

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):	Арібек			
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб			
2) проведені дослідження	о	так	✓ ні	Згідно з типом заявки (гібридний) власні доклінічні дослідження не проводились.
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

б) 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

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

(підпис)

(П. І. Б.)



Кравченко Т.С.

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)	Арібек
2. Заявник	Еспарма ГмбХ, Німеччина
3. Виробник	- Ц.П.М. КонтрактФарма ГмбХ, Німеччина (виробництво in bulk, первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості) - еспарма Фарма Сервісез ГмбХ (вторинне пакування) - Еспарма ГмбХ, Німеччина (випуск серії)
4. Проведені дослідження:	✓ так о ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	0155/2018 (2018-002532-24) Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе дослідження фази III, що проводиться у паралельних групах, для оцінки ефективності та безпеки генеричного гелю (кальципотріол + бетаметазон 50 мкг/г + 0,5 мг/г гелю) у порівнянні з оригінальним гелем (гель Daivobet®) та носієм у лікуванні псоріазу бляшкового типу від легкого до помірного ступеня
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	28.02.19 – 04.11.19
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина (4 центри), Польща (10 центрів)
9. Кількість досліджуваних	280 – заплановано всього скринінг пройшло 313 учасників і 286 учасників було рандомізовано
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	(а) Продемонструвати терапевтичну еквівалентність генеричного гелю кальципотріол/бетаметазон оригінальному гелю Daivobet® у лікуванні хронічного стабільного псоріазу бляшкового типу від легкого до помірного

ступеня за відсотковою часткою зниження індексу площі враження та тяжкості псоріазу (PASI).

(b) Продемонструвати перевагу генеричного гелю над його носієм.

11. Дизайн клінічного випробування

Дослідження проводилося з рандомізацією у подвійному сліпому режимі у паралельних групах для оцінки ефективності та безпечності генеричного гелю кальц./бет. (кальципотріол + бетаметазон 50 мкг/г + 0,5 мг/г гелю) у порівнянні з оригінальним гелем (гель Daivobet®) та носій генеричного гелю у лікуванні псоріазу бляшкового типу від легкого до помірного ступеня.

Дизайном дослідження передбачено 28-денний період скринінгу, 4-тижневий період порівняльного лікування, а також подальший період лікування до 4 тижнів (загалом 8 тижнів лікування). Кожен учасник мав здійснити 5 візитів (B1 – скринінг, B2 – день 1 [рандомізація], B3 – тиждень 2/день 15, B4 – тиждень 4 / день 29 [візит для оцінки первинних кінцевих точок], та B5 – тиждень 8 / день 56 [кінець лікування]), а також позапланові візити у разі потреби.

Приблизно 280 учасників, які відповідали критеріям включення, було заплановано рандомізувати в день 1 в одну із 3 груп лікування (генеричний гель кальц./бет., оригінальний гель [гель Daivobet®] або носій генеричного гелю один раз на добу протягом періоду до 8 тижнів.

Призначення лікування відбувалося у співвідношенні 3:3:1 (120:120:40 учасників) у сліпому режимі – ні персонал центру, ні учасник, ні спонсор або персонал КДО не знали, який саме досліджуваний препарат було призначено. Учасників рандомізували в одну із 3 таких груп лікування:

- Генеричний гель кальц./бет., 120 учасників
- Оригінальний гель (гель Daivobet®), 120 учасників
- Носій генеричного гелю, 40 учасників

Застосування ДЛЗ припинялося після закінчення дослідження (щонайпізніше через 8 тижнів).

Набір учасників проводився одночасно у різних центрах.

За параметрами безпеки стежили від моменту підписання форми інформованої згоди (ФІЗ) до останнього візиту у рамках подальшого спостереження (ПС).

Ефективність оцінювали за допомогою PASI/mPASI, IGA, а також шляхом визначення площі поверхні тіла (ППТ) під час скринінгового візиту, в день 1, день 15, день 29 і день 56.

Безпечність оцінювали шляхом проведення фізикального обстеження на скринінговому візиті та в день 56, основні показники стану організму та

	лабораторні показники безпеки визначали на скринінговому візиті, в день 29 (лише сироватковий креатинін та кальцій), день 56, та під час кожного візиту шляхом моніторингу побічних явищ (ПЯ), включно з серйозними ПЯ (СПЯ), та потенційно пов'язаними ПЯ (ПППЯ). Сироватковий тест на вагітність робили для всіх учасниць дослідження під час скринінгового візиту, тест на вагітність шляхом аналізу сечі — в день 1 і день 56.
12. Основні критерії включення	Чоловіки і жінки віком від 18 років з хронічним бляшковим псоріазом від легкого до помірного ступеня, з ураженою ППТ до 20%, балом PASI > 5,0 і < 15,0 на вихідному рівні, з категорію «легкий», «помірний» або «помірно-тяжкий» за шкалою IGA (IGA від 2 до 4)
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	генеричний гель кальц./бет., серія № HG6452 (кальципотріол + бетаметазон 50 мкг/г + 0,5 мг/г гелю)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	- оригінальний гель, гель Daivobet® (кальципотріол + бетаметазон 50 мкг/г + 0,5 мг/г гелю), серія № HH6459 - носій генеричного гелю, серія № HG6458
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	• Індекс тяжкості та розповсюдженості псоріазу (PASI) • Модифікований PASI (mPASI) • Індекс тяжкості враження псоріазом волосистої частини голови (PSSI) • Загальна оцінка дослідника (IGA)
17. Критерії оцінки безпеки	• Відповідний анамнез за останні п'ять років • Небажані явища • Лабораторні змінні: лабораторні параметри (гематологія, клінічне біохімічне дослідження та аналізи для визначення кальцію, аналіз сечі)
18. Статистичні методи	Вибірка для визначення ефективності Повна вибірка для аналізу (FAS) Вибірка для аналізу згідно протоколу (PPS) Вибірки для аналізу безпечності (SES)
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки і жінки віком від 18 років
20. Результати ефективності	У цьому багатоцентровому, рандомізованому, подвійному сліпому дослідженні фази III, що проводилося у паралельних групах, була продемонстрована еквівалентність генеричного гелю кальц./бет. з гелем Daivobet®, а також перевага генеричний гелю кальц./бет. над носієм генеричного

гелю відносно середнього % зміни від вихідного рівня за балом PASI на тижні 4 / в день 29.

21. Результати безпеки

Лікування генеричним гелем кальц./бет, гелем Daivobet® або носієм генеричного гелю, що застосовувалися місцево, загалом було безпечним і переносилося добре. Це підтверджувалося результатами оцінки ПЯ, лабораторних аналізів, основних показників стану організму та фізикального обстеження. Результати дослідження безпечності генеричного гелю кальц./бет. і гелю Daivobet® у порівнянні з носієм генеричного гелю можна підсумувати таким чином:

Побічні явища

- Було зареєстровано п'ять СПЯ у 5 учасників. Одне з 5 СПЯ було у групі генеричного гелю кальц./бет. і 4 з 5 СПЯ — у групі гелю Daivobet®. Усі СПЯ вважалися «непов'язаними» або «малоймовірно пов'язаними» з ДЛЗ і процедурами дослідження. У групі носія генеричного гелю СПЯ були відсутні.

- Протягом періоду дослідження було зареєстровано всього 85 несерйозних ПППЯ у 53 учасників (18,5%). Частота виникнення ПППЯ була найнижчою у групі генеричного гелю кальц./бет., за нею — у групі гелю Daivobet®, а у групі носія генеричного гелю вона була найвищою (17,7%, 21,1% та 25,6% відповідно).

- Більшість ПППЯ в обох групах активного лікарського засобу були «малоймовірно пов'язаними» або «непов'язаними» з ДЛЗ. «Можливий» зв'язок з генеричним гелем кальц./бет. був зареєстрований у випадку 4 ПППЯ у 3 учасників (відчуття печіння шкіри [N=2], свербіж [N=1] і головний біль [N=1]), а з гелем Daivobet® — у випадку 2 ПППЯ у 1 учасника (почервоніння і свербіж). У групі носія генеричного гелю 9 ПППЯ у 6 учасників було оцінено як такі, що мають «точний», «ймовірний» або «можливий» зв'язок з ДЛЗ, а 6 ПППЯ у 4 учасників вважалися «непов'язаними з ДЛЗ».

- 12 місцевих шкірних ПППЯ було зареєстровано у 2 учасників у групі генеричного гелю кальц./бет. та у 6 учасників у групі носія генеричного гелю. Місцеві ПППЯ були слабкої або помірної інтенсивності та мали «точний», «ймовірний» або «можливий» зв'язок з ДЛЗ.

- Також спостерігалось 6 шкірних ПППЯ з «можливим» зв'язком з ДЛЗ або процедурою дослідження (2 ПППЯ у 1 учасника в кожній групі лікування).

- Більшість із 90 ПППЯ були «легкої» інтенсивності, менше ПППЯ були оцінені як із «помірною» інтенсивністю. «Тяжкі» ПППЯ були зареєстровані лише у 1 учасника у групі генеричного гелю кальц./бет. та у групі Daivobet® (обидва були

СПЯ).

- Більшість ПППЯ, включно з 4 із 5 СПЯ, «пройшли/зникли» або «проходили/зникали» наприкінці дослідження. Результат п'ятого СПЯ був «невідомий», оскільки досліднику не вдалося зв'язатися з учасником.

☐ Частота виникнення, інтенсивність пов'язаність з ДЛЗ та причинно-наслідковий зв'язок ПППЯ з ДЛЗ у цьому дослідженні були нижчими в обох групах лікування активним лікарським засобом (група генеричного гелю кальц./бет. та група гелю Daivobet®) у порівнянні з групою носія генеричного гелю.

22. Висновок (заключення)

Генеричний гель кальц./бет. був терапевтично еквівалентним гелю Daivobet® і демонстрував перевагу над носієм генеричного гелю у лікуванні хронічного стабільного псоріазу бляшкового типу від легкого до помірного ступеню тяжкості. Генеричний гель кальц./бет. добре переносився і показав профіль безпечності, співставний з профілем безпечності гелю Daivobet® і носія генеричного гелю при застосуванні протягом 8 тижнів лікування.

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



(підпис)

(П. І. Б.)