	Додаток 29 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 доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Псотріол гель, 50 мкг/г/0,5 мг/г
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так ні☑ Готовий лікарський засіб, який містить Кальципотріол / Бетаметазон, гель, для якого подається заявка на отримання Реєстраційного посвідчення, є фіксованою комбінацією діючих речовин кальципотріолу моногідрату та бетаметазону дипропіонату. Кожний грам гелю містить 52,18 мкг кальципотріолу моногідрату (що відповідає 50 мкг кальципотріолу) та 0,6428 мг бетаметазону дипропіонату (що відповідає 0,5 мг бетаметазону). Фармацевтична форма - гель для зовнішнього застосування. Стратегія доклінічного дослідження відповідного препарату, який містить кальципотріол / бетаметазон, гель, не була встановлена. Заявка, подана на лікарський засіб, який містить Кальципотріол / бетаметазон, гель, є гібридною заявкою відповідно до Directive 2001/83/EC: Article 10.3. Препарат заявника Кальципотріол / бетаметазон гель має однакові діючі речовини (кальципотріол моногідрат / бетаметазон дипропіонат) з однаковими концентраціями (0,005% та 0,05% відповідно), однакову фармацевтичну форму (гель) та однаковий спосіб застосування

	(зовнішнє застосування) як авторизоний на даний момент продукт, гель Daivobet® gel, Leo Pharma. Допоміжні речовини заявленого продукту майже однакові з допоміжними речовинами референтного продукту. Однією якісною різницею є all-rac-α tocopherol, який міститься у референтному продукті, і не міститься у відповідному продукті заявника. Відповідно до EMEA "Note for Guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products, containing known constituents", CPMP/EWP/239/95 of November 1995, заявник провів клінічне дослідження (EudraCT No: 2016-001106-42, див. модуль 2.5.2, 2.7) з гелевою формою, поданою на затвердження, порівняно з рецептурою оригіналу. Дослідження продемонструвало терапевтичну еквівалентність відповідного продукту заявника та референтного продукту. Можна зробити висновок, що відповідний препарат, на який подається заявка, по суті аналогічний референтному препарату Отже, вся інформація щодо фармако-токсикологічного досвіду з фіксованою комбінацією та з обома компонентами може бути передана від продукту-оригінатора до тестового продукту заявника, рекомендованого до реєстрації. Для отримання повного та поточного оновлення опублікованої літератури до березня 2018 року було виявлено відповідні публікації шляхом пошуку в базах даних MEDLINE, HSDB, RTECS та Cochrane, на домашніх сторінках BfArM та EMA та в Google із використанням ключових слів calcipotriol та betamethasone та topical use. Для оцінки клінічної ефективності та безпеки гелевої форми були обрані лише клінічні дослідження, що оцінювали гель-форму кальципотріолбетаметазону. Клінічні дослідження, що оцінюють піни або мазі, не розглядалися в клінічних модулях. Однак для оцінки фармакодинаміки, фармакокінетики та токсикології розглядалася література щодо комбінації обох речовин незалежно від використовуваної форми та окремих компонентів, якщо необхідно.

2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	
2) вторинна фармакодинаміка	
3) фармакологія безпеки	
4) фармакодинамічні взаємодії	
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	
2) всмоктування	
3) розподіл	
4) метаболізм	
5) виведення	
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	
7) інші фармакокінетичні дослідження	
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	
2) токсичність у разі повторних введень	
3) генотоксичність: in vitro	
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	
4) канцерогенність:	
довгострокові дослідження	
короткострокові дослідження	

або дослідження середньої тривалості	
додаткові дослідження	
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	
ембріотоксичність	
пренатальна і постнатальна токсичність	
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	
6) місцева переносимість	
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	
імунотоксичність	
дослідження механізмів дії	
лікарська залежність	
токсичність метаболітів	
токсичність домішок	
інше	
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	

Представник заявника (власника реєстраційного посвідчення) _____ (підпис)

Майстренко Л. В. (П. І. Б.)

ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА»

	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)	Псотріол гель, 50 мкг/г/0,5 мг/г
2. Заявник	ТОВ "МІБЕ УКРАЇНА", Україна
3. Виробник	мібе ГмбХ Арцнаймittель, Німеччина (mibe GmbH Arzneimittel, Germany)
4. Проведені дослідження:	☑ так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Double-blind, randomized clinical study comparing efficacy and safety of Calcipotriol 50 µg/g_Betamethasone 0.5 mg/g Gel (Test) vs. Daivobet Gel (Reference) vs. Vehicle in patient with scalp psoriasis. 16-01/CalciBet-Gel EudraCT: 2016-001106-42 Подвійне сліпе, рандомізоване клінічне дослідження з метою порівняння ефективності та безпеки препарату Кальципотріол 50 мкг/г_Бетаметазон 0,5 мг/г, гель (досліджуваний препарат) та препарату Дайвобет, гель (препарат порівняння) та плацебо у пацієнтів з псоріазом волосистої частини голови.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	з 06 грудня 2016 р. по 27 листопада 2017 р.

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	запланована: 225 фактична: 234
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього дослідження було довести, що місцеве лікування генеричним препаратом кальципотріол-бетаметазон, гель, є не менш ефективним, ніж оригінальний лікарський засіб Daivobet® gel, у лікуванні псоріазу волосистої частини голови, що визначається зміною модифікованого показника оцінки загальної тяжкості проявів (mTSS) Вторинними цілями цього випробування було: • довести більшу ефективність генеричного лікарського засобу Кальципотріол-Бетаметазон, гель, порівняно з плацебо у лікуванні псоріазу волосистої частини голови, що визначається зміною модифікованого показника оцінки загальної тяжкості проявів (mTSS) • оцінити безпеку та місцеву толерантність генеричного лікарського засобу Кальципотріол-Бетаметазон, гель у порівнянні з оригінальним лікарським засобом Daivobet® gel, та плацебо.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе дослідження, яке проводиться у паралельних групах
12. Основні критерії включення	• Жінки та чоловіки віком ≥ 18 років • Діагноз «вульгарний псоріаз волосистої частини голови», встановлений відповідно до загально прийнятих критеріїв • Поширеність ураження псоріазом 20% загальної площі волосистої частини голови • Для оцінки параметрів активності захворювання: почервоніння, лущення, ущільнення та свербіж (кожний з параметрів оцінюють за шкалою від 0 до 3) застосовують таке: ○ сума балів оцінки всіх чотирьох параметрів ≥ 6 та ○ сума балів лущення + почервоніння ≥ 4 та • оцінка лущення ≥ 2

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Кальципотріол-бетаметазон, гель для нанесення на шкіру, 50 мкг кальципотріолу моногідрат, 0,5 мг/г бетаметазону дипропіонату
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Daivobet® Gel, dermal, 50 µg calcipotriol monohydrate, 0.5 mg/g betamethasone dipropionate
15. Супутня терапія	Застосування супутніх лікарських засобів було дозволено за умови відсутності впливу на оцінювання в цьому дослідженні. Вважають, що такі лікарські препарати можуть чинити вплив та тому не дозволені до застосування: **Системні засоби:** • Глюкокортикоїди • Імуносупресивні засоби • Будь-які протипсоріазні засоби (наприклад, ретиноїди, циклоспорини, метотрексат, терапія PUVA (псорален та ультрафіолетові промені спектру А), терапія ультрафіолетовими променями спектру В) • Препарати кальцію • Вітамін D або аналоги вітаміну D • Вертикальний солярій, геліолампа або безрецептурні джерела УФ світла **Місцеві засоби (у дослідженні області лікування):** • Всі місцеві лікарські засоби • Косметичні засоби • Оклюзійне покриття області лікування
16. Критерії оцінки ефективності	**Первинна оцінка ефективності:** Зміна модифікованого показника Загальної оцінки тяжкості проявів (mTSS), визначеного як сума балів чотирьох параметрів активності захворювання: почервоніння, лущення, ущільнення та свербіж, у період від початку лікування (Візит 1) до кінця лікування (Візит 5), яку розраховують як «оцінка Візиту 1 мінус оцінку Візиту 5”. **Вторинна оцінка ефективності:** • Зміна показника mTSS між Візитом 1 та Візитом 2, Візитом 3 та Візитом 4, відповідно • Значення параметрів індивідуальної активності захворювання: почервоніння, лущення, ущільнення та свербіж під час Візиту 2, Візиту 3, Візиту 4 та Візиту 5 • Зміна поширеності псоріазу волосистої частини

	голови між Візитом 1 та Візитом 2, Візитом 3, Візитом 4 та Візитом 5 відповідно • Зміна індексу тяжкості псоріазу волосистої частини голови (PSSI), визначеної як добуток оцінки поширеності псоріазу волосистої частини голови та mTSS між Візитом 1 та Візитом 2, Візитом 3, Візитом 4 та Візитом 5 відповідно • Зміна показника IGA між Візитом 1 та Візитом 2, Візитом 3, Візитом 4 та Візитом 5 відповідно • Частка пацієнтів із IGA = 0 (відсутність захворювання) або IGA = 1 (захворювання дуже легкого ступеня тяжкості) під час Візиту 5 • Оцінка загального терапевтичного успіху дослідником під час Візиту 5 • Оцінка загального терапевтичного успіху пацієнтом під час Візиту 5
17. Критерії оцінки безпеки	• Кількість та класифікація побічних реакцій • Клінічна відповідність лабораторних показників безпеки під час Візиту 0 та Візиту 5 • Зміна рівня сироваткового кортизолу між Візитом 0 та Візитом 5 • Оцінка толерантності дослідником під час Візиту 2, Візиту 3, Візиту 4 та Візиту 5 • Оцінка толерантності пацієнтом під час Візиту 2, Візиту 3, Візиту 4 та Візиту 5
18. Статистичні методи	**Аналіз первинної оцінки ефективності** Основною метою цього дослідження було довести не меншу ефективність нового гелю, що містить кальципотріол 50 мкг/г та бетаметазону дипропіонат 0,5 мг/г («CalciBet») порівняно з препаратом порівняння Daivobet® Gel («Daivobet»). В протоколі дослідження встановлено межу не меншої ефективності для статистичного критерію зі значенням $\Delta = 1,5$. З метою перевірки чутливості дизайну дослідження («чутливість до аналізу») два активні лікарські препарати досліджували окремо один від одного у порівнянні з базовим плацебо («плацебо») методом двостороннього критерію достовірності. Відповідно, існують три одночасні проблеми дослідження на підставі первинної оцінки ефективності: **Проблема дослідження 1:** Препарат CalciBet у

	порівнянні з препаратом . Daivobet (дослідження не меншої ефективості) H_{01}: $\mu_{CalciBet} - \mu_{. Daivobet} \leq -\Delta$ у порівнянні з H_{11}: $\mu_{CalciBet} - \mu_{. Daivobet} > -\Delta$ **Проблема дослідження 2:** Препарат CalciBet у порівнянні з плацебо (дослідження достовірності) H_{02}: $\mu_{CalciBet} - \mu_{Плацебо} = 0$ у порівнянні з H_{12}: $\mu_{CalciBet} - \mu_{Плацебо} \neq 0$ **Проблема дослідження 3:** Препарат . Daivobet у порівнянні з препаратом плацебо (дослідження достовірності) H_{03}: $\mu_{. Daivobet} - \mu_{Плацебо} = 0$ у порівнянні з H_{13}: $\mu_{. Daivobet} - \mu_{Плацебо} \neq 0$ де $\mu_{CalciBet}$ = Розраховане значення первинної ефективності після лікування препаратом CalciBet $\mu_{. Daivobet}$ = Розраховане значення первинної ефективності після лікування препаратом . Daivobet $\mu_{Плацебо}$ = Розраховане значення первинної ефективності після лікування плацебо. Статистичний критерій проблеми один 1 виконували методом одностороннього аналізу з $\alpha = 0{,}025$. Статистичний доказ порівняної ефективності досягається, якщо нижня межа двостороннього 95% довірчого інтервалу (ДІ) для $\mu_{CalciBet\text{-}G} - \mu_{. Daivobet}$ становить $> -\Delta$. Проблеми 2 та 3 перевіряли методом двостороннього аналізу з $\alpha = 0.05$. Первинний (тобто підтверджуючий) аналіз порівняної ефективності проводили для набору даних популяції відповідно до протоколу (PP). Для повної вибірки для аналізу (FAS) проводили додатковий аналіз. Первинні (тобто підтверджуючі) аналізи проблеми 2 і 3 проводили для FAS з додатковим аналізом набору даних для PP. Для підтверджуючого аналізу всі три проблеми дослідження повинні призвести до статистично значущого результату. Тому коригування рівнів достовірності не потрібно. Аналіз коваріації (ANCOVA) з базовим значенням у вигляді коваріату (та суми квадратів типу III) застосовували для всіх трьох проблем дослідження. **Аналіз вторинної оцінки ефективності** Первинний аналіз всіх вторинних оцінок ефективності виконували для FAS, а додатковий

	аналіз виконували для вибірки РР. Критерій достовірності перевіряли для всіх парних порівнянь між трьома групами лікування. Всі критерії вважалися пошуковими та перевірялися методом двостороннього аналізу з номінальним рівнем достовірності $\alpha = 0,05$. Застосовували такі методи: I. ANCOVA зі значення вихідного рівня в якості коваріату II. Критерій Мантеля-Хензеля III. Критерій Уілкоксона-Манна-Уітні IV. ANCOVA зі значення вихідного рівня в якості коваріату V. Критерій Уілкоксона-Манна-Уітні VI. Точний критерій Фішера VII. Критерій Мантеля-Хензеля VIII. Критерій Мантеля-Хензеля **Аналіз оцінки безпеки** Побічні реакції Аналіз ПР, що виникли внаслідок терапії, тобто для явищ, що відбулися після початку застосування досліджуваного лікарського засобу (Візит 1), виконували такими методами. Зазначені лише ПР, що з'явилися у період між Візитом 0 та Візитом 1. ПР закодовані за допомогою словника MedDRA, а показники частоти випадків захворювання (тобто кількість та відсоток уражених пацієнтів) розраховували відповідно до *системно-органних класів* (СОК) та *переважного терміну* (ПТ). Розрахунок частоти випадків захворювання означає, що появу одного і того ж коду кілька разів у одного пацієнта рахують лише один раз. Для серйозних побічних реакцій (СПР), небажаних реакцій на лікарські засоби (НЛР), тобто ПР з *можливим* або *таким, що не піддається оцінюванню,* причинно-наслідковим зв'язком з досліджуваним лікарським засобом (відповідно до оцінки дослідника) та ПР, що призводять до передчасного припинення участі в клінічному дослідженні. Подальший аналіз ПР (відповідно до окремих випадків) зосереджений на інтенсивності, вжитих заходах та ефективності. Лабораторні показники безпеки

	Лабораторні показники безпеки представлені для Візиту 0 та Візиту 5 шляхом розподілу частот на основі категоризації • в межах референтного діапазону • за межами референтного діапазону, але клінічно не значущі • за межами референтного діапазону та клінічно значущі Оцінка толерантності Оцінку толерантності, надану дослідником та пацієнтом, аналізували за допомогою частотного розподілу. Аналіз проводився відповідно до відвідувань (від Візиту 2 до Візиту 5) та додатково для оцінювання найгіршого сценарію для всіх відвідувань (відповідно до оцінки пацієнта).
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Кількість пацієнтів жіночої статі була більшою (59%), ніж кількість пацієнтів чоловічої статі (41%). Вік пацієнтів коливався від 19 до 81 років. Середній вік становив 53,2%. Значення Індексу маси тіла окремих пацієнтів (ІМТ) коливалися від 17,0 до 47,3 кг/м^2. Середнє значення складало 27,1 кг/м^2. Окрім чотирьох пацієнтів азійського походження та одного пацієнта африканського походження, для всіх пацієнтів етнічну приналежність було вказано як європеоїдна.
20. Результати ефективності	Кількість пацієнтів жіночої статі була більшою (59%), ніж кількість пацієнтів чоловічої статі (41%). Вік пацієнтів коливався від 19 до 81 років. Середній вік становив 53,2%. Значення Індексу маси тіла окремих пацієнтів (ІМТ) коливалися від 17,0 до 47,3 кг/м^2. Середнє значення складало 27,1 кг/м^2. Окрім чотирьох пацієнтів азійського походження та одного пацієнта африканського походження, для всіх пацієнтів етнічну приналежність було вказано як європеоїдна.
21. Результати безпеки	Під час фази лікування побічні реакції (ПР) були зареєстровані у 40 пацієнтів (Calci-Bet: 17, Daivobet: 15, Плацебо: 8). Загальна кількість зареєстрованих явищ становила 53. Всього у 16 пацієнтів (Calci-Bet: 9 (11,4%), Daivobet: 4 (5,4%), Плацебо: 3 (3,7%)) спостерігалися небажані реакції на лікарські засоби

	(НЛР), тобто ПР з *можливим* або *таким, що не піддається оцінюванню,* причинно-наслідковим зв'язком з досліджуваним лікарським засобом). У більшості випадків, мова йшла про реакції в місці нанесення препарату. Серйозні побічні реакції (СПР) не зареєстровані. Висновок щодо безпеки: • Загалом препарати переносилися добре. • Під час дослідження СПР не зареєстровані. Нові сигнали безпеки не визначені.
22. Висновок (заключення)	Випробування довело порівняну ефективність досліджуваного лікарського засобу порівняно з препаратом порівняння та перевагу досліджуваного лікарського засобу порівняно з плацебо у дорослих пацієнтів із псоріазом волосистої частини голови, не надаючи при цьому ознак щодо проблем безпеки.

Представник заявника (власника реєстраційного посвідчення)

ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА»

(підпис)

Майстренко Л. В.

(П. І. Б.)