

## Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	<b>АРЕЛІЯ®/ ARELIA</b>				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб				
2) проведені дослідження	<input type="radio"/>	так	<input checked="" type="checkbox"/>	<b><u>ні</u></b>	АРЕЛІЯ®, крем 0,5 мг/г є гібридним ЛЗ. Власні доклінічні дослідження не вимагаються.
2. Фармакологія:					
1) первинна фармакодинаміка	н/п				
2) вторинна фармакодинаміка	н/п				
3) фармакологія безпеки	н/п				
4) фармакодинамічні взаємодії	н/п				
3. Фармакокінетика:					
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	н/п				
2) всмоктування	н/п				
3) розподіл	н/п				
4) метаболізм	н/п				
5) виведення	н/п				
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	н/п				
7) інші фармакокінетичні дослідження	н/п				
4. Токсикологія:					

1) токсичність у разі одноразового введення	н/п
2) токсичність у разі повторних введень	н/п
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	н/п
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	н/п
4) канцерогенність:	н/п
довгострокові дослідження	н/п
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	н/п
додаткові дослідження	н/п
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	н/п
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	н/п
ембріотоксичність	н/п
пренатальна і постнатальна токсичність	н/п
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	н/п
6) місцева переносимість	н/п
7) додаткові дослідження токсичності:	н/п
антигенність (утворення антитіл)	н/п
імунотоксичність	н/п

дослідження механізмів дії	н/п
лікарська залежність	н/п
токсичність метаболітів	н/п
токсичність домішок	н/п
інше	н/п
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Лікарський засіб АРЕЛІЯ®, крем 0,5 мг/г, виробництва ПАТ «Київмедпрепарат» (Україна), є гібридним ЛЗ. Згідно з Наказом МОЗ України №426 «Про затвердження 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» (у редакції наказу МОЗ України від 23.07.2015 № 460) власні доклінічні дослідження не вимагаються.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 

## Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	<b>АРЕЛІЯ® / ARELIA</b>			
2. Заявник	ТОВ «АРТЕРІУМ ЛТД»			
3. Виробник	ПАТ «Київмедпрепарат», Україна			
4. Проведені дослідження:	√	<u>так</u>	о	ні
	якщо ні, обґрунтувати			
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<b>Гібридний лікарський засіб</b>			
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	«Відкрите, порівняльне, багатоцентрове, рандомізоване клінічне дослідження з оцінки ефективності, переносимості та безпеки препаратів Флутиказон, крем, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Україна), і Кутівейт™, крем, виробництва «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалз С.А., Польща»/«Делфарм Познань С.А., Польща», у пацієнтів з atopічним дерматитом у стадії загострення» (Флутиказон – робоча назва препарату АРЕЛІЯ в процесі клінічних досліджень), кодовий номер FLUARC, версія Протоколу 1.2 від 03.07.2023 р.			
6. Фаза клінічного випробування	порівняльне клінічне випробування (генеричних препаратів)			
7. Період проведення клінічного випробування	з 21.09.2023 р. по 25.05.2024 р.			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Україна			
9. Кількість досліджуваних	запланована: 90 фактична: 90			
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Мета:</b> довести, що препарат Флутиказон, крем, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Україна), не поступається за ефективністю препарату Кутівейт™, крем, виробництва «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалз С.А., Польща»/«Делфарм Познань С.А., Польща», при курсовому застосуванні у пацієнтів з atopічним дерматитом у стадії загострення			

	<p><i>Вторинні цілі:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- довести, що препарат Флутиказон, крем, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Україна), не поступається за ефективністю препарату Кутівейт™, крем, виробництва «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалз С.А., Польща»/«Делфарм Познань С.А., Польща», при курсовому застосуванні у лікуванні пацієнтів з atopічним дерматитом у стадії загострення;</li> <li>- оцінити безпеку і переносимість препарату Флутиказон, крем, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Україна), в порівнянні з препаратом Кутівейт™, крем, виробництва «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалз С.А., Польща»/«Делфарм Познань С.А., Польща» при курсовому застосуванні у лікуванні пацієнтів з atopічним дерматитом у стадії загострення;</li> <li>- виявити і проаналізувати можливі побічні явища/побічні реакції досліджуваного препарату Флутиказон, крем, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Україна).</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, контрольоване (з активним контролем), рандомізоване, багатоцентрове дослідження в паралельних групах
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Підписана інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.</li> <li>2. Амбулаторні пацієнти обох статей у віці 18-65 років (включно).</li> <li>3. Діагноз пацієнта «Атопічний дерматит у стадії загострення», верифікований на скринінгу на підставі критеріїв діагностики atopічного дерматиту за Hanifin &amp; Rajka (наявність трьох головних та трьох додаткових критеріїв).</li> <li>4. Ступінь тяжкості atopічного дерматиту за шкалою SCORAD відповідає середньому (25-50 балів) або важкому (&gt;50 балів).</li> <li>5. Площа ураженої ділянки становить <math>\leq 30\%</math> поверхні тіла.</li> <li>6. Згода пацієнта протягом всього дослідження дотримуватися загальних рекомендацій лікаря щодо догляду за шкірою, способу життя та харчування.</li> <li>7. Негативний результат тесту на вагітність (застосовно для жінок репродуктивного віку).</li> <li>8. Згода пацієнта використовувати прийнятні методи контрацепції протягом усього дослідження (застосовно для жінок репродуктивного віку, чоловіків та їх партнерок).</li> </ol>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Флутиказон, крем 0,05%, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Україна).</p> <p><u>Діюча речовина:</u> флутиказону пропіонат</p> <p>Препарат признається <u>курсом за схемою</u>: наносити тонким шаром на уражені ділянки шкіри 1 раз на день (вранці або у першій половині дня) з 1-го по 28-й день (без накладання оклюзійної пов'язки) із можливістю за рішенням дослідника збільшення кратності застосування препарату з</p>

	<p>1-го до 2-х разів на день (вранці та ввечері з інтервалом між нанесеннями у 10-12 годин) у випадку відсутності на Візиті 2 ефекту від застосування препарату протягом перших 4-10 днів курсу лікування (оцінюється дослідником на Візиті 2). У випадку досягнення повної клінічної ремісії у будь-який з 28-ми днів курсу лікування (за оцінкою дослідника результатів клінічного обстеження пацієнта на одному з Візитів (2, 3 або 4) або на позаплановому візиті) тривалість курсу лікування відповідно скорочувалась із проведенням процедур заключного візиту на Візиті 2 або 3 або 4 або на позаплановому візиті відповідно.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Кутівейт™, крем 0,05%, виробництва «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалз С.А., Польща»/«Делфарм Познань С.А., Польща».</p> <p><u>Діюча речовина:</u> флютиказону пропіонат.</p> <p>Препарат признається <u>курсом за схемою:</u> наносити тонким шаром на уражені ділянки шкіри 1 раз на день (вранці або у першій половині дня) з 1-го по 28-й день (без накладання оклюзійної пов'язки) із можливістю за рішенням дослідника збільшення кратності застосування препарату з 1-го до 2-х разів на день (вранці та ввечері з інтервалом між нанесеннями у 10-12 годин) у випадку відсутності на Візиті 2 ефекту від застосування препарату протягом перших 4-10 днів курсу лікування (оцінюється дослідником на Візиті 2). У випадку досягнення повної клінічної ремісії у будь-який з 28-ми днів курсу лікування (за оцінкою дослідника результатів клінічного обстеження пацієнта на одному з Візитів (2, 3 або 4) або на позаплановому візиті) тривалість курсу лікування відповідно скорочувалась із проведенням процедур заключного візиту на Візиті 2 або 3 або 4 або на позаплановому візиті відповідно.</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>В якості супутньої терапії (у т.ч. медикаментозного лікування супутніх алергічних захворювань (алергічний риніт, бронхіальна астма та ін.) допускається використання будь-яких лікарських засобів за винятком препаратів забороненої терапії</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p><b>Головною змінною ефективності</b> є категоріальна дихотомічна змінна, яка враховує клінічну ефективність, і полягає в зменшенні ступеню тяжкості atopічного дерматиту за шкалою SCORAD на 50 % та більше на момент закінчення курсу лікування у порівнянні з вихідним значенням на скринінговому обстеженні (індекс SCORAD 50). Дана змінна має наступні категорії – «досягнутий індекс SCORAD 50»/«не досягнутий індекс SCORAD 50».</p> <p><b>Вторинні кінцеві точки оцінки ефективності:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- тривалість лікування до моменту досягнення індексу SCORAD 50;</li> <li>- динаміка ураженої atopічним дерматитом площі тіла у % на момент закінчення курсу лікування у порівнянні з вихідним значенням на скринінговому обстеженні;</li> </ul>

- динаміка суми балів об'єктивних ознак atopічного дерматиту за шкалою SCORAD на момент закінчення курсу лікування у порівнянні з вихідним значенням на скринінговому обстеженні;

- динаміка суми балів суб'єктивних ознак atopічного дерматиту за шкалою SCORAD на момент закінчення курсу лікування у порівнянні з вихідним значенням на скринінговому обстеженні;

- динаміка оцінок тяжкості atopічного дерматиту за шкалою SCORAD на момент закінчення курсу лікування у порівнянні з вихідним значенням на скринінговому обстеженні;

- динаміка інтенсивності свербіж (за даними візуальної аналогової шкали) на момент закінчення курсу лікування у порівнянні з вихідним значенням на скринінговому обстеженні;

При обробці та інтерпретації даних вторинні кінцеві точки ефективності трансформуються у відповідні вторинні змінні ефективності.

***Критерій для оцінки ефективності досліджуваного ЛЗ Флутиказон, крем, як такої, що не поступається ефективності референтного ЛЗ Кутівейт™, крем:***

висновок щодо ефективності досліджуваного ЛЗ, що не поступається референтному ЛЗ, буде зроблено з використанням підходу що ґрунтується на довірчих інтервалах (ДІ) для ІТТ і РР популяцій. З цією метою для різниці часток позитивних результатів за головною змінною ефективності (різниця часток пацієнтів, що досягли індекс SCORAD 50 у групах [«досліджуваний препарат – референтний препарат»]) буде побудований 95% ДІ і буде виконано порівняння нижньої межі цього ДІ з нижньою межею зони ефективності, що не поступається ( $\delta$ ), яка дорівнює -20%. Якщо нижня межа 95% ДІ для оціненої різниці часток позитивних результатів буде більшою, ніж  $\delta$ , буде зроблено висновок, що досліджуваний препарат Флутиказон, крем, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Україна) не поступається за ефективністю препарату Кутівейт™, крем виробництва «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалз С.А., Польща»/«Делфарм Познань С.А., Польща», у пацієнтів з atopічним дерматитом у стадії загострення.

**17. Критерії оцінки безпеки**

***Показники безпеки:***

1. Частота і характер побічних явищ/побічних реакцій при застосуванні досліджуваного препарату (окремо серйозних непередбачених побічних явищ/серйозних непередбачених побічних реакцій)
2. Динаміка результатів об'єктивного обстеження, оцінки вітальних функцій та оцінки місцевого статусу (враховуються виявлені в ході дослідження клінічно значущі відхилення)

3. Динаміка результатів лабораторних аналізів крові і сечі (враховуються виявлені в ході дослідження клінічно значущі відхилення).

**Показники переносимості:**

1. Частка пацієнтів, якими застосування досліджуваного препарату Флутиказон, крем, було припинено достроково внаслідок розвитку серйозних побічних явищ/серйозних побічних реакцій.
2. Частка пацієнтів, якими застосування досліджуваного препарату Флутиказон, крем, було припинено достроково внаслідок виникнення індивідуальної непереносимості або підвищеної індивідуальної чутливості до флутиказону пропіонату.
3. Частка пацієнтів, якими застосування досліджуваного препарату Флутиказон, крем, було припинено достроково внаслідок рішення пацієнта припинити участь в дослідженні (відкликання пацієнтом інформованої згоди на участь у дослідженні) з причини розвитку несерйозних побічних явищ/несерйозних побічних реакцій.

18. Статистичні методи

**Оцінка розміру вибірки**

Кількість досліджуваних в основній групі і контрольній групі при проведенні клінічного дослідження залежить від мети дослідження, його дизайну, типу головної змінної ефективності, запланованої потужності і ймовірності помилки першого і другого роду, допустимої величини клінічно значущих відмінностей і деяких інших. Головною змінною ефективності в даному дослідженні є категоріальна дихотомічна змінна SCORAD 50 з категоріями «досягнутий індекс SCORAD 50»/«не досягнутий індекс SCORAD 50».

Для доведення ефективності досліджуваного ЛЗ Флутиказон, крем, що не поступається ефективності референтного ЛЗ Кутівейт™, крем, перевірялася нульова статистична гіпотеза  $H_0: \epsilon \leq \delta$  проти  $H_a: \epsilon > \delta$ , де  $\delta$  – межа ефективності, що не поступається ( $\delta < 0$ ) – гранична величина клінічно значущих відмінностей, при якій можна вважати, що терапія в основній групі не поступається за ефективністю терапії в контрольній групі;  $\epsilon$  – передбачувані (ті, що спостерігаються) відмінності між групами за терапевтичною ефективністю (різниця  $[p_{\text{основна}} - p_{\text{контрольна}}]$  часток в пацієнтів в категорії «досягнутий індекс SCORAD 50»).

Оцінку розміру вибірки було зроблено за формулами:

$$n_{\text{контрольна}} = k \cdot n_{\text{основна}} \quad \text{та} \quad n_{\text{основна}} = \frac{(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2}{(\epsilon - \delta)^2} \cdot$$

$$\left[ \frac{p_{\text{контрольна}} \cdot (1 - p_{\text{контрольна}})}{k} + p_{\text{основна}} \cdot (1 - p_{\text{основна}}) \right], \text{ де: } z_{\alpha/2} \text{ і}$$

$z_{\beta}$  відповідні процентні точки СНР;  $\delta$  – межа зони ефективності, що не поступається;  $\epsilon = p_{\text{основна}} - p_{\text{контрольна}}$ ;  $p_{\text{основна}}$  і  $p_{\text{контрольна}}$  – частки пацієнтів в категорії «досягнутий індекс SCORAD 50» основної і контрольної груп відповідно;  $k$  – коефіцієнт при неоднаковій кількості випробовуваних в групах

(контрольна група більша ніж основна);  $n_{\text{основна}}$  і  $n_{\text{контрольна}}$  запланована кількість пацієнтів у відповідних групах;  $\alpha$  – гранична величина помилки 1-го роду (рівень значущості; двосторонній);  $\beta$  – гранична величина помилки другого роду.

Розмір вибірки було обчислено за вищенаведеною формулою задавши наступні значення параметрів:  $p_{\text{основна}} = p_{\text{контрольна}} = 88\%$ ,  $\alpha = 0,05$  (двостороння);  $\beta = 0,2$ ;  $k = 1$ ;  $\delta = -20\%$ . За результатами розрахунків потрібно було включити в дослідження по 41 пацієнту у кожену групу, а з урахуванням можливості вибування – по 45 пацієнтів у кожену групу.

#### ***Популяції, що мали аналізуватися***

Для аналізу даних мали бути сформовані наступні популяційні вибірки:

*ITT-популяція* (Intent-to-treat dataset) — популяція суб'єктів дослідження, які були рандомізовані.

*PP-популяція* (Per Protocol dataset) — популяція суб'єктів дослідження, які були рандомізовані та завершили дослідження згідно Протоколу дослідження.

*SA-популяція* (Safety Analysis dataset) — популяція суб'єктів дослідження, які були рандомізовані та отримали хоча б одну дозу досліджуваного препарату/референтного препарату.

Оскільки всі пацієнти закінчили участь у дослідженні без відхилень від протоколу, відповідно всі пацієнти складають PP-популяцію. Таким чином усі пацієнти складають одночасно ITT-популяцію, SA-популяцію і PP-популяцію, відповідно - аналіз ефективності, безпеки та переносимості досліджуваного ЛЗ/референтного ЛЗ був виконаний для усіх рандомізованих пацієнтів

#### ***Застосовані статистичні методи:***

Для опису груп за кількісними змінними були застосовані показники описової статистики:  $n$ , середнє арифметичне, медіана, стандартне відхилення, мінімальне і максимальне значення, а для категоріальних – частота і частка в%.

Оцінка динаміки кількісних змінних, що оцінюються за даними більш ніж 2-х візитів (V1, V2, V3, V4 і V5) буде проводитися за допомогою двофакторного дисперсійного аналізу за змішаною моделлю (залежна змінна: досліджуваний параметр, фактор «візит» фіксований {рівні V1, V2, V3, V4 і V5}, фактор «суб'єкти» – випадковий) з подальшим застосуванням контрастного аналізу рівнів фактору «візит» (прості контрасти, рівень «V1»=референтний). Якщо залишки ДА не будуть розподілені нормально (перевірити за допомогою критерію Шапіро-Уїлка), то виконати аналіз на ранги (ANOVA on ranks).

Порівняння значень «до» і «після» дихотомічних категоріальних змінних у групах буде виконано за допомогою критерію Мак-Німара. Якщо дихотомічні змінні оцінюються на більш ніж 2-х візитах, то при порівнянні парними критеріями буде вводитися поправка Бонферроні з метою елімінації ефекту множинних

порівнянь. Порівняння значень «до» і «після» кількісних змінних в групах буде виконано за допомогою парного критерію Стьюдента або критерію знакових рангів Уїлкоксона в залежності від результатів перевірки нормальності розподілу різниць [«після» - «до»] за допомогою критерію Шапіро-Уїлка.

Порівняння 2-х груп за кількісними параметрами буде виконуватися за допомогою критерію Манна — Уїтні або критерію Стьюдента для незалежних вибірок в залежності від нормальності розподілу даних у групах. Порівняння груп за категоріальними змінними буде виконуватися за допомогою критерію хі-квадрат Пірсона або точного критерію Фішера.

Для оцінки даних, які за своїм характером є часом до настання події, при наявності цензурованих даних (коли подія не настала за час спостереження) будуть застосовані методи виживаності (побудовані криві виживаності методом Каплана-Мейєра, застосована регресія Кокса для оцінки значущості коваріати «група», оцінено відносний ризик і його довірчі інтервали).

Оцінка нормальності розподілу буде виконуватися за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Рівень значущості буде взято рівним 0,01 для критерію Шапіро-Уїлка. Для решти критеріїв рівень значущості буде взято рівним 0,05.

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

Пацієнти обох статей у віці 18-65 років.

20. Результати ефективності

Оцінку ефективності було виконано для усіх рандомізованих пацієнтів, які, відповідно, одночасно склали ІТТ і РР популяцію.

Пацієнти в порівнюваних групах були однорідними за усіма параметрами.

1. За *головною змінною ефективності* (зменшення ступеню тяжкості атопічного дерматиту за шкалою SCORAD на 50 % та більше на момент закінчення курсу лікування) ефективність досліджуваного препарату та референтного препарату (категорія «досягнуто індекс SCORAD 50») становила 78,0 % у пацієнтів основної групи та 75,0 % у пацієнтів контрольної групи відповідно. Різниця часток в групах для даної категорії «досягнуто індекс SCORAD 50» становила 3,0 % (95% ДІ: -15,24 % — 21,21 %). Оскільки нижня границя 95 % ДІ (-15,24 %) більше нижньої границі зони ефективності, що не поступається ( $\delta = -20\%$ ), можна констатувати доведення ефективності препарату Флутиказон, крем, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Україна), що не поступається ефективності препарату Кутівейт™, крем, виробництва «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалз С.А., Польща»/«Делфарм Познань С.А., Польща», при курсовому застосуванні у пацієнтів з атопічним дерматитом у стадії загострення за *головною змінною ефективності*.

2. За результатами проведеного аналізу було виявлено, що за вторинними кінцевими точками оцінки ефективності:

-тривалістю лікування до моменту досягнення індексу SCORAD в кожній групі, а також за динамікою інтенсивністю свербіжів за ВАШ і динамікою параметрів шкали SCORAD: поширеністю atopічного дерматиту (оцінкою площі ураження шкірних покривів), інтенсивністю (вираженість морфологічних елементів висипу), суб'єктивними симптомами (свербіж + розлади сну), - на кожному наступному візиті (V2, V3, V4) і відповідно на момент закінчення курсу лікування (V5) у порівнянні з вихідним значенням на скринінговому обстеженні *спостерігалося статистично значуще зменшення значень даних параметрів ( $p < 0,001$  для усіх параметрів і для усіх візитів, за винятком результатів порівняння поширеності на V2, де  $p = 0,007$ ), що свідчить про високу ефективність терапії в обох групах.*

3. Основна та контрольна групи статистично значимо не відрізнялися за інтенсивністю свербіжів за ВАШ ( $p = 0,849$ ;  $p = 0,938$ ;  $p = 0,669$  та  $p = 0,952$  для візитів V2, V3, V4 і V5 відповідно), тривалістю лікування до моменту досягнення індексу SCORAD 50 (для V2: 2,2% в основній групі та 2,2% в контрольній; для V3: 24,4% в основній групі і 31,1% в контрольній; для V4: 35,6% в основній групі і 33,3% в контрольній; для V5: 17,8% в основній групі і 11,1% в контрольній), а також за динамікою оцінок тяжкості перебігу atopічного дерматиту за шкалою SCORAD, - на кожному наступному візиті (V2, V3, V4) і відповідно на момент закінчення курсу лікування (V5) у порівнянні з вихідним значенням на скринінговому обстеженні, а саме за: поширеністю atopічного дерматиту (площа ураження шкірних покривів) у % ( $p = 0,532$ ;  $p = 0,426$ ;  $p = 0,500$  та  $p = 0,461$ ) для візитів V2, V3, V4 і V5 відповідно), інтенсивністю морфологічних елементів висипу ( $p = 0,227$ ;  $p = 0,461$ ;  $p = 0,720$  та  $p = 0,867$  для візитів V2, V3, V4 і V5 відповідно), динамікою суми балів суб'єктивних ознак atopічного дерматиту (свербіж + розлади сну;  $p = 0,520$ ;  $p = 0,823$ ;  $p = 0,918$  та  $p = 0,680$  для візитів V2, V3, V4 і V5 відповідно) та індексом SCORAD ( $p = 0,939$ ;  $p = 0,522$ ;  $p = 0,731$  та  $p = 0,866$  для візитів V2, V3, V4 і V5 відповідно). Це підтверджує висновок, що ефективність препарату Флутиказон, крем, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Україна) не поступає ефективності препарату Кутівейт™, крем, виробництва «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалз С.А., Польща»/«Делфарм Познань С.А., Польща», при курсовому застосуванні у пацієнтів з atopічним дерматитом у стадії загострення.

4. За результатами оцінки ефективності досліджуваного препарату/референтного препарату, наданої лікарями-дослідниками на Заключному Візиті за категоріальною шкалою, ефективність досліджуваного ЛЗ у пацієнтів основної групи та референтного ЛЗ у пацієнтів контрольної групи становила 100 %, що підтверджує висновок, що ефективність препарату Флутиказон, крем,

виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Україна)» не поступається ефективності препарату Кутівейт™, крем, виробництва «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалз С.А., Польща»/«Делфарм Познань С.А., Польща», при курсовому застосуванні у пацієнтів з атопічним дерматитом у стадії загострення.

## 21. Результати безпеки

Статистичний аналіз даних безпеки та переносимості був проведений на популяції пацієнтів, які були рандомізовані та отримали хоча б одну дозу досліджуваного препарату/референтного препарату (SA-популяція), тобто усі 90 рандомізованих пацієнтів були включені в аналіз безпеки і переносимості досліджуваного препарату/референтного препарату (45 пацієнтів в основній групі та 45 пацієнтів в контрольній групі) із отриманням нижчезазначених результатів:

1. У клінічному дослідженні було зареєстровано 2 випадки непередбачених несерйозних ПР середнього ступеню тяжкості у 2х (4,4%) пацієнтів основної групи і 1 випадок непередбаченої несерйозної ПР легкого ступеню важкості у 1-го (2,2%) пацієнта контрольної групи; із завершенням усіх (3-х) випадків ПР одужанням пацієнтів без наслідків та оцінкою дослідниками причинно-наслідкового зв'язку всіх 3-х ПР із застосуванням досліджуваного ЛЗ та референтного ЛЗ як віддаленого.

2. Випадків серйозних ПР/ПІА у дослідженні зареєстровано не було.

3. На підставі проведеного аналізу безпеки за показником «частота і характер побічних явищ/побічних реакцій при застосуванні досліджуваного препарату» був зроблений висновок щодо безпеки курсового застосування досліджуваного препарату Флутиказон, крем, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Україна)» в лікуванні атопічного дерматиту в стадії загострення.

4. Результати аналізу безпеки досліджуваного препарату/референтного препарату за показником «динаміка результатів об'єктивного обстеження (враховуються виявлені в ході дослідження клінічно значущі відхилення)» при курсовому застосуванні для лікування атопічного дерматиту в стадії загострення виявили відсутність клінічно значущих змін вітальних функцій пацієнтів в обох досліджуваних групах. Виявлені незначні коливання АТ, ЧСС та ЧД на різних візитах не були клінічно значущими, що свідчить про відсутність будь-якого негативного впливу терапії із застосуванням досліджуваного препарату Флутиказон, крем, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Україна) на показники вітальних функцій (САТ, ДАТ, ЧСС і ЧД).

5. Відмінності між групами за відповідністю нормальним значенням лабораторних показників клінічного аналізу крові та біохімічного аналізу крові були статистично незначущими для усіх показників на усіх візитах. Динаміка проаналізованих показників клінічного аналізу крові та біохімічного аналізу крові свідчить про відсутність будь-якого негативного впливу терапії із застосуванням

досліджуваних ЛЗ на результати клінічного аналізу крові та біохімічного аналізу крові як в основній групі, так і в контрольній, та про безпеку застосування досліджуваного ЛЗ Флутиказон, крем, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Україна) при курсовому лікуванні пацієнтів з АД в стадії загострення.

6. В основній та контрольній групах не було виявлено статистично значущих змін на Візиті 5 в порівнянні із скринінгом для усіх лабораторних показників загального аналізу сечі. Зареєстровані на Візиті 5 в у 2-х пацієнтів основної групи клінічно значущі відхилення у вигляді еритроцитурії та лейкоцитурії не були пов'язані з застосуванням досліджуваного ЛЗ Флутиказон, крем, оскільки причиною даних відхилень були зареєстровані 2 випадки побічних реакцій – хронічний пієлонефрит в стадії загострення та гострий цистит відповідно. Відповідно отримані результати аналізу показників загального аналізу сечі свідчать про відсутність будь-якого негативного впливу терапії із застосуванням досліджуваних ЛЗ на результати загального аналізу сечі як в основній і контрольній групах та про безпеку застосування досліджуваного ЛЗ Флутиказон, крем, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Україна) при курсовому лікуванні пацієнтів з АД в стадії загострення.

7. За результатами аналізу за всіма проаналізованими показниками переносимості досліджуваного ЛЗ було встановлено добру переносимість ЛЗ Флутиказон, крем, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Україна), а також добру переносимість ЛЗ Кутівейт™, крем, виробництва «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалз С.А., Польща»/«Делфарм Познань С.А., Польща») при курсовому застосуванні у лікуванні atopічного дерматиту в стадії загострення, оскільки у даному КВ у жодного з пацієнтів не було зареєстровано жодного випадку:

- дострокового припинення застосування досліджуваного препарату/референтного препарату внаслідок розвитку серйозних побічних явищ/серйозних побічних реакцій;
- дострокового припинення застосування досліджуваного препарату/референтного препарату внаслідок виникнення індивідуальної непереносимості або підвищеної індивідуальної чутливості до флутиказону пропіонату;
- дострокового припинення застосування досліджуваного препарату/референтного препарату внаслідок рішення пацієнта припинити участь в дослідженні (відкликання пацієнтом інформованої згоди на участь у дослідженні) з причини розвитку несерйозних побічних явищ/несерйозних побічних реакцій.

8. Згідно оцінки безпеки досліджуваного препарату/референтного препарату, наданої лікарями-дослідниками на Заключному візиті за категоріальною шкалою, наявність ризиків для пацієнта при застосуванні досліджуваних ЛЗ була оцінена як «ризик для пацієнта відсутні» у 100% пацієнтів основної групи та у 100% пацієнтів контрольної групи, що свідчить про безпеку та

добру переносимість досліджуваного ЛЗ Флутиказон, крем, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Україна), а також референтного ЛЗ Кутівейт™, крем, виробництва «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалз С.А., Польща»/«Делфарм Познань С.А., Польща» при курсовому застосуванні в лікуванні atopічного дерматиту в стадії загострення.

22. Висновок (заключення)

1. За результатами проведеного клінічного дослідження доведено, що ефективність ЛЗ Флутиказон, крем, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Україна) не поступається ефективності ЛЗ Кутівейт™, крем, виробництва «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалз С.А., Польща»/«Делфарм Познань С.А., Польща», при курсовому застосуванні у лікуванні пацієнтів з atopічним дерматитом в стадії загострення.

2. За результатами проведеного клінічного дослідження доведено, що ЛЗ Флутиказон, крем, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Україна) є ефективним препаратом при курсовому застосуванні у лікуванні пацієнтів з atopічним дерматитом в стадії загострення.

3. В даному клінічному дослідженні ЛЗ Флутиказон, крем, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Україна), продемонстрував безпеку та добру переносимість при його курсовому 1-місячному застосуванні у лікуванні пацієнтів з atopічним дерматитом в стадії загострення.

4. ЛЗ Флутиказон, крем, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Україна) рекомендований в якості ефективного і безпечного лікарського засобу при курсовому застосуванні у лікуванні пацієнтів з atopічним дерматитом в стадії загострення.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



(підпис)

Сергій СУР  
(П. І. Б.)