

застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г та 1 (0,2%) суб'єкт у групі застосування плацебо. З 14 суб'єктів у групі застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г, 13 суб'єктів повідомили про 13 НЯВЛ, які мали шкірний характер і були пов'язані з досліджуваним препаратом. Один суб'єкт у групі застосування плацебо мав НЯВЛ, що призвело до припинення застосування препарату, яке не було шкірним та не було пов'язане із досліджуваним препаратом.

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

Клінічно значущих середніх змін життєво важливих показників (систоличний та діастолічний артеріальний тиск та частота пульсу) від вихідного рівня до 12-го тижня не було. У чотирьох пацієнтів у групі застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г були виявлені патологічні та клінічно значущі результати медичного огляду на шкірі, які з'явилися у результаті лікування та зареєстровані як НЯВЛ. Це були еритематозні плями з тяжкими екскоріаціями на тулубі та обличчі, дерматит на шкірі грудей, еритема, сочиння ніздрів на верхній губі та червоний сверблячий висип на ділянці нанесення.

Ознаки/симптоми місцевої стерпності (еритема, сухість, лущення та поколювання/печіння) на обличчі та тулубі спостерігалися у більшій частки суб'єктів у групі застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г порівняно з групою застосування плацебо. На тулубі спостерігався кращий профіль місцевої стерпності порівняно з обличчям. Ці ознаки/симптоми посилювалися та зменшувалися (форма кресендо - декресендо) протягом дослідження. На обличчі пік подразнення спостерігався на 1-му тижні, за винятком еритеми, яка досягла максимуму на 1-2-му тижні, тоді як на тулубі пік спостерігався на 1-му або 2-му тижнях, після чого спостерігалось плато, а потім поступове зменшення через 4 тижня (еритема або сухість шкіри на тулубі) або 8 тижнів (лущення або поколювання/печіння). У групі застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г найвищі показники місцевої стерпності на обличчі, які погіршилися від вихідного рівня, оцінювали як легкі (від 34,6% [еритема] до 44,0% [сухість]), помірні (від 16,3% [поколювання/печіння] до 23,7% [еритема]) або тяжкі (від 2,5% [еритема та сухість] до 4,2% [поколювання/печіння]). На тулубі найвищі показники місцевої стерпності, які погіршилися від вихідного рівня, оцінювали як легкі (від 23,7% [лущення та поколювання] до 30,3% [сухість]), помірні (від 9,0% [поколювання/печіння] до 14,6% [еритема]) , або тяжкі (від 0,3% [лущення] до 3,3% [еритема]) у групі застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г.

Відсоток суб'єктів, які повідомили принаймні про 1 НЯВЛ, був порівнянним у більшості категорій підгрупи. Ознаки/симптоми місцевої стерпності погіршилися під час заключного візиту порівняно з вихідним показником на обличчі та тулубі, а під час візитів найгірших результатів після візиту вихідного рівня вони були послідовними у більшості категорій підгрупи. Дані потрібно інтерпретувати з обережністю, враховуючи невелику кількість суб'єктів у деяких категоріях підгрупи.

У 3 суб'єктів в групі застосування препарату CD5789 крем 50 мкг/г діагностували або не могли виключити алергічний дерматит. Усі 3



	<p>випадки алергічного дерматиту оцінювали як пов'язані з досліджуваним препаратом.</p> <p>За період дослідження було зареєстровано 2 вагітності. Однією з них була безперервна доношена вагітність зі здоровою дитиною, яка народилася на 41 тижні (група плацебо); інша особа зробила аборт за вибором (група плацебо).</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Усі цілі цього опірного дослідження були досягнуті: було продемонстровано надійну ефективність препарату CD5789 крем 50 мкг/г при лікуванні помірних вугрів на обличчі та тулубі. Пацієнти, які отримували препарат CD5789 крем 50 мкг/г, зазнали клінічно значущого та статистично значущого покращення показників первинної та вторинної ефективності: показники ефективності IGA та PGA (відсутні або майже відсутні з покращенням оцінки щонайменше на 2 бали) на 12-му тижні та зміна кількості запальних та незапальних уражень на обличчі та на тулубі від вихідного рівня до 12 тижня порівняно з відповідним плацебо.</p> <p>Препарат CD5789 крем 50 мкг/г був безпечним у всіх оцінках безпеки, проведених протягом усього дослідження. Більшість НЯВЛ відбувалися на місці застосування. Більшість шкірних НЯВЛ та зареєстровані ознаки і симптоми подразнення шкіри відповідали відомій моделі ретиноїдного дерматиту з прийнятною та керованою стерпністю, коли препарат CD5789 крем 50 мкг/г наносили на великі ділянки шкіри обличчя та тулуба.</p>

<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p>(підпис)  _____</p> <p>(ПІБ) <u>Резонько А.В.</u></p> <p>Ідентифікаційний код 28600870</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	<b>RD-03-SRE-18250 – Довгострокове дослідження безпеки та ефективності препарату CD5789 50 мкг/г крем у суб'єктів зі звичайними вуграми</b>
6. Фаза клінічного випробування	<b>Фаза 3</b>
7. Період проведення клінічного випробування	<b>Дата початку скринінгу: 23 February 2015 Дата закінчення випробування: 23 February 2017</b>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	<b>Сполучені Штати Америки – Німеччина – Угорщина – Чеська Республіка</b>



9. Кількість досліджуваних	Всього до дослідження було включено 455 суб'єктів, 453 з яких отримували препарат CD5789 50 мкг/г.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою дослідження було визначити безпеку препарату CD5789 50 мкг/г крем під час тривалого лікування (до 52 тижнів) суб'єктів з вульгарними вуграми. Ефективність оцінювали як вторинну мету.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, відкрите, непорівняльне, довгострокове дослідження безпеки.
12. Основні критерії включення	Під час скринінгового візиту чоловіки чи жінки віком $\geq 9$ років. Суб'єкти повинні були мати помірні вугрі на обличчі (Глобальна оцінка дослідника [IGA] = 3, і щонайменше 20 запальних уражень та 25 незапальних уражень на обличчі під час скринінгового та вихідного візитів. Суб'єкти повинні були мати помірну кількість вугрів на тулубі (глобальна оцінка лікаря [PGA] = 3), і щонайменше 20 запальних та 20 незапальних уражень на плечах, верхній частині спини та передній частині грудної клітини під час скринінгового та вихідного візитів.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	CD5789, крем, місцеве застосування, дозування: 50 мкг/г
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Відсутній
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Оцінки <b>IGA</b> та <b>PGA</b> проводили під час скринінгового візиту, вихідного візиту та під час візитів 12-го, 20-го, 26-го, 38-го та 52-го тижня/дострокового завершення (ДЗ). Ефективність оцінювали на обличчі за допомогою IGA, а на верхній частині тулуба за допомогою PGA. Оцінки IGA та PGA ґрунтувалися на 5-бальній шкалі (від 0 [відсутні] до 4 [тяжкі ураження]).</li> <li>- <b>Самооцінку суб'єкта щодо покращення стану прищів на обличчі</b> проводили під час візитів 12-го, 26-го та 52-го тижня/ДЗ. Суб'єкти мали оцінити покращення стану прищів на обличчі шляхом порівняння своєї хвороби на початку дослідження за 6-бальною шкалою (від 0 [повне покращення] до 5 [погіршення]).</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Оцінку місцевої стерпності</b> (еритема, лущення, сухість, поколювання/ печіння) проводили під час кожного запланованого візиту. Місцеву стерпність оцінювали для обличчя та тулуба окремо, використовуючи специфічні 4-бальні шкали від 0 (немає) до 3 (тяжкий стан).</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Оцінку небажаних явищ</b> проводили під час кожного запланованого та позапланового візиту відповідно.</li> <li>- <b>Лабораторні дослідження:</b> ЗАК, біохімічний аналіз крові та аналіз сечі проводили під час скринінгу, на 26-му та на 52-му тижні/ДЗ.</li> <li>- <b>Життєво важливі показники та медичний огляд</b> проводили під час скринінгового, вихідного візиту, візиту 12-го, 26-го, 52-го тижня/ДЗ та будь -яких позапланових візитів відповідно.</li> </ul>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Це дослідження було відкритим, непорівняльним дослідженням. Отже, усі дані про ефективність та безпеку були узагальнені описово.</p> <p><b>Кінцеві показники ефективності:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Показник ефективності за IGA та PGA на 12-му, 20-му, 26-му, 38-му та 52-му тижнях. Показник ефективності за IGA/PGA обчислювали як кількість суб'єктів, які, як вважається, досягли успіху (тобто, суб'єкти, які мали оцінку IGA/PGA «відсутні» [0] або «майже відсутні» [1] під час візиту та змінили оцінку [покращення стану] принаймні на 2 бали відносно вихідного візиту) поділене на кількість суб'єктів із даними IGA/PGA під час цього візиту.</li> <li>- Зміна оцінки IGA та PGA на 12-му, 20-му, 26-му, 38-му та 52-му тижні відносно вихідного візиту.</li> <li>- Оцінка суб'єкта щодо покращення прищів на обличчі під час візитів на 12-му, 26-му та 52-му тижні/ДЗ.</li> </ul> <p><b>Зміна відносно вихідного рівня загальних та вимірних показників DLQI та C-DLQI під час візитів на 12-му, 26-му та 52-му тижні/ДЗ.</b></p> <p><b>Кінцеві точки безпеки:</b> див. Критерії оцінки безпеки</p> <p><b>Досліджувані популяції:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Популяція для аналізу безпеки (SAF) визначали як усі суб'єкти, які застосовували досліджуваний препарат принаймні один раз. Популяцію SAF використовували для аналізу IGA та всіх кінцевих точок безпеки, за винятком параметрів місцевої стерпності на тулубі.</li> <li>- Популяція для аналізу безпеки на тулубі (SAFT) визначали як усі суб'єкти в популяції SAF, які також наносили досліджуваний препарат на область тулуба (тобто верхню частину тулуба, середню та/або нижню частину спини) принаймні один раз. Популяцію SAFT використовували для аналізу параметрів місцевої стерпності на тулубі.</li> <li>- Популяцію для оцінки безпеки PGA (SAFP) визначали як усі суб'єкти в популяції SAFT з помірними вуграми на тулубі під час вихідного візиту. Сукупність SAFP використовували для аналізу PGA.</li> </ul>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Демографічні та вихідні характеристики захворювання представлені в Таблиці 1 для популяцій SAF та SAFP. Демографічні та вихідні характеристики захворювання у двох популяціях були подібними. Згідно з визначенням протоколу, популяція SAFP включала суб'єктів із помірними вуграми на тулубі (оцінка PGA = 3) на вихідному рівні; таким чином, 9 суб'єктів з оцінкою PGA &lt;3, які були включені до популяції SAF, були виключені з популяції SAFP.</p> <p><b>Таблиця 1. Демографічні та вихідні характеристики – Популяція SAF</b></p>



	Популяція SAF (N = 453)	Популяція SAFP (N = 444)
Вік (років)		
Середнє значення (СВ)	18,3 (6,6)	18,4(6,5)
Медіана	16,0	16,0
(Мін. Макс)	(9,0, 54,0)	(9,0,54,0)
Стать, n (%)		
Жінки	226 (49,9)	217 (48,9)
Чоловіки	227 (50,1)	227(51,1)
Раса, n (%)		
Європеїдна	432 (95,4)	424 (95,5)
Чорношкірі або Афро-американці	12 (2,6)	11 (2-5)
Азіатська	3 (0,7)	3 (0,7)
Американські індієці або представник корінного населення Аляски	1 (0,2)	1 (0,2)
Представник корінного населення Гавайських островів або мешканець інших Тихоокеанських островів	3 (0,7)	3 (0,7)
Багатонаціональні	2 (0,4)	2 (0,5)
Етнічна приналежність, n (%)		
Іспанського або латиноамериканського походження	47(10,4)	44 (9,9)
Неіспанського або латиноамериканського походження	406 (89,6)	400(90,1)
Фототип шкіри, n (%)		
Тип I	13 (2,9)	13 (2,9)
Тип II	188 (41,5)	182 (41,0)
Тип III	184 (40,6)	183 (41,2)
Тип IV	53 (11,7)	52 (11,7)
Тип V	7 (1,5)	7 (1,6)
Тип VI	2 (0,4)	1 (0,2)
Не вказано	6 (1,3)	6 (1,4)
Вихідна оцінка IGA, n (%)		
Відсутні (0)	0	0
Майже відсутні (1)	0	0
Легкі (2)	0	0
Помірні (3)	453 (100)	444 (100)
Тяжкі (4)	0	0
Вхідна оцінка PGA, n (%)		
Відсутні (0)	4 (0,9)	0
Майже відсутні (1)	4 (0,9)	0
Легкі (2)	1 (0,2)	0
Помірні (3)	444 (98,0)	444 (100)
Тяжкі (4)	0	0
Кількість запальних уражень обличчя на вихідному рівні		
n	453	444
Середнє значення (СВ)	36,9 (15,0)	37,0 (15,1)
Медіана	32	32
Мін, Макс	20,123	20,123
Кількість незапальних уражень обличчя на вихідному рівні		
n	453	444
Середнє значення (СВ)	58,2(36,7)	58,5 (37,0)
Медіана	48	48
(Мін, Макс)	(22, 363)	(22, 363)
Кількість запальних уражень тулуба на вихідному рівні		
n	446	444
Середнє значення (СВ)	43,4(28,6)	43,5 (28,5)



	Медіана	34	34
	Мін, Макс	0,202	0,202
	Кількість незапальних уражень тулуба на вихідному рівні		
	n	446	444
	Середнє значення (СВ)	56,1 (39,5)	56,3 (39,4)
	Медіана	45	45
	Мін, Макс	0,350	0,350
	Макс = максимальне значення; Мін = мінімальне значення; СВ = стандартне відхилення		
20. Результати ефективності	<p>Показники ефективності IGA на 12-му, 20-му, 26-му, 32-му та 52-му тижнях становили 26,6%, 43,3%, 50,1%, 57,6% та 65,1% відповідно. Показники ефективності PGA на 12-му, 20-му, 26-му, 32-му та 52-му тижнях становили 38,6%, 54,1%, 58,4%, 62,5% та 66,9% відповідно. В цілому, показник ефективності як для IGA, так і для PGA зростав з плином часу, і лікування на тулубі мало більш високий показник ефективності порівняно з обличчям.</p> <p>Загальний показник ефективності (визначений як ефективність IGA та PGA для одного суб'єкта) склав 22,0%, 36,8%, 43,3%, 49,9% та 57,9% на 12 -му, 20 -му, 26 -му, 38 -му та 52 -му тижнях відповідно.</p> <p>Середні оцінки IGA та PGA покращилися (тобто зменшилися) з плином часу протягом періоду дослідження – від 3 під час візиту вихідного рівня до 1,3 (СВ = 0,75) для IGA та 1,3 (СВ = 0,84) для PGA під час візиту на 52-му тижні.</p> <p>Кількість суб'єктів, які самостійно повідомили про помітне або повне покращення стану прищів на обличчі, з часом збільшилася від 166/401 (41,4%) суб'єктів на 12-му тижні до 233/350 (66,6%) суб'єктів на 52-му тижні.</p>		
21. Результати безпеки	<p><u>Місцева стерпність</u></p> <p>Під час вихідного візиту &gt;80% пацієнтів не мали жодних ознак/симптомів місцевої стерпності на обличчі та &gt; 88% на тулубі. Протягом періоду дослідження майже 88,3% суб'єктів мали найгірші ознаки/симптоми після початку дослідження на обличчі (сухість [88,3%] з подальшою еритемою [85,2%], лущення [83,0%] та поколювання/печіння [69,3%]) та майже 59,2% суб'єктів мали будь-які найгірші ознаки/симптоми після початку дослідження на тулубі (еритема [59,2%], з подальшою сухістю [57,0%], лущення [48,4%] та поколюванням/печінням [41,9%]). Серед суб'єктів, яких оцінювали щодо ознак/симптомів місцевої стерпності, найвищі показники погіршилися у порівнянні з вихідною оцінкою для обличчя:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- еритема – у 210 (46,8%) суб'єктів була легкою, у 111 (24,7%) помірною, у 10 (2,2%) суб'єктів була тяжкою</li> <li>- лущення – у 210 (46,8%) суб'єктів було легким, у 131 (29,2%) помірним, у 10 (2,2%) суб'єкти було тяжким</li> <li>- сухість – у 195 (43,4%) суб'єктів була легкою, у 140 (31,2%) помірною, у 26 (5,8%) суб'єктів була тяжкою</li> <li>- поколювання/печіння – у 169 (37,6%) суб'єктів було легким, у 95 (21,2%) – помірним, а у 32 (7,1%) – тяжким.</li> </ul> <p>Середні показники місцевої стерпності були вищими для обличчя, ніж для тулуба для всіх оцінюваних параметрів:</p>		



- обличчя – максимальне подразнення спостерігалось під час візиту 1-го тижня через ознаки/симптоми місцевої стерпності, які з часом поступово зменшувалися.
- тулуб – за винятком еритеми, максимальне подразнення спостерігалось на 2-му тижні для більшості ознак/симптомів місцевої стерпності, які або зберігалися, або зникали під час дослідження. Для еритеми максимальне подразнення спостерігалось на 4-ому тижні.

Небажані явища, що виникли під час лікування (НЯВЛ)

Всього 218 (48,1%) суб'єктів повідомили про 468 НЯВЛ. Більшість НЯВЛ виникала протягом першої чверті дослідження: 249 явищ у 154 (34,0%) суб'єктів, які згодом зменшилися (91 явище у 68 [17,7%] суб'єктів протягом другої чверті; 85 явищ у 62 [16,8%] суб'єктів протягом третьої чверті; 43 явища у 36 [10,3%] суб'єктів у четвертій чверті).

Найчастіше зареєстрованим НЯВЛ був назофарингіт (у 48 [10,6%] суб'єктів), потім сонячні опіки (у 27 [6,0%] суб'єктів), свербіж у місці застосування (у 23 [5,1%] суб'єктів) та подразнення у місці застосування (у 22 [4,9%] суб'єктів). НЯВЛ з боку шкіри представляли найпоширеніші НЯВЛ (у 107 [23,6%] суб'єктів) і повідомлялися, в основному, протягом першої чверті дослідження (у 81 [17,9%] суб'єктів). Більшість НЯВЛ мали легкий або помірний ступінь тяжкості (286 явищ у 111 [24,5%] суб'єктів та 170 подій у 98 [21,6%] суб'єктів відповідно). Тяжкі НЯВЛ були зареєстровані у 9 (2%) суб'єктів.

Загалом у 57 (12,6%) суб'єктах були зареєстровано 103 НЯВЛ. Більшість НЯВЛ, пов'язаних з лікуванням виникали протягом першої чверті дослідження: 80 явищ у 46 (10,2%) суб'єктів. Найбільш поширеними НЯВЛ з боку шкіри, пов'язаними з лікуванням, були свербіж в місці застосування (у 21 [4,6%] суб'єктів), подразнення в місці застосування (у 19 [4,2%] суб'єктів) та сонячні опіки (у 8 [1,8%] суб'єктів), які спостерігалися переважно на оброблених ділянках шкіри. Більшість НЯВЛ, пов'язаних з лікуванням, були легкими (n = 63/103 [61,2%]) або помірними (n = 37/103 [36,0%]); 3/103 (3,0%) явища були тяжкими (1 подразнення в місці застосування, 1 свербіж в місці застосування та 1 еритема в місці застосування). Усі ці явища вирішилися під час дослідження.

Загалом 16 пацієнтів припинили дослідження через НЯВЛ. З них 13 НЯВЛ у 13 суб'єктів були пов'язані з досліджуваним препаратом і вважалися небажаними явищами, що становлять особливий інтерес (НЯОІ; 10 явищ подразнення шкіри та 3 явища погіршення акне). Решта суб'єктів припинили лікування через НЯВЛ, які не пов'язані з досліджуваним препаратом (1 явище полікістозу яєчників та 2 явища, що погіршували вугровий висип). Одинадцять з 13 НЯОІ були помірної інтенсивності, і всі вони зникали під час дослідження.

Загалом 12 (2,2%) суб'єктів повідомили про 12 серйозних НЯВЛ. Жодне з серйозних НЯВЛ не було пов'язане з досліджуваним препаратом, жодне з них не призвело до припинення дослідження. Під час дослідження була зареєстрована одна вагітність. Вагітність закінчилася спонтанним абортom; результат вважався не пов'язаним з досліджуваним лікуванням.



Клінічно значущими НЯВЛ для препарату CD5789 були:

- подразнення шкіри в місці нанесення. Із НЯВЛ з боку шкіри, пов'язаних із застосуванням препарату CD5789, загалом описані як подразнення шкіри (у 1 [0,2%]), найчастіше повідомлялося про свербіж в місці застосування (у 21 [4,6%] суб'єкта) та подразнення в місці нанесення (у 19 [4,2%] суб'єктів). Ці явища переважно відбувалися протягом першої чверті дослідження.
- сенсibiliзація шкіри, про яку 3 суб'єкти повідомили як про алергічний дерматит (переважний термін [ПТ]). Усі явища виникали на необроблених ділянках, оцінювалися як не пов'язані з лікуванням, а етіологія залишалася невідомою.
- порушення пігментації шкіри, про які 2 суб'єкти повідомляли як про зміну кольору в місці нанесення (ПТ) (гіперпігментація). Ці явища оцінювали як не пов'язані з досліджуванним препаратом, а скоріше пов'язані із запаленням самих прищів (для одного випадка) або через наслідки сонячних опіків (для іншого випадка).
- сонячні опіки: 27 (6,0%) суб'єктів повідомили про 36 НЯВЛ від сонячних опіків. В цілому 28 подій були легкими, а 8 – помірними, жодна не була тяжкою. У 20 випадках сонцезахисний крем наносили до перебування на сонці, а в 12 випадках його не використовували (у 4 випадках використання сонцезахисного крему було невідомим). Всього 9 НЯВЛ від сонячних опіків у 8 (1,8%) суб'єктів вважалися пов'язаними з досліджуванним препаратом.

#### Клінічні лабораторні дослідження

Загалом, не спостерігалось клінічно значущих змін середніх значень від вихідного рівня до 26-го та 52-го тижня для всіх параметрів ЗАК та біохімії крові. З часом лабораторні параметри залишалися стабільними.

Не було помітних зсувів у параметрах ЗАК або біохімії крові від вихідного візиту до останнього візиту, за винятком середнього об'єму клітин та прямого білірубину. Ці зміни не були пов'язані з будь-якими клінічними ознаками чи симптомами та/або змінами у відповідних лабораторних параметрах, і вважалися такими, що не мають клінічного значення.


#### Життєво-важливі показники

Середні зміни систолічного артеріального тиску, діастолічного артеріального тиску та частоти пульсу у порівнянні з вихідним показником не мали клінічного значення, а середні значення всіх параметрів життєво важливих показників залишалися стабільними з плином часу.

#### Медичний огляд

У кількох суб'єктів (n = 14) спостерігалися аномальні клінічно значущі результати, і більшість з них повідомлялася як НЯВЛ.



<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Препарат CD5789 є потужним місцевим ретиноїдом з високою специфічністю до агоністів <math>\gamma</math>-рецепторів ретиноевої кислоти. Це було неконтрольоване, відкрите довгострокове дослідження безпеки на пацієнтах зі звичайними вуграми на обличчі та тулубі; ефективність оцінювали як вторинну мету.</p> <p>Препарат CD5789 50 мкг/г крем був безпечним і добре переносився протягом 1-річного дослідження. Профіль стерпності та безпеки відповідав відомому профілю місцевих ретиноїдів. Профіль місцевої стерпності на тулубі був кращим за профіль місцевої стерпності для обличчя. Більшість НЯВЛ, про які повідомлялося під час дослідження, включали легке або помірне подразнення шкіри, що виникали у першій чверті дослідження та зникали під час дослідження. НЯВЛ не з боку шкіри, про яке повідомлялося найчастіше, був назофарингіт (у 10,6% пацієнтів). Жодне із НЯВЛ не з боку шкіри не вважалося пов'язаним з досліджуваним препаратом, і більшість подій мали легку або помірну інтенсивність. Клінічно значущих змін лабораторних показників, показників життєво важливих показників або показників медичного огляду не спостерігалось. Системний вплив у дослідженні після місцевого нанесення на обличчя та тулуб був мінімальним.</p> <p>Протягом 1-річного курсу лікування спостерігалось клінічно значуще покращення прищів вульгарних на обличчі та тулубі, причому коефіцієнт ефективності IGA та PGA (чіткий та майже чіткий) збільшився з 26,6% на 12-му тижні до 65,1% на 52-му тижні та від 38,6% на 12-му тижні до 66,9% на 52-му тижні відповідно. Ефективність у одного суб'єкта (за наявності оцінок IGA та PGA для одного суб'єкта) збільшився з 22,0% на 12-му тижні до 57,9% на 52-му тижні. Покращення стану прищів було вищим на тулубі, ніж на обличчі.</p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p>(підпис) _____</p> <p>(ПІБ) _____</p>  <p><i>Резцова А.В.</i></p>



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

### Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АКЛІФ крем 0,005%
2. Заявник	Галдерма СА
3. Виробник	ЛАБОРАТОРІЇ ГАЛДЕРМА ЗІ Мондезір 74540 АЛЬБІ-СЮР-ШЕРАН, Франція
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні Якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	RD-03-SPR-103813 – Дослідження фармакокінетики та безпеки повторних доз препарату CD5789 крем HE1 у здорових суб'єктів японського та неамериканського походження тривалістю двадцять дев'ять днів
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку скринінгу: 22 грудня 2014 року Дата закінчення випробування: 29 листопада 2015 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Велика Британія



9. Кількість досліджуваних	Запланована кількість суб'єктів: 36. Кількість суб'єктів, включених до аналізу: 36 (12 суб'єктів в когорті 1 та по 6 суб'єктів/група в когортах 5 та 6).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Когорта 1: Оцінити системний вплив препарату CD5789 після багаторазового місцевого застосування HE1 крему CD5789 в дозі 200 мкг/г один раз на добу протягом 29 днів у здорових дорослих суб'єктів неяпонського походження.</li> <li>- Когорти 5 та 6: Оцінити та порівняти системний вплив препарату CD5789 після місцевого застосування двічі на тиждень препарату CD5789 в дозі 100 мкг/г та 200 мкг/г у формі HE1 крему протягом 29 днів у здорових дорослих суб'єктів неяпонського та японського походження.</li> <li>- Всі когорти: Оцінити місцеву стерпність та системну безпеку місцевого застосування препарату CD5789 в дозі 200 мкг/г HE1 крем один раз на день та препарату CD5789 в дозі 100 та 200 мкг/г HE1 крему двічі на тиждень.</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Спочатку це дослідження було заплановане як відкрите, багатокортне дослідження з підвищенням дози (200 мкг/г та 400 мкг/г) для оцінки системного впливу та безпеки HE1 крему CD5789 після багаторазового застосування один раз на добу протягом 29 днів у суб'єктів японського та неяпонського походження. Було заплановано включити в дослідження чотири когорти (Когорти 1 - 4). Через високий рівень подразнення, що спостерігався при щоденному застосуванні препарату CD5789 200 мкг/г HE1 крем в когорті 1, яка складалася з суб'єктів неяпонського походження, первинний дизайн дослідження було змінено. У суб'єктів неяпонського походження дозу до 400 мкг/г не підвищували (тобто, когорта 2), а також було вирішено не застосовувати щоденну схему лікування у суб'єктів японського походження, яку застосовували в когорті 1 (тобто, когорті 3 та відповідно когорті 4 було скасовано). Було впроваджено нову схему лікування зі зменшеною частотою застосування (тобто, двічі на тиждень протягом 29 днів), а також оцінювали схему лікування низькими концентраціями препарату CD5789 крем HE1 (тобто, 100 мкг/г) двічі на тиждень. Було додано дві нові когорти, кожна з яких включала 2 рандомізовані групи лікування:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Група 1/Когорта 5: суб'єкти неяпонського походження, які двічі на тиждень отримували лікування препаратом CD5789 100 мкг/г крем HE1.</li> <li>- Група 2/Когорта 5: суб'єкти неяпонського походження, які двічі на тиждень отримували лікування препаратом CD5789 200 мкг/г крем HE1.</li> <li>- Група 3/Когорта 6: суб'єкти японського походження, які двічі на тиждень отримували лікування препаратом CD5789 100 мкг/г крем HE1.</li> <li>- Група 4/Когорта 6: суб'єкти японського походження, які двічі на тиждень отримували лікування препаратом CD5789 200 мкг/г крем HE1.</li> </ul>



12. Основні критерії включення	До дослідження повинні бути включені здорові суб'єкти чоловічої або жіночої статі неяпонського та японського походження у віці від 18 (або 20, якщо вони японського походження) до 65 років. Суб'єкти неяпонського походження повинні бути європеоїдної раси, тоді як у суб'єктів японського походження 4 покоління бабусь та дідусів повинні бути народжені у Японії.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	CD5789, крем, місцеве застосування, дозування: 100 мкг/г та 200 мкг/г
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Відсутній
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовується
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Місцева стерпність - еритема, лущення, сухість, поколювання/печіння (оцінюється за допомогою спеціальних 4-бальних шкал)</li> <li>- Небажані явища (НЯ), про які повідомлялося до початку дослідження, та небажані явища, що виникли внаслідок лікування (НЯВЛ)</li> <li>- Лабораторні дослідження: ЗАК, біохімічний аналіз крові та аналіз сечі</li> <li>- Життєво важливі показники та фізикальний огляд</li> <li>- Електрокардіограми (ЕКГ).</li> </ul>
18. Статистичні методи	<p><b>ФК параметри:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Когорта 1: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Оцінка впливу часу</li> </ul> </li> </ul> <p>Дисперсійний аналіз виконували для значень <math>C_{trough}</math>, <math>AUC_{0-24h}</math> and <math>C_{max}</math> після логарифмічної (<math>Ln</math>) трансформації. Модель включала час та суб'єкт в якості факторів. Залишкову помилку дисперсії використовували для обчислення 90% довірчих інтервалів (ДІ) парних відмінностей між останньою точкою часу та кожною попередньою точкою часу (29-й день порівняно з 1-м, 5-м та 15-м днем для <math>AUC_{0-24h}</math> та <math>C_{max}</math>; 29-й день порівняно з 2-м, 5-м, 6-м, 10-м, 15-м, 16-м та 22-м днем для <math>C_{trough}</math>) за шкалою <math>Ln</math>. Межі інтервалів були трансформовані назад в експоненціальну систему, щоб отримати на оригінальній шкалі 90% ДІ співвідношень середніх геометричних між точками часу.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Когорти 5 та 6:</li> </ul>



○ Оцінка впливу часу за когортами та групами

Дисперсійний аналіз виконували для значень  $C_{trough}$ ,  $AUC_{0-24h}$  та  $C_{max}$  після  $L_n$  трансформації. Модель включала час та суб'єкт в якості факторів. Залишкову помилку дисперсії використовували для обчислення 90% довірчих інтервалів (ДІ) парних відмінностей між 29-м днем та кожною попередньою точкою часу (29-й день порівняно з 1-м, 5-м та 15-м днем для  $AUC_{0-24h}$  та  $C_{max}$ ; 30-й день порівняно з 2-м, 6-м та 16-м днем для  $C_{trough}$ ) на шкале  $L_n$ . Межі інтервалів були трансформовані назад в експоненціальну систему, щоб отримати на оригінальній шкалі 90% ДІ співвідношень середніх геометричних між точками часу.

Той самий аналіз проводили для кумулятивної КЗ концентрації, концентрації в біопсії шкіри (дерми та епідермісу) та кумулятивної концентрації в усій товщі шкіри (30-й день порівняно з 6-м днем).

- Оцінка ефекту в групі за днем дослідження

Дисперсійний аналіз виконували для значень  $C_{trough}$ ,  $AUC_{0-24h}$  та  $C_{max}$  після  $L_n$  трансформації. Модель включала когорту/групу в якості факторів; розраховують 90% ДІ парних відмінностей між групами лікування на шкалі  $L_n$ . Межі інтервалів були трансформовані назад в експоненціальну систему, щоб отримати на оригінальній шкалі 90% ДІ співвідношень середніх геометричних між групами лікування. Було представлено чотири парних співвідношення: японське походження/неяпонське походження для однієї дози (200 мкг/г або 100 мкг/г), та 200мкг/г/ 100мкг/г для одного походження (японське або неяпонське).

Той самий аналіз проводили для кумулятивної КЗ концентрації, концентрації в біопсії шкіри (дерми та епідермісу) та кумулятивної концентрації в усій товщі шкіри (30-й день порівняно з 6-м днем).

Розрахунок описової статистики ФК параметрів не проводили, коли кількісній оцінці піддавалися менше 50% даних. В іншому випадку нижчі межі кількісного визначення для значення  $C_{max}$  та  $C_{trough}$  (<5 пг/мл) заміняли межею кількісного визначення (тобто 5 пг/мл), а  $AUC_{0-t}$  та  $AUC_{0-24h}$  є найнижчим значенням АУС шляхом обробки, визначеної у дослідженні. Відсутня концентрація в шкірі та співвідношення шкіри до плазми вважалися найнижчим спостережуваним значенням відповідно до лікування.

Усі дані з безпеки аналізували за допомогою описової статистики.

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

**Таблиця 1 Демографічні дані – когорта 1, Популяція для аналізу безпеки**

	Когорта 1 200 мкг/г N = 12
Стать, n (%)	
Жінки	3 (25,00%)
Чоловіки	9 (75,00%)
Вік (років)	
Середнє значення (СВ)	33,3 (13,3)
Медіана (Мін - Макс)	31,5 (18,0 – 63,0)
Раса, n (%)	
Азіатська	0



Європеїдна	12 (100%)
Походження, n (%)	
Європеєць	12 (100%)
Японець	0
ППТ (м2)	
Середнє значення (СВ)	1,9 (0,2)
Медіана (Мін - Макс)	1,8 (1,6 – 2,1)
ІМТ (кг/м2)	
Середнє значення (СВ)	23,2 (1,0)
Медіана (Мін - Макс)	23,4 (21,3 – 24,7)
Зріст (см)	
Середнє значення (СВ)	175,5 (9,4)
Медіана (Мін - Макс)	177,5 (157,0 – 190,0)
Вага (кг)	
Середнє значення (СВ)	71,6 (7,8)
Медіана (Мін - Макс)	72,8 (58,0 – 87,0)

ІМТ = індекс маси тіла; Макс = Максимальне значення; Мін = Мінімальне значення; СВ = стандартне відхилення

**Таблиця 2. Демографічні дані – когорти 5 та 6, Популяція для аналізу безпеки**

	Когорта 5		Когорта 6	
	Група 1 100 мкг/г N = 6	Група 2 200 мкг/г N = 6	Група 3 100 мкг/г N = 6	Група 4 200 мкг/г N = 6
Стать, n (%)				
Жінки	0	3 (50,00%)	0	1 (16,67%)
Чоловіки	6 (100%)	3 (50,00%)	6 (100%)	5 (83,33%)
Вік (років)				
Середнє значення (СВ)	28,3 (12,3)	27,5 (4,8)	32,5 (7,6)	27,3 (7,3)
Медіана (Мін - Макс)	25,0 (19,0-52,0)	28,0 (19,0-32,0)	31,5 (23,0-46,0)	24,0 (22,0-41,0)
Раса, n (%)				
Азіатська	0	0	6 (100%)	6 (100%)
Європеїдна	6 (100%)	6(100%)	0	0
Походження, n (%)				
Європеєць	6 (100%)	6(100%)	0	0
Японець	0	0	6 (100%)	6 (100%)
ППТ (м2)				
Середнє значення (СВ)	1,9 (0,1)	1,8 (0,2)	1,7(0,1)	1,7 (0,1)
Медіана (Мін - Макс)	1,8 (1,8-2,0)	1,8 (1,4-2,1)	1,7 (1,4 - 1,8)	1,6 (1,4 - 1,7)
ІМТ (кг/м2)				
Середнє значення (СВ)	22,2 (2,2)	22,6 (2,4)	20,7 (2,3)	20,9 (1,6)
Медіана (Мін - Макс)	22,3 (19,8-24,5)	23,9 (19,0-24,5)	19,7 (18,9-24,6)	21,7 (18,7-22,2)
Зріст (см)				
Середнє значення (СВ)	179,3 (3,4)	171,8(12,4)	170,3 (7,4)	167,0(9,3)
Медіана (Мін - Макс)	180,0 (173,0-183,0)	175,0 (155,0-189,0)	169,0 (161,0-181,0)	168,0 (151,0-177,0)



	Вага (кг)				
	Середнє значення (СВ)	71,4 (6,7)	67,5 (14,1)	60,2 (8,1)	58,2 (6,5)
	Медіана (Мін - Макс)	70,3 (64,6 - 79,9)	67,5 (48,7 - 86,6)	60,0 (49,0 - 69,5)	59,3 (49,8 - 65,7)
20. Результати ефективності	Не застосовується				
21. Результати безпеки	<p><u>Когорта 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Всього 10 суб'єктів завершили дослідження, тоді як 2 суб'єкти припинили лікування через небажані явища, що становлять особливий інтерес (НЯОІ). Середня тривалість дослідження (СВ) становила 28,00 (2,66) днів, а середня (СВ) кількість застосувань - 27,75 (2,70). В цілому середня кількість досліджуваного препарату, що використовується під час кожного візиту, та середній відсоток застосованого ППТ зменшувалися з часом через подразнення шкіри. Зокрема, середня (СВ) кількість досліджуваного препарату коливалася від 35,75 (0,20) г у 1 -й день до 9,42 (8,75) г на 29 -й день. Оброблена ППТ зменшилася зі 100% на 1 -й день до 0% на 29 -й день для шиї; і від 100% на 1-й день до 10% -35% на 29-й день для інших частин тіла.</li> <li>- Сильне подразнення шкіри (виміряне за 4-бальною шкалою на обробленій ППТ) спостерігалось у всіх суб'єктів, у яких середня оцінка еритеми, лущенням, сухістю та поколювання/печіння з часом збільшувалася. Найвищі показники спостерігалися при еритемі; дійсно, під час дослідження у більшості суб'єктів спостерігалася тяжка еритема принаймні на одній ділянці тіла. Ділянками тіла, на яких подразнення шкіри було найбільшим, були обличчя, шия та передній частина тулуба. У деяких суб'єктів спостерігалось поколювання/печіння після застосування дози, і переважно мало легкий ступінь тяжкості.</li> <li>- Усі суб'єкти в когорті 1 мали щонайменше 1 НЯ (всього 69 явищ) та 1 НЯ, пов'язане з лікуванням (всього 37 явищ). Більшість небажаних явищ (53/69 явищ) та НЯ, пов'язаних з лікуванням (35/37 явищ), були з боку шкіри.</li> <li>- Найпоширенішими небажаними явищам та небажаними явищами, пов'язаними з лікуванням (спостерігалися у всіх суб'єктів), були подразнення шкіри (як на обробленій ППТ, так і на необробленій ППТ внаслідок перенесення досліджуваного препарату з обробленої ППТ) та свербіж (генералізований у 10 суб'єктів).</li> <li>- Іншими НЯ з боку шкіри, про які повідомлялося у &gt;суб'єкта, були: папула (на обробленій ППТ), 3 явища у 3 (25,00%) суб'єктів та зміна післязапальної пігментації, 2 явища у 2 (16,67%) суб'єктів. Усі ці випадки розглядалися як пов'язані з досліджуваним препаратом. Крім того, у 4 (33,33%) суб'єктів були зареєстровані 4 випадки розриву та вважалися не пов'язаними з досліджуваним препаратом.</li> <li>- Найтяжчим ступенем тяжкості НЯ був помірний ступінь для більшості суб'єктів (11 [91,67%] суб'єктів). Помірними НЯ, про які повідомлялося у &gt;1 суб'єкта, були: подразнення шкіри (у 9 [75,00%] суб'єктів) та «свербіж» (свербіж, генералізований у 10 [83,33%] суб'єктів; свербіж у 2 [16,67%] суб'єктів), всі з яких</li> </ul>				



вважалися пов'язаними з досліджуваним препаратом. У 1 (8,33%) суб'єкта було зареєстровано лише 1 тяжке НЯ (подразнення шкіри), яке вважалося пов'язаним з досліджуваним препаратом.

- Всього з 3 (25,00%) суб'єкти, у яких спостерігалися 4 НЯОІ (скелетно-м'язовий біль, алергічний дерматит, дерматит та артралгія), 2 (16,67%) суб'єкти припинили дослідження у зв'язку з цими реакціями (тобто алергічний дерматит та дерматит, НЯОІ з боку шкіри). Усі НЯОІ були легкими або помірними і зникали.
- Під час дослідження не повідомлялося про серйозні небажані явища (СНЯ) або летальні випадки.
- Не було жодних клінічно значущих результатів (КЗ) з точки зору показників ЗАК, біохімічного аналізу крові та аналізу сечі.
- В цілому систолічний та діастолічний артеріальний тиск (САТ та ДАТ відповідно) та частота серцевих скорочень (ЧСС) були стабільними з плином часу.
- Більшість систем організму працювали нормально, і більшість суб'єктів мали нормальну ЕКГ у кожен момент часу. Усі відхилення вважалися клінічно незначущими (КНЗ).

#### Когорти 5 та 6

Окрім 1 суб'єкта у групі 1/когорті 5, який припинив дослідження на 3-й день (на прохання суб'єкта), усі суб'єкти у всіх групах/когортах завершили дослідження. Середня тривалість лікування (СВ) становила 29,00 (0,00) днів для групи 2/когорта 5, групи 3/когорти 6 та групи 4/когорти 6, а середня (СВ) кількість нанесень становила 9,00 (0,00). Через те, що 1 суб'єкт припинив лікування на 3-й день (останнє лікування на 1-й день) у групі 1/когорті 5 середня тривалість лікування (СВ) становила 24,33 (11,43) днів, а середня кількість нанесень (СВ) - 7,67 (3,27). В цілому, кількість досліджуваного препарату, що застосовувався під час кожного візиту, приблизно відповідала очікуваній дозі 32 г/застосування у всіх групах/групах.

Для більшості ділянок тіла середній відсоток обробленої ППТ становив  $\geq 80\%$ ; окрім обличчя, шиї та передньої частини тулубу, для яких до 29 дня середній відсоток ППТ коливався від 15% до 65%. Більше зменшення обробленої ППТ спостерігалося у пацієнтів, які отримували препарат CD5789 200 мкг/г крем HE1. Зменшення обробленої ППТ було зумовлено подразненням шкіри.

Середні оцінки еритеми, лущення, сухості та поколювання/печіння, як правило, становили  $\leq 1$ . Помірне подразнення відбувалося спорадично. Найвищі показники спостерігалися для еритеми, а потім для лущення та сухості. Поколювання/печіння спостерігалися рідко. Ділянки тіла, на яких подразнення шкіри було найбільшим, були обличчя, шия та передня частина тулуба. Загалом, подразнення шкіри було дещо сильнішим у суб'єктів, які отримували препарат CD5789 200 мкг/г крем HE1, ніж у суб'єктів, які отримували препарат CD5789 100 мкг/г крем HE1. Незважаючи на те, що шия у суб'єкта японського походження здавалася дещо чутливішою, істотних відмінностей між суб'єктами японського та неамериканського походження з точки зору шкірної стерпності не спостерігалося.

У переважній більшості суб'єктів у кожній групі спостерігалося щонайменше 1 НЯ ( $\geq 83,33\%$  суб'єктів) та 1 НЯ, пов'язане з лікуванням



(≥66,67% суб'єктів). В цілому, кількість (%) суб'єктів, у яких спостерігалися НЯ, була однаковою для всіх груп. Однак кількість НЯ та пов'язаних з лікуванням НЯ, про які повідомлялося у когорті 5, була вищою у суб'єктів, які отримували препарат CD5789 200 мкг/г крем HE1, ніж у суб'єктів, які отримували препарат CD5789 100 мкг/г крем HE1 (28 порівняно з 11 НЯ; 19 порівняно з 6 НЯ, пов'язаними з лікуванням, відповідно). Більшість небажаних явищ, про які повідомлялося під час дослідження, були з боку шкіри та вважалися пов'язаними з досліджуваним препаратом. Загалом, не було виявлено істотних відмінностей щодо НЯ між суб'єктами японського та неяпонського походження.

Найчастіше повідомлялося про небажані явища та небажані явища, пов'язані з лікуванням, були свербіж, подразнення шкіри та папули:

«Свербіж» (генералізований свербіж та свербіж), всі вони вважаються пов'язаними з досліджуваним препаратом:

- 1 НЯ генералізованого свербіжу у 1 (16,67%) суб'єкта в групі 2/когорті 5
- 14 НЯ свербіжу (переважно на ділянках, де де спостерігалось подразнення шкіри): 2 явища у 2 (33,33%) суб'єктів в групі 1/когорта 5, 4 явища у 3 (50,0%) суб'єктів в групі 2/когорті 5 та 4 явища у 4 (66,7%) суб'єктів в групах 3 та 4/когорті 6.

Подразнення шкіри на обробленій та необробленій ППТ через перенесення досліджуваного засобу з обробленої ППТ:

- 1 НЯ у 1 (16,67%) суб'єкта в групі 1/когорті 5, вважається пов'язаним із досліджуваним препаратом та процедурою дослідження
- 5 НЯ у 3 (50,00%) суб'єктів в групі 2/когорті 5; з цих явищ 3 у 2 (33,33%) суб'єктів вважалися пов'язаними з досліджуваним препаратом та процедурою дослідження
- 3 НЯ у 3 (50,00%) суб'єктів в групі 3 /когорті 6; з цих явищ 2 у 2 (33,33%) суб'єктів вважалися пов'язаними з досліджуваним препаратом та процедурою дослідження
- 9 НЯ у 5 (83,33%) суб'єктів в групі 4/когорті 6; з цих явищ 6 у 5 (83,33%) суб'єктів вважалися пов'язаними з досліджуваним препаратом та процедурою дослідження.

Ще одним пов'язаним з лікуванням НЯ через перенесення досліджуваного препарату з обробленої ППТ на необроблену ППТ було подразнення повік, про яке повідомлялося у 1 (16,67%) суб'єкта в групі 1/когорті 5 та у 2 (33,33%) суб'єктів в групі 2/когорті 5.

Папула:

- 1 НЯ у 1 (16,67%) суб'єкта в групі 1/когорті 5
- 4 НЯ у 4 (66,67%) суб'єкта в групі 2/когорті 5
- 4 НЯ у 3 (50,00%) суб'єкта в групі 3 /когорті 6
- 2 НЯ у 2 (33,33%) суб'єкта в групі 4/когорті 6.

Усі НЯ у вигляді папул вважалися пов'язаними з досліджуваним препаратом.

В цілому, НЯ з боку шкіри, пов'язані з лікуванням, були більш поширеними і дещо важчими у пацієнтів, які отримували препарат



	<p>CD5789 200 мкг/г крем HE1, ніж у пацієнтів, які отримували препарат CD5789 100 мкг/г крем HE1. Жодних істотних відмінностей щодо НЯ між суб'єктами японського та неяпонського походження не спостерігалось.</p> <p>В цілому більшість НЯ були легкими за інтенсивністю, а частка суб'єктів з НЯ найгіршої інтенсивності/легкими НЯ, пов'язаними з лікуванням, становила <math>\geq 50,00\%</math> в усіх групах, за винятком групи 4/когорти 6 (у яких 50,00% пацієнтів мали найгірші показники інтенсивності – НЯ були помірними). У 1 (16,67%) суб'єкта у групі 2/когорти 5 (подразнення повік) та у 1 (16,67%) суб'єкта у групі 4/когорти 6 (подразнення шкіри) повідомлялося про 2 тяжких НЯ, які вважалися пов'язаними з досліджуваним препаратом.</p> <p>У 1 (16,67%) суб'єкта в групі 2/когорти 5 було зареєстровано лише 1 НЯОІ (біль в очах). Ця подія була викликана потраплянням досліджуваного препарату в очі, і тому вважалася пов'язаною з досліджуваним препаратом.</p> <p>Ні в одній з груп СНЯ, НЯ, що призводять до припинення терапії або випадки смерті не зареєстровані.</p> <p>У більшості пацієнтів не було виявлено КЗ результатів з точки зору ЗАК, біохімічного аналізу крові та аналізу сечі. Тимчасові КЗ відхилення показників лейкоцитів були виявлені у 1 суб'єкта у групі 1/когорти 5. Дослідник розглядав ці відхилення як не пов'язані з досліджуваним препаратом, але пов'язані з супутнім НЯ вірусного гастроентериту, який було виявлено у суб'єкт.</p> <p>В цілому САТ, ДАТ та ЧСС були стабільними протягом часу.</p> <p>Більшість систем організму знаходились в межах норми, і більшість суб'єктів мали нормальну ЕКГ у кожен момент часу. Усі відхилення вважалися КНЗ.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Результати, отримані для когорти 1 показали, що препарат CD5789 200 мкг/г крем HE1 призводить до сильного подразнення шкіри при застосуванні один раз на день протягом 29 днів у здорових суб'єктів неяпонського походження. І навпаки, в когортах 5 та 6, де суб'єкти японського чи неяпонського походження застосовували препарат CD5789 100 мкг/г або 200 мкг/г крем HE1 двічі на тиждень протягом 29 днів спостерігалися хороші профілі місцевої стерпності. Крім того, у в когортах 5 та 6 різниці у профілі безпеки стосовно дози або етнічного (японського чи неяпонського) походження не виявлено.</p> <p>Оцінка ФК у плазмі показала, що повторне місцеве застосування препарату CD5789 крем HE1 призвело до низьких та подібних системних концентрацій препарату CD5789 в усіх когортах. Параметри системного впливу (<math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-24год}</math>) знаходилися в одному діапазоні незалежно від умов лікування та етнічної приналежності. Пропорційності дози між препаратом CD5789 крем HE1 в дозі 100 та 200 мкг/г не було. У когортах 5 та 6 протягом 4 тижнів лікування системне накопичення не спостерігалось, а рівноважний стан досягався через 2 тижні. Оцінка ФК шкіри довела переважне утримання препарату CD5789 у шкірному компартменті порівняно з системним, із середньою шкірною концентрацією</p>



	щонайменше у 218 разів вищою за відповідну концентрацію у плазмі. На рівні шкіри спостерігалася тенденція до пропорційності дози між концентрацією 100 та 200 мкг/г препарату CD5789 крем HE1.
--	--

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 <i>[Handwritten signature]</i> _____ (підпис) <i>Федорова Л.В.</i> _____ (ПІБ)
--	--



Додаток 30

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

### Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	АКЛІФ крем 0,005%
2. Заявник	Галдерма СА
3. Виробник	ЛАБОРАТОРІЇ ГАЛДЕРМА 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, кодований номер клінічного випробування	RD-03-SPR-40204E – Пошукове дослідження з метою оцінки безпеки та ефективності препарату CD5789 в якості монотерапії та в комбінації з препаратом CD1680 у суб'єктів з псоріазом.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку скринінгу: 14 лютого 2013 р. Дата закінчення випробування: 27 червня 2013 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада – Франція
9. Кількість досліджуваних	Всього 40 суб'єктів пройшли скринінг, 32 були рандомізовані та включені до групи всіх рандомізованих пацієнтів (ІТТ) та популяції з оцінки безпеки. Популяція, яка відповідала вимогам протоколу (РР), включала 29 суб'єктів, оскільки 3 суб'єкти були виключені через значні відхилення від вимог протоколу. Один суб'єкт припинив дослідження через серйозне небажане явище (СНЯ), яке не було пов'язане з



	лікуванням, і решта 31 суб'єктів, що залишилися, завершили дослідження.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><b>Первинна мета</b></p> <p>Метою цього дослідження було оцінити в модифікованому тесті міні-зони на псоріаз Дюма-Шольца місцеву стерпність шкіри та системну безпеку препарату CD5789 у 3-х різних концентраціях (100, 200 та 400 мкг/г) у новій лікарській формі (група HE1 [сильно пом'якшувальні]), в якості монотерапії та у поєднанні з препаратом CD1680 (бетаметазону дипропіонат – 0,05% крем Дипрозон®) після 24-денного періоду лікування, що застосовується один раз на день</p> <p><b>Вторинна мета</b></p> <p>Вторинною метою цього дослідження було оцінити ефективність 3-х концентрацій препарату CD5789 (100, 200 та 400 мкг/г), що застосовуються в якості монотерапії, порівняно з плацебо або застосовуються у комбінації із препаратом CD1680 (бетаметазону дипропіонат) порівняно з препаратами CD1680 та CD5789.</p> <p><b>Інші цілі</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Фармакокінетика шкіри (ФК):</li> </ul> <p>Оцінити та порівняти розподіл препарату CD5789 у різних концентраціях в шкірі методом отримання зіскрібка за допомогою липкої стрічки та біопсії шкіри на 25-й день (n = 12 суб'єктів).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Фармакодинаміка (ФД):</li> </ul> <p>Для аналізу впливу препарату на біомаркери псоріазу за допомогою протеоми (всі інші суб'єкти) з кожної обробленої ділянки отримували зразки D-squames®.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було пошукове, міжнародне, багатоцентрове, рандомізоване, контрольоване, внутрішньоособове дослідження з осліпленням дослідника, в якому брали участь 32 суб'єкти з вульгарним псоріазом та відповідали конкретним критеріям включення/виключення.</p> <p>Суб'єкти отримали всі 7 досліджуваних препаратів та один із 2 -х препаратів порівняння. Кожен з наступних препаратів був випадковим чином розподілений на 8 ділянок-мішеней на псоріатичних бляшках однакового ступеня тяжкості:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CD5789 100 мкг/г</li> <li>- CD5789 200 мкг/г</li> <li>- CD5789 400 мкг/г</li> <li>- CD5789 100 мкг/г та CD1680 (0,05%)</li> <li>- CD5789 200 мкг/г та CD1680 (0,05%)</li> <li>- CD5789 400 мкг/г та CD1680 (0,05%)</li> <li>- CD5789 плацебо (негативний контроль)</li> <li>- Препарат порівняння: CD1680 (0,05%) або Дайвобет® мазь (кальципотріол 50 мкг/г – бетаметазону дипропіонату 500 мкг/г)</li> </ul> <p>Досліджувана популяція складалася з 2 груп лікування, які відрізнялися препаратом порівняння та порядком застосування препаратів для комбінованої терапії:</p>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Група 1: Суб'єкти спочатку отримували препарат CD1680, а потім препарат CD5789 для комбінованої терапії в різних концентраціях. Препарат Дайвобет® використовували як препарат порівняння.</li> <li>- Група 2: Суб'єкти спочатку отримували лікування препаратом CD5789 в різних концентраціях, а потім препаратом CD1680 для комбінованої терапії. CD1680 використовували в якості препарату порівняння.</li> </ul> <p>Дослідження складалося з періоду скринінгу тривалістю до 4 тижнів, періоду лікування протягом 24 днів, заключного візиту/візиту дострокового припинення [ET] дослідження на 25-й день для остаточного оцінювання та 1-тижневого періоду спостереження.</p> <p>Місцеву стерпність оцінювали під час кожного візиту, починаючи з 2-го дня, небажані явища (НЯ) реєстрували разом із даними медичного огляду, життєво важливими показниками та результатами лабораторних досліджень з безпеки. Окремі клінічні оцінки та оцінки видалення оцінювалися двічі на тиждень. На 25-й день проводили зіскрібок за допомогою липкої стрічки та біопсію шкіри, також збирали зразки D-Squames®</p>																																																																						
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Досліджувана популяція включала чоловіків та жінок віком від 18 до 70 років з клінічним діагнозом стабільного вульгарного псоріазу, визначеного як відсутність спалаху за місяць до візиту скринінгу та візиту початку дослідження.</p> <p>На початковому етапі кожен суб'єкт мав 8 ділянок-мішеней (міні-зона приблизно 3 см<sup>2</sup>) на одній або декількох псоріатичних бляшках. Усі бляшки мали однаковий ступінь тяжкості (ідентичний загальний підсумковий оцінці на вихідному рівні [TSS; сума індивідуальних оцінок еритеми, лущення та підвищення/індурації бляшок] або варіації <math>\pm 1</math> ступеня) з TSS вищим або рівним 6 та індивідуальним балом <math>\pm 2</math></p>																																																																						
<p>13. Досліджувані лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p><b>Лікарські форми досліджуваного препарату</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="6">Досліджувані препарати</th> <th colspan="3">Препарати порівняння</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Торгове найменування або еквівалент</td> <td>CD5789</td> <td>CD5789</td> <td>CD5789</td> <td>CD5789</td> <td>CD5789</td> <td>CD5789</td> <td>CD 5789 крем плацебо</td> <td>Дипрозон® 0.05% крем</td> <td>Дайвобет® мазь</td> </tr> <tr> <td>Найменування лікарської субстанції</td> <td>НЗ</td> <td>НЗ</td> <td>НЗ</td> <td>НЗ + бетаметазону дипропіонат</td> <td>НЗ + бетаметазону дипропіонат</td> <td>НЗ + бетаметазону дипропіонат</td> <td>НЗ</td> <td>бетаметазону дипропіонат</td> <td>Кальципотріол – бетаметазону дипропіонат</td> </tr> <tr> <td>Первинний код</td> <td>CD5789</td> <td>CD5789</td> <td>CD5789</td> <td>CD5789 CD1680</td> <td>CD5789 CD1680</td> <td>CD5789 CD1680</td> <td>НЗ</td> <td>CD1680</td> <td>НЗ</td> </tr> <tr> <td>Лікарська форма</td> <td colspan="3">Крем</td> <td colspan="3">Крем + Крем</td> <td>Крем</td> <td>Крем</td> <td>Мазь</td> </tr> <tr> <td>Концентрація</td> <td>400 мкг/г</td> <td>200 мкг/г</td> <td>100 мкг/г</td> <td>400 мкг/г + 0.05%</td> <td>200 мкг/г + 0.05%</td> <td>100 мкг/г + 0.05%</td> <td>НЗ</td> <td>0.05%</td> <td>50 мкг/г – 500 мкг/г</td> </tr> <tr> <td>Номер</td> <td>0298.0</td> <td>0298.0</td> <td>0298.0</td> <td>0298.011</td> <td>0298.011</td> <td>0298.010</td> <td>0298.010</td> <td>НЗ</td> <td>НЗ</td> </tr> </tbody> </table>		Досліджувані препарати						Препарати порівняння			Торгове найменування або еквівалент	CD5789	CD5789	CD5789	CD5789	CD5789	CD5789	CD 5789 крем плацебо	Дипрозон® 0.05% крем	Дайвобет® мазь	Найменування лікарської субстанції	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ + бетаметазону дипропіонат	НЗ + бетаметазону дипропіонат	НЗ + бетаметазону дипропіонат	НЗ	бетаметазону дипропіонат	Кальципотріол – бетаметазону дипропіонат	Первинний код	CD5789	CD5789	CD5789	CD5789 CD1680	CD5789 CD1680	CD5789 CD1680	НЗ	CD1680	НЗ	Лікарська форма	Крем			Крем + Крем			Крем	Крем	Мазь	Концентрація	400 мкг/г	200 мкг/г	100 мкг/г	400 мкг/г + 0.05%	200 мкг/г + 0.05%	100 мкг/г + 0.05%	НЗ	0.05%	50 мкг/г – 500 мкг/г	Номер	0298.0	0298.0	0298.0	0298.011	0298.011	0298.010	0298.010	НЗ	НЗ
	Досліджувані препарати						Препарати порівняння																																																																
Торгове найменування або еквівалент	CD5789	CD5789	CD5789	CD5789	CD5789	CD5789	CD 5789 крем плацебо	Дипрозон® 0.05% крем	Дайвобет® мазь																																																														
Найменування лікарської субстанції	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ + бетаметазону дипропіонат	НЗ + бетаметазону дипропіонат	НЗ + бетаметазону дипропіонат	НЗ	бетаметазону дипропіонат	Кальципотріол – бетаметазону дипропіонат																																																														
Первинний код	CD5789	CD5789	CD5789	CD5789 CD1680	CD5789 CD1680	CD5789 CD1680	НЗ	CD1680	НЗ																																																														
Лікарська форма	Крем			Крем + Крем			Крем	Крем	Мазь																																																														
Концентрація	400 мкг/г	200 мкг/г	100 мкг/г	400 мкг/г + 0.05%	200 мкг/г + 0.05%	100 мкг/г + 0.05%	НЗ	0.05%	50 мкг/г – 500 мкг/г																																																														
Номер	0298.0	0298.0	0298.0	0298.011	0298.011	0298.010	0298.010	НЗ	НЗ																																																														



	складу	113	115	104	3 + НЗ	5 + НЗ	4 + НЗ	4Р			
	Упаковка (тип та розмір)	Флакони з темного скла 30 мл			Флакони з темного скла 30 мл + Туба 50 г			Флакони з темного скла 30 мл	Туба 50 г	Туба 60 г	
	Умови зберігання	Зберігати за температури не вище 25°C – Не зберігати в холодильнику та не заморожувати			Зберігати за температури не вище 25°C – Не зберігати в холодильнику та не заморожувати + Зберігати за температури не вище 30°C – Не заморожувати			Зберігати за температури не вище 25°C – Не зберігати в холодильнику та не заморожувати	Зберігати за температури не вище 30°C – Не заморожувати	Зберігати за температури не вище 25°C – Не заморожувати	
	Дозування (загальна добова доза)	50 мкл			50 мкл + 50 мкл			50 мкл	50 мкл	50 мкл	
	Спосіб застосування	Місцевий									
	Режим дозування	Один раз на день									
	Тривалість застосування	24 днів (18 нанесень)									
Розташування ураженої ділянки	Міні-зони по 3 см <sup>2</sup>										
Більш обмежувальні умови зберігання, такі як «Зберігати за температури не вище 25 °С, не зберігати в холодильнику та не заморожувати», будуть зазначені на етикетках кожного продукту.											
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<b>Лікарські форми досліджуваного препарату</b>										
		Досліджувані препарати						Препарати порівняння			
	Торгове найменування або еквівалент	CD5789	CD5789	CD5789	CD5789	CD5789	CD5789	CD 5789	Дипрозон® 0.05% крем	Дайвобет® мазь	
		0.04% крем (група HE1)	0.02% крем (група HE1)	0.01% крем (група HE1)	0.04% крем (група HE1) + Дипрозон® 0.05% крем	0.02% крем (група HE1) + Дипрозон® 0.05% крем	0.01% крем (група HE1) + Дипрозон® 0.05% крем	крем плацебо			
	Найменування лікарської субстанції	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ + бетаметазон дипропіонат	НЗ + бетаметазон дипропіонат	НЗ + бетаметазон дипропіонат	НЗ	Бетаметазон дипропіонат	Кальципотріол – бетаметазон дипропіонат	
	Первинний код	CD5789	CD5789	CD5789	CD5789 CD1680	CD5789 CD1680	CD5789 CD1680	НЗ	CD1680	НЗ	
Лікарська форма	Крем			Крем + Крем			Крем	Крем	Мазь		
Концентрація	400 мкг/г	200 мкг/г	100 мкг/г	400 мкг/г + 0.05%	200 мкг/г + 0.05%	100 мкг/г + 0.05%	НЗ	0.05%	50 мкг/г – 500 мкг/г		



	Номер складу	0298.0113	0298.0115	0298.0104	0298.0113 + НЗ	0298.0115 + НЗ	0298.0104 + НЗ	0298.0104Р	НЗ	НЗ
	Упаковка (тип та розмір)	Флакон з темного скла 30 мл			Флакон з темного скла 30 мл + Туба 50 г			Флакон з темного скла 30 мл	Туба 50 г	Туба 60 г
	Умови зберігання	Зберігати за температури не вище 25°C – Не зберігати в холодильнику та не заморожувати			Зберігати за температури не вище 25°C – Не зберігати в холодильнику та не заморожувати + Зберігати за температури не вище 30°C – Не заморожувати			Зберігати за температури не вище 25°C – Не зберігати в холодильнику та не заморожувати	Зберігати за температури не вище 30°C – Не заморожувати	Зберігати за температури не вище 25°C – Не заморожувати
	Дозування (загальна добова доза)	50 мкл			50 мкл + 50 мкл			50 мкл	50 мкл	50 мкл
	Спосіб застосування	Місцевий								
	Режим дозування	Один раз на день								
	Тривалість застосування	24 днів (18 нанесень)								
	Розташування ураженої ділянки	Міні-зони по 3 см <sup>2</sup>								
<p>Більш обмежувальні умови зберігання, такі як «Зберігати за температури не вище 25 °С, не зберігати в холодильнику та не заморожувати», будуть зазначені на етикетках кожного продукту.</p>										
15. Супутня терапія	Не застосовується									
16. Критерії оцінки ефективності	<p><b>Основний показник ефективності</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Площа під кривою (AUC) TSS з 1-го дня по 25-й день</li> </ul> <p><b>Вторинні показники ефективності</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AUC окремих клінічних оцінок (еритема, утворення псоріатичної луски та підвищення/індурація бляшок) з 1-го по 25-й день</li> <li>- TSS та відсоткова зміна відносно базового рівня при кожному відвідуванні</li> <li>- Оцінка еритеми, утворення псоріатичної луски та підвищення/індурації бляшок та її зміна відносно вихідного рівня під час кожного відвідування</li> <li>- Показник ефективності (визначається як оцінка очищення 0 або 1) під час кожного візиту та час до отримання успішних результатів.</li> </ul>									

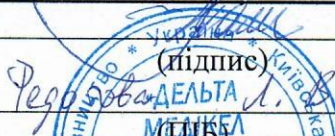



<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Оцінка місцевої стерпності для кожної цільової ділянки під час кожного візиту з 2-го дня до остаточного візиту (25-й день)/візиту дострокового припинення участі в дослідженні за 4-бальною шкалою від 0 (відсутні ознаки подразнення) до 3 (виражені ознаки подразнення)</li> <li>- моніторинг НЯ протягом усього клінічного дослідження</li> <li>- медичне обстеження, життєво важливі показники та лабораторні дослідження безпеки (ЗАК, біохімічний аналіз крові та аналіз сечі)</li> </ul> <p><b>Інші критерії:</b></p> <p>ФК показники</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Профіль концентрації CD5789 для визначення розподілу лікарського засобу в роговому шарі епідермісу (SC)</li> <li>- Накопичена концентрація CD5789 в SC</li> <li>- Концентрація препарату CD5789 в біопсії шкіри (епідерміс та дерма)</li> <li>- Накопичена концентрація CD5789 в усій товщі шкіри</li> <li>- Параметри ФД</li> <li>- Ефекти препарату CD5789 та біомаркери псоріазу</li> </ul>																																																																										
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Значення AUC досліджували у дисперсійному аналізі, включаючи суб'єкта та вид лікування як фактори I у моделі на основі критерію множинних порівнянь Т'юки-Крамера, класифікуючи всі види лікування, виконані на 5% двосторонньому рівні значущості. Для значень AUC TSS, для групи 1 та групи 2 окремо проводили такий же аналіз з метою оцінки впливу порядку застосування CD5789 та CD1680 для комбінованої терапії.</p> <p>Наступний аналіз виконували окремо для трьох ФК параметрів: накопичена концентрація в SC, концентрація в біопсії шкіри (епідерміс та дерма), та накопичена концентрація в усій товщі шкіри після логарифмічного перетворення (Ln) до дисперсійного аналізу. Модель включала терапію та пацієнта як факторів та розраховували 90% довірчі інтервали парних відмінностей між терапіями на шкалі Ln. Межі інтервалів були знову перетворені у експоненціальну функцію для отримання 90% довірчого інтервалу співвідношень геометричних середніх між терапіями за оригінальною шкалою.</p>																																																																										
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p><b>Таблиця 2. Демографічні дані</b></p> <table border="1" data-bbox="454 1624 1460 2038"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="2">Група 1</th> <th colspan="2">Група 2</th> <th colspan="2">Всі рандомізовані пацієнти</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>%</th> <th>n</th> <th>%</th> <th>n</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Стать</td> <td>Всього</td> <td>16</td> <td>100,0</td> <td>16</td> <td>100,0</td> <td>32</td> <td>100,0</td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>5</td> <td>31,3</td> <td>3</td> <td>18,8</td> <td>8</td> <td>25,0</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>11</td> <td>68,8</td> <td>13</td> <td>81,3</td> <td>24</td> <td>75,0</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Раса</td> <td>Всього</td> <td>16</td> <td>100,0</td> <td>16</td> <td>100,0</td> <td>32</td> <td>100,0</td> </tr> <tr> <td>Всього</td> <td>16</td> <td>100,0</td> <td>16</td> <td>100,0</td> <td>32</td> <td>100,0</td> </tr> <tr> <td>Європеоїдна раса</td> <td>Неіспанського або латино-американського походження</td> <td>16</td> <td>100,0</td> <td>16</td> <td>100,0</td> <td>32</td> <td>100,0</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Вік</td> <td>Середній + СВ</td> <td colspan="2">54,5±11,8</td> <td colspan="2">51,6±10,1</td> <td colspan="2">53,1±10,9</td> </tr> <tr> <td>Медіана</td> <td colspan="2">57,5</td> <td colspan="2">48,5</td> <td colspan="2">55,5</td> </tr> </tbody> </table>			Група 1		Група 2		Всі рандомізовані пацієнти		n	%	n	%	n	%	Стать	Всього	16	100,0	16	100,0	32	100,0	Жінки	5	31,3	3	18,8	8	25,0	Чоловіки	11	68,8	13	81,3	24	75,0	Раса	Всього	16	100,0	16	100,0	32	100,0	Всього	16	100,0	16	100,0	32	100,0	Європеоїдна раса	Неіспанського або латино-американського походження	16	100,0	16	100,0	32	100,0	Вік	Середній + СВ	54,5±11,8		51,6±10,1		53,1±10,9		Медіана	57,5		48,5		55,5	
				Група 1		Група 2		Всі рандомізовані пацієнти																																																																			
		n	%	n	%	n	%																																																																				
Стать	Всього	16	100,0	16	100,0	32	100,0																																																																				
	Жінки	5	31,3	3	18,8	8	25,0																																																																				
	Чоловіки	11	68,8	13	81,3	24	75,0																																																																				
Раса	Всього	16	100,0	16	100,0	32	100,0																																																																				
	Всього	16	100,0	16	100,0	32	100,0																																																																				
Європеоїдна раса	Неіспанського або латино-американського походження	16	100,0	16	100,0	32	100,0																																																																				
Вік	Середній + СВ	54,5±11,8		51,6±10,1		53,1±10,9																																																																					
	Медіана	57,5		48,5		55,5																																																																					



		(Мін, Макс)	(26,0,69,0)	(37,0,69,0)	(26,0,69,0)						
20. Результати ефективності	<b>Основний показник ефективності</b>										
	Значення AUC TSS з 1-го по 25-й день представлено далі:										
		Плацебо	CD1680	CD5789 100 мкг/г	CD5789 200 мкг/г	CD5789 400 мкг/г	CD1680 та CD5789 100 мкг/г	CD1680 та CD5789 200 мкг/г	CD1680 та CD5789 400 мкг/г	Дайвобет	
		n	32	16	32	32	32	32	32	16	
	ITT	Середнє значення	149,2	99,5	150,7	152,1	155,2	114,3	111,2	123,5	79,4
		Медіана	147,3	95,8	150,8	149,3	154,3	119,8	113,3	122,8	725
		СВ	28,1	27,4	26,1	222	22,6	35,0	36,1	33,0	27,4
		(Мін, Макс)	(91,0, 200,0)	(63,0, 163,0)	(98,0, 203,0)	(100,0, 201,0)	(103,5, 223,5)	(43,5, 182,0)	(35,0, 165,0)	(71,5, 194,0)	(38,5, 147,0)
	PP	n	29	15	29	29	29	29	29	29	14
		Середнє значення	151,1	99,1	153,1	154,4	156,5	117,6	113,8	124,5	80,1
Медіана		151,0	94,0	153,0	151,0	154,0	125,0	116,5	125,5	725	
СВ		28,0	28,3	25,4	20,8	21,5	35,0	36,7	33,9	27,3	
	(Мін, Макс)	(91,0, 200,0)	(63,0, 163,0)	(102,5, 203,0)	(120,0, 201,0)	(115,0, 223,5)	(43,5, 182,0)	(35,0, 165,0)	(71,5, 194,0)	(38,5, 147,0)	
Статистично значущих відмінностей між будь-якою концентрацією препарату CD5789 та плацебо CD5789 не було.											
Різниця між препаратом CD5789 у комбінації з CD1680 порівняно з плацебо CD5789 та монотерапією препаратом CD5789 була статистично значущою незалежно від концентрації препарату CD5789 ( $p < 0,001$ ) та свідчила на користь комбінованого лікування. Порівняння комбінованої терапії з лікуванням препаратом CD1680 показало статистично значущу різницю тільки для препарату CD5789, який застосовувався в концентрації 400 мкг/г. Проте, воно свідчило на користь препарату CD1680 і не було клінічно значущим. Лікування препаратом Дайвобет® показало більше покращення порівняно з будь-яким іншим досліджуваним лікуванням зі статистично значущими відмінностями в AUC TSS.											
Аналіз порядку застосування препаратів показав статистично значущу різницю в групі 2 (популяція пацієнтів, що відповідали вимогам протоколу) для комбінованого лікування з препаратом CD5789 в дозі 100 мкг/г порівняно з монотерапією препаратом CD1680. Він свідчив на користь препарату CD1680.											
<b>Вторинні параметри ефективності</b>											
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Результати статистичного порівняння AUC окремих оцінок між кожним досліджуваним лікуванням були дуже схожими до тих, що отримані для AUC TSS.</li> <li>- Найбільша середня відсоткова зміна у TSS відносно вихідного рівня була для препарату Дайвобет (-83.3%) та препарату CD1680 (-67.4%). Для 3 концентрацій препарату CD5789, середня відсоткова зміна коливалася від -13,7% до -23,2% в разі застосування в якості монотерапії та від -47,6% до -56,7%, якщо препарат застосовувався в комбінації з препаратом CD1680.</li> <li>- Середні абсолютні зміни клінічних оцінок між різними концентраціями препарату CD5789 були подібними та не змінювалися пропорційно до дози для жодного з окремих</li> </ul>											



	<p>параметрів. Це також застосовно для комбінованої терапії з CD1680.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Показник ефективності (оцінка очищення на 25-й день) був дуже низьким для всіх досліджуваних концентрацій препарату CD5789 та його плацебо та коливався від 27,6% до 37,9% для комбінованої терапії. Найвищий показник ефективності для препарату Дайвобет® становив 85.8%, підтверджуючи попередні результати щодо TSS.</li> </ul> <p><b>Інші параметри ефективності</b></p> <p>Оцінка ФК показала, що препарат CD5789 проникає у шкіру пропорційно до дози. Така пропорційність дозі спостерігалася тільки підшкірно. У більш глибоких шарах епідермісу та дерми спостерігався високий рівень варіабельності.</p> <p>Оцінка ФД показала, що препарат CD5789 не впливає на загальний рівень ПШ білка та ФД маркери у будь-якій з досліджуваних концентрацій.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Оцінка стерпності показала, що більшість пацієнтів під час дослідження не виявляли ознак подразнення. Жоден пацієнт не повідомив про серйозні ознаки подразнення. Всього протягом дослідження було зареєстровано 27 НЯ у 17 суб'єктів (53,1%). Було зареєстровано 4 НЯ з боку шкіри як «подразнення шкіри» (3 суб'єкти, 9,4%), з яких 3 були супутніми (2 суб'єкти, 6,3%) і складала всі пов'язані з ними НЯ. У одного пацієнта зареєстроване серйозне НЯ пневмонії, яке не було пов'язане з лікуванням. Це явище було серйозним та призвело до припинення дослідження. Не було жодних смертей чи НЯ, що становили б особливий інтерес. Під час цього дослідження не спостерігалася клінічно значущих змін у біохімічному аналізі крові, загальному аналізі крові чи життєво важливих показниках.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Наприкінці потрібно зазначити, що лікування псоріазу протягом 25 днів концептуально новим кремом CD5789 групи HE1, що застосовується як монотерапія, не мало покращеної ефективності порівняно із плацебо за будь-якій з досліджуваних концентрацій. Подібним чином, поєднання нового крему CD5789 з CD1680 не спричинило будь-якого клінічно значущого покращення стану псоріатичних бляшок порівняно з лікуванням препаратом CD1680 як монотерапія, незалежно від концентрації CD5789. Продукт добре переносився, і не було чіткої різниці щодо місцевої толерантності та повідомлень про НЯ між досліджуваними препаратами або концентраціями CD5789.</p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p>(підпис)    </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	Пошукове дослідження з метою оцінки безпеки та ефективності препарату CD5789 у суб'єктів з Т-клітинною лімфомою шкіри на ранній стадії, rd-03-spr-40201e
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку скринінгу: 4 квітня 2013 р. Дата закінчення випробування: 26 лютого 2014 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	Планувалося включити в дослідження десять (10) суб'єктів; загалом у дослідження було включено 10 суб'єктів, усі вони були включені до популяції всіх рандомізованих пацієнтів, популяції пацієнтів, що відповідали вимогам протоколу (PP), та популяції пацієнтів для оцінки безпеки, і всі вони завершили дослідження
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Первинна мета</b> Метою цього дослідження було оцінити стерпність крему CD5789 0,01% у пацієнтів з ранньою стадією (I-IIA) шкірної Т-клітинної лімфоми (CTCL)



	<p>після 12 тижнів лікування, під час якого ураження обробляли один раз на день.</p> <p><b>Вторинна мета</b></p> <p>Вторинною метою цього дослідження було оцінити попередню ефективність препарату CD5789 0,01% у формі крему.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було одноцентрове відкрите пошукове дослідження, в якому брали участь 10 суб'єктів із ранньою стадією СТCL, що відповідали конкретним критеріям включення/виключення. Дослідження складалося з періоду скринінгу, включаючи період вимивання до 4 тижнів з подальшим 12-тижневий періодом лікування. Крем CD5789 0,01% суб'єкти наносили вдома самостійно або за допомогою родичів один раз на день на площу ураження до 6000 см<sup>2</sup>. Для аналізу ефективності було відібрано кілька уражень (плям або бляшок, що є репрезентативними для патології), загальною площею поверхні менше 6000 см<sup>2</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Від 1 до 6 уражень, визначені як «індексні ураження».</li> <li>- Одне додаткове ураження, призначене для біопсії.</li> <li>- Ще одне додаткове ураження, призначене для зіскрібка за допомогою клейкої стрічки.</li> </ul> <p>Під час кожного відвідування оцінювали індексні ураження на предмет місцевої нестерпності, функціональних ознак та ефективності, робили фотографії та реєстрували будь-які побічні явища. Під час візиту скринінгу та візиту 12-го тижня/дострокового припинення терапії (ЕТ) проводили відбір крові та досліджували фізичний стан та життєво важливі показники (на вихідному рівні додатково реєстрували електрокардіограми [ЕКГ]). На вихідному рівні та через 12 тижнів/ЕТ проводили біопсію (з подальшим автоматичним підрахунком лімфоцитів) та зіскріб за допомогою клейкої стрічки.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Пацієнти віком від 18 років з клінічним діагнозом стабільної СТCL на ранній стадії (IA-IIA). Суб'єкти мали щонайменше 3 окремих ураження: стабільні плями або бляшки, які раніше не реагували на місцеве лікування кортикостероїдами або азотним іпритом або у яких спостерігався рецидив після попередньої терапії.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Крем CD5789 0,01% (місцеве застосування)</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Відсутній</p>
15. Супутня терапія	<p>Не застосовується</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Ефективність оцінювали за допомогою:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Біопсії для визначення впливу на Т-клітинні інфільтрати ураження та на вибрані біологічні маркери. Визначення показників біопсії на основі лімфоцитарних інфільтратів (1-4 ступінь).</li> </ul>



	<p>Комбінована оцінка тяжкості індексних уражень (CAILS) для кожного індексного ураження. Оцінка CAILS – це сума (0-50) балів для визначення розміру індексного ураження (шкала від 0 [відсутність вимірюваної площі] до 18 [<math>&gt; 300 \text{ см}^2</math>]) та тяжкості (від 0 [немає] до 8 [дуже тяжке/екстремально тяжке], включаючи оцінку еритеми, лущення, підняття бляшки, порушення пігментації).</p> <p>Кінцевими точками ефективності були:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Зміна показників біопсії суб'єкта.</li> <li>- Оцінка CAILS та зменшення відсотка балів CAILS в кінці дослідження.</li> <li>- Відповідь на ділянці ураження, що визначається як кількість повністю очищених уражень (оцінка CAILS 0).</li> </ul>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Безпеку оцінювали за допомогою:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Оцінювання місцевої стерпності за 5-бальною шкалою.</li> <li>- Оцінювання функціональних ознак (свербіж, поколювання/печіння) за 4-бальною шкалою.</li> <li>- Моніторингу НЯ.</li> <li>- Медичного огляду та запису життєво важливих показників, даних лабораторних досліджень безпеки, ЕКГ.</li> </ul>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Перед аналізом оцінку CAILS, що зареєстрована для кожного ураження, усереднювали за індексними ураженнями (за винятком оцінки біопсії) кожного суб'єкта. Крім того, оцінку CAILS, зареєстровану для кожного ураження, підсумовували за індексними ураженнями (за винятком оцінки біопсії) кожного суб'єкта. Оцінки CAILS та їх відсоткові зміни відносно вихідного рівня узагальнювали за допомогою середніх значень, медіан, мінімальних та максимальних значень, а також стандартних відхилень (СВ) для даних, зібраних під час кожного відвідування. Індивідуальні ознаки та розмір ураження в оцінці CAILS підсумовували аналогічно оцінці CAILS, але відсоток не розраховували. Сформовано графіки середніх значень за певний час.</p> <p>Відповідь з боку ураження, тобто частка уражень з нульовою оцінкою CAILS, узагальнювали після об'єднання всіх уражень від усіх суб'єктів.</p> <p>Середню оцінку CAILS для уражень кожного суб'єкта порівнювали між оцінкою до початку лікуванням та оцінкою під час кожного наступного відвідування, використовуючи двосторонній критерій рангових знаків Уїлкоксона. Значимість оцінювали на рівні 0,10. Порівняння з оцінками попередніх візитів інтерпретували умовно на основі значень пізніших візитів. Відсоткові зміни оцінки CAILS відносно вихідного рівня аналізували в аналогічний спосіб. Індивідуальні ознаки та розмір ураження, як частину оцінки CAILS, аналізували за допомогою того ж методу, що і для оцінки CAILS.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Більшість суб'єктів були білими (70%), середній вік <math>\pm</math> СВ становив <math>57,9 \pm 14,5</math> років, а чоловіків (60%) було більше, ніж жінок. На початку досліджування у суб'єктів виявляли від 2 до 6 стабільних уражень із загальною площею поверхні <math>&lt; 6000 \text{ см}^2</math>. Середня оцінка CAILS <math>\pm</math> СВ для одного ураження становила <math>11,93 \pm 3,47</math> з діапазоном значень 8,0 – 17,7.</p>



<p>20. Результати ефективності</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Оцінка біопсії</li> </ul> <p>Через мінімальне/відсутність зменшення лімфоцитарної фільтрації в біопсії суб'єктів (незначне зменшення спостерігалось лише у 2 суб'єктів) оцінку біопсії шляхом кількісного аналізу зображень не проводили.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Оцінка CAILS</li> </ul> <p>Не було статистично значущих змін в оцінці CAILS або у відсотковому зменшенні оцінки CAILS між вихідним рівнем та тижнем 12/ET. Були отримані ідентичні результати, незалежно від того, чи розраховували оцінку CAILS на основі середніх значень для одного ураження або суми значень для всіх уражень.</p> <p>Щодо індивідуальних ознак та розмірів ураження суб'єктів еритема збільшилася на 2-му тижні, лущення збільшилося на 1 -му та 2 -му тижнях, а на 8 -му тижні зменшилося підвищення бляшок. Порушення пігментації збільшилися на 8 -му та 12 -му тижнях. Розмір уражень, який спочатку збільшувався (Тиждень 1 – 4), до кінця дослідження зменшується.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Відповідь в ділянці ураження</li> </ul> <p>З 45 оцінених уражень, 1 ураження (2,2%) досягло оцінки CAILS, що дорівнює 0, на 12-му тижні/ET.</p>															
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Середня найгірша місцева стерпність спочатку залишалася постійною з плином часу, перш ніж почала знижувалася до кінця дослідження. Більшість суб'єктів демонстрували мінімальну найгіршу оцінку місцевої стерпності.</p> <p>Середні найгірші відчуття поколювання/печіння та свербіж дещо збільшилися на початку дослідження, як і очікувалося до того, як вони почали зменшуватися протягом дослідження. Більшість пацієнтів у гіршому випадку відчували легке поколювання та відчуття печіння, або жодне з них, або легкий свербіж.</p> <p>У жодного з суб'єктів не спостерігалось найгіршої оцінки тяжкості для будь -якої з оцінок (місцева стерпність, функціональні ознаки).</p> <p>Огляд НЯ, що виникли у суб'єктів, включених до популяції з оцінки безпеки, представлений у таблиці нижче.</p> <p>Під час дослідження у 5 суб'єктів спостерігалися 8 НЯ. З них 6 були шкірними НЯ (4 суб'єкти), з яких 4 вважалися пов'язаними з лікуванням (3 суб'єкти), і на них припадали всі пов'язані з ними НЯ. Під час дослідження серйозних НЯ, смертей та небажаних явищ, що становлять особливий інтерес, не зареєстровано.</p> <p>Під час цього дослідження не спостерігалось клінічно значущих змін у біохімічному аналізі крові, загальному аналізі крові, вірусологічному дослідженні, життєво важливих показниках чи ЕКГ.</p> <p><b>Таблиця 1. Огляд НЯ</b></p> <table border="1" data-bbox="475 1861 1497 2042"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">CD5789 (N = 10)</th> </tr> <tr> <th>п явищ</th> <th>п суб'єктів</th> <th>% суб'єктів</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Всі НЯ</td> <td>8</td> <td>5</td> <td>50,0</td> </tr> <tr> <td>НЯ, пов'язані з досліджуваним препаратом</td> <td>4</td> <td>3</td> <td>30,0</td> </tr> </tbody> </table>		CD5789 (N = 10)			п явищ	п суб'єктів	% суб'єктів	Всі НЯ	8	5	50,0	НЯ, пов'язані з досліджуваним препаратом	4	3	30,0
	CD5789 (N = 10)															
	п явищ	п суб'єктів	% суб'єктів													
Всі НЯ	8	5	50,0													
НЯ, пов'язані з досліджуваним препаратом	4	3	30,0													



	НЯ, пов'язані з процедурами протоколу	0	0	0,0
	Пов'язані* НЯ	4	3	30,0
	Всі шкірні НЯ	6	4	40,0
	Пов'язані шкірні НЯ	4	3	30,0
	Не шкірні НЯ	2	2	20,0
	Пов'язані* не шкірні НЯ	0	0	0,0
	Всі серйозні НЯ	0	0	0,0
	Пов'язані серйозні НЯ	0	0	0,0
	Всі НЯ, що призвели до припинення прийому препарату	0	0	0,0
	Пов'язані НЯ, що призвели до припинення прийому препарату	0	0	0,0
	НЯОІ	0	0	0,0
	Пов'язані НЯОІ	0	0	0,0
	Смертельні випадки	0	0	0,0
	*Пов'язані НЯ = НЯ, пов'язані з досліджуваним лікарським засобом та/або процедурами протоколу. Примітка: Цифри в колонках неможна додавати оскільки певний суб'єкт міг повідомити про більше, ніж одне НЯ.			
22. Висновок (заключення)	Наприкінці потрібно сказати, що препарат CD5789 0,01% крем добре переносився та був безпечним під час застосування один раз на добу протягом 12 тижнів на ділянки або бляшки CTCL на ранній стадії (IA-IIA). Проте, початкове оцінювання ефективності свідчить про те, що препарат не є ефективним у лікуванні ранньої стадії (IA-IIA) CTCL.			
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)				



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

### Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АКЛІФ крем 0,005%
2. Заявник	Галдерма СА
3. Виробник	ЛАБОРАТОРІЇ ГАЛДЕРМА 31 Мондезір 74540 АЛЬБІ-СЮР-ШЕРАН, Франція
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні Якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	RD-03-SPR-40181E – Пошукове дослідження для оцінки безпеки та ефективності препарату CD5789 у суб'єктів з іхтіозом
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку дослідження: 24 лютого 2012 р. Дата закінчення дослідження: 03 вересня 2012 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція – Німеччина – Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	Всього 33 суб'єкти пройшли скринінг, а 31 був рандомізований у 8 центрах в 3 країнах (3 у Франції, 3 у Німеччині та 2 у США) для



	<p>застосування препарату CD5789 100 мкг/г крем В (N = 17) або препарату CD5789 50 мкг/г крем В (N = 14). Усім суб'єктам застосовували плацебо крем В на цільовій ділянці з протилежного боку (n = 31). З цих 33 суб'єктів 31 суб'єкт складав популяцію для аналізу безпеки та популяцію всіх рандомізованих пацієнтів (ITT), а 26 пацієнтів були включені до популяції суб'єктів, які відповідали вимогам протоколу (PP).</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Основна мета: Оцінити місцеву стерпність та системну безпеку препарату CD5789 100 мкг/г та 50 мкг/г Сімулгель (крем В) порівняно з його плацебо після 6 тижнів застосування один раз на день, 5 днів на тиждень для нанесення на 2 зони у суб'єктів з пластинчастим іхтіозом (LI) або рецесивним Х зв'язаним іхтіозом (RXLI).</li> <li>- Вторинна мета: Провести дослідницьку оцінку ефективності препарату CD5789 100 мкг/г та 50 мкг/г крем В порівняно з плацебо.</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було пошукове, багатоцентрове, рандомізоване, контрольоване, подвійне сліпе, внутрішньоіндивідуальне дослідження (порівняння лівого та правого боку) у пацієнтів з LI або RXLI.</p> <p>Дослідження складалося з періоду скринінгу тривалістю 4 тижні, потім 6-тижневого періоду лікування, протягом якого досліджувані препарати наносили на 2 цільові зони, один раз на день, 5 днів на тиждень (кожен день, крім вихідних).</p> <p>Дві цільові зони обробляли відповідно до схеми рандомізації, складеної Спонсором:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 1 зона, оброблена активним препаратом (CD5789 100 мкг/г крем В або CD5789 50 мкг/г крем В),</li> <li>○ 1 зона, оброблена плацебо крем В (негативний контроль).</li> </ul> <p>Дослідження включало 6 візитів до дослідницького центру: скринінговий візит (день -27 до дня 0), візит вихідного рівня (день 1), 3 проміжні візити (день 8±2, день 15±2 і день 29±2) та заключний візит (день 43±2). Цільові зони обирали під час скринінгового візиту та підтверджували (або змінювали) під час візиту вихідного рівня. Пацієнти були рандомізовані або до групи застосування препарату CD5789 100 мкг/г крем В, або до групи застосування препарату CD5789 50 мкг/г крем В у 1-й день. Нанесення досліджуваних препаратів виконувала медична сестра (перші застосування), а потім пацієнт вдома (під наглядом медичної сестри/асистента з особистої гігієни протягом першого тижня).</p> <p>Для включення запитів конкретної країни було створено чотири версії протоколу дослідження. Протоколи дослідження для кожної країни були ідентичними, за винятком: i) ЕКГ, що проводиться під час скринінгу та заключного візиту в центрах, розташованих у США, і ii) деяких критеріїв включення та виключення.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Основні критерії включення: Пацієнти чоловічої та жіночої статі<sup>a</sup> віком від 18 до 65 років з клінічним діагнозом LI або RXLI, які мають 2 цільові зони нанесення розміром 40 см<sup>2</sup> (6 квадратних дюймів),</p>



	<p>розташовані на внутрішніх поверхнях протилежних кінцівок та мають ідентичний ступень тяжкості (індивідуальні клінічні показники <math>\geq 2^b</math> та загальний сумарний бал [TSS] однакові або відрізняються на 1 бал).</p> <p><sup>a</sup> Перші 3 пацієнти, включені в госпіталі Сент-Луїс (Франція), право на участь у дослідженні мали лише жінки нерепродуктивного віку.</p> <p><sup>b</sup> Спонсор вирішив після початку дослідження не виключати пацієнтів з оцінкою еритеми, нижчою за 2.</p>
13. Досліджувані й лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	CD5789, крем, місцеве (неоклюзійна пов'язка) застосування, дозування: 50 мкг/г (0,1%) та 100 мкг/г (0,005%)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо, крем, місцеве (неоклюзійна пов'язка) застосування, дозування: Не застосовується
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	<p><b>Вимірювання ефективності:</b></p> <p>Протягом усього дослідження ефективність оцінював дерматолог, використовуючи відповідні шкали тяжкості захворювання та індивідуальні клінічні показники.</p> <p><b>Первинний критерій ефективності:</b></p> <p>Первинним критерієм ефективності була зміна Глобальної оцінки дослідника (IGA) від візиту вихідного рівня (день 1) до остаточного візиту (день 43).</p> <p><b>Вторинні критерії ефективності:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IGA під час кожного проміжного візиту та зміна від вихідного рівня.</li> <li>- Оцінки лущення, шорсткості та еритеми під час кожного візиту та зміна оцінки від вихідного рівня.</li> <li>- TSS (сума оцінок лущення, шорсткості та еритеми) під час кожного візиту та зміна відсотка від вихідного рівня.</li> <li>- Порівняльні оцінки дослідника та пацієнта двох цільових зон на 43-й день.</li> <li>- Показник ефективності, який визначався як відсоток пацієнтів, які відповідають наступним 3 умовам під час заключного візиту: лущення = 0 або 1, зміна оцінки лущення від вихідного рівня <math>\geq 2</math> і шорсткість = 0 або 1.</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Місцеву стерпність (подразнення та поколювання/печіння) дослідником оцінює у кожній зоні під час кожного візиту, починаючи з 1-го дня, за 4-бальною шкалою (від 0: немає до 3: тяжка).</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Параметри лабораторних досліджень (ЗАК, біохімічний аналіз крові) під час скринінгу та заключного візиту.</li> <li>- Медичний огляд та показники життєво важливих функцій (включаючи електрокардіограму [ЕКГ], лише в США) під час скринінгу та заключного візиту.</li> <li>- Небажані явища (НЯ) під час кожного візиту.</li> </ul>																													
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Первинний аналіз ефективності був оснований на популяції PP, тобто під час кожного візиту були рандомізовані всі пацієнти (за винятком пацієнтів з великими відхиленнями від вимог протоколу). Підтверджуючий аналіз проводили лише для популяції ITT під час візиту вихідного рівня та заключного візиту. Візит визначення кінцевої точки в популяції ITT відповідає методу заміни відсутніх даних останнім значенням (LOCF), який використовували для внесення відсутніх вихідних значень.</p> <p>IGA аналізували під час заключного візиту за допомогою рангового критерію Уїлкоксона для парних даних. Непараметричний 90% довірчий інтервал був розрахований для різниці між препаратом CD5789 крем В (100 або 50 мкг/г) та плацебо крем В щодо абсолютної зміни IGA між візитом вихідного рівня та заключним візитом.</p> <p><i>Вторинний аналіз ефективності</i></p> <p>IGA аналізували під час кожного проміжного візиту, використовуючи ранговий критерій Уїлкоксона для парних даних. TSS, індивідуальні клінічні показники та порівняльні оцінки дослідника та пацієнта аналізували за допомогою рангового критерію Уїлкоксона. Показник ефективності розраховували для кожного досліджуваного препарату (CD5789 100 мкг/г крем В, CD5789 50 мкг/г крем В та плацебо).</p> <p>Через малий розмір вибірки первинний та вторинний аналіз ефективності полягав у порівнянні <u>активного препарату</u>, тобто CD5789 крем В (поєднання 2 концентрацій, 100 та 50 мкг/г) з <u>плацебо крем В</u>. Статистичні тести, що використовувалися для порівняння активного препарату та плацебо крем В також проводили окремо для кожної концентрації препарату CD5789.</p> <p><i>Апостеріорний аналіз ефективності</i></p> <p>Кожен вид іхтіозу (LI/RXLI) аналізували окремо. У плановому статистичному аналізі відбулися зміни: частковий сумарний бал (PSS) розраховували як суму балів оцінки лущення та шорсткості. Статистичний аналіз, проведений для PSS, був подібним до аналізу, проведеного для TSS.</p>																													
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p><b>Таблиця 1. Демографічні дані – Всі пацієнти</b></p> <table border="1" data-bbox="475 1749 1458 2047"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="2">Рандомізовані</th> <th rowspan="2">Всі</th> </tr> <tr> <th>CD5789 100 мкг/г порівняно з плацебо</th> <th>CD5789 50 мкг/г порівняно плацебо</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Стать</td> <td>N</td> <td>17</td> <td>14</td> <td>31</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>13 (76,5%)</td> <td>11 (78,6%)</td> <td>24 (77,4%)</td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>4 (23,5%)</td> <td>3(21,4%)</td> <td>7 (22,6%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Раса</td> <td>N</td> <td>17</td> <td>14</td> <td>31</td> </tr> <tr> <td>Європейці</td> <td>16 (94,1%)</td> <td>13 (92,9%)</td> <td>29 (93,5%)</td> </tr> </tbody> </table>			Рандомізовані		Всі	CD5789 100 мкг/г порівняно з плацебо	CD5789 50 мкг/г порівняно плацебо	Стать	N	17	14	31	Чоловіки	13 (76,5%)	11 (78,6%)	24 (77,4%)	Жінки	4 (23,5%)	3(21,4%)	7 (22,6%)	Раса	N	17	14	31	Європейці	16 (94,1%)	13 (92,9%)	29 (93,5%)
				Рандомізовані			Всі																							
		CD5789 100 мкг/г порівняно з плацебо	CD5789 50 мкг/г порівняно плацебо																											
Стать	N	17	14	31																										
	Чоловіки	13 (76,5%)	11 (78,6%)	24 (77,4%)																										
	Жінки	4 (23,5%)	3(21,4%)	7 (22,6%)																										
Раса	N	17	14	31																										
	Європейці	16 (94,1%)	13 (92,9%)	29 (93,5%)																										



	Чорношкірі або Афро-американці			1 (3,2%)
	Азіати	1 (5,9%)	1 (7,1%)	1 (3,2%)
Вік (років)	N	17	14	31
	Середнє значення + СВ	37,4±13,3	37,4±13,0	37,4±13,0
	Медіана	37,0	37,5	37,0
	(Мін. - Макс)	(18,59)	(21,57)	(18,59)

На початковому етапі розподіл за статтю, расою та віком в популяції ITT був порівнянним для кожної концентрації CD5789. Більшість пацієнтів були чоловіками (24/31, 77,4%), і майже всі були європейцями за походженням (29/31, 93,5%). Загальний середній ( $\pm$ СВ) вік становив 37,4 ( $\pm$ 13,0) років. В цілому 21/31 пацієнтів (67,7%) мали LI, а 10/31 пацієнта (32,3%) мали RXLI. Розподіл за кожним типом іхтіозу був подібним для кожної концентрації CD5789

## 20. Результати ефективності

### Первинний критерій ефективності

**Таблиця 3. Абсолютна зміна IGA від вихідного рівня – популяція PP**

Зміни відносно D01		CD5789			90% ДІ <sup>a</sup>	P-значення <sup>b</sup>
		100 мкг/г порівняно з плацебо				
		Активне лікування	Плацебо	A-V		
День 43/PP	N	13	13	13	[-2,50; -0,49]	0,066
	Середнє значення $\pm$ СВ	-1,8 $\pm$ 2,0	-0,5 $\pm$ 1,6	-1,2 $\pm$ 2,4		
	Медіана	-2,0	0,0	-2,0		
	(Мін. – Макс.)	(-5,2)	(-3,2)	(-5,5)		
Зміни відносно D 01		CD5789 50 мкг/г порівняно з плацебо			90% ДІ	P-значення <sup>b</sup>
		Активне лікування	Плацебо	A-V		
День 43/PP	N	13	13	13	[-2,01; 0,01]	0,230
	Середнє значення $\pm$ СВ	-1,7 $\pm$ 2,3	-0,8 $\pm$ 1,7	-0,9 $\pm$ 2,4		
	Медіана	-2,0	0,0	-1,0		
	(Мін. – Макс.)	(-6,2)	(-4,2)	(-4,4)		
Зміни відносно D01		CD5789 загалом порівняно з плацебо			90% ДІ	P-значення <sup>b</sup>
		Активне лікування	Плацебо	A-V		
Day43/PP	N	26	26	26	[-2,00; -0,50]	0,036
	Середнє значення $\pm$ СВ	-1,7 $\pm$ 2,1	-0,7 $\pm$ 1,6	-1,1 $\pm$ 2,3		
	Медіана	-2,0	0,0	-1,5		
	(Мін. – Макс.)	(-6,2)	(-4,2)	(-5,5)		

A = активний препарат, V = плацебо

a непараметричний 90% інтервал

b р-значення, незважаючи на порівняння між активним препаратом та плацебо (ранговий критерій Уїлкоксона)

Починаючи від вихідного рівня і до 43-го дня спостерігалось більше зниження IGA під час застосування активного лікування (-1,7 $\pm$ 2,1 балів), ніж під час застосування плацебо (-0,7 $\pm$ 1,6 балів). Різниця між активним препаратом та плацебо становила 1,1 $\pm$ 2,3 балів за 10-бальною шкалою, що була статистично значущою (p = 0,036).

Подібні результати були виявлені в популяції ITT (p < 0,01).

Зменшення IGA у період від вихідного рівня до 43-го дня також було більшим під час застосування активного препарату, ніж під час



застосування плацебо для кожної концентрації препарату CD5789. Різниця між активним препаратом та плацебо становила  $1,2 \pm 2,4$  балів (100 мкг/г) та  $0,9 \pm 2,4$  балів (50 мкг/г), не досягаючи статистичної значущості.

### **Вторинні критерії ефективності**

Між вихідним рівнем та 43-м днем спостерігалось більше зниження TSS під час застосування активного препарату ( $-31,0 \pm 33,2\%$ ), ніж під час застосування плацебо ( $-11,0 \pm 27,4\%$ ). Різниця між активним препаратом та плацебо становила  $-20,1 \pm 40,7\%$ , що було статистично значущим ( $p = 0,028$ ). За той самий період оцінки лущення та шорсткості зменшилися на  $1,1 \pm 1,2$  та  $1,2 \pm 1,0$  балів відповідно під час застосування активного препарату, тоді як вони залишалися стабільними під час застосування плацебо ( $-0,1 \pm 0,7$  та  $-0,2 \pm 0,7$  балів, відповідно). На відміну від цього, оцінка еритеми залишалася стабільною під час застосування активного препарату ( $+0,2 \pm 1,3$  балів), тоді як під час застосування плацебо вона дещо знизилася ( $-0,5 \pm 0,8$  балів). Усі ці відмінності між досліджуваними методами лікування були статистично значущими ( $p < 0,05$ ).

Під час застосування препарату CD5789 крем В ( $-47,3 \pm 40,7\%$ ) спостерігалось більше зниження PSS, ніж під час застосування плацебо ( $-5,4 \pm 25,0\%$ ). Різниця між досліджуваними методами лікування становила  $-41,9 \pm 43,6\%$  ( $p < 0,001$ ), що вважалось клінічно значущим.

При розгляді кожної концентрації препарату CD5789 окремо, спостерігалася тенденція до більшого зниження оцінки IGA під час застосування активного препарату порівняно з плацебо; різниця між досліджуваними методами лікування складала  $-1,2 \pm 2,4$  балів під час застосування концентрації 100 мкг/г та  $-0,9 \pm 2,4$  балів під час застосування препарату CD5789 в концентрації 50 мкг/г. Для TSS спостерігалася аналогічна тенденція. Для кожної концентрації препарату CD5789 спостерігалось статистично значуще збільшення оцінки PSS, лущення та шорсткості, яке було більшим під час застосування активного препарату, ніж під час застосування плацебо ( $p < 0,05$ ). Впливу препарату CD5789 крем В на еритему в будь-якій концентрації, 100 мкг/г або 50 мкг/г.

Наприкінці лікування порівняння двох цільових зон показало, що дослідник та пацієнт вважали CD5789 крем В кращим за його плацебо у 65,4% та 73,1% випадків, відповідно (оцінка «краще» або «набагато краще», за 4-бальною шкалою). Для кожної концентрації препарату CD5789 отримані подібні результати. Дослідник та пацієнт вважали препарат CD5789 100 мкг/г крем В у 61,5% та 69,2% випадків, відповідно, тоді як препарат CD5789 50 мкг/г крем В на думку дослідника та пацієнта був краще, ніж плацебо у 69,2% та 76,9% випадків.

Ефективність відповіді на лікування, визначена як задоволення наступних 3 умов наприкінці лікування (лущення = 0 або 1, зміна оцінки лущення від вихідного рівня  $\geq 2$  та шорсткості = 0 або 1), була виявлена у 53,8% та 23,1% пацієнтів, які отримували препарат CD5789 в концентрації 100 мкг/г та 50 мкг/г, відповідно.



	<p>Для популяції ITT були отримані подібні результати ефективності.</p> <p><b>Аналіз підгруп за типом іхтіозу</b></p> <p>У пацієнтів з LI (N = 17) IGA знизився на 2,0±2,3 балів під час застосування активного лікування, тоді як він залишався стабільним під час застосування плацебо (-0,1±1,4 балів). Різниця між активним препаратом та плацебо становила 1,9±1,5 балів за 10-бальною шкалою, що було статистично значущим (p &lt;0,001). CD5789 Крем В також зменшував TSS, PSS, оцінку лущення та шорсткості (p &lt;0,01), але не впливав на еритему. Різниця між досліджуваними методами лікування щодо зниження PSS протягом 6 тижнів становила -41,3±38,1% (p = 0,002) і була подібною для кожної концентрації препарату CD5789. Наприкінці лікування дослідник та пацієнт з LI в 76,5% та 88,2% випадків вважали препарат CD5789 крем В кращим, ніж його плацебо.</p> <p>У пацієнтів з RXLI (N = 9) IGA знизилася на 1,2±1,9 балів під час застосування активного препарату та на 1,8±1,6 балів під час застосування плацебо (різниця між методами дослідження). Під час застосування активного препарату існувала тенденція до більшого зменшення TSS, PSS, лущення та шорсткості, ніж під час застосування плацебо. На відміну від цього, оцінка еритеми збільшилася під час застосування препарату CD5789 крем В, тоді як під час застосування плацебо вона знижувалася. Різниця між методами дослідження щодо зниження PSS становила -43,0±55,1% (p &gt; 0,05; статистична значимість була досягнута у популяції ITT, p = 0,039). Наприкінці лікування дослідник та пацієнт з RXLI в 44,4% випадків вважали препарат CD5789 крем В кращим за його плацебо.</p> <p>В популяції ITT були отримані подібні результати ефективності.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Оцінка місцевої стерпності на шкірі в популяції для аналізу безпеки показала, що плацебо крем В не викликає або має легкі ознаки подразнення та поколювання/печіння.</p> <p>У разі об'єднання даних для обох типів іхтіозу тяжкі ознаки подразнення повідомлялися як найгірший показник у більшій частці пацієнтів, що отримували препарат CD5789 100 мкг/г крем В (4/17 пацієнтів, 23,5%), ніж у пацієнтів, що застосовували препарат CD5789 50 мкг/г крем В (1/14 пацієнтів, 7,1%). Помірні ознаки подразнення були зареєстровані у 3 пацієнтів під час застосування препарату в кожній концентрації (17,6% при 100 мкг/г та 21,4% при 50 мкг/г). У цьому дослідженні тяжких ознак поколювання/печіння не зареєстровано. Помірні ознаки поколювання/печіння були зареєстровані лише у 1/17 пацієнтів, що застосовували препарат CD5789 крем В в концентрації 100 мкг/г (5,9%).</p> <p>Розглядаючи кожен вид іхтіозу окремо, важкі ознаки подразнення повідомлялися як найгірший показник у меншій частці пацієнтів з LI (2/21 пацієнта, 9,5%), ніж пацієнтів з RXLI (3/10 пацієнтів, 30,0%). У пацієнтів з LI про тяжкі ознаки подразнення повідомлялося під час застосування препарату в концентрації 100 мкг/г (1/11 пацієнта, 9,1%) та в концентрації 50 мкг/г (1/10 пацієнта, 10,0%), тоді як у пацієнтів з RXLI вони були зареєстровані в групі застосування препарату CD5789 крем В в концентрації 100 мкг/г (3/6 пацієнтів, 50,0%). Помірні ознаки</p>



поколювання/печіння були зареєстровані в цільовій зоні лише 1 пацієнта з RXLI, який застосовував препарат CD5789 100 мкг/г крем В.

Огляд небажаних явищ, що виникли внаслідок лікування (НЯВЛ), зареєстрованих в популяції для аналізу безпеки, представлений у Таблиці 4, а НЯВЛ, пов'язані з лікуванням представлені в Таблиці 5.

**Таблиця 4. Огляд небажаних явищ, що виникли внаслідок лікування – Популяція для аналізу безпеки**

	CD5789 100 мкг/г (N=17)			Плацебо (N=17)			Всього (N=17)		
	п явищ	п суб'єктів	% суб'єктів	п явищ	п суб'єктів	% суб'єктів	п явищ	п суб'єктів	% суб'єктів
Всі НЯ	12	7	41,2	5	2	11,8	12	7	41,2
НЯ, пов'язані з досліджуваним препаратом	7	6	35,3	0	0	0,0	7	6	35,3
НЯ, пов'язані з процедурами протоколу	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Пов'язані* НЯ	7	6	35,3	0	0	0,0	7	6	35,3
Всі шкірні НЯ	7	6	35,3	0	0	0,0	7	6	35,3
Пов'язані шкірні НЯ	7	6	35,3	0	0	0,0	7	6	35,3
Не шкірні НЯ	5	2	11,8	5	2	11,8	5	2	11,8
Пов'язані* не шкірні 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
Всі НЯ, що призвели до припинення прийому препарату	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
НЯОІ	6	5	29,4	0	0	0,0	6	5	29,4
Пов'язані НЯОІ	6	5	29,4	0	0	0,0	6	5	29,4
Випадки смерті	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
	CD5789 50 мкг/г (N=14)			Плацебо (№14)			Всього (N=14)		
	п явищ	п суб'єктів	% суб'єктів	п явищ	п суб'єктів	% суб'єктів	п явищ	п суб'єктів	% суб'єктів
Всі НЯ	9	8	42,9	9	6	42,9	9	6	42,9
НЯ, пов'язані з досліджуваним препаратом	1	1	7,1	1	1	7,1	1	1	7,1
НЯ, пов'язані з процедурами протоколу	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Пов'язані* НЯ	1	1	7,1	1	1	7,1	1	1	7,1
Всі шкірні НЯ	2	2	14,3	2	2	14,3	2	2	14,3
Пов'язані шкірні НЯ	1	1	7,1	1	1	7,1	1	1	7,1
Не шкірні НЯ	7	4	28,6	7	4	28,6	7	4	28,6
Пов'язані* не шкірні 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
Всі НЯ, що	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0



призвели до припинення прийому препарату									
НЯОІ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Пов'язані НЯОІ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Випадки смерті	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
	CD5789 всього (N=31)			Плацебо (N=31)			Всього (N=31)		
	п	п	%	п	п	%	п	п	%
	явищ	суб'єктів	суб'єктів	явищ	суб'єктів	суб'єктів	явищ	суб'єктів	суб'єктів
Всі НЯ	21	13	41,9	-	8	25,8	21	13	41,9
НЯ, пов'язані з досліджуваним препаратом	8	7	22,6	1	1	3,2	8	7	22,6
НЯ, пов'язані з процедурами протоколу	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Пов'язані* НЯ	8	7	22,6	1	1	3,2	8	7	22,6
Всі шкірні НЯ	9	8	25,8	2	2	6,5	9	8	25,8
Пов'язані шкірні НЯ	8	7	22,6	1	1	3,2	8	7	22,6
Не шкірні НЯ	12	6	19,4	12	6	19,4	12	6	19,4
Пов'язані* не шкірні 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
Всі НЯ, що призвели до припинення прийому препарату	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
НЯОІ	6	5	16,1	0	0	0,0	6	5	16,1
Пов'язані НЯОІ	6	5	16,1	0	0	0,0	6	5	16,1
Випадки смерті	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0

НЯ були узагальнені тільки для явищ, що виникали після першого застосування препарату.

Пов'язаними НЯ були НЯ, пов'язані з досліджуваним препаратом та/або НЯ, пов'язані з процедурою протоколу.

Шкірні НЯ включали всі НЯ з системно-органного класу (СОК) «Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини» та одне НЯ (оральний герпес) з СОК «Інфекції та інвазії».

В Таблицях з розділу 14.3. шкірні НЯ реєструють як дерматологічні НЯ.

НЯОІ: небажані явища, що представляють особливий інтерес

Колонка «Всього» включає дані для препарату CD5789 100 мкг/г крем В та CD5789 50 мкг/г крем В.

Якщо НЯ не відноситься до конкретної зони, його узагальнюють для обох цільових зон (Активний препарат та Плацебо).

Цифри в колонках неможна додавати, оскільки зазначений суб'єкт може повідомити про більш, ніж 1 НЯ.

**Таблиця 5. Небажані явища, пов'язані з лікуванням – Популяція для аналізу безпеки**

	CD5789 100 мкг/г порівняно з плацебо		
	CD5789 100 мкг/г (N=17)	Плацебо (N=17)	Всього (N=17)

MedDRA v14.0



ЗАГАЛЬНА КІЛЬКІСТЬ НЯ		7	0	7
ЗАГАЛЬНА КІЛЬКІСТЬ СУБ'ЄКТІВ З НЯ		6 (35.3%)		6 (35.3%)
ПОРУШЕННЯ З БОКУ ШКІРИ ТА ПІДШКІРНОЇ КЛІТКОВИНИ	ВСІ	6 (35.3%)		6 (35.3%)
	ЕРИТЕМА	2 (11.8%)		2 (11.8%)
	БІЛЬ НА ШКІРІ	1 (5.9%)		1 (5.9%)
	ВІДЧУТТЯ ПЕЧІННЯ НА ШКІРІ	1 (5.9%)		1 (5.9%)
	ПОДРАЗНЕННЯ ШКІРІ	3 (17.6%)		3 (17.6%)
		CD5789 50 мкг/г порівняно з плацебо		
		CD5789 50 мкг/г (N=14)	Плацебо (N=14)	Всього (N=14)
MedDRA v14.0				
ЗАГАЛЬНА КІЛЬКІСТЬ НЯ		1	1	1
ЗАГАЛЬНА КІЛЬКІСТЬ СУБ'ЄКТІВ З НЯ		1 (7.1%)	1 (7.1%)	1 (7.1%)
ПОРУШЕННЯ З БОКУ ШКІРИ ТА ПІДШКІРНОЇ КЛІТКОВИНИ	ВСІ	1 (7.1%)	1 (7.1%)	1 (7.1%)
	АЛЕРГІЧНИЙ ДЕРМАТИТ	1 (7.1%)	1 (7.1%)	1 (7.1%)
		CD5789 у всіх порівняно з плацебо		
		CD5789 у всіх (N=31)	Плацебо (N=31)	Всього (N=31)
MedDRA v14.0				
ЗАГАЛЬНА КІЛЬКІСТЬ НЯ		8	1	8
ЗАГАЛЬНА КІЛЬКІСТЬ СУБ'ЄКТІВ З НЯ		7 (22.6%)	1 (3.2%)	7 (22.6%)
ПОРУШЕННЯ З БОКУ ШКІРИ ТА ПІДШКІРНОЇ КЛІТКОВИНИ	ВСІ	7 (22.6%)	1 (3.2%)	7 (22.6%)
	АЛЕРГІЧНИЙ ДЕРМАТИТ	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
	ЕРИТЕМА	2 (6.5%)		2 (6.5%)
	БІЛЬ НА ШКІРІ	1 (3.2%)		1 (3.2%)
	ВІДЧУТТЯ ПЕЧІННЯ НА ШКІРІ	1 (3.2%)		1 (3.2%)
	ПОДРАЗНЕННЯ ШКІРІ	3 (9.7%)		3 (9.7%)

Якщо НЯ не відноситься до конкретної зони, його узагальнюють для обох цільових зон (Активний препарат та Плацебо).

Цифри в колонках неможна додавати, оскільки зазначений суб'єкт може повідомити про більш, ніж 1 НЯ.

Пацієнта один раз включали у підрахунок за системно-органним класом (SOC) та один раз за переважним терміном (ПТ), навіть якщо у СОК або ПТ повідомлялося про більш ніж одне явище.

У разі об'єднання обох концентрацій препарату CD5789 та обох типів іхтіозу повідомляли про 21 НЯВЛ у 13/31 пацієнтів (41,9%). Усі НЯВЛ мали легкий або помірний ступінь тяжкості.

Частка пацієнтів, у яких виникали НЯВЛ, була однаковою для обох концентрацій препарату CD5789 крем В: 12 НЯВЛ були зареєстровані у 7/17 пацієнтів (41,2%) під час застосування концентрації 100 мкг/г (порівняно з 5 НЯВЛ у 2 пацієнтів, 11,8%, під час застосування плацебо) та 9 НЯВЛ були зареєстровані у 6/14 пацієнтів (42,9%) під час застосування концентрації 50 мкг/г (порівняно з 9 НЯВЛ у 6 пацієнтів, 42,9%, під час застосування плацебо).

НЯВЛ, про які повідомлялося найчастіше, були НЯВЛ на шкірі (9 явищ у 8/31 пацієнтів), 8 явищ відносилися до системно-органного класу (СОК) «Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини», а одне явище (оральний герпес) відносилось до СОК «Інфекції та



інвазії». Вісім із цих 9 подій дослідник вважає пов'язаними з лікуванням. Не було інших НЯВЛ, пов'язаних з лікуванням. Частка пацієнтів, які повідомили про шкірні НЯВЛ, пов'язані з лікуванням, була вищою під час застосування препарату CD5789 в концентрації 100 мкг/г (6/17 пацієнтів, 35,3%), ніж під час застосування препарату CD5789 в концентрації 50 мкг/г (1/14 пацієнтів, 7,1 %).

Шкірними НЯВЛ, пов'язаними з лікуванням, про які повідомлялося під час застосування препарату CD5789 100 мкг/г крем В, були: подразнення шкіри (3 пацієнти, 17,6%) – НЯВЛ, про яке повідомлялося найчастіше, еритема (2 пацієнти, 11,8%), біль на шкірі та відчуття печіння на шкірі (кожне у 1 пацієнта, 5,9%). Повідомлялося лише про 1 явище на шкірі (алергічний дерматит) під час застосування препарату CD5789 50 мкг/г крем В та плацебо. Єдиним нешкірним НЯВЛ, про яке повідомлялося у більш ніж 1 пацієнта, був головний біль (2 пацієнти, 6,5%), по 1 пацієнту для кожної концентрації CD5789.

П'ять/31 пацієнтів (16,1%) повідомили про 6 НЯ, що становлять особливий інтерес. Усі ці НЯОІ були шкірними явищами, пов'язаними з досліджуванним препаратом CD5789 100 мкг/г крем В.

Аналіз підгруп за типом іхтіозу показав, що частка пацієнтів, які повідомили про НЯВЛ, була дещо нижчою у пацієнтів з LI (14 явищ у 8/21 пацієнтів, 38,1%), ніж у пацієнтів з RXLI (7 явищ у 5/10 пацієнтів, 50,0%).

Більша частка пацієнтів з LI повідомила про шкірні НЯВЛ, пов'язані з лікуванням, під час застосування препарату в концентрації 100 мкг/г (3/11 пацієнтів, 27,3%), ніж препарату CD5789 крем В в концентрації 50 мкг/г (1/10 пацієнтів, 10,0%). Для пацієнтів з RXLI були отримані подібні результати, при цьому дані про шкірні НЯВЛ, пов'язані з лікуванням, були зареєстровані у 3/6 пацієнтів, що застосовували препарат в концентрації 100 мкг/г (50,0%), та 0/4 пацієнтів, що застосовували препарат в концентрації 50 мкг/г (0%).

Про шкірні НЯВЛ, пов'язані з лікуванням, повідомила більша частка пацієнтів з LI, що застосовували препарат в концентрації 100 мкг/г (3/11 пацієнтів, 27,3%), ніж пацієнти, що застосовували препарат CD5789 крем В в концентрації 50 мкг/г (1/10 пацієнтів, 10,0%). Для пацієнтів з RXLI були отримані подібні результати, при цьому про шкірні НЯВЛ, пов'язані з лікуванням, повідомляли 3/6 пацієнтів під час застосування концентрації 100 мкг/г (50,0%) та 0/4 пацієнтів під час застосування концентрації 50 мкг/г (0%).

У цьому дослідженні серйозні небажані явища (СНЯ), НЯВЛ, що призвели б до припинення участі в дослідженні, та випадки смерті не зареєстровані. Оцінки лабораторних досліджень безпеки, показники життєво важливих функцій (та ЕКГ у США) або медичного огляду не викликали проблем з безпекою.



22. Висновок (заключення)	<p>На основі цих даних можна зробити висновок, що препарат CD5789 крем В в концентрації 100 мкг/г або 50 мкг/г є ефективним у зменшенні лущення та шорсткості у пацієнтів з ЛІ. У цих пацієнтів лікування добре переносилося з прийнятними ознаками подразнення.</p> <p>У пацієнтів з RXLI спостерігалася тенденція до позитивного впливу препарату CD5789 крем В на лущення та шорсткість. Однак розмір вибірки був занадто малим, щоб зробити правильний висновок. Крім того, у пацієнтів з RXLI, які застосовували препарат CD5789 у концентрації 100 мкг/г, подразнення не було прийнятним.</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)	АКЛФ 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-SPR-40128 – Дослідження плазмової та шкірної фармакокінетики та шкірної фармакодинаміки препарату CD 5789 в різних дозах та різних лікарських формах внаслідок багаторазового місцевого застосування протягом 4 тижнів у здорових дорослих суб'єктів.
6. Фаза клінічного випробування	Фармакологічне дослідження 1 фази на людях
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку скринінгу: 04 квітня 2011 р. Дата закінчення випробування: 20 червня 2011 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція – Бельгія
9. Кількість досліджуваних	Приблизно 70 здорових добровольців пройшли скринінгове обстеження з метою включення 60 суб'єктів (по 10 в кожній групі).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна мета: - Оцінити систематичний вплив препарату CD 5789 після багаторазового місцевого застосування один раз в день



	<p>протягом 4 тижнів в різних концентраціях та лікарських формах за допомогою фармакокінетичних параметрів у здорових суб'єктів на площі поверхні щонайменше 1000 см<sup>2</sup>.</p> <p>Вторинна мета:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Оцінити розподіл препарату CD 5789 в шкірі в різних концентраціях та лікарських формах (25 мкг/г, 50 мкг/г, 100 мкг/г ; гель, крем А, крем В);</li> <li>- Дослідити фармакодинамічну активність препарату CD 5789 в зразках біопсії шкіри (ретиноїд-подібна активність/ запалення);</li> <li>- Дослідити системні метаболіти препарату CD 5789 (за наявності).</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Багатоцентрове, рандомізоване, відкрите клінічне дослідження в 6 паралельних групах:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Група А: CD 5789 25 мкг/г у формі гелю - 1000 см<sup>2</sup>;</li> <li>- Група В: CD 5789 50 мкг/г у формі гелю - 1000 см<sup>2</sup>;</li> <li>- Група С: CD 5789 50 мкг/г у формі гелю - 2000 см<sup>2</sup>;</li> <li>- Група D: CD 5789 100 мкг/г у формі гелю - 1000 см<sup>2</sup>;</li> <li>- Група Е: CD 5789 50 мкг/г у формі крему А - 1000 см<sup>2</sup>;</li> <li>- Група F: CD 5789 50 мкг/г у формі крему В– 1000 см<sup>2</sup>.</li> </ul>
12. Основні критерії включення	<p>Основні критерії включення:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Дорослі здорові суб'єкти чоловічої або жіночої статі віком від 18 до 65 років;</li> <li>- Маса тіла під час скринінгового візиту від 45 до 100 кг;</li> <li>- Індекс маси тіла (ІМТ) під час скринінгового візиту від 18 до 30 кг/м<sup>2</sup>;</li> <li>- Для чоловіків, якщо суб'єкт погодився поголити зону для нанесення препарату на обличчі увечері, а також погодився дотримуватися звичайного режиму гоління протягом усього періоду дослідження;</li> <li>- Для жінок репродуктивного віку, якщо суб'єкт погодився використовувати високоефективний метод подвійної бар'єрної контрацепції протягом усього періоду дослідження та принаймні протягом трьох місяців після останнього застосування препарату.</li> </ul>
13. Досліджувані лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>CD5789, місцеве застосування (гель), дозування: 25 мкг/г ; 50 мкг/г та 100 мкг/г</p> <p>CD5789, місцеве застосування (крем А), дозування: 50 мкг/г</p> <p>CD5789, місцеве застосування (крем В), дозування: 50 мкг/г</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Відсутній
15. Супутня терапія	Не застосовується



16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовується
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Про всі небажані явища потрібно було повідомляти протягом усього дослідження. Небажані явища з датою початку або після дати застосування першого лікування були класифіковані як такі, що виникли внаслідок лікування.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Безпека системного впливу <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Життєво важливі показники (артеріальний тиск, частота пульсу)</li> <li>○ Медичний огляд на початку та в кінці дослідження</li> <li>○ Лабораторні показники (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові)</li> </ul> </li> <li>- Безпека впливу на шкіру <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Оцінка місцевої стерпності (еритема, лущення, сухість, свербіж, і поколювання/ печіння тільки на обличчі за 4-бальною шкалою (0 = немає до 3 = важка)). Аналогічне оцінювання стерпності виконували окремо для інших оброблених ділянок (спина та груди).</li> </ul> </li> </ul>
18. Статистичні методи	<p>Описова статистика узагальнює такі змінні:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Демографічні та вихідні параметри;</li> <li>- Медичний огляд, життєво важливі показники (артеріальний тиск та частота пульсу);</li> <li>- Показники лабораторних досліджень (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі);</li> <li>- Безпека для шкіри (оцінка місцевої стерпності);</li> <li>- Небажані явища (НЯ)</li> <li>- Системна фармакокінетика</li> </ul> <p>У разі можливості кількісного визначення, для дисперсійного аналізу потрібно подати параметри концентрації в плазмі після логарифмічного перетворення (Ln), щоб окремо оцінити час та групові фактори.</p> <p>Параметри шкірної ФК повинні представлятися для дисперсійного аналізу після логарифмічного перетворення (Ln). Модель включала групу як коефіцієнт і були розраховані 90% довірчі інтервали парних відмінностей між групами за шкалою Ln. Межі інтервалів необхідно було перетворити в експоненціальну систему, щоб отримати 90% довірчі інтервали співвідношень середніх геометричних між групами за вихідною шкалою.</p> <p>Для аналізу групового коефіцієнту були виконані такі порівняння:</p> <p>Вплив лікарської форми:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CD 5789 50 мкг/г гель – 1000 см<sup>2</sup> порівняно з CD 5789 50 мкг/г крем А – 1000 см<sup>2</sup></li> <li>- CD 5789 50 мкг/г гель – 1000 см<sup>2</sup> порівняно з CD 5789 50 мкг/г крем В – 1000 см<sup>2</sup></li> <li>- CD 5789 50 мкг/г крем А – 1000 см<sup>2</sup> порівняно з CD 5789 50 мкг/г крем В – 1000 см<sup>2</sup></li> </ul> <p>Пропорційність дози:</p>



- CD 5789 100 мкг/г гель - 1000 см<sup>2</sup> порівняно з CD 5789 50 мкг/г гель - 1000 см<sup>2</sup>  
 - CD 5789 100 мкг/г гель - 1000 см<sup>2</sup> порівняно з CD 5789 25 мкг/г гель - 1000 см<sup>2</sup>  
 - CD 5789 50 мкг/г гель - 1000 см<sup>2</sup> порівняно з CD 5789 25 мкг/г гель - 1000 см<sup>2</sup>

Для співвідношення ФК/ФД слід відобразити залежність кратності (день б/вихідний рівень) експресії специфічних генів щодо параметрів ФК шкіри та розрахувати загалом коефіцієнти кореляції Пірсона.

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

Зі 117 суб'єктів, що пройшли скринінг, до фармакокінетичного аналізу та аналізу безпеки були включені 60 суб'єктів, по 10 в кожній групі, з 2 центрів в 6 груп лікування.

У одного суб'єкта у групі застосування крему В 50 мкг/г/1000 см<sup>2</sup> на 22-й день спостерігалася сильне подразнення шкіри на обробленій ділянці, що вважалося пов'язаним з досліджуваним препаратом та призвело до постійного припинення прийому препарату.

Середній вік становив 44 роки, від 20 до 64 років. Тридцять два (32; 53,3%) суб'єктів були жінками. Усі, крім одного суб'єкта (афроамериканця), були європеїдної раси. Середні індекси маси тіла (ІМТ) у різних групах коливалися від 23,4 до 25,4 кг/м<sup>2</sup>. Детальна інформація про демографічні показники наведена в Таблиці 1.

**Таблиця 1. Демографічні показники**

		Крем А 50 мкг/г/ 1000 см <sup>2</sup>	Крем В 50 мкг/г/ 1000 см <sup>2</sup>	Гель 25 мкг/г/ 1000 см <sup>2</sup>	Гель 50 мкг/г/ 1000 см <sup>2</sup>	Гель 50 мкг/г/ 2000 см <sup>2</sup>	Гель 100 мкг/г/ 1000 см <sup>2</sup>	Всього
Вік роках	N	10	10	10	10	10	10	60
	Середнє	42,50	47,50	42,40	42,10	41,80	48,00	44,05
	СВ	15,83	14,16	13,99	12,50	17,70	12,77	14,22
	Медіана	40,50	48,00	40,00	41,50	41,00	50,50	42,50
	Мін.-Макс. Q1~Q3	21~62 26~58	25~64 40~61	22~64 33~54	25~61 35~56	20~64 24~58	29~62 35~60	20~64 33~58
Стать	N	10	10	10	10	10	10	60
	Жінки	6 (60,0%)	3 (30,0%)	5 (50,0%)	5 (50,0%)	7 (70,0%)	6 (60,0%)	32 (53,3%)
	Чоловіки	4 (40,0%)	7 (70,0%)	5 (50,0%)	5 (50,0%)	3 (30,0%)	4 (40,0%)	28 (46,7%)
Раса	N	10	10	10	10	10	10	60
	Чорношкірі	-	1 (10,0%)	-	-	-	-	1 (1,7%)
	Європейці	10 (100,0%)	9 (90,0%)	10 (100,0%)	10 (100,0%)	10 (100,0%)	10 (100,0%)	59 (98,3%)
Індекс маси тіла (кг/м <sup>2</sup> )	N	10	10	10	10	10	10	60
	Середнє	23,62	24,19	23,40	25,41	23,91	24,49	24,17
	СВ	2,55	2,95	2,04	2,93	1,88	2,84	2,54
	Медіана	22,81	23,99	23,52	26,15	24,17	25,53	24,04
	Мін.-Макс. Q1~Q3	20~28 22~26	19~28 23~27	21~26 21~25	20~29 23~28	20~26 23~25	19~28 24~26	19~29 23~26
Зріст (см)	N	10	10	10	10	10	10	60
	Середнє	166,3	175,2	171,3	173,4	170,6	168,0	170,8
	СВ	9,10	10,74	10,27	10,52	7,46	8,09	9,54
	Медіана	168,0	179,5	173,0	175,0	173,0	167,0	171,5
	Мін.-Макс.	150~177	157~188	152~187	157~187	157~182	157~186	150~188



	Q1~Q3	161~174	166~184	164~178	162~183	164~175	163~172	164~177																																																																																																																																														
Вага (кг)	N	10	10	10	10	10	10	60																																																																																																																																														
	Середнє	65,40	74,87	69,13	76,62	69,63	69,53	70,86																																																																																																																																														
	СВ	9,39	15,28	11,74	12,56	7,74	12,37	11,88																																																																																																																																														
	Медіана	63,75	72,90	73,50	76,30	68,80	69,90	70,50																																																																																																																																														
	Мін.-Макс.	52~82	55~100	54~84	57~97	60~79	51~91	51~100																																																																																																																																														
	Q1~Q3	59~71	63~88	57~78	68~88	61~77	62~78	61~80																																																																																																																																														
20. Результати ефективності	Не застосовується																																																																																																																																																					
21. Результати безпеки	<p>Безпеку оцінювали, враховуючи небажані явища та оцінюючи місцеву стерпність, а також стандартні лабораторні дослідження та оцінки життєво важливих показників.</p> <p><b>- Небажані явища</b></p> <p>СНЯ не зареєстровані.</p> <p>Загалом у 38 здорових добровольців (63,3%) спостерігалось 96 побічних явищ.</p> <p>У тридцяти одного пацієнта (31; 51,6%) спостерігалися 55 небажаних явищ, пов'язаних з досліджуванним препаратом. Усі пов'язані НЯ, крім 2, були класифіковані в системно-органному класі «Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини»; це були переважно свербіж та подразнення шкіри. Два інших пов'язаних НЯ класифікували як «припливи».</p> <p>На 22-й день у одного суб'єкта у групі застосування крему В 50 мкг/г 1000 см<sup>2</sup> на обробленій ділянці спостерігалось сильне подразнення шкіри, яке вважалось пов'язаним з досліджуванним препаратом та призвело до постійного припинення терапії.</p> <p>Головні болі, нудота та назофарингіт були основними непов'язаними небажаними явищами.</p> <p><b>Таблиця 4. Огляд небажаних явищ</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Крем А 50 мкг/г/1000 см<sup>2</sup> (N=10)</th> <th colspan="2">Крем В 50 мкг/г/1000 см<sup>2</sup> (N=10)</th> <th colspan="2">Гель 25 мкг/г/1000 см<sup>2</sup> (N=10)</th> <th colspan="2">Гель 50 мкг/г/1000 см<sup>2</sup> (N=10)</th> <th colspan="2">Гель 50 мкг/г/2000 см<sup>2</sup> (N=10)</th> <th colspan="2">Гель 100 мкг/г/1000 см<sup>2</sup> (N=10)</th> </tr> <tr> <th>N явищ</th> <th>N(%) суб'єктів</th> <th>N явищ</th> <th>N(%) суб'єктів</th> <th>N явищ</th> <th>N(%) суб'єктів</th> <th>N явищ</th> <th>N(%) суб'єктів</th> <th>N явищ</th> <th>N(%) суб'єктів</th> <th>N явищ</th> <th>N(%) суб'єктів</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Всі НЯ</td> <td>21</td> <td>7 (70,0%)</td> <td>10</td> <td>6 (60,0%)</td> <td>6</td> <td>3 (30,0%)</td> <td>15</td> <td>8 (80,0%)</td> <td>24</td> <td>8 (80,0%)</td> <td>20</td> <td>6 (60,0%)</td> </tr> <tr> <td>Пов'язані НЯ</td> <td>14</td> <td>7 (70,0%)</td> <td>8</td> <td>6 (60,0%)</td> <td>4</td> <td>3 (30,0%)</td> <td>8</td> <td>5 (50,0%)</td> <td>12</td> <td>6 (60,0%)</td> <td>9</td> <td>4 (40,0%)</td> </tr> <tr> <td>Всі шкірні НЯ</td> <td>13</td> <td>7(70,0%)</td> <td>8</td> <td>6 (60,0%)</td> <td>4</td> <td>3 (30,0%)</td> <td>8</td> <td>5 (50,0%)</td> <td>14</td> <td>6 (60,0%)</td> <td>9</td> <td>4 (40,0%)</td> </tr> <tr> <td>Супутні шкірні НЯ</td> <td>13</td> <td>7 (70,0%)</td> <td>8</td> <td>6 (60,0%)</td> <td>4</td> <td>3 (30,0%)</td> <td>8</td> <td>5 (50,0%)</td> <td>12</td> <td>6 (60,0%)</td> <td>8</td> <td>4 (40,0%)</td> </tr> <tr> <td>Всі серйозні НЯ</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Супутні серйозні НЯ</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Тяжкі НЯ</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>1 (10,0%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>1 (10,0%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>1 (10,0%)</td> </tr> <tr> <td>Супутні тяжкі НЯ</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>1 (10,0%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>1 (10,0%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>1 (10,0%)</td> </tr> <tr> <td>НЯ, що представля</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>1 (10,0%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>									Крем А 50 мкг/г/1000 см <sup>2</sup> (N=10)		Крем В 50 мкг/г/1000 см <sup>2</sup> (N=10)		Гель 25 мкг/г/1000 см <sup>2</sup> (N=10)		Гель 50 мкг/г/1000 см <sup>2</sup> (N=10)		Гель 50 мкг/г/2000 см <sup>2</sup> (N=10)		Гель 100 мкг/г/1000 см <sup>2</sup> (N=10)		N явищ	N(%) суб'єктів	N явищ	N(%) суб'єктів	N явищ	N(%) суб'єктів	N явищ	N(%) суб'єктів	N явищ	N(%) суб'єктів	N явищ	N(%) суб'єктів	Всі НЯ	21	7 (70,0%)	10	6 (60,0%)	6	3 (30,0%)	15	8 (80,0%)	24	8 (80,0%)	20	6 (60,0%)	Пов'язані НЯ	14	7 (70,0%)	8	6 (60,0%)	4	3 (30,0%)	8	5 (50,0%)	12	6 (60,0%)	9	4 (40,0%)	Всі шкірні НЯ	13	7(70,0%)	8	6 (60,0%)	4	3 (30,0%)	8	5 (50,0%)	14	6 (60,0%)	9	4 (40,0%)	Супутні шкірні НЯ	13	7 (70,0%)	8	6 (60,0%)	4	3 (30,0%)	8	5 (50,0%)	12	6 (60,0%)	8	4 (40,0%)	Всі серйозні НЯ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Супутні серйозні НЯ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Тяжкі НЯ	0	0	1	1 (10,0%)	0	0	1	1 (10,0%)	0	0	1	1 (10,0%)	Супутні тяжкі НЯ	0	0	1	1 (10,0%)	0	0	1	1 (10,0%)	0	0	1	1 (10,0%)	НЯ, що представля	0	0	1	1 (10,0%)	0	0	0	0	0	0	0	0
	Крем А 50 мкг/г/1000 см <sup>2</sup> (N=10)		Крем В 50 мкг/г/1000 см <sup>2</sup> (N=10)		Гель 25 мкг/г/1000 см <sup>2</sup> (N=10)		Гель 50 мкг/г/1000 см <sup>2</sup> (N=10)			Гель 50 мкг/г/2000 см <sup>2</sup> (N=10)		Гель 100 мкг/г/1000 см <sup>2</sup> (N=10)																																																																																																																																										
	N явищ	N(%) суб'єктів	N явищ	N(%) суб'єктів	N явищ	N(%) суб'єктів	N явищ	N(%) суб'єктів	N явищ	N(%) суб'єктів	N явищ	N(%) суб'єктів																																																																																																																																										
Всі НЯ	21	7 (70,0%)	10	6 (60,0%)	6	3 (30,0%)	15	8 (80,0%)	24	8 (80,0%)	20	6 (60,0%)																																																																																																																																										
Пов'язані НЯ	14	7 (70,0%)	8	6 (60,0%)	4	3 (30,0%)	8	5 (50,0%)	12	6 (60,0%)	9	4 (40,0%)																																																																																																																																										
Всі шкірні НЯ	13	7(70,0%)	8	6 (60,0%)	4	3 (30,0%)	8	5 (50,0%)	14	6 (60,0%)	9	4 (40,0%)																																																																																																																																										
Супутні шкірні НЯ	13	7 (70,0%)	8	6 (60,0%)	4	3 (30,0%)	8	5 (50,0%)	12	6 (60,0%)	8	4 (40,0%)																																																																																																																																										
Всі серйозні НЯ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0																																																																																																																																										
Супутні серйозні НЯ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0																																																																																																																																										
Тяжкі НЯ	0	0	1	1 (10,0%)	0	0	1	1 (10,0%)	0	0	1	1 (10,0%)																																																																																																																																										
Супутні тяжкі НЯ	0	0	1	1 (10,0%)	0	0	1	1 (10,0%)	0	0	1	1 (10,0%)																																																																																																																																										
НЯ, що представля	0	0	1	1 (10,0%)	0	0	0	0	0	0	0	0																																																																																																																																										



ють особливий інтерес													
Супутні НЯ, що представляють особливий інтерес	0	0	1	1 (10.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
НЯ, що призвели до припинення терапії	0	0	1	1 (10,0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Супутні НЯ, що призвели до припинення терапії	0	0	1	1 (10.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Летальні випадки	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.

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

Найчастіше повідомлялося про свербіж (24 пацієнта) під час застосування CD5789. Це було підтверджено для препарату CD5789 50 мкг/г крем А (6 суб'єктів) та препарату CD5789 50 мкг/г гель під час застосування на площі 2000 см<sup>2</sup> (5 суб'єктів). Про подразнення шкіри, яке вважалося пов'язаним з досліджуваним препаратом, повідомлялося у 15 суб'єктів; найчастіше після нанесення гелю у дозі 50 мкг/г та крему А. Детальна інформація наведена у Таблиці 5.

**Таблиця 5. Резюме супутніх небажаних явищ за СОК та переважним терміном (популяція з оцінки безпеки)**

	Крем А 50 мкг/г/ 1000 см <sup>2</sup> (n=10)	Крем В 50 мкг/г/ 1000 см <sup>2</sup> (n=10)	Гель 25 мкг/г/ 1000 см <sup>2</sup> (n=10)	Гель 50 мкг/г/ 1000 см <sup>2</sup> (n=10)	Гель 50 мкг/г/ 2000 см <sup>2</sup> (n=10)	Гель 100 мкг/г/ 1000 см <sup>2</sup> (n=10)	
ЗАГАЛЬНА КІЛЬКІСТЬ НЯ	14	8	4	8	12	0	
ЗАГАЛЬНА КІЛЬКІСТЬ СУБ'ЄКТІВ З НЯ	7 (70.0%)	6 (60.0%)	3 (30.0%)	5 (50.0%)	6 (60.0%)	4 (40 0%)	
ПОРУШЕННЯ З БОКУ ШКІРИ ТА ПІДШКІРНОЇ КЛІТКОВИНИ	7 (70.0%)	6 (60.0%)	3 (30.0%)	5 (50.0%)	6 (60.0%)	4 (40.0%)	
	Свербіж	6 (60.0%)	4 (40.0%)	3 (30.0%)	3 (30.0%)	5 (50.0%)	3 (30 0%)
	Подразнення шкіри	3 (30.0%)	2 (20.0%)	-	4 (40.0%)	4 (40.0%)	2 (20.0%)
	Генералізований свербіж	1 (10.0%)	-	-	-	1 (10.0%)	2 (20.0%)
	Гіпопигментація шкіри	1 (10.0%)	-	-	-	-	-
	Гіперпигментація шкіри	-	1 (10.0%)	-	-	-	-
	Пурпура	-	-	-	-	-	1 (10.0%)
ПОРУШЕННЯ З БОКУ СУДИН	1 (10.0%)	-	-	-	-	1 (10.0%)	



	Припливи	1 (10.0%)	-	-	-	-	1 (10 0%)
22. Висновок (заклучення)	<p><b>- Місцева стерпність</b></p> <p>Місцеву стерпність (еритема, лущення, сухість, свербіж та поколювання/печіння на обличчі) оцінювали за 4-бальною шкалою перед застосуванням досліджуваного препарату вранці; окремо для кожної обробленої ділянки (обличчя, спина та груди) від початку до кінця дослідження. Зміну зони лікування допускали тільки у разі подразнення шкіри.</p> <p>За винятком еритеми (найгірший середній бал 2,20 під час застосування CD5789 в дозі 100 мкг/г/1000 см<sup>2</sup>) найгірші середні показники ознак та симптомів під час лікування місцевими препаратами CD5789 не перевищували 2,0 (помірний).</p> <p>Жоден із середніх показників для крему А та крему В в концентрації 50 мкг/г не перевищував 1,6 у будь-якому місці нанесення.</p> <p>Жодна ознака та симптом не були тяжкими під час лікування препаратом CD5789 в дозі 50 мкг/г в формі крему В.</p> <p><b>- Лабораторні дослідження, оцінка життєво важливих показників</b></p> <p>Не було змін у стандартних лабораторних параметрах та оцінках життєво важливих параметрів між візитом скринінгу та закінченням лікування, не було змін у результатах медичного обстеження.</p> <p>Багаторазове місцеве застосування препаратів CD5789 протягом 4 тижнів у 60 здорових осіб чоловічої та жіночої статі та в максимізованих умовах (2 мг/см<sup>2</sup>) призвело до:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Невизначеного рівня експозиції у плазмі під час застосування гелю в концентрації 25 мкг/г, крему А - 50 мкг/г та крему В - 50 мкг/г (площа нанесення майже 1000 см<sup>2</sup>)</li> <li>- Дуже низької системної експозиції гелю в концентрації 50 мкг/г (площа нанесення майже 2000 см<sup>2</sup>) та 100 мкг/г (площа нанесення майже 1000 см<sup>2</sup>). У суб'єкта з найбільшою експозицією Стах дорівнював 30 мкг/мл, а AUC<sub>0-24</sub> – 297 мкг.год/мл після 29 днів місцевого застосування гелю в концентрації 50 мкг/г на 1000 см<sup>2</sup>. Після останнього застосування препарат CD5789 швидко виводився та не піддавався кількісній оцінці у всіх суб'єктів через 12 годин після останнього застосування</li> </ul> <p>Дослідження проникнення в шкіру показало подібний профіль проникнення в шкіру між гелем та кремом В. Крем А мав нижчий рівень проникнення (порівняно з кремом А вплив препарату CD5789 у шкірі у формі гелю був у 3 рази більшим). Явного фармакодинамічного ефекту продемонструвати не вдалося.</p> <p>Застосування препарату CD5789, 50 мкг/г, крем В у одного суб'єкта спричинило сильне подразнення шкіри на оброблених та необроблених ділянках, що призвело до виключення суб'єкта з дослідження. Інші суб'єкти не припиняли лікування під час</p>						



дослідження. Серйозні небажані явища не зареєстровані та не повідомлялося про смерть.

Повідомлялося про серйозні місцеві ознаки та симптоми подразнення шкіри під час застосування гелю CD5789 у дозі 50 та 100 мкг/г, але це не призвело до виключення суб'єктів з дослідження.

Зміни стандартних лабораторних параметрів та життєво важливих показників діяльності між візитом скринінгом та візитом закінчення лікування відсутні, не повідомлялося про зміни даних медичного огляду.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)





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

### Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АКЛІФ крем 0,005%
2. Заявник	Галдерма СА
3. Виробник	ЛАБОРАТОРІЇ ГАЛДЕРМА 3І 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-SPR-18231 – Фармакокінетичне дослідження CD5789 50 та крему 100 мкг/г у здорових японців та не японців в умовах максимального використання
6. Фаза клінічного випробування	Фармакологічне дослідження у людей фази 1
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку скринінгу: 17 січня 2013 р. Дата закінчення випробування: 16 квітня 2013 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	В дослідження було включено всього 39 суб'єктів (по 13 в кожній групі).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	- Метою цього дослідження було оцінити та порівняти системний вплив препарату CD5789 після багаторазового місцевого застосування CD5789 у формі крему в



	<p>концентрації 50 мкг/г та 100 мкг/г у здорових осіб японського та не японського походження протягом 29 днів.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Це оцінювання проводили шляхом визначення фармакокінетичних (ФК) параметрів у здорових добровольців за умов максимального використання (суб'єкти, яким наносили 2 г крему на площу поверхні тіла 1000 см<sup>2</sup>, що відповідають зонам, потенційно ураженим акне: обличчя, плечі, верхня частина спини та верхня частина грудей) (Посібник для промисловості: Вугри звичайні: розробка препаратів для лікування).</li> <li>- В ході випробування також оцінювали безпеку та місцеву стерпність препарату CD5789 у формі крему 50 мкг/г та 100 мкг/г.</li> </ul>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було одноцентрове, рандомізоване дослідження в 3 паралельних групах. В групах 1 та 2 застосовували метод подвійного засліплення, а в групі 3 метод відкритого випробування:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Група 1: препарат CD5789 у формі крему 50 мкг/г, суб'єкти японського походження</li> <li>- Група 2: препарат CD5789 у формі крему 100 мкг/г, суб'єкти японського походження</li> <li>- Група 3: препарат CD5789 у формі крему 100 мкг/г, суб'єкти неяпонського походження</li> </ul> <p>Японське походження визначають як чотири покоління, що були народжені в Японії. Суб'єкти, у яких 1 - 3 покоління народилися в Японії, не могли бути включені в дослідження.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Основні критерії включення:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Дорослі здорові чоловіки чи жінки віком від 18 до 65 років;</li> <li>- Маса тіла під час скринінгового візиту від 45 до 100 кг;</li> <li>- Індекс маси тіла (ІМТ) під час скринінгового візиту від 18 до 30 кг/м<sup>2</sup>;</li> <li>- Для жінок репродуктивного віку, якщо суб'єкт погодився використовувати вискоєфективний метод подвійної бар'єрної контрацепції протягом усього періоду дослідження та принаймні протягом 1 місяця після останнього застосування препарату;</li> <li>- Для чоловіків, якщо суб'єкт погодився поголити зону для нанесення препарату на обличчі увечері перед Днем 1, Днем 8, 15, 22, 29 та 29 /перед візитом дострокового припинення участі в дослідженні (у разі оцінки місцевої стерпності) і погодився регулярно голитися протягом дослідження.</li> </ul>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>CD5789, для місцевого застосування, сила дії: 50 мкг/г та 100 мкг/г</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза,</p>	<p>Відсутній</p>



спосіб застосування, сила дії	
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовується
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Про всі небажані явища слід було повідомляти протягом усього дослідження. Небажані явища з датою початку або після дати застосування першого лікування були класифіковані як такі, що виникли внаслідок лікування</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Безпека системного впливу <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Життєво важливі показники (артеріальний тиск, частота пульсу) під час скринінгу, під час візиту у День 1/Початок дослідження, День 15, та у День 29/візит дострокового припинення участі у дослідженні</li> <li>○ Медичний огляд під час скринінгу, на початку дослідження та в кінці дослідження</li> <li>○ Лабораторні показники (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі) під час скринінгу та під час візиту у День 29/візит дострокового припинення участі в дослідженні</li> </ul> </li> <li>- Безпека впливу на шкіру <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Оцінка місцевої стерпності (еритема, лущення, сухість, свербіж, і печіння тільки на обличчі) за 4-бальною шкалою (0 = немає до 3 = важка) під час візиту у День 1/початок дослідження, у День 8, День 15, День 22 та День 29/Дострокове припинення дослідження.</li> </ul> </li> </ul>
18. Статистичні методи	<p>Описова статистика узагальнює такі змінні:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Демографічні та вихідні параметри;</li> <li>- ФК параметри (якщо дані піддаються кількісній оцінці);</li> <li>- Медичний огляд, життєво важливі показники (артеріальний тиск та частота пульсу);</li> <li>- Показники лабораторних досліджень (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі);</li> <li>- Безпека для шкіри (оцінка місцевої стерпності);</li> <li>- Небажані явища (НЯ).</li> </ul> <p>У разі можливості кількісного визначення, для дисперсійного аналізу слід подати параметри концентрації в плазмі після логарифмічного перетворення (<math>\ln</math>), щоб окремо оцінити час та групові фактори.</p> <p>Статистичний аналіз проводили окремо для кожної групи лікування, щоб дослідити часовий ефект. Інший аналіз проводили окремо для кожного дня, щоб дослідити груповий ефект (дозу та етнічну приналежність). Для обох значень до дисперсійного аналізу подавали значення <math>\ln</math> AUC (0-24 години) та <math>S_{max}</math>. Модель включала час, предмет та групу як фактори. Для обчислення 90%</p>



довірчих інтервалів парних різниць між моментами часу (День 1, День 15 та День 29) за шкалою Ln використовують дисперсію залишкової похибки. Межі інтервалів знову перетворювали в експоненціальну функцію, щоб отримати 90% довірчі інтервали співвідношень середніх геометричних між точками часу на вихідному рівні.

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

З 73 суб'єктів, що взяли участь у скринінгу, 39 були включені до популяції повного аналізу (фармакокінетичного) та популяції безпеки. Причинами, з яких суб'єкти не пройшли скринінг, були невідповідність критеріям включення/виключення (17 з 34 суб'єктів, що не пройшли скринінг) та «other» (17 з 34 суб'єктів, що не пройшли скринінг).

Резюме демографічних даних представлені в Таблиці 1. Середній вік суб'єктів становив 41,5 років і в групах лікування коливався в діапазоні від 37,2 до 46,4. Більшість суб'єктів (71,8%) були чоловіками. Група неяпонського походження включала однакову кількість афро-американців та суб'єктів європеїдної раси, включаючи 1 суб'єкта азіатського походження. Середній ІМТ в групах лікування складав 24,0 кг/м<sup>2</sup>, варіюючи від 23,4 до 24,7 кг/м<sup>2</sup>.

**Таблиця 1. Демографічні та вихідні характеристики (популяція аналізу з безпеки)**

	Японського походження			Неяпонського походження	Всього (N=39)
	CD5789		Проміжна сума (N=26)	CD5789	
	50 мкг/г (N=13)	100 мкг/г (N=13)		100 мкг/г (N=313)	
Вік (років)					
Середній (СВ)	41,0 (13,38)	46,4 (12,17)	43,7 (12,83)	37,2 (13,06)	41,5 (13,10)
Медіана	40,0	50,0	48,0	36,0	40,0
Мінімальний, максимальний	23,0, 63,0	23,0, 62,0	23,0, 63,0	18,0, 58,0	18,0, 63,0
Вікова група (років), n (%)					
≤40	8 (61,5)	3 (23,1)	11 (42,3)	9 (69,2)	20 (51,3)
>40	5 (38,5)	10 (76,9)	15 (57,7)	4 (30,8)	19 (48,7)
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )					
Середня (СВ)	23,8 (2,78)	(23,4 (2,19)	23,6 (2,46)	24,7 (3,31)	24,0 (2,78)
Медіана	23,3	23,1	23,2	25,3	23,4
Мінімальний, максимальний	20,1, 29,9	19,6, 28,6	19,6, 29,9	19,3, 29,8	19,3, 29,9
Стать, n (%)					
Чоловіча	8 (61,5)	8 (61,5)	16 (61,5)	12 (92,3)	28 (71,8)
Жіноча	5 (38,5)	5 (38,5)	10 (38,5)	1 (7,7)	11 (28,2)
Курці, n (%)					
Так	0 (0,0)	1 (7,7)	1 (3,8)	0 (0,0)	1 (2,6)
Ні	13 (100)	12 (84,6)	25 (96,2)	13 (100)	38 (97,4)



Етнічна приналежність, n (%)					
Іспанського або латино-американського походження	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (15,4)	2 (5,1)
Неіспанського або нелатино-американського походження	13 (100)	13 (100)	26 (100)	11 (84,6)	37 (94,9)
Раса, n (%)					
Азіати	13 (100)	13 (100)	26 (100)	1 (7,7)	27 (69,2)
Чорношкірі або афро-американці	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (46,2)	6 (15,4)
Європейці	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (46,2)	6 (15,4)

ІМТ = індекс маси тіла, СВ = стандартне відхилення

20. Результати ефективності

Не застосовуються

21. Результати безпеки

Оцінювані параметри безпеки включають НЯ, оцінки місцевої нестерпності, дані медичного обстеження, життєво важливі показники, дані лабораторних досліджень та електрокардіограми (ЕКГ).

**- Небажані явища**

У всіх 39 суб'єктів дослідження спостерігалось щонайменше 1 НЯ, яке виникло внаслідок лікування (НЯВЛ), та принаймні 1 НЯВЛ, яке дослідник вважав пов'язаними з досліджуванним препаратом (Таблиця 3). Жоден суб'єкт не мав НЯВЛ, яке, на думку дослідника, було тяжким за ступенем тяжкості, СНЯ, що представляло особливий інтерес (НЯОІ) або передчасно не припинив застосування препарату через НЯВЛ.

Таблиця 3. Огляд небажаних явищ, що виникли внаслідок небажаних явищ (популяція аналізу з безпеки)

Тип небажаного явища	Кількість (%) суб'єктів			
	Японського походження			Неяпонського походження
	CD5789		Проміжна сума (N=26)	CD5789
	50 мкг/г (N=13)	100 мкг/г (N=13)		100 мкг/г (N=13)
Будь-яке НЯВЛ	13 (100)	13 (100)	26 (100)	13 (100)
Будь-яке пов'язане НЯВЛ	13 (100)	13 (100)	26 (100)	13 (100)
Будь-яке НЯ	0	0	0	0
Будь-яке НЯОІ	0	0	0	0
Будь-яке НЯВЛ помірного ступеня	6 (46,2)	8 (61,5)	14 (53,8)	7 (53,8)
Будь-яке пов'язане НЯВЛ, помірного ступеня	5 (38,5)	8 (61,5)	13 (50,0)	6 (46,2)
Будь-яке НЯВЛ тяжкого ступеня	0	0	0	0
Будь-яке НЯВЛ, що призвело до припинення прийому досліджуваного препарату	0	0	0	0



Подразнення, пов'язане з лікуванням спостерігалось у всіх 39 суб'єктів (Таблиця 4). Іншими поширеними НЯВЛ, пов'язаними із лікуванням, були окремі випадки свербіжів або еритеми.

Таблиця 4. Небажані явища, що виникли внаслідок лікування, з обґрунтовано можливим зв'язком з лікуванням

Тип небажаного явища	Кількість (%) суб'єктів			
	Японського походження			Неяпонського походження
	CD5789		Проміжна сума (N=26)	CD5789
	50 мкг/г (N=13)	100 мкг/г (N=13)		100 мкг/г (N=13)
Будь-яке пов'язане НЯВЛ	13 (100)	13 (100)	26 (100)	13 (100)
Травма, отруєння та ускладнення процедур	0	1 (7,7)	1 (3,8)	0
Подряпини	0	1 (7,7)	1 (3,8)	0
Порушення з боку шкіри та підшкірної тканини	13 (100)	13 (100)	26 (100)	13 (100)
Еритема	2 (15,4)	1 (7,7)	3 (11,5)	1 (7,7)
Свербіж	2 (15,4)	4 (30,8)	6 (23,1)	0
Відчуття печіння шкіри	1 (7,7)	0	1 (3,8)	0
Подразнення шкіри	13 (100)	13 (100)	26 (100)	13 (100)

Профіль НЯВЛ в 2 групах суб'єктів японського походження був загалом подібним, за винятком того, що спостерігалась в 2 рази більша частота свербіжів, пов'язаного з лікуванням, під час застосування більш високої дози препарату CD5789 порівняно з нижчою дозою препарату CD5789 і в 2 рази більша частота еритеми, пов'язаної з лікуванням під час застосування меншої дози порівняно з вищою дозою. Крім того, НЯВЛ, пов'язані з лікуванням, які дослідник вважав середніми за ступенем тяжкості (переважно подразненням шкіри), спостерігалися у більшого відсотку суб'єктів у групі застосування крему CD5789 в дозі 100 мкг/г, ніж у групі застосування крему CD5789 в дозі 50 мкг/г.

Профіль НЯВЛ у суб'єктів японського походження, які застосовували крем CD5789 100 мкг/г та у суб'єктів неяпонського походження, які застосовували крем CD5789 100 мкг/г, був загалом подібним, за винятком того, що у 4 (30,8%) суб'єктів японського походження спостерігався свербіж, пов'язаний з лікуванням, у порівнянні з суб'єктами неяпонського походження. Крім того, НЯВЛ, пов'язані з лікуванням, які дослідник вважав помірними за інтенсивністю (переважно подразненням шкіри), спостерігалися у більшого відсотку суб'єктів у групі японського походження, які застосовували крем 100 мкг/г, ніж у суб'єктів неяпонського походження, які застосовували крем 100 мкг/г.

#### - Місцева стерпність

Місцеву стерпність (еритема, лущення, сухість, свербіж та поколювання/печіння на обличчі) оцінювали за 4-бальною шкалою перед застосуванням досліджуваного препарату на початку дослідження та на 8-й, 15-й, 22-й та 29-й день/остаточне оцінювання.

За винятком сухості (найгірші середні показники 2,08 та 2,15 у групах суб'єктів японського походження, які застосовували крем 50 мкг/г та крем 100 мкг/г, відповідно), найгірші середні показники



	<p>ознак та симптомів під час лікування досліджуваним препаратом не перевищували 2,0 (помірний).</p> <p>Жодна із середніх оцінок для суб'єктів неяпонського походження не перевищувала 1,15 за будь-якою ознакою чи симптомом.</p> <p>Найгіршим результатом для більшості пацієнтів були легкі або помірні ознаки/симптоми місцевої стерпності. В цілому, важкі результати найчастіше реєструвались у групі застосування крему CD5789 100 мкг/г суб'єктами японського походження.</p> <p>Для порівняння 2 груп дозування препарату CD5789 серед суб'єктів японського походження, у 10 суб'єктів у кожній групі спостерігалось погіршення еритеми відносно вихідного рівня, без випадків еритеми, оціненої як тяжка у групі із застосуванням нижчих доз, і 2 суб'єктів у групі застосування вищих доз - виражена еритема. Подібні висновки про більш високу частоту випадків місцевої стерпності, оцінену як важку у групі застосування вищих доз, спостерігалися для 2 інших параметрів місцевої стерпності (лущення та сухість).</p> <p>Для порівняння суб'єктів японського та неяпонського походження, яким застосовували крем CD5789, в однаковій концентрації (100 мкг/г), у більшості суб'єктів японського походження, ніж суб'єктів неяпонського походження, оцінки лущення, сухості, свербіжу та поколювання/печіння були гіршими, ніж вихідні. Оцінка кожної ознаки/симптому у групі суб'єктів японського походження були більш серйозними порівняно з суб'єктами неяпонського походження.</p> <p><b>- Лабораторні дослідження, оцінки життєво важливих показників, результати медичного огляду та ЕКГ</b></p> <p>Не було клінічно значущих змін у стандартних лабораторних параметрах та оцінках життєво важливих параметрів між візитом скринінгу та закінченням лікування, не було змін у результатах медичного обстеження від нормальних до патологічних та не було клінічно значущих результатів ЕКГ ані на початку дослідження, ані на 29-й день/остаточне оцінювання.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>- Повторне місцеве лікування кремом CD5789 в дозі 50 мкг/г або 100 мкг/г протягом 29 днів призвело до низької системної експозиції препарату CD5789 без потенціалу накопичення як у суб'єктів японського походження, так і у суб'єктів неяпонського походження. Рівноважні стани досягалися після 2 тижнів лікування без подальшого накопичення за більш тривалої терапії у всіх групах лікування.</p> <p>- Пікової концентрації препарату CD5789 у плазмі крові досягали приблизно через 4 години після застосування препарату, незалежно від походження суб'єкта, дня лікування чи досліджуваного препарату, що свідчить про швидке всмоктування через шкіру.</p> <p>- Пропорційність дози щодо системної експозиції CD5789 спостерігалася у суб'єктів японського походження, які застосовували крем CD5789 у 2 різних дозуваннях (50 та 100 мкг/г).</p>



	<p>- Суттєвого впливу етнічної приналежності на параметри системної експозиції CD5789 не виявлено.</p> <p>- Два циркулюючі метаболіти (CD06500, CD09986) були виявлені в концентраціях від 10 до 50 мкг/мл у суб'єктів як японського, так і неяпонського походження.</p> <p>- Крем CD5789 в дозі 50 мкг/г та 100 мкг/г, здається, достатньо переносився без припинення застосування з будь-якої причини, включаючи НЯВЛ, протягом 29-денного періоду лікування.</p> <p>- У всіх суб'єктів спостерігалось подразнення шкіри певного ступеня.</p> <p>- На підставі звітів про НЯ та оцінки місцевої стерпності препарат CD5789 в дозі 50 мкг/г краще переносився, ніж препарат CD5789 в дозі 100 мкг/г серед суб'єктів японського походження, а серед суб'єктів неяпонського походження препарат CD5789 в дозі 100 мкг/г переносився краще, ніж у суб'єктів японського походження.</p> <p>- Не було клінічно значущих змін у стандартних лабораторних параметрах та оцінках життєво важливих параметрів між візитом скринінгу та закінченням лікування, не було змін у результатах медичного обстеження від нормальних до патологічних та не було клінічно значущих результатів ЕКГ ані на початку дослідження, ані на 29-й день/остаточне оцінювання.</p>
--	--

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 (Підпис) (ПІБ)
--	--