Мантеля-Гензеля (CMH), стратифікований за стратами. Оцінку нетрансформованої таблиці та</p>



	<p>загальну статистику асоціації використовували для показників ефективності, а рідіт-оцінку та логрангову різницю для інших ординальних або безперервних параметрів.</p> <p>Подібні аналізи проводили окремо для кожної страти в якості аналізу дослідницьких підгруп. Усі випробування були двосторонніми і для визначення значущості використовували рівень 0,05. Коригування кратності не проводили.</p> <p>Пошуковий аналіз проводили за допомогою критерію тренда Кокрана-Армітажа для SR1 та SR2, а також регресійний аналіз для зміни та відсоткової зміни загальної кількості уражень. Доза (0 мкг/г, 25 мкг/г, 50 мкг/г і 100 мкг/г) була незалежною змінною в моделі для перевірки ефекту дози.</p> <p><b>Безпека:</b></p> <p>Дані про небажані явища (НЯ) та дані про місцеву стерпність збирали за стратами та для всіх страт разом. Усі небажані явища, що виникли під час дослідження, були зареєстровані та класифіковані на основі термінології MedDRA для популяції для аналізу безпеки. НЯ, що виникають внаслідок лікування (НЯВЛ) узагальнені за кількістю та відсотком суб'єктів, які повідомляли про НЯ, серйозні НЯ, НЯ, що становлять особливий інтерес, НЯШ, що призводять до припинення лікування, НЯ, пов'язані з досліджуваними препаратами, та тяжкі НЯ, за системно-органним класом та переважним терміном. Кожен суб'єкт включали у підрахунок лише один раз у межах системно-органного класу або переважного терміну.</p> <p>Клінічні лабораторні параметри, включаючи ЕКГ, узагальнювали за допомогою дескриптивних методів стандартної статистики та таблиць зсуву. Для узагальнення оцінок місцевої стерпності на вихідному рівні та на 1-му, 2-му, 4-му, 8-му та 12-му тижні для кожної групи лікування використовували описову статистику. До цієї статистики були включені частота та відсотки для кожної категорії результатів. Подібним чином були узагальнені частоти та відсотки для оцінок, гірших за базові. Середні значення представлені графічно залежно від часу за групами лікування. Були вказані дані медичного обстеження, а показники життєво важливих функцій описували за допомогою дескриптивних методів.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Демографічні характеристики та характеристики захворювання в популяції ІТТ на вихідному рівні були подібними у всіх групах лікування (Таблиця 1). Середній вік становив 18,2 років, і коливався в діапазоні від 12 до 35 років (більше суб'єктів було у віці від 12 до 17 років [60,9%], ніж <math>\geq 18</math> років [39,1%]). Більшість суб'єктів були чоловіками (78,6%) європеїдної раси (81,9%). Демографічні характеристики для страт 1 та 2 були подібними до загальної популяції ІТТ.</p> <p>На вихідному рівні в загальній популяції ІТТ середня (СВ) загальна кількість уражень становила 86,6 (27,42), запальних уражень – 39,2 (13,60), а незапальних уражень – 47,0 (22,27); див. Таблицю 2. Середня (СВ) кількість вузликів на вихідному рівні становила 0,5 (0,99). Середнє значення та медіана кількості незапальних уражень та загальної кількості уражень на вихідному рівні були нижчими у групі</p>



застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г, ніж в інших групах лікування, переважно у суб'єктів страти 2 у цій групі. Інших відмінностей у характеристиках захворювання на вихідному рівні для груп лікування не було.

Частки суб'єктів популяції ІТТ у підгрупах були подібними для страт (1 та 2) та IGA (3 та 4) на вихідному рівні. Відповідно до критеріїв стратифікації, суб'єкти в страті 2 мали більш тяжке захворювання на вихідному рівні (100% суб'єктів з IGA 4; середня кількість запальних уражень – 49,8; середня кількість незапальних уражень – 47,8), ніж суб'єкти в страті 1 (98% суб'єктів з IGA 3; середня кількість запальних уражень – 28,2; середня кількість незапальних уражень – 45,9).

**Таблиця 1. Демографічні дані (Популяція ІТТ)**

	CD5789 25 мкг/г крем (N=61)	CD5789 50 мкг/г крем (N=61)	CD5789 100 мкг/г крем (N=60)	Тазаротен 0,1% гель (N=61)	Плацебо (N=61)	Всього (N=304)
Середній вік	18,1	18,2	18,3	18,3	18,3	18,2
12-17 років	42 ( 68,9)	36 (59,0)	37 (61,7)	36 (59,0)	34 (55,7)	185 (60,9)
≥18 років	19 (31,1)	25 (41,0)	23 (38,3)	25 (41,0)	27 (44,3)	119 (39,1)
Чоловіки	46 ( 75,4)	53 (86,9)	48 (80,0)	44 (72,1)	48 (78,7)	239 (78,6)
Жінки	15 (24,6)	8 (13,1)	12 (20,0)	17 (27,9)	13 (21,3)	65 (21,4)
Раса						
Європейці	52 (85,2)	51 (83,6)	52 (86,7)	47 ( 77,0)	47 (77,0)	249 (81,9)
Чорношкірі або Афро-американці	9 (14,8)	7 (11,5)	8 (13,3)	12 (19,7)	13 (21,3)	49 (16,1)
Азіати	0	2 (3,3)	0	0	1 (1,6)	3 (1,0)
Американські індійці або корінний мешканець Аляски	0	0	0	2 (3,3)	0	2 (0,7)
Інше	0	1 ( 1,6)	0	0	0	1 ( 0,3)
Етнічна приналежність						
Іспанського або латино- американського походження	16 (26,2)	18 (29,5)	15 (25,0)	10 (16,4)	22 (36,1)	81 (26,6)
Японського походження	0	0	0	0	1 (1,6)	1 (0,3)

Джерело даних: Таблиця 14.1.3.1

Примітка: Відсотки залежать від кількості суб'єктів, зарахованих до популяції ІТТ, з наявними даними у кожній групі лікування.

**Таблиця 2. Вихідні характеристики захворювання (Популяція ІТТ)**

Вихідні параметри	CD5789 25 мкг/г крем (N=61)	CD5789 50 мкг/г крем (N=61)	CD5789 100 мкг/г крем (N=60)	Тазаротен 0,1% гель (N=61)	Плацебо (N=61)	Всього (N=304)
Оцінка IGA 3	30 (49,2)	30 (49,2)	29 (48,3)	28 (45,9)	31 (50,8)	148 (48,7)



Оцінка IGA 4	31 (50,8)	31 (50,8)	31 (51,7)	33 (54,1)	30 (49,2)	156 (51,3)
Середнє значення загальної кількості уражень	90,8	80,5	86,3	88,9	86,7	86,6
Середня кількість запальних уражень	39,4	38,4	38,8	39,2	40,1	39,2
Середнє кількість незапальних уражень на вихідному рівні	51,0	41,6	47,1	49,3	45,9	47,0
Середня кількість вузликів на вихідному рівні	0,4	0,5	0,5	0,3	0,7	0,5

Джерело даних: Таблиця 14.1.3.1

Примітка: Відсотки залежать від кількості суб'єктів, зарахованих до популяції ІТТ, з наявними даними у кожній групі лікування.

## 20. Результати ефективності

### Первинні критерії ефективності:

- SR1

SR1 на 12-му тижні з використанням LOCF був вищим у суб'єктів, які отримували активне лікування, ніж у суб'єктів, які отримували плацебо; різниця була статистично значущою для суб'єктів, які отримували препарат CD5789 крем 50 мкг/г ( $p = 0,040$ ) та препарат Тазаротен 0,1% гель ( $p = 0,041$ ) на рівні 5% за допомогою критерію СМН для популяції ІТТ (Табл. 3).

**Таблиця 3. Первинна кінцева точка ефективності: показник ефективності 1: % суб'єктів зі зменшенням оцінки IGA принаймні на 2 бали від вихідного рівня до 12-го тижня, використовуючи LOCF (популяція ІТТ)**

Показник ефективності 1 (SR1)	CD5789 25 мкг/г крем (N=61)	CD5789 50 мкг/г крем (N=61)	CD5789 100 мкг/г крем (N=60)	Тазаротен 0,1% гель (N=61)	Плацебо (N=61)
Показник ефективності	29,51	32,79	26,67	32,79	16,39
Різниця з плацебо	13,115	16,393	10,273	16,393	-
95% ДІ <sup>a</sup>	(-3,266, 29,495)	(-0,249, 33,036)	(-5,923, 26,470)	(-0,249, 33,036)	-
Р-значення порівняно з плацебо <sup>b</sup>	0,096	0,040	0,184	0,041	-
Лікування за взаємодією страт <sup>c</sup>	0,630	0,438	0,822	0,675	-

Джерело даних: Таблиця 14.2.1.1

<sup>a</sup> 95%-й довірчий інтервал для різниці між показниками ефективності плацебо та зазначеної групи лікування був заснований на нормальному наближенні з корекцією безперервності (Fleiss 1981).

<sup>b</sup> Значення Р у порівнянні з плацебо базується на критерії Кокрана-Мантеля-Гензеля із загальною статистикою асоціації, що контролює страту.

<sup>c</sup> Значення Р для методу лікування за допомогою взаємодії страт отримано за допомогою критерію Бреслоу-Дея для однорідності співвідношення шансів у стратах.

- Загальна кількість уражень

Середнє зниження абсолютної загальної кількості уражень від вихідного рівня до 12-го тижня було більше у суб'єктів, які отримували активне лікування, ніж у суб'єктів, які отримували



плацебо; різниця була статистично значущою для суб'єктів, які отримували препарат Тазаротен 0,1% гель (середнє значення методом найменших квадратів -59,84;  $p = 0,002$ ; Таблиця 4). Результати показали тенденцію до статистично значущої різниці у порівнянні з плацебо для суб'єктів, які отримували препарат CD5789 крем 50 мкг/г (середнє значення методом найменших квадратів -54,75;  $p = 0,060$ ; Таблиця 4) та препарат CD5789 крем 100 мкг/г (середнє значення методом найменших квадратів -54,99;  $p = 0,054$ ; Таблиця 4).

Відсоткова зміна від вихідного рівня у загальній кількості уражень на 12-му тижні також була вищою у суб'єктів, які отримували активне лікування, ніж у суб'єктів, які плацебо; відмінності були статистично значущими для суб'єктів, які отримували препарат CD5789 крем 100 мкг/г (середнє значення -50,72%;  $p = 0,038$ ; Таблиця 4) та препарат Тазаротен 0,1% гель (середнє значення -55,07%;  $p = 0,003$ ; Таблиця 4). Результати показали тенденцію до статистично значущої різниці у порівнянні з плацебо для суб'єктів, які отримували препарат CD5789 крем 25 мкг/г (середнє значення -47,59%;  $p = 0,067$ ; Таблиця 4) та препарат CD5789 крем 50 мкг/г (середнє значення -49,87%;  $p = 0,054$ ; Таблиця 4).

**Таблиця 4. Первинна кінцева точка ефективності: абсолютна та % зміна загальної кількості уражень від вихідного рівня до 12-го тижня, використовуючи LOCF (популяція ІТТ)**

Загальна кількість уражень		CD5789 25 мкг/г крем (N=61)	CD5789 50 мкг/г крем (N=61)	CD5789 100 мкг/г крем (N=60)	Тазаротен 0,1% гель (N=61)	Плацебо (N=61)
Зміна від вихідного рівня		(N=61)	(N=61)	(N=60)	(N=61)	(N=61)
Абсолютна зміна	Середнє значення (СВ)	- 44,16 (31,441)	- 40,02 (19,412)	- 43,18 (24,282)	- 49,41 (33,262)	-35,84 (27,226)
	Середнє значення методом найменших квадратів (SE)	-53,61 (8,314)	-54,75 (8,261)	-54,99 (8,296)	-59,84 (8,301)	-46,87 (7,934)
	Різниця від плацебо	-6,74	-7,88	-8,11	-12,97	-
	95% ДІ <sup>a</sup>	(-14,96, 1,48)	(-16,11, 0,34)	(-16,35, 0,13)	(-21,18, 4,76)	-
	Р-значення порівняно з плацебо <sup>b</sup>	0,108	0,060	0,054	0,002	-
	Лікування за взаємодією страт <sup>c</sup>	0,414	-	-	-	-
% зміна	Середнє значення (СВ)	- 47,59 (28,474)	- 49,87 (24,731)	-50,72 (24,885)	-55,07 (26,295)	-40,48 (28,968)
	Р-значення порівняно з плацебо <sup>d</sup>	0,067	0,054	0,038	0,003	-

Джерело даних: Таблиця 14.2.1.1

<sup>a</sup> 95% довірчий інтервал для різниці між плацебо та зазначеною групою лікування методом найменших квадратів.

<sup>b</sup> Значення Р у порівнянні з плацебо є результатом попарного порівняння середніх значень, розрахованих методом найменших квадратів, між плацебо та зазначеною групою лікування, використовуючи дисперсійний аналіз (ANCOVA) відповідно до лікування, страти та вихідної кількості уражень в якості коваріат.



<sup>c</sup> Значення Р для лікування за допомогою взаємодії страт впливає з дисперсійного аналізу (ANCOVA) відповідно до лікування, страти, страти\*лікування та вихідної кількості уражень в якості коваріат.

<sup>d</sup> Значення Р у порівнянні з плацебо є результатом попарного порівняння відсоткових змін кількості уражень за допомогою критерію Кокрана-Мантеля-Гензеля, стратифікованого за стратами логранговою статистикою та рідіт-оцінок.

### Вторинні критерії ефективності

- SR2

На 12-му тижні досягнення значення SR2 також було вищим у суб'єктів, які отримували активне лікування, ніж у суб'єктів, які отримували плацебо; різниця була статистично значущою для суб'єктів, які отримували препарат Тазаротен 0,1% гель ( $p < 0,05$  у ІТТ популяції; Таблиця 5). Помірна чисельна залежність доза-відповідь спостерігалася при застосуванні препарату CD5789 крем із SR2, що збільшується зі збільшенням дози.

**Таблиця 5. Вторинна кінцева точка ефективності: показник ефективності 2: % суб'єктів, які отримали оцінку «Відсутні» (0 балів) або «Майже відсутні» (1 бал) зі зменшенням оцінки IGA принаймні на 2 бали від вихідного рівня до 12-го тижня, використовуючи LOCF (популяція ІТТ)**

Показник ефективності 2 (SR2)	CD5789 25 мкг/г крем (N=61)	CD5789 50 мкг/г крем (N=61)	CD5789 100 мкг/г крем (N=60)	Тазаротен 0,1% гель (N=61)	Плацебо (N=61)
Показник ефективності	13,11	14,75	16,67	21,31	8,20
Різниця з плацебо	4,918	6,557	8,470	13,115	-
95% ДІ <sup>a</sup>	(-7,637, 17,473)	(-6,333, 19,448)	(-4,858, 21,798)	(-0,894, 27,123)	-
Р-значення порівняно з плацебо <sup>b</sup>	0,382	0,261	0,168	0,046	-
Лікування за взаємодією страт <sup>c</sup>	0,885	0,636	0,447	0,190	-

Джерело даних: Таблиця 14.2.1.1

<sup>a</sup> 95%-й довірчий інтервал для різниці між показниками ефективності плацебо та зазначеної групи лікування був заснований на нормальному наближенні з корекцією безперервності (Fleiss 1981).

<sup>b</sup> Значення Р у порівнянні з плацебо базується на критерії Кокрана-Мантеля-Гензеля із загальною статистикою асоціації, що контролює страту.

<sup>c</sup> Значення Р для методу лікування за допомогою взаємодії страт отримано за допомогою критерію Бреслоу-Дея для однорідності співвідношення шансів у стратах.

- Кількість запальних та незапальних уражень

Тенденції, що спостерігаються для загальної кількості уражень, були порівнянними з тенденціями, що спостерігаються для кількості незапальних уражень зі статистичною значимістю у суб'єктів, які отримували препарат CD5789 крем 100 мкг/г та препарату Тазаротен 0,1 % гель ( $p < 0,05$  для абсолютної та % зміни в популяції ІТТ; Таблиця 6). Зміни кількості запальних уражень також продемонстрували схожі загальні тенденції, але зі статистичною значимістю у суб'єктів, які отримували препарат CD5789 крем 50 мкг/г ( $p < 0,05$  лише для % зміни у популяції ІТТ; Таблиця 6).

У пацієнтів, які отримували препарат CD5789, найбільше середнє зниження абсолютного та відсоткового числа запальних уражень від



вихідного рівня спостерігалось у групі застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г (середнє значення, розраховане методом найменших квадратів -24,87,  $p = 0,074$  і середнє значення -53,14%,  $p = 0,031$ ; Таблиця 6) та найбільше середнє абсолютне та відсоткове зменшення кількості незапальних уражень порівняно з вихідним рівнем спостерігалось в групі застосування препарату CD5789 крем 100 мкг/г (середнє значення, розраховане методом найменших квадратів -32,72,  $p = 0,035$  та середнє значення -49,57%,  $p = 0,015$ ; Таблиця 6); очевидного співвідношення доз не спостерігалось.

**Таблиця 6. Вторинна кінцева точка ефективності: абсолютна та % зміна кількості запальних та незапальних уражень від вихідного рівня до 12-го тижня, використовуючи LOCF (популяція ІТТ)**

Зміна кількості уражень від вихідного рівня		CD5789 25 мкг/г крем (N=61)	CD5789 50 мкг/г крем (N=61)	CD5789 100 мкг/г крем (N=60)	Газаротен 0,1% гель (N=61)	Плацебо (N=61)
Абсолютна зміна кількості запальних уражень	Середнє значення (СВ)	-19,67 (14,874)	-21,11 (13,268)	-19,32 (11,566)	-21,03 (13,890)	-17,74 (15,073)
	Середнє значення методом найменших квадратів (SE)	-23,26 (4,178)	-24,87 (4,172)	-23,10 (4,179)	-24,64 (4,177)	-21,10 (4,005)
	Різниця від плацебо	-2,16	-3,77	-2,00	-3,54	-
	95% ДІ <sup>a</sup>	(-6,30, 1,98)	(-7,92, 0,38)	(-6,16, 2,16)	(-7,68, 0,60)	-
	Р-значення порівняно з плацебо <sup>b</sup>	0,306	0,074	0,345	0,094	-
	Лікування за взаємодією страт <sup>c</sup>	0422	-	-	-	-
% зміна	Середнє значення (СВ)	-49,16 (35,711)	-53,14 (30,187)	-51,93 (27,255)	-53,09 (29,484)	-41,70 (35,898)
	Р-значення порівняно з плацебо <sup>d</sup>	0,154	0,031	0,107	0,059	-
Абсолютна зміна кількості незапальних уражень	Середнє значення (СВ)	-24,30 (21,633)	-18,69 (12,895)	-23,70 (18,390)	-28,26 (26,346)	-17,70 (17,745)
	Середнє значення методом найменших квадратів (SE)	-30,97 (5,380)	-30,90 (5,352)	-32,72 (5,370)	-35,95 (5,373)	-26,98 (5,131)
	Різниця від плацебо	-3,99	-3,92	-5,74	-8,98	-
	95% ДІ <sup>a</sup>	(-9,33, 1,34)	(-9,25, 1,41)	(-11,09, -0,40)	(-14,31, -3,65)	-
	Р-значення порівняно з плацебо <sup>b</sup>	0,142	0,149	0,035	0,001	-
	Лікування за взаємодією страт <sup>c</sup>	0,491	-	-	-	-
% зміна	Середнє значення (СВ)	-46,34 (30,888)	-45,26 (29,331)	-49,57 (29,786)	-55,88 (28,913)	-38,20 (30,368)



	Р-значення порівняно з плацебо <sup>d</sup>	0,049	0,192	0,015	<0,001	-
--	---	-------	-------	-------	--------	---

Джерело даних: Таблиця 14.2.1.1

<sup>a</sup> 95% довірчий інтервал для різниці між плацебо та зазначеною групою лікування методом найменших квадратів.

<sup>b</sup> Значення Р у порівнянні з плацебо є результатом попарного порівняння середніх значень, розрахованих методом найменших квадратів, між плацебо та зазначеною групою лікування, використовуючи дисперсійний аналіз (ANCOVA) відповідно до лікування, страти та вихідної кількості уражень в якості коваріат.

<sup>c</sup> Значення Р для лікування за допомогою взаємодії страт впливає з дисперсійного аналізу (ANCOVA) відповідно до лікування, страти, страти\*лікування та вихідної кількості уражень в якості коваріат.

<sup>d</sup> Значення Р у порівнянні з плацебо є результатом попарного порівняння відсоткових змін кількості уражень за допомогою критерію Кокрана-Мантеля-Гензеля, стратифікованого за стратами логранговою статистикою та рідіт-оцінок.

- Інші аналізи ефективності

Спостерігається зниження балу IGA (покращення) від вихідного рівня до 12-го тижня у 63,9% - 75,3% суб'єктів у групах лікування. Покращення оцінки стану вугрів суб'єктом було статистично значущим порівняно з плацебо у суб'єктів, які отримували препарат CD5789 крем 100 мкг/г (р <0,05). Для кожного типу ураження в усіх групах лікування спостерігалось абсолютне та відсоткове середнє зниження кількості уражень від вихідного рівня до 12-го тижня.

- Пошуковий аналіз ефективності

o Аналіз підгруп

Резюме супутніх первинних кінцевих показників ефективності (SR1 та загальна кількість уражень) у підгрупах показало більшу відповідь у суб'єктів страти 2 порівняно з суб'єктами страти 1, у суб'єктів з вихідною оцінкою IGA 4 (тяжкі) у порівнянні з вихідною оцінкою IGA 3 (помірні), а також при порівнянні жінок та чоловіків; однак тенденції у підгрупах кожної групи активного лікування не були послідовними при порівнянні відмінностей з плацебо. Сильніша відповідь спостерігалася у дорослих суб'єктів (від 18 до 35 років) порівняно з дітьми (від 12 до 17 років), за винятком групи застосування препарату CD5789 крем 25 мкг/г. Вищий показник SR1 спостерігався у суб'єктів неєвропеїдної раси порівняно з представниками європеїдної раси, за винятком групи застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г, і ніяких відмінностей між расами щодо змін у загальній кількості уражень не спостерігалось.

- Кінцеві точки фази 3 для вульгарних вугрів

Результати ефективності 148 суб'єктів з помірними вуграми (вихідна IGA 3) з точки зору показника ефективності (відсутні/майже відсутні із покращенням щонайменше на 2 бали від вихідного рівня) та показників запальних та незапальних уражень (абсолютні та % зміни) свідчать на користь препарату CD5789.

- Взаємозв'язок між дозою препарату CD5789 та показником ефективності

Пошуковий аналіз взаємозв'язку між дозою препарату CD5789 та показником ефективності (SR1 та SR2) не виявив зв'язку доза-



	<p>відповідь. Помірна чисельна залежність доза-відповідь спостерігалася для SR2 (Таблиця 5).</p> <p>- Інші аналізи</p> <p>Не було виявлено жодних змін, що мають будь-яке клінічне значення в оцінках атрофічних рубців внаслідок вугрів, оцінках вугрів на тулубі, дерматологічних показниках якості життя або невідкладних медичних обстеженнях.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Медіана тривалості дослідження становила 99 днів (приблизно 14 тижнів), а медіана тривалості досліджуваного лікування - 84 дні (12 тижнів). Загальна кількість нанесення на обличчя відповідала одноразовому щоденному лікуванню протягом 12-тижневого дослідження.</p> <p>Відсотки суб'єктів, які повідомили про НЯВЛ у групі застосування препарату CD5789 крем 25 мкг/г та CD5789 крем 50 мкг/г, були подібними до групи плацебо (26,2% та 27,9% порівняно з 29,5%) та вищими, ніж у групі застосування препарату CD5789 крем 100 мкг/г та препарату Тазаротен 0,1% гель (38,3% та 39,3%) (Таблиця 7).</p> <p>Під час дослідження випадки смерті не зареєстровані. Три суб'єкти повідомили про три СНЯ, усі з яких вважалися не пов'язаними з досліджуваним лікуванням і призвели до припинення дослідження: вагітність призвела до припинення участі в дослідженні, а потім слідувала СНЯ, спонтанний аборт, у 2 суб'єктів (CD5789 крем 25 мкг/г та плацебо) та депресія у 1 суб'єкта (CD5789 крем 50 мкг/г). Небажані явища призвели до виключення з дослідження ще трьох суб'єктів з несерйозними НЯОІ, місцева стерпність, всі з яких вважалися пов'язаними з досліджуваним лікуванням (Тазаротен 0,1% гель у 1 суб'єкта та CD5789 крем 100 мкг/г у 2 суб'єктів). Ще у одного суб'єкта, який застосовував Тазаротен 0,1% гель зареєстровано НЯОІ, лімфаденопатія, проте суб'єкт продовжив прийом препарату і завершив дослідження.</p> <p>Більшість зареєстрованих НЯВЛ були в межах СОК «Інфекції та інвазії» у всіх групах лікування з однаковою частотою у кожній групі лікування (від 11,5% до 18,3%). НЯВЛ у цьому СОК, повідомлені найбільшою часткою суб'єктів, були: назофарингіт (CD5789 крем 25 мкг/г, CD5789 крем 100 мкг/г та Тазаротен 0,1% гель) та інфекція верхніх дихальних шляхів (плацебо).</p> <p>НЯ, що виникли внаслідок лікування, та відносилися до СОК «Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини», були повідомлені більшою кількістю суб'єктів у групах активного лікування, з найбільшою частотою у суб'єктів, які отримували препарат CD5789 крем 100 мкг/г та Тазаротен 0,1% гель порівняно з плацебо (18,3% та 14,8% порівняно з 1,6%). НЯВЛ з найбільшою різницею між активним лікуванням та плацебо є подразнення шкіри, про яке повідомлялося лише у суб'єктів, які отримували препарат CD5789 крем 100 мкг/г або Тазаротен 0,1% гель (10,0% та 8,2%). НЯВЛ, пов'язаною з досліджуваним препаратом, про яку повідомила більша кількість суб'єктів, було також подразнення шкіри, яке</p>



вважалось пов'язаним з лікуванням у всіх суб'єктів, крім одного, які повідомили про це явище як про НЯВЛ (Таблиця 8).

Аналіз НЯВЛ за стратами показав деякі відмінності у загальній кількості суб'єктів, які повідомили про принаймні одне НЯВЛ у групах застосування CD5789 крем 25 мкг/г та CD5789 крем 100 мкг/г, проте відмінність між цими двома групами не узгоджується. Частота та тип НЯВЛ, про які повідомлялося у кожній страті, були подібними до загальної сукупності.

Аналіз НЯВЛ за віковою групою показав, що НЯВЛ були більш поширеними при активному лікуванні, ніж при застосуванні плацебо у віковій групі від 18 до 35 років, але не у віковій групі від 12 до 17 років, а також у жінок, ніж у чоловіків, за винятком групи застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г, де спостерігалася протилежна тенденція. Схоже, не було жодних відмінностей у НЯВЛ, про які повідомляли суб'єкти, що отримували препарат CD5789, за умови аналізу за расою.

**Таблиця 7. Огляд небажаних явищ (Популяція для аналізу безпеки)**

Категорія НЯВЛ	CD5789 25 мкг/г крем (N=61)		CD5789 50 мкг/г крем (N=61)		CD5789 100 мкг/г крем (N=60)		Тазаротен 0,1% гель (N=61)		Плацебо (N=61)	
	n %	E	n %	E	n %	E	n %	E	n %	E
Будь-які НЯВЛ	16 (26.2)	23	17 (27.9)	24	23 (38.3)	32	24 (39.3)	43	18 (29.5)	27
НЯВЛ, що призводять до виключення з дослідження	0	0	1 (1,6)	1	2 (3.3)	2	1 (1,6)	3	0	0
СНЯ	1 (1,6)	1	1 (1,6)	1	0	0	0	0	1 (1,6)	1
НЯОІ	0	0	0	0	2 (3.3)	2	2 (3.3)	4	0	0

Джерело даних: Таблиця 14.3.2.1

Примітка: Якщо суб'єкта має кілька НЯ в межах однієї категорії, суб'єкта включають у відповідний підрахунок суб'єктів лише один раз [n (%)]. Кожне повідомлене явище включається до підрахунку явищ (E). НЯ, що виникають внаслідок лікування, визначають як такі, що почалися після застосування першої дози досліджуваного препарату. Відсотки ґрунтуються на кількості суб'єктів у популяції для аналізу безпеки у кожній групі лікування.

**Таблиця 8. Пов'язані небажані явища (Популяція для аналізу безпеки)**

Категорія НЯ Переважний термін	CD5789 25 мкг/г крем (N=31)		CD5789 50 мкг/г крем (N=31)		CD5789 100 мкг/г крем (N=30)		Тазаротен 0,1% гель (N=31)		Плацебо (N=31)	
	n %	E	n %	E	n %	E	n %	E	n %	E
Будь-які НЯВЛ, що виникають внаслідок лікування та пов'язані з лікарським засобом	2 (3,3)	2	1 (1,6)	1	9 (15,0)	12	7 (11,5)	15	0	0
Подразнення шкіри	0	0	0	0	6 (10,0)	7	4 (6,6)	4	0	0
Відчуття печіння на шкірі	0	0	1 (1,6)	1	0	0	2 (3,3)	2	0	0
Еритема	0	0	0	0	1 (1,7)	1	1 (1,6)	1	0	0
Біль на шкірі	0	0	0	0	1 (1,7)	1	1 (1,6)	1	0	0
Свербіж	0	0	0	0	1 (1,7)	1	1 (1,6)	1	0	0



Відшарування шкіри	0	-	0	0	-	0	1	(1,7)	1	1	(1,6)	1	0	-	0
Хейліт	0	-	0	0	-	0	0	-	0	1	(1,6)	1	0	-	0
Сухість шкіри	1	(1,6)	1	0	-	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
Дисгідроз	0	-	0	0	-	0	0	-	0	1	(1,6)	1	0	-	0
Лімфаденопатія	0	-	0	0	-	0	0	-	0	1	(1,6)	1	0	-	0
Передозування	0	-	0	0	-	0	0	-	0	1	(1,6)	1	0	-	0
Себорейна екзема	0	-	0	0	-	0	0	-	0	1	(1,6)	1	0	-	0
Висип	1	(1,6)	1	0	-	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
Гіперпігментація шкіри	0	-	0	0	-	0	1	(1,7)	1	0	-	0	0	-	0

Джерело даних: Таблиця 14.3.3.4.1

Примітка: Небажані явища кодують за допомогою MedDRA версії 13.0. Якщо у суб'єкта зареєстровано кілька НЯ, суб'єкта включають у відповідний підрахунок суб'єктів лише один раз [n (%)]. Кожне повідомлене явище включається до підрахунку явищ (E). НЯ, що виникають внаслідок лікування, визначають як такі, що почалися після застосування першої дози досліджуваного препарату. Відсотки ґрунтуються на кількості суб'єктів у популяції для аналізу безпеки у кожній групі лікування.

Частка суб'єктів без ознак чи симптомів місцевої стерпності на вихідному рівні були подібними в усіх групах лікування. Частка суб'єктів, у яких з'явилися ознаки чи симптоми після вихідного рівня (найгірші показники), була більшою, ніж на початку дослідження в усіх групах лікування, особливо в групах застосування активних препаратів. У всіх групах активного лікування середні оцінки ознак та симптомів місцевої стерпності збільшувалися від вихідного рівня протягом 12 тижнів лікування з піком на 1-му тижні порівняно з плацебо, для якого середні оцінки протягом 12 тижнів період лікування залишалися подібними до вихідного рівня. Єдиний виняток з цієї тенденції спостерігався в групі застосування препарату CD5789 крем 100 мкг/г, де середня оцінка еритеми досягала максимуму на 4-му тижні. Для всіх груп лікування середні оцінки представляли ознаки та симптоми легкого ступеня тяжкості. Найгірші оцінки після вихідного рівня для всіх ознак та симптомів були помірними або тяжкими та гіршими за вихідні у подібної частки суб'єктів, які отримували препарат CD5789 крем 100 мкг/г або Тазаротен 0,1% гель та вище, ніж у суб'єктів, які отримували препарат CD5789 крем 25 мкг/г або CD5789 крем 50 мкг/г Таблиця 9).

**Таблиця 9. Ознаки та симптоми місцевої стерпності – оцінки, гірші за вихідні, були помірними або тяжкими (Популяція для аналізу безпеки)**

Ознака/симптом	CD5789 25 мкг/г крем (N=61)	CD5789 50 мкг/г крем (N=61)	CD5789 100 мкг/г крем (N=60)	Тазаротен 0,1% гель (N=61)	Плацебо (N=61)
Гірші за вихідні оцінки, де найгірша оцінка після вихідного рівня була помірною або тяжкою					
n	61	61	59	61	60
Еритема	12 (19.7)	10 (16.4)	17 (28.8)	16 (26.2)	4 (6.7)
Лущення	13 (21.3)	18 (29.5)	22 (37.3)	23 (37.7)	2 (3.3)
Сухість	14 (23.0)	17 (27.9)	17 (28.8)	16 (26.2)	3 (5.0)
Поколювання/ Печіння	13 (21.3)	9 (14.7)	15 (25.4)	20 (32.8)	1 (1.7)

Клінічно значущих середніх змін в ЗАК чи біохімічному аналізі крові, показниках життєво важливих функцій чи показниках ЕКГ від вихідного рівня до 1-го тижня не було. У загальній популяції для аналізу безпеки зсув від нормального до низького рівня АСТ був більшим, ніж зміна від низького до нормального рівня АСТ і значно



	<p>відрізнявся від плацебо для суб'єктів, які отримували препарат CD5789 крем 25 мкг/г. У більшості суб'єктів не спостерігалось зсувів за всіма параметрами біохімічного аналізу крові та ЗАК, і не спостерігалось клінічно значущих змін у порівнянні з плацебо. Клінічно значущих змін показників життєво важливих функцій від вихідного рівня до 12-го тижня у жодного окремого суб'єкта не виявлено.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>У пацієнтів з помірними або тяжкими вульгарними вуграми було показано, що застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г, CD5789 крем 100 мкг/г або Тазаротен 0,1% гель на шкірі обличчя має позитивний ефект у порівнянні з плацебо щодо зниження оцінки IGA та/або абсолютного або відсоткового зниження загальної кількості уражень. Доведено, що препарат CD5789 крем 50 мкг/г є більш ефективним, ніж препарат CD5789 крем 25 мкг/г і CD5789 крем 100 мкг/г з точки зору зниження оцінки IGA (SR1) на 2 бали та відсоткового зменшення кількості запальних уражень, але є менш ефективним у зменшенні загальної кількості уражень та SR2 («Відсутні» або «Майже відсутні» за оцінкою IGA), ніж препарат CD5789 крем 100 мкг/г.</p> <p>Як і очікувалося при застосуванні місцевих ретиноїдів, ознаки та симптоми місцевої стерпності збільшувалися в усіх групах активного лікування та були порівнянними у суб'єктів, які отримували препарат CD5789 крем 100 мкг/г або Тазаротен 0,1% гель. Середні показники ознаки та симптоми місцевої стерпності досягли максимальної вираженості на 1-му тижні, за винятком пацієнтів, які отримували препарат CD5789 крем 100 мкг/г, де підвищені середні показники еритеми були більш тривалими і досягали піку на 4 -му тижні. Місцева стерпність препарату CD5789 крем 50 мкг/г була кращою, ніж стерпність препарату CD5789 крем 100 мкг/г та препарату Тазаротен 0,1% гель. Це також спостерігалось при спонтанно зареєстрованих НЯ, де про порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини повідомлялося у меншій кількості суб'єктів, які отримували препарат CD5789 крем 50 мкг/г, ніж суб'єктів, які отримували CD5789 крем 100 мкг/г.</p> <p>Метою цього дослідження було визначити безпечну та ефективну концентрацію препарату CD5789 крем, яку слід оцінити у дослідженнях фази 3. Протягом 12 тижнів лікування в загальній популяції досліджувана доза препарату CD5789 крем 25 мкг/г представляла мінімальну ефективну дозу, тоді як дози препарату CD5789 крем 50 мкг/г та препарату CD5789 крем 100 мкг/г визначені як ефективні лише з невеликою перевагою ефективності на користь більшої дози. Хоча обидві дози 50 мкг/г та 100 мкг/г препарату CD5789 забезпечують позитивне співвідношення користі та ризику при лікуванні вульгарних вугрів, кращий профіль безпеки та місцевої стерпності препарату CD5789 крем 50 мкг/г свідчить на користь застосування цієї дози в дослідженні 3 фази.</p>

<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p>(підпис)  <u>ПРОМОУШНЗ АГ</u>          Ідентифікаційний код 28859879          (ПІБ) <u>Петрова Н.В.</u></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)	<b>АКЛІФ крем 0,005%</b>
2. Заявник	<b>Галдерма СА</b>
3. Виробник	<b>ЛАБОРАТОРІЇ ГАЛДЕРМА 31 Мондесір 74540 АЛЬБІ-СЮР-ШЕРАН, Франція</b>
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	<b>Лікарський засіб за повним досьє</b>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	RD-03-SRE-40209 – Оцінка здатності препарату CD 5789 крем в концентрації 50 мкг/г та 100 мкг/г та відповідного плацебо викликати кумулятивне подразнення шкіри після багаторазового нанесення на шкіру здорових суб'єктів.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1, Клінічна фармакологія
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку скринінгу: 23 травня 2013 р. Дата завершення дослідження: 19 липня 2013 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція



9. Кількість досліджуваних	Приблизно 55 здорових суб'єктів чоловічої чи жіночої статі повинні були пройти скринінг для, щоб рандомізувати 35 суб'єктів та забезпечити принаймні 30 суб'єктів, які підлягають оцінці в кінці клінічного дослідження.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Визначити здатність препарату CD5789 крем в концентрації 50 мкг/г та 100 мкг/г та відповідного крему-плацебо викликати кумулятивне подразнення шкіри після багаторазового нанесення на шкіру здорових осіб.
11. Дизайн клінічного випробування	Це було одноцентрове, рандомізоване, внутрішньоіндивідуальне клінічне дослідження із засліпленням експерта з оцінювання та контролем плацебо, негативним та позитивним контролем, в якому брали участь здорові чоловіки та жінки.
12. Основні критерії включення	<p>Основні критерії включення</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Чоловіки чи жінки віком від 18 до 65 років включно на момент скринінгового візиту.</li> <li>- Суб'єкт, на думку слідчого, має хороший стан здоров'я.</li> <li>- Фототип шкіри I -IV (Wolff 2007)</li> <li>- Жінки недітородного віку (постменопауза [відсутність менструальної кровотечі протягом 1 року до скринінгу без будь-яких інших медичних причин], гістеректомія або двостороння оофоректомія).</li> <li>- Жінки дітородного віку з негативним аналізом сечі на вагітність під час скринінгу та вихідного візитів</li> <li>- Жінки дітородного віку, які погодилися використовувати метод подвійної бар'єрної контрацепції протягом усієї участі у дослідженні до останнього застосування/введення досліджуваного препарату та принаймні протягом одного місяця після останнього застосування/введення досліджуваного препарату, який включає використання презерватива та високоефективного та схваленого методу контрацепції</li> </ul>
13. Досліджувані лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	CD5789 крем, місцеве (на шкірі) застосування, дозування: 50 мкг/г та 100 мкг/г
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Препарат порівняння: місцеве (на шкірі) застосування, крем, дозування: плацебо</li> <li>- Препарат порівняння (негативний контроль): білий вазелін (вазелін), місцеве (на шкірі) застосування, мазь, дозування: не застосовується</li> <li>- Препарат порівняння (позитивний контроль): лаурил сульфат натрію (SLS), місцеве (на шкірі) застосування, розчин, дозування: 0.25%</li> </ul>
15. Супутня терапія	Не застосовується







Пов'язані НЯ не з боку шкіри	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Всі серйозні НЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Пов'язані серйозні НЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Всі НЯ, що призвели до припинення терапії	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Пов'язані НЯ, що призвели до припинення терапії	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
НЯОІ	2	2	5,7	1	1	2,9	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0	3	2	5,7
Пов'язані НЯОІ	2	2	5,7	1	1	2,9	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0	3	2	5,7
Випадки смерті	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0

Небажані явища визначені як явища, що виникли після першого застосування лікарського засобу.

Якщо НЯ не відноситься до обробленої зони, його буде включено до кожного досліджуваного лікування

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

n = кількість подій - N = кількість пацієнтів - %= відсоток пацієнтів

Повідомлялося про три НЯОІ (див. Таблицю 3). Один суб'єкт відчув помірну екземоподібну реакцію як на ділянках, оброблених препаратом CD5789 в концентрації 50 мкг/г та в концентрації 100 мкг/г через 12 днів після початку застосування досліджуваних препаратів. У іншого суб'єкта спостерігалось помірне подразнення шкіри на ділянці, обробленій препаратом CD5789, 100 мкг/г, через 14 днів після першого застосування досліджуваних препаратів. Ці реакції пройшли спонтанно через 2 тижні після припинення лікування. Суб'єктам наносили досліджувані препарати під напівоклюзійні пов'язки протягом 48 годин щонайменше через 2 тижні після останнього застосування. Результати були негативними під час першого (30 хвилин) та другого (48 годин) оцінювання після видалення пов'язок.

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

Суб'єкт	Лікування	Місце розташування	Системно-органний клас/Переважаючий термін	Дата початку/одужання	Серйозність/Тяжкість	Вжиті заходи/Результат	Досліджуваний препарат/процедура	НЯОІ
5074-131	CD5789 100 мкг/г	Z3	Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини/Екзема	(D13)/(D29)	Відсутня/Помірне	Припинення прийому препарат у/Одужання	Пов'язані/Не пов'язані	Так
	CD5789 50 мкг/г	Z5	Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини/Екзема	(D13)/(D29)	Відсутня/Помірне	Припинення прийому препарат у/Одужання	Пов'язані/Не пов'язані	Так
5074-132	CD5789 100 мкг/г	Z5	Порушення з боку шкіри та підшкірної	(D15)/(D31)	Відсутня/Помірне	Припинення прийому препарат	Пов'язані/Не пов'язані	Так



			клітковини/ Подразнення шкіри			у/ Одужанн я		
CD5789 50 мкг/г	Z3		Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини/ Подразнення шкіри	(D15)/ (D31)	Відсутня/ Легке	Припинення прийому препарат у/ Одужанн я	Пов'язані/ Не пов'язані	Ні

Жодне з цих небажаних явищ не призвело до передчасного припинення дослідження.

СНЯ та випадки смерті не зареєстровані.

• **Стерпність на шкірі**

В Таблиці 4 далі представлено найгіршу оцінку кумулятивного подразнення та МСП для кожного досліджуваного препарату.

**Таблиця 4. Найгірша оцінка шкірної реакції та МСП**

		CD5789 100 мкг/г	CD5789 50 мкг/г	CD5789 Плацебо	Білий вазелін	Лаурил сульфат натрію
Найгірша оцінка	N	35	35	35	35	35
	0-Відсутність відповіді	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	15 (42,9%)	4 (11,4%)
	0.5-Нечітка еритема	0 (0,0%)	0 (0,0%)	24 (68,6%)	12 (34,3%)	20 (57,1%)
	1-Добре виражена еритема	3 (8,6%)	6 (17,1%)	10 (28,6%)	8 (22,9%)	11 (31,4%)
	2-Легка або помірна еритема	19 (54,3%)	18 (51,4%)	1 (2,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	3-Пухирці або папули	2 (5,7%)	1 (2,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	4-Бульозний висип	11 (31,4%)	10 (28,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Середнє значення ± СВ	2,6±1,0	2,4±1,1	0,7 ±0,3	0,4 ± 0,4	0,6±0,3
	Медіана (Мін. – Макс)	2,0 (1,4)	2,0 (1,4)	0,5 (1,2)	0,5 (0,1)	0,5 (0,1)
Індекс кумулятивного подразнення	N	35	35	35	35	35
	Середнє значення ± СВ	1,36 + 0,37	1,25 + 0,36	0,31 ±0,20	0,08 ±0,14	0,22 ±0,18
	Медіана	1,26	1,17	0,24	0,03	0,17
	(Мін. – Макс)	(0,9, 2,3)	(0,8, 2,3)	(0,0, 1,0)	(0,0, 0,6)	(0,0, 0,8)

Під час цього дослідження 31,4% (11/35) та 28,6% (10/35) суб'єктів мали найгіршу оцінку, яка дорівнювала 4, відповідно під час застосування препарату CD5789 100 мкг/г та препарату CD5789 50 мкг/г, відповідно.

Найгірший показник не перевищував 2 під час застосування плацебо (1/35; 2,9%) та 1 під час застосування білого вазеліну та позитивного контролю (SLS 0,25%).

Обидві концентрації препарату CD5789 50 мкг/г та 100 мкг/г викликали кумулятивну реакцію подразнення в умовах напівклюдії. Спостерігався незначний дозозалежний ефект щодо кумулятивного подразнення.

22. Висновок  
(заключення)

Це дослідження було проведено для визначення здатності препарату CD5789 крем в концентрації 50 мкг/г та 100 мкг/г та відповідного крему



плацебо викликати кумулятивне подразнення після багаторазового нанесення на шкіру здорових суб'єктів у напівклюдійних умовах. Це було одноцентрове, рандомізоване, внутрішньоіндивідуальне клінічне дослідження із засліпленням експерта з оцінювання та контролем плацебо, негативним та позитивним контролем, в якому брали участь здорові суб'єкти чоловічої та жіночої статі, і яке проводилося у спеціалізованому відділенні фази 1 (CPCAD, Ніцца, Франція).

Використовувана методика була стандартною для цього типу дослідження безпеки застосуванні на шкірі. Суб'єктам вводили досліджувані препарати, тобто крем CD5789 в концентрації 50 мкг/г та 100 мкг/г, плацебо CD5789, білий вазелін в якості негативного контролю та 0,25% водного розчину SLS в якості позитивного контролю, у напівклюдійних умовах 6 днів на тиждень протягом 3 тижні поспіль.

Було рандомізовано тридцять п'ять суб'єктів, а завершили дослідження - 33. Два суб'єкти припинили дослідження з причин, що не пов'язані з дослідженням. Більшість суб'єктів були жінками, і всі були європеїдної раси. Суб'єкти мали переважно III фототип шкіри. Під час скринінгового візиту середній вік становив 38,8 років (діапазон від 20 до 65 років).

Це 21-денне дослідження стерпності показало, що крем CD5789 має дозозалежний профіль подразнення при нанесенні в умовах напівклюдії.

У цьому дослідженні 0,25% SLS у водному розчині використовували в якості позитивного контролю, як рекомендується в класичних умовах. Однак, з огляду на терапевтичний клас досліджуваних молекул (місцеві ретиноїди), дослідження було розроблено з використанням напівклюдійних пов'язок, а не оклюдійних пластирів (максимальне проникнення в шкіру). Потенціал подразнення 0,25% водного розчину SLS порівняно з оклюдійними умовами був зменшеним (Feldmann 1965, Maibach 1992). Тим не менш, профіль шкірної реакції з плином часу свідчить на користь легкого кумулятивного подразнення.

Потенціал подразнення препарату CD5789 в концентрації 50 мкг/г та 100 мкг/г був, безумовно, вищим, ніж потенціал негативного контролю (білий вазелін) та плацебо. Це спостереження подразнювальної реакції з невеликим поступовим ефектом у двох дозах підтверджує, що в умовах дослідження можна зафіксувати позитивну реакцію.

На закінчення слід зазначити, в умовах дослідження потенціал подразнення шкіри препаратом CD5789 крем в концентрації 50 мкг/г та 100 мкг/г здається подібним до потенціалу сучасних місцевих ретиноїдів.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>(підпис) <i>Степанів Л.В.</i></p> <p>(ПІБ) <i>Степанів Л.В.</i></p> 
--	--



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

### Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>АКЛІФ крем 0,005%</b>
2. Заявник	<b>Галдерма СА</b>
3. Виробник	<b>ЛАБОРАТОРІЇ ГАЛДЕРМА 31 Мондезір 74540 АЛЬБІ-СЮР-ШЕРАН, Франція</b>
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	<b>Лікарський засіб за повним досьє</b>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	RD-03-SRE-40208 – Оцінка фототоксичного потенціалу препарату CD5789 крем та відповідного плацебо після одноразового нанесення на шкіру здорових добровольців.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1, Клінічна фармакологія
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку скринінгу: 4 червня 2013 року Дата завершення дослідження: 28 червня 2013 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція
9. Кількість досліджуваних	Тридцять п'ять рандомізованих суб'єктів
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Визначити здатність препарату CD5789 крем в концентрації 50 мкг/г та 100 мкг/г викликати фототоксичну (фотоподразнення) реакцію у здорових суб'єктів



11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, рандомізоване, замасковане для експерта, що оцінює, внутрішньоіндивідуальне, порівняльне клінічне дослідження з негативним контролем та контролем плацебо, в якому беруть участь здорові суб'єкти чоловічої та жіночої статі				
12. Основні критерії включення	<p>Основні критерії включення:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Чоловіки чи жінки віком від 18 до 65 років включно на момент скринінгового візиту.</li> <li>- Суб'єкт, на думку слідчого, має хороший стан здоров'я.</li> <li>- Фототип шкіри I-IV (Wolff 2007)</li> <li>- Жінки недітородного віку (постменопауза [відсутність менструальної кровотечі протягом 1 року до скринінгу без будь-яких інших медичних причин], гістеректомія або двостороння оофоректомія).</li> <li>- Жінки дітородного віку з негативним аналізом сечі на вагітність під час скринінгу та вихідного візитів</li> <li>- Жінки дітородного віку, які погодилися використовувати метод подвійної бар'єрної контрацепції протягом усієї участі у дослідженні до останнього застосування/введення досліджуваного препарату та принаймні протягом одного місяця після останнього застосування/введення досліджуваного препарату, який включає використання презерватива та високоефективного та схваленого методу контрацепції.</li> </ul>				
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>CD5789 крем, місцеве (на шкірі) застосування, дозування: 50 мкг/г та 100 мкг/г</p> <p><b>Лікарські форми досліджуваного лікарського засобу</b></p>				
	Досліджуваний препарат	Досліджуваний препарат	Препарат порівняння (Плацебо)	Препарат порівняння (негативний контроль)	
Торгове найменування або еквівалент	НЗ	НЗ	НЗ	Вазелін	
Найменування лікарської речовини	НЗ	НЗ	НЗ	Білий вазелін	
Внутрішній код	CD5789	CD5789	НЗ	НЗ	
Лікарська форма	Крем	Крем	Крем	Мазь	
Дозування	50 мкг/г	100 мкг/г	Плацебо	НЗ	
Упаковка (тип та розмір)	Флакон* 50мл	Флакон* 50 мл	Флакон* 50 мл	Алюмінієва туба 80 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 (одне нанесення)	50 мкл	50 мкл	50 мкл	50 мкл	
Режим дозування					
Шлях введення	Місцевий (Дермальний)	Місцевий (Дермальний)	Місцевий (Дермальний)	Місцевий (Дермальний)	
Частота	Однократне нанесення	Однократне нанесення	Однократне нанесення	Однократне нанесення	



	Тривалість застосування	Аплікаційну пробу наносили приблизно на 24 години	Аплікаційну пробу наносили приблизно на 24 години	Аплікаційну пробу наносили приблизно на 24 години	Аплікаційну пробу наносили приблизно на 24 години
	Розташування зони нанесення	Спина (два набори досліджуваних ділянок, розташованих праворуч та ліворуч симетрично)	Спина (два набори досліджуваних ділянок, розташованих праворуч та ліворуч симетрично)	Спина (два набори досліджуваних ділянок, розташованих праворуч та ліворуч симетрично)	Спина (два набори досліджуваних ділянок, розташованих праворуч та ліворуч симетрично)
	*вакуумний флакон з поліпропілену (ПП)/поліетилену високої щільності (ПЕВЩ) білого кольору об'ємом 50 мл, закупорений дозатором з ПП білого кольору та ПП ковпачком				
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Препарат порівняння, крем (плацебо): місцеве (на шкірі) застосування, дозування: плацебо				
	Препарат порівняння (негативний контроль), мазь: білий вазелін (вазелін), місцеве (на шкірі) застосування, дозування: не застосовується.				
	<b>Лікарські форми досліджуваного лікарського засобу</b>				
		Досліджуваний препарат	Досліджуваний препарат	Препарат порівняння (Плацебо)	Препарат порівняння (негативний контроль)
	Торгове найменування або еквівалент	НЗ	НЗ	НЗ	Вазелін
	Найменування лікарської речовини	НЗ	НЗ	НЗ	Білий вазелін
	Внутрішній код	CD5789	CD5789	НЗ	НЗ
	Лікарська форма	Крем	Крем	Крем	Мазь
	Дозування	50 мкг/г	100 мкг/г	Плацебо	НЗ
	Упаковка (тип та розмір)	Флакон* 50мл	Флакон* 50 мл	Флакон* 50 мл	Алюмінієва туба 80 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 (одне нанесення)	50 мкл	50 мкл	50 мкл	50 мкл
	Режим дозування				
	Шлях введення	Місцевий (Дермальний)	Місцевий (Дермальний)	Місцевий (Дермальний)	Місцевий (Дермальний)
Частота	Однократне нанесення	Однократне нанесення	Однократне нанесення	Однократне нанесення	
Тривалість застосування	Аплікаційну пробу наносили приблизно на 24 години	Аплікаційну пробу наносили приблизно на 24 години	Аплікаційну пробу наносили приблизно на 24 години	Аплікаційну пробу наносили приблизно на 24 години	
Розташування зони нанесення	Спина (два набори досліджуваних ділянок, розташованих праворуч та ліворуч симетрично)	Спина (два набори досліджуваних ділянок, розташованих праворуч та ліворуч симетрично)	Спина (два набори досліджуваних ділянок, розташованих праворуч та ліворуч симетрично)	Спина (два набори досліджуваних ділянок, розташованих праворуч та ліворуч симетрично)	



	*вакуумний флакон з поліпропілену (ПП)/поліетилену високої щільності (ПЕВЩ) білого кольору об'ємом 50 мл, закупорений дозатором з ПП білого кольору та ПП ковпачком																																												
15. Супутня терапія	Всього 19 суб'єктів (54,3%) повідомили про 25 супутніх методів лікування. Супутнє лікування, про яке повідомлялося найчастіше, були контрацептивні засоби (n = 15). Було визнано, що жодна з цих терапій не впливає на оцінки цього дослідження.																																												
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовується - ефективність у цьому дослідженні не оцінювали.																																												
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Оцінка шкірних реакцій</li> <li>- Фототоксичні реакції</li> <li>- Небажані явища</li> </ul> <p>Розподіл суб'єктів, демографічні показники, вихідні характеристики, попередня терапія та супутня терапія були узагальнені описовою статистикою.</p> <p>Категоріальні змінні (бали оцінки шкірних реакцій) були узагальнені з використанням частоти та відсотків за візитами та досліджуваними препаратами для опромінених та неопромінених сторін (N, %). Безперервні змінні були узагальнені за допомогою середніх значень, медіан, мінімальних, максимальних значень та стандартних відхилень.</p>																																												
18. Статистичні методи	<p>Статистичний аналіз не проводили, аналізи були описовими.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Первинна кінцева точка ефективності: Не застосовується</li> <li>- Вторинні кінцеві точки ефективності: Не застосовується</li> </ul>																																												
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Середній вік суб'єктів становив 37,3 років на момент скринінгу (діапазон від 22 до 63 років). Всі суб'єкти були європейцями. За типом шкіри серед суб'єктів переважав фототип III (94,3%).</p> <p><b>Таблиця 1. Демографічні дані</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>Пройшли скринінг</th> <th>Рандомізовані</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Стать</td> <td>N</td> <td>35</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>15 (42,9%)</td> <td>15 (42,9%)</td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>20 (57,1%)</td> <td>20 (57,1%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Раса</td> <td>N</td> <td>35</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>Європеїдна</td> <td>35 (100,0%)</td> <td>35 (100,0%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Вік (років)</td> <td>N</td> <td>35</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>Середнє значення (СВ)</td> <td>37,3±11,2</td> <td>37,3±11,2</td> </tr> <tr> <td>Медіана</td> <td>36,0</td> <td>36,0</td> </tr> <tr> <td>(Мін. – Макс)</td> <td>(22,63)</td> <td>(22,63)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Фототип</td> <td>N</td> <td>35</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>2 (5,7%)</td> <td>2 (5,7%)</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>33 (94,3%)</td> <td>33 (94,3%)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Особливі критерії для жінок</u></p> <p>Усі суб'єкти жіночої статі дітородного віку (75%) мали негативний тест на вагітність (UPT) під час скринінгу, візиту на 1-й та 4-й день.</p> <p><u>Медичний анамнез</u></p>			Пройшли скринінг	Рандомізовані	Стать	N	35	35	Чоловіки	15 (42,9%)	15 (42,9%)	Жінки	20 (57,1%)	20 (57,1%)	Раса	N	35	35	Європеїдна	35 (100,0%)	35 (100,0%)	Вік (років)	N	35	35	Середнє значення (СВ)	37,3±11,2	37,3±11,2	Медіана	36,0	36,0	(Мін. – Макс)	(22,63)	(22,63)	Фототип	N	35	35	II	2 (5,7%)	2 (5,7%)	III	33 (94,3%)	33 (94,3%)
		Пройшли скринінг	Рандомізовані																																										
Стать	N	35	35																																										
	Чоловіки	15 (42,9%)	15 (42,9%)																																										
	Жінки	20 (57,1%)	20 (57,1%)																																										
Раса	N	35	35																																										
	Європеїдна	35 (100,0%)	35 (100,0%)																																										
Вік (років)	N	35	35																																										
	Середнє значення (СВ)	37,3±11,2	37,3±11,2																																										
	Медіана	36,0	36,0																																										
	(Мін. – Макс)	(22,63)	(22,63)																																										
Фототип	N	35	35																																										
	II	2 (5,7%)	2 (5,7%)																																										
	III	33 (94,3%)	33 (94,3%)																																										



Всього 19 (54,3%) суб'єктів повідомили про щонайменше одне відповідне або значне захворювання до початку скринінгу.

Попередні методи лікування та процедури

Про попередні методи лікування та процедури не повідомлялося.

Супутні терапії

Всього 19 суб'єктів (54,3%) повідомили про 25 супутніх методів лікування. Супутнє лікування, про яке повідомлялося найчастіше, були контрацептивні засоби (n = 15). Було визнано, що жодна з цих терапій не впливає на оцінки цього дослідження.

Визначення МЕД

Середня МЕД, отримана для 32 включених суб'єктів, становить 40,5±17,5 мДж/см<sup>2</sup> (діапазон 18,2 – 90,1 мДж/см<sup>2</sup>), медіана становила 33,8 мДж/см<sup>2</sup>.

Життєво важливі параметри та медичний під час скринінгу

Життєво важливі ознаки, які оцінювали під час скринінгу, були визнані «нормальними» для 31 з 35 обстежених суб'єктів та «патологічними та клінічно незначущими» для 4 із 35 обстежених. Медичні огляди, проведені під час скринінгового візиту, були визнані «нормальними» для 34 із 35 обстежених суб'єктів та «патологічним та клінічно незначущими» для 1 суб'єкта (Система організму: інше: щитоподібна залоза).

20.  
Результати  
ефективності

Не застосовується

21.  
Результати  
безпеки

• **Небажані явища**

**Таблиця 2. Перелік небажаних явищ до першого застосування лікарського засобу**

Суб'єкт	Лікування	Місце розташування	Системно-органний клас/Переважний термін	Серйозність/Тяжкість	Вжиті заходи/Результат	Досліджуваний препарат/процедура	НЯОІ
5074-201	НЗ	Не на шкірі	Інфекції та інвазії/ Цистит	Відсутня/ Легкі	Не застосовується/ Одування	Не пов'язано/ Не пов'язано	Відсутні
5074-220	НЗ	Не на шкірі	Порушення з боку нервової системи/ Мігрень	Відсутня/ Помірне	Не застосовується/ Одування	Не пов'язано/ Не пов'язано	Відсутні
5074-228	НЗ	Не на шкірі	Порушення нервової системи/ Головний біль	Відсутня/ Легкі	Не застосовується/ Одування	Не пов'язано/ Не пов'язано	Відсутні

Протягом дослідження спостерігалось одне небажане явище, пов'язане з лікуванням (див. Таблицю 3 далі):

**Таблиця 3. Перелік небажаних явищ, пов'язаних з лікуванням (НЯВЛ)**

Суб'єкт	Лікування	Місце розташування	Системно-органний	Серйозність/	Вжиті заходи/	Досліджуваний препарат/	НЯОІ
---------	-----------	--------------------	-------------------	--------------	---------------	-------------------------	------



		ня	клас/Переважаючий термін	Тяжкість	Результат	процедура	
5074-222	НЗ	Не на шкірі	Травми, отруєння та ускладнення процедур/Розтягнення зв'язок	Відсутня/Помірне	Не застосовується/Одужання	Не пов'язано/Не пов'язано	Відсутні

- Супутні небажані явища (Популяція для аналізу безпеки)

Супутні небажані явища відсутні.

- Реакції з боку шкіри

Клінічне оцінювання подразнення шкіри проводив дослідник або кваліфікований оцінювач щонайменше через 30 хвилин та приблизно через 24 та 48 годин після опромінення ділянки аплікаційної проби.

У таблиці 4 далі наведені найгірші оцінки реакцій з боку шкіри, що спостерігаються для кожного досліджуваного лікарського засобу на опроміненій та неопроміненій сторонах протягів всіх візитів.

**Таблиця 4. Найгірші оцінки реакцій з боку шкіри**

Найгірша оцінка	CD5789100 мкг/г		CD5789 50 мкг/г		CD5789 Плацебо		Білий вазелін		Без лікування	
	Опро м.	Неопро м.	Опро м.	Неопро м.	Опро м.	Неопро м.	Опро м.	Неопро м.	Опро м.	Неопро м.
N	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35
0 – відсутність відповіді	0 (0,0%)	15 (42,9%)	0 (0,0%)	15 (42,9%)	1 (2,9%)	11 (31,4%)	0 (0,0%)	14 (40,0%)	0 (0,0%)	12 (34,3%)
0,5 – нечітка еритема	11 (31,4%)	7 (20,0%)	9 (25,7%)	4 (11,4%)	10 (28,6%)	9 (25,7%)	12 (34,3%)	11 (31,4%)	9 (25,7%)	9 (25,7%)
1 – визначена еритема	24 (68,6%)	13 (37,1%)	26 (74,3%)	16 (45,7%)	24 (68,6%)	15 (42,9%)	23 (65,7%)	10 (28,6%)	26 (74,3%)	14 (40,0%)
Середнє значення ± СВ	0,8±0,2	0,5±0,5	0,9±0,2	0,5±0,5	0,8±0,3	0,6±0,4	0,8±0,2	0,4±0,4	0,9±0,2	0,5±0,4
Медіана	1,0	0,5	1,0	0,5	1,0	0,5	1,0	0,5	1,0	0,5
(Мін,- Макс)	(1,1)	(0,1)	(1,1)	(0,1)	(0,1)	(0,1)	(1,1)	(0,1)	(1,1)	(0,1)

- Фототоксичні реакції

Оцінювані фототоксичні реакції були негативними на 3-й та 4-й день для всіх досліджуваних лікарських засобів (Див. Таблицю 5).

		CD5789100 мкг/г	CD5789 50 мкг/г	CD5789 Плацебо	Білий вазелін	Без лікування
День 3	N	35	35	35	35	35
	0-Негативна	35(100,0%)	35 (100,0%)	35(100,0%)	35 (100,0%)	35 (100,0%)
День 4	N	35	35	35	35	35
	0-Негативна	35(100,0%)	35 (100,0%)	35(100,0%)	35(100,0%)	35 (100,0%)

Під час дослідження реакції фототоксичності не виникали.



22. Висновок  
(заключення  
)

Метою цього дослідження було визначення здатність препарату CD5789 крем 50 мкг/г та 100 мкг/г викликати фототоксичну реакцію (фотоподразнення) у здорових суб'єктів. Це було одноцентрове, рандомізоване, замасковане для експерта, що оцінює, внутрішньоіндивідуальне, порівняльне клінічне дослідження з негативним контролем та контролем плацебо, в якому беруть участь здорові суб'єкти чоловічої та жіночої статі. Досліджуваними препаратами були крем CD5789 в концентрації 50 мкг/г та 100 мкг/г, відповідний плацебо та білий вазелін в якості негативного контролю.

Досліджувані препарати наносили під оклюзійну пов'язку приблизно на 24 години на середню частину спини. На підставі отриманого МЕД досліджувані ділянки опромінювали ультрафіолетовими променями А (UVA) 20 Дж/см<sup>2</sup>, потім 0,75 МЕД UVA/UVB, одразу після видалення пов'язки. Шкірні реакції оцінювали щонайменше через 30 хвилин та приблизно через 24 та 48 годин після ультрафіолетового опромінення на місці пов'язки. Фототоксичну реакцію оцінювали приблизно через 48 годин після опромінення.

Тридцять п'ять суб'єктів були перевірені, і тридцять п'ять були рандомізовані. Середній вік суб'єктів становив 37,3 року під час скринінгу (діапазон від 22 до 63 років). Усі суб'єкти були європеїдної раси та переважно мали III фототип шкіри (94,3%).

Під час клінічного дослідження було зареєстровано одне помірне НЯ (розтягнення зв'язок) у одного суб'єкта, яке вважалось не пов'язаним з досліджуваними препаратами або процедурою. Перед застосуванням досліджуваних препаратів спостерігалися три НЯ, розташовані не на шкірі, легкої або середньої тяжкості (цистит, мігрень та головний біль), які вважались такими, що не мають відношення до досліджуваних препаратів чи процедури. СНЯ та випадки смерті не зареєстровані.

Аналіз показників шкірних реакцій протягом 5-денного дослідження показав, що розподіли оцінок були глобально порівнянними для всіх досліджуваних препаратів та необроблених ділянок, а також для опромінених та неопромінених боків. У дослідженні оцінок, які б дорівнювали 2 або вище, не зареєстровано. Під час жодного з візитів оцінювання фототоксичні реакції не відбувалися.

В умовах цього дослідження крем CD5789 в концентрації 50 мкг/г та 100 мкг/г не викликав фототоксичної реакції.

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

(підпис)  
«ДЕЛЬТА  
МЕДІКАЛ  
ПРОМОУШНЗ АГ»  
Ідентифікаційний  
код 26609879

Регістрова Л.Б.





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-40205E - Пошукове дослідження для оцінки безпеки та ефективності поєднання препарату CD5789 з місцевими стероїдами у пацієнтів з тяжкими звичайними вуграми.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку скринінгу: 28 грудня 2012 р. Дата закінчення дослідження: 08 липня 2013 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість досліджуваних	Всього 40 суб'єктів пройшли скринінг, 21 суб'єкт було рандомізовано та включено у популяцію всіх рандомізованих пацієнтів (ІТТ),



	<p>популяцію пацієнтів, що відповідали вимогам протоколу (PP), та у популяцію для аналізу безпеки. Усі суб'єкти завершили дослідження, і значних відхилень від протоколу не було.</p>
<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p><b>Первинна мета</b></p> <p>Первинною метою цього дослідження було оцінити безпеку препарату CD5789 100 мкг/г, пов'язану з місцевим застосуванням кортикостероїдів, протягом 2 тижнів комбінованої терапії з подальшим 2-тижневим періодом монотерапії препаратом CD5789 100 мкг/г, що застосовується один раз на день 5 днів на тиждень у пацієнтів з тяжкими вульгарними вуграми.</p> <p><b>Вторинні цілі</b></p> <p>Вторинною метою цього дослідження було оцінити забезпечення кращої ефективності препарату CD5789 100 мкг/г за умови поєднання з місцевим кортикостероїдом протягом 2 тижнів для лікування тяжких вульгарних вугрів, порівняно з монотерапією препаратом CD5789 100 мкг/г.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було пошукове, багатоцентрове (4 центри в Канаді), рандомізоване, із засліпленням дослідника, контрольоване дослідження з використанням внутрішньоіндивідуального порівняння (правого та лівого боку), в якому взяли участь 21 суб'єкт із тяжкими вульгарними вуграми, які відповідали конкретним критеріям включення та виключення.</p> <p>Дослідження складалося з періоду скринінгу тривалістю до 4 тижнів, за яким слідував період лікування протягом 4 тижнів, протягом якого суб'єкти 5 разів на тиждень застосовували досліджувані лікарські засоби. Протягом перших 2 тижнів на одну половину обличчя наносили препарат CD5789 100 мкг/г крем та місцеві стероїди у формі крему (клобетазолу пропіонат 0,05%) порівняно з препаратом CD5789 100 мкг/г крем та плацебо на іншу половину обличчя. Половина суб'єктів спочатку отримували клобетазолу пропіонат 0,05% або його плацебо, а потім препарат CD5789 100 мкг/г крем (група 1), а для іншої половини суб'єктів (група 2) порядок застосування змінився. Інтервал між процедурами становила 1 годину. Протягом наступних 2 тижнів на все обличчя наносили лише препарат CD5789 100 мкг/г крем.</p> <p>Кожне застосування виконували у досліджуваному центрі навченим дослідницьким персоналом, але не дослідником.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Суб'єктами, що відповідали критеріям включення, були чоловіки чи жінки у віці від 18 до 40 років з клінічним діагнозом тяжкої вульгарної вугри, визначені за ступенем тяжкості 4 (тяжкий) за шкалою Глобальної оцінки дослідника (IGA), щонайменше з 40 запальними ураженнями та 3 вузлами акне. На початку дослідження допускалася максимальна різниця в 2 вузла між половинами обличчя, а кількість запальних уражень на одній половині обличчя не повинно бути більше ніж удвічі більшою за кількість уражень на іншій половині обличчя.</p>



<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CD5789, крем, місцеве застосування, дозування: 100 мкг/г</li> <li>- ДЕРМОВЕЙТ®, крем, місцеве застосування, дозування: 0,05%</li> </ul>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Плацебо: ДЕРМАБЕЙС® Marcelle Inc, крем, місцеве застосування, дозування: не застосовується</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Не застосовується</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Ефективність оцінювали один раз на тиждень під час відвідувань клініки у 1-й, 8-й, 15-й, 22-й день та під час останнього візиту (день 29)/візиту дострокового припинення (ДП). Підрахунок уражень проводили разом із вимірюванням розміру вузлів, які існували на вихідному рівні.</p> <p><b>Первинна змінна ефективність</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Кількість запальних уражень на 2-му тижні та відсоткова зміна відносно вихідного рівня</li> </ul> <p><b>Вторинні змінні ефективності</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Загальна кількість уражень (сума запальних, незапальних та вузликових утворень) на 2-ому та 4-ому тижнях та відсоткова зміна відносно вихідного рівня</li> <li>- Кількість вузликів на 2-ому та 4-ому тижнях</li> <li>- кількість запальних уражень на 4 -му тижні та зміна відсотка від вихідного рівня</li> <li>- Кількість незапальних уражень на 2-ому та 4-ому тижнях та відсоткова зміна відносно вихідного рівня</li> <li>- Зменшення розміру вузликів (відсоткова та абсолютна зміна) вже існуючих вузликів на 2-ому та 4-ому тижнях</li> <li>- Перевага суб'єкта та дослідника щодо ефективності в кінці лікування</li> </ul>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Місцева стерпність (подразнення: еритема, лущення, сухість, поколювання/печіння)</li> <li>- Небажані явища: місцева реакція, потенційно обумовлена дією місцевих стероїдів (атрофія шкіри, телеангіектазія, стрії, пурпура, гіпер- або гіпопигментація, періоральний дерматит та гіпертрихоз)</li> <li>- Медичний огляд та життєво важливі показники</li> <li>- Лабораторні дослідження безпеку</li> <li>- Електрокардіограма (ЕКГ)</li> </ul>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Кількість уражень (запальних, незапальних та загальних) та відсоткове зменшення кількості уражень описували за допомогою дескриптивних методів відповідно до візиту, руки та отриманого</p>



	<p>методу лікування. Двосторонні відмінності між методами лікування в кожній групі аналізували за візитами з використанням рангового критерію Уїлкоксона. Кількість вузлів та відсоткове зменшення розміру наявних вузлів аналізували за допомогою того ж методу. Вподобання слідчого та суб'єкта аналізували за допомогою знакового критерію. Усі критерії були двосторонніми, і 5% рівень ймовірності був обраний для того, щоб заявити про значущість. Безпеки узагальнювали описово.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Загалом було рандомізовано 21 суб'єкт (18 європеїдної раси та 3 азійської) з 4 центрів Канади. Середній вік <math>\pm</math> СВ становив <math>22,4 \pm 5,6</math> років, і більшість суб'єктів були чоловіками (<math>N = 16, 76,2\%</math>).</p> <p>У популяції ІТГ середня кількість запальних уражень на вихідному рівні становила <math>23,4 \pm 3,5</math> на половині обличчя, обробленій препаратом CD5789 100 мкг/г крем та клобетазолу пропіонатом 0,05% у порівнянні з <math>22,8 \pm 3,6</math> на половині обличчя, обробленій препаратом CD5789 100 мкг/г крем та плацебо. Середній показник ураження вуграми на вихідному рівні також був подібним між половинами обличчя як для незапальних, так і для загальних уражень. Вузли мали однакову кількість та розмір на кожній половині обличчя.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><b>Первинна змінна ефективності</b></p> <p>Не було статистично значущих відмінностей у середньому показнику запальних уражень між двома комбінованими методами лікування на 15-й день для обох порядків поєднання препаратів (<math>p = 0,275</math>).</p> <p><b>Вторинна змінна ефективності</b></p> <p>Не було статистично значущих відмінностей у середній кількості запальних уражень між двома комбінованими методами лікування на 29-й день (<math>p = 0,978</math>). Кількість запальних уражень зменшується з часом на обох половинах обличчя.</p> <p>На 15-й та 29-й день не було статистично значущої різниці у загальній кількості незапальних уражень між двома комбінованими методами лікування. Що стосується відсоткової зміни відносно вихідного рівня, то на 29-й день для кількості незапальних уражень було виявлено значущу різницю між двома методами лікування з більшим зменшенням на тій половині обличчя, на яку наносили препарат CD5789 100 мкг/г крем та клобетазолу пропіонат 0,05% (<math>p=0,044</math>). З точки зору зменшення кількості та розміру вузлів не було статистично значущої різниці між двома комбінованими методами лікування.</p> <p>Порядок застосування препарату мав лише статистично значущий вплив на кількість незапальних уражень на 29-й день у суб'єктів, які спочатку отримували препарат CD5789 100 мкг/г крем, а потім клобетазолу пропіонат 0,05%/плацебо, причому на половина обличчя, на яку наносили активний інгредієнт (<math>p = 0,016</math>) спостерігався більший ступінь покращення. Відсоток зменшення відносно вихідного рівня для цих суб'єктів також був статистично значущим (<math>p = 0,004</math>).</p>