

9. Кількість досліджуваних	<p>Всього було обстежено 75 суб'єктів дослідження, з яких 42 суб'єкти дослідження були рандомізовані для отримання принаймні однієї дози досліджуваного препарату; 32 суб'єкти дослідження у групі А та 10 суб'єктів дослідження у групі В. З 42 учасників дослідження, які піддавалися випробуванню, чотири суб'єкти дослідження були виключенні, усі були з групи А; один суб'єкт був виключений через НЯ, один суб'єкт дослідження був виключений через порушення протоколу, а решта двоє суб'єктів дослідження припинили участь з особистих причин. У популяції для аналізу безпеки та популяції повного аналізу (ППА) було 42 суб'єкти дослідження.</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета: - Оцінити, чи відповідає сумарний вплив семаглутиду після одноразового підшкірного (п/ш) введення трьох різних концентрацій (1 мг/мл, 3 мг/мл, 10 мг/мл) семаглутиду при введенні в еквімолярних дозах критеріям біоеквівалентності.</p> <p>Вторинні цілі: - Оцінити та порівняти інші фармакокінетичні властивості семаглутиду у трьох різних концентраціях (1 мг/мл, 3 мг/мл, 10 мг/мл) при введенні в еквімолярних дозах - Оцінити абсолютну біодоступність семаглутиду - Оцінити безпеку та переносимість семаглутиду</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було рандомізоване, одноцентрове, однодозове, неповністю перехресне дослідження з двома періодами у здорових учасників, що досліджувало, чи сумарний вплив після одноразових підшкірних ін'єкцій семаглутиду з різною концентрацією 1 мг/мл, 3 мг/мл, і 10 мг/мл, відповідає критеріям біоеквівалентності та оцінювати абсолютну біодоступність семаглутиду. Суб'єкти дослідження отримували або 0,5 мг семаглутиду з двох з трьох можливих концентрацій препарату семаглутиду (1 мг/мл, 3 мг/мл і 10 мг/мл) шляхом підшкірної ін'єкції, щоб оцінити, чи відповідає сумарний вплив критеріям біоеквівалентності (група А) або 0,5 мг семаглутиду шляхом підшкірної ін'єкції (1 мг/мл) та 0,25 мг семаглутиду шляхом внутрішньовенної (в/в) ін'єкції (1 мг/мл) для оцінки абсолютної біодоступності (група В). Дозування групи А було засліплене, а дозування групи В було відкритим. Два візити для введення препарату були розділені на 7 - 9 тижнів, щоб усунути потенційний ефект переносу семаглутиду. Суб'єкти дослідження були рандомізовані під час першого візиту для введення препарату (візит 2, в стаціонарі). Після цього відбулись візити з метою відбору фармакокінетичних (ФК) проб та подальший контрольний візит (візит 10) протягом періоду 1. Після періоду вимивання другий візит для введення препарату (візит 11, в стаціонарі) супроводжувався візитом відбору ФК проб та подальшим контрольним візитом (візит 19) протягом періоду 2. Під час кожного візиту дозування суб'єкти дослідження перебували в стаціонарі для частого відбору ФК проб. У дослідженні було чотири можливих способи лікування (три підшкірних та одне внутрішньовенне лікування) та вісім можливих послідовностей лікування, до яких суб'єкти дослідження були випадковим чином розподілені.</p>
12. Основні критерії включення	

	<p>- Здорові чоловіки чи жінки (на основі оцінки історії хвороби, фізичного обстеження та клінічних лабораторних даних при скринінгу, за оцінкою дослідника)</p> <p>- Вік 18–55 років (обидва включно) на момент підписання інформованої згоди</p> <p>- Індекс маси тіла (ІМТ) 20-30 кг/м² (обидва включно)</p>																									
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Семаглутид у концентрації 1 мг/мл, 3 мг/мл і 10 мг/мл, для підшкірних ін'єкцій 3 мл Penfill®, що вводиться з NovoPen®4. Семаглутид 1 мг/мл, для внутрішньовенного застосування, 3 мл Penfill®, що вводиться з NovoPen®4 та венфлон. Ізотонічний розчин натрію хлориду 0,9% мас/об, 10 мл флакон, що використовується для розведення семаглутиду під час внутрішньовенного введення. Випробовувані в групі А отримували дві з трьох можливих концентрацій семаглутиду для підшкірного введення у вигляді одноразових доз 0,5 мг під час двох окремих візитів для введення препарату у різних послідовностях. Випробовувані в групі В отримували семаглутид 0,5 мг для підшкірного застосування одноразово і семаглутид 0,25 мг для внутрішньовенно застосування одноразову дозу у двох різних послідовностях. Для внутрішньовенного застосування, семаглутид 1 мг/мл розбавляли розчином хлориду натрію для введення дози 0,25 мг. Всі суб'єкти дослідження повинні були отримувати дозування вранці після нічного голодування з дозволеною водою. Щодо концентрації 3 мг/мл, фактична введена доза становила 0,51 мг, а не 0,5 мг, оскільки збільшення дози під час завантаження шприца було можливим лише на 10 мкл.</p>																									
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Досліджуваний препарат</th> <th>Концентрація</th> <th>Доза</th> <th>Номер партії</th> <th>Термін придатності</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Семаглутид</td> <td>1 мг/мл</td> <td>0,25/0,5 мг</td> <td>DLDC004</td> <td>06 травня 2015 року</td> </tr> <tr> <td>Семаглутид</td> <td>3 мг/мл</td> <td>0,5 мг</td> <td>DLDC005</td> <td>09 травня 2015 року</td> </tr> <tr> <td>Семаглутид</td> <td>10 мг/мл</td> <td>0,5 мг</td> <td>DLDC006</td> <td>13 травня 2015 року</td> </tr> <tr> <td>Ізотонічний розчин натрію хлорид</td> <td>0,9% мас/об, 10 мл</td> <td></td> <td>XB0346</td> <td>31 січня 2017 року</td> </tr> </tbody> </table>	Досліджуваний препарат	Концентрація	Доза	Номер партії	Термін придатності	Семаглутид	1 мг/мл	0,25/0,5 мг	DLDC004	06 травня 2015 року	Семаглутид	3 мг/мл	0,5 мг	DLDC005	09 травня 2015 року	Семаглутид	10 мг/мл	0,5 мг	DLDC006	13 травня 2015 року	Ізотонічний розчин натрію хлорид	0,9% мас/об, 10 мл		XB0346	31 січня 2017 року
Досліджуваний препарат	Концентрація	Доза	Номер партії	Термін придатності																						
Семаглутид	1 мг/мл	0,25/0,5 мг	DLDC004	06 травня 2015 року																						
Семаглутид	3 мг/мл	0,5 мг	DLDC005	09 травня 2015 року																						
Семаглутид	10 мг/мл	0,5 мг	DLDC006	13 травня 2015 року																						
Ізотонічний розчин натрію хлорид	0,9% мас/об, 10 мл		XB0346	31 січня 2017 року																						
15. Супутня терапія	-																									
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинна кінцева точка</p> <p>- AUC_{0-∞, сема СВ}, площа під кривою концентрації семаглутиду в плазмі від часу 0 до нескінченності після одноразової дози трьох концентрацій препарату семаглутиду (1 мг/мл, 3 мг/мл і 10 мг/мл) (група А) та складів семаглутиду для підшкірного та внутрішньовенного застосування (група В)</p> <p>Вторинні кінцеві точки</p> <p>- C_{макс, сема СВ}, максимальна спостережувана концентрація семаглутиду в плазмі крові (група А та група В)</p> <p>- Кінцевий період напіввиведення (t_{1/2}) семаглутиду для підшкірного застосування (група А) та для внутрішньовенного застосування (група В)</p> <p>- СЧУ_{сема СВ}, середній час утримання семаглутиду (група В)</p>																									
17. Критерії оцінки безпеки	<p>- Оцінки від вихідного візиту (візит 2, день 1) до подальшого контрольного візиту (12-14 тижнів після візиту 2):</p> <p>- Кількість небажаних явищ, що виникають при лікуванні (НЯВЛ)</p> <p>- Кількість епізодів гіпоглікемії</p>																									

18. Статистичні методи

Визначення обсягу вибірки

Розрахунок обсягу вибірки базувався на потужності трьох попарних порівнянь $AUC_{0-\infty, \text{сема СВ}}$ при різних концентраціях складу. Для кожного порівняння сумарний вплив відповідав би критеріям біоеквівалентності, якби 90% довірчий інтервал для співвідношення між $AUC_{0-\infty, \text{сема СВ}}$ для двох концентрацій містився повністю в інтервалі біоеквівалентності (0,80; 1,25). Коригування кратності не проводилось. $AUC_{0-\infty, \text{сема СВ}}$ було обрано як основну кінцеву точку та для розрахунку розміру вибірки.

У дослідженні NN9535-3679 внутрішньоіндивідуальне стандартне відхилення становило 0,21 для $\log(AUC_{0-\infty, \text{сема СВ}})$, а загальне значення між і в межах стандартного відхилення для пацієнта щодо $\log(AUC_{0-\infty, \text{сема СВ}})$ становило 0,28.

У дослідженні NN9535-4010, де ФК зразки аналізували за допомогою рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрометрією, внутрішньоіндивідуальне стандартне відхилення щодо $\log(AUC_{0-\infty, \text{сема СВ}})$ становило 0,05, а загальне значення між і в межах стандартного відхилення для пацієнта щодо було 0,25. Для поточного випробування потужність оцінювали за допомогою моделювання, беручи різні значення СВ для пацієнта щодо $\log(AUC_{0-\infty, \text{сема СВ}})$. Значення, що враховувались у внутрішньоіндивідуальному стандартному відхиленні щодо $\log(AUC_{0-\infty, \text{сема СВ}})$, були 0,11, 0,14 та 0,17.

Під час усіх розрахунків передбачалося загальне значення між і в межах стандартного відхилення для пацієнта 0,25. Було оцінено, що обсяг вибірки з 24 суб'єктів дослідження, що завершили дослідження (тобто 4 у кожній послідовності лікування, і, отже, 8 для кожного безпосереднього порівняння лікування) дав би достатню потужність для досягнення цілей дослідження.

Розрахунок обсягу вибірки (група В):

Внутрішньоіндивідуальне стандартне відхилення 0,14 для підшкірного застосування було вибрано і припускаючи, що відповідне стандартне відхилення для внутрішньовенного застосування було нижчим (0,10), внутрішньоіндивідуальне стандартне відхилення для різниці між в/в та п/ш було прийнято 0,17. У 8 суб'єктів, які завершили дослідження, очікуваний 95% довірчий інтервал абсолютної біодоступності, тобто 80%, становив приблизно від 70% до 92%. Це було визнано досить точним для досягнення цілей біодоступності цього дослідження. Для того, щоб у цій частині випробувань брали участь 8 суб'єктів, які завершили дослідження, слід було включити вибірку з 10 суб'єктів дослідження, щоб забезпечити можливість 1 виходу з дослідження на кожну послідовність лікування.

Визначення популяції для аналізу

У протоколі були визначені такі популяції для аналізу:

- Популяція повного аналізу (ППА) – включала усіх суб'єктів дослідження, які були рандомізовані та піддані щонайменше одній дозі досліджуваного препарату. Аналіз ФК кінцевих точок проводився на основі ППА.

- Популяція для аналізу безпеки (ПАБ) включала усіх суб'єктів дослідження, які зазнали однієї дози випробуваного препарату. Аналіз кінцевих точок безпеки базувався на популяції для аналізу безпеки.

Два суб'єкти дослідження були виключені з вибірки ФК аналізу через неповні профілі. Обидва випробувані були з групи А

Статистичні методи

Первинна кінцева точка

- Первинна кінцева точка (еквівалентність, група А): Аналіз еквівалентності проводився лише на тих суб'єктах дослідження, які були включені в послідовності з двома п/ш дозами (група А). Первинна кінцева точка була проаналізована за допомогою лінійної нормальної моделі на основі логарифмічно-перетворених значень. Модель включала фіксовані ефекти концентрації препарату (1, 3 або 10 мг/мл) та періоду (1 або 2), а також випадковий ефект суб'єкта дослідження. На основі статистичної моделі оцінювали попарні співвідношення між концентрацією препарату (1 проти 3 мг/мл, 1 проти 10 мг/мл та 3 проти 10 мг/мл) та їх 90% довірчими інтервалами. Коригування для кількох порівнянь не проводилось. Будь-яке з порівнянь відповідало критеріям біоеквівалентності для сумарного впливу, якщо відповідний 90% довірчий інтервал співвідношення повністю містився в межах (0,80; 1,25).

- Первинна кінцева точка (біодоступність, група В): Аналіз біодоступності проводився лише на суб'єктах дослідження, які були включені в послідовності з в/в дозою (група В). При аналізі кінцева точка для в/в дози лікування була відкоригована з фактичної дози 0,25 мг до дози 0,5 мг (як вказано для п/ш лікування). Кінцеву точку, з індивідуально підбраною дозою, аналізували за допомогою лінійної нормальної моделі на основі логарифмічно-трансформованих значень. Модель включала фіксовані ефекти лікування (п/ш або в/в), суб'єкт дослідження та період (1 або 2). На основі статистичної моделі абсолютну біодоступність оцінювали як співвідношення між типами лікування (п/ш проти в/в) з 95% довірчими інтервалами.

Вторинні ФК кінцеві точки

- $C_{\text{макс, сема СВ}}$, аналізували так само, як і первинну кінцеву точку для групи А. Аналіз $C_{\text{макс, сема СВ}}$ проводили лише на тих суб'єктах дослідження, які були включені в послідовності з двома п/ш дозами (група А). $C_{\text{макс, сема СВ}}$ була узагальнена описовою статистикою для групи В.

- Кінцевий період напіввиведення $t_{1/2}$ був узагальнений описовою статистикою для кожної групи лікування.

- Середній час абсорбції оцінювали лише на суб'єктах дослідження, які були включені в послідовності з в/в дозами (група В), шляхом аналізу $СЧУ_{\text{сема СВ}}$. $СЧУ_{\text{сема СВ}}$ аналізували за допомогою лінійної нормальної моделі, заснованої на вихідних значеннях із фіксованими ефектами лікування (п/ш або в/в), суб'єкта дослідження та періоду (1 або 2). На основі статистичної моделі середній час абсорбції оцінювали як різницю між типами лікування (п/ш проти в/в) з 95% довірчими інтервалами.

Вторинні кінцеві точки безпеки

- Частота виникнення НЯ та епізоди гіпоглікемії оцінювали за допомогою описової статистики.

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

З 32 здорових суб'єктів дослідження, які становили ППА у групі А, 12 осіб були жінками, а 20 - чоловіками. Тридцять суб'єктів дослідження (30) були представниками білої раси, а решта двоє належали до інших рас. Один суб'єкт дослідження був іспанського або латино-американського походження, а всі інші суб'єкти дослідження були не іспанського або латино-американського

	<p>походження. Середній вік становив 39 років, середня вага тіла 77,8 кг, а середній ІМТ - 25,2 кг/м². 3 10 здорових суб'єктів дослідження, які становили ППА у групі В, по 5 суб'єктів були чоловіками та жінками. Середній вік становив 38 років, середня вага тіла 75,2 кг та середній ІМТ 25,1 кг/м².</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Фармакокінетичні кінцеві точки Еквівалентність (група А) - Продемонстровано еквівалентність сумарного впливу семаглутиду після одноразової дози 0,5 мг для парного порівняння між трьома концентраціями семаглутиду для підшкірного введення; розрахунковий коефіцієнт лікування AUC_{0-∞}, сема, СВ для - 1 мг/мл проти 3 мг/мл: 1,02 [0,99; 1,05]_{90% ді} - 1 мг/мл проти 10 мг/мл: 0,97 [0,94; 1,01]_{90% ді} - 3 мг/мл проти 10 мг/мл, 0,96 [0,92; 0,99]_{90% ді} Біодоступність (група В) - Абсолютна біодоступність після одноразової дози 0,5 мг семаглутиду для підшкірного введення становив 89%; розрахунковий коефіцієнт лікування, п/ш проти в/в, 0,89 [0,83; 0,94]_{95% ді}. Фармакокінетика (група А) - Спостережуване середнє геометричне С_{макс}, сема, СВ після одиничного п/ш дозування трьох різних концентрацій семаглутиду збільшувалось із збільшенням концентрації (11,3 нмоль/л, 13,1 нмоль/л та 16,2 нмоль/л для концентрацій 1 мг/мл, 3 мг/мл та 10 мг/мл відповідно). - Загалом, еквівалентність не була показана щодо С_{макс}. Порівняння між п/ш концентраціями семаглутиду 1 мг/мл проти 3 мг/мл відповідала критерію еквівалентності, розрахунковий коефіцієнт лікування 0,91 [0,84; 1,00]_{90% ді}. Не було виявлено еквівалентності між порівняннями 1 мг/мл проти 10 мг/мл (коефіцієнт лікування 0,71 [0,65; 0,78]_{90% ді}) та 3 мг/мл проти 10 мг/мл (0,78 [0,72; 0,85]_{90% ді}). - Кінцевий t_{1/2} семаглутиду залишався постійним протягом трьох концентрацій п/ш семаглутиду із середнім геометричним значенням від 147 до 152 годин. Фармакокінетика (група В) - Середнє геометричне значення термінального періоду напіввиведення після п/ш та в/в дозування семаглутиду (1 мг/мл) було порівнянним, 143 та 137 годин відповідно. Розрахунковий середній час абсорбції п/ш семаглутиду становив 37,6 годин, [28,5; 46,7]_{95% ді}.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>- Ніяких нових проблем безпеки, пов'язаних із лікуванням семаглутидом для підшкірного застосування (концентрації 1, 3 або 10 мг/мл) або семаглутиду для внутрішньовенно застосування не було виявлено (концентрація 1 мг/мл) - Загалом про 208 НЯВЛ повідомили 38 суб'єктів дослідження у п/ш (185 явищ) та в/в (23 явища) групах лікування. Серед п/ш груп лікування, частка суб'єктів дослідження, які зазнавали НЯВЛ, становила 74,2% у 1 мг/мл, 83,3% у 3 мг/мл та 76,2% у групах, які отримували 10 мг/мл. В усіх суб'єктах дослідження (100%) у в/в групі спостерігались НАВЛ. - Серед груп лікування, які отримували семаглутид для п/ш застосування, не спостерігалось жодної тенденції щодо частоти, тяжкості або спорідненості НЯВЛ.</p>

	<p>- В усіх групах лікування семаглутидом більшість НЯВЛ були легкого ступеня тяжкості. Під час випробування було зареєстровано шість важких НЯВЛ, всі в групах лікування семаглутидом для п/ш введення і в межах КСО «розлади з боку шлунково-кишкового тракту».</p> <p>- Загалом, найчастішими НЯВЛ були у класі систем органів (КСО) «розлади з боку шлунково-кишкового тракту», а потім – «розлади з боку нервової системи»; нудота, блювота та головний біль були НЯВЛ, про які найчастіше повідомляли. Усі явища ШКНЯ та більшість випадків головного болю дослідник оцінював як можливо або ймовірно пов'язані з досліджуваним препаратом.</p> <p>- Було зареєстровано два СНЯ; одне - це НЯВЛ, про яке повідомлялося під час випробування, СНЯ заворот кишок у суб'єкта, який отримував п/ш концентрацію семаглутиду 1 мг/мл, що призвело до виключення пацієнта з дослідження. Іншим явищем було CLAE, що з'явилося не під час лікування, про яке повідомляли як про СНЯ після наступного контрольного візиту у період 2 (43 дні після останньої дози випробуваного препарату), явище порушення функції печінки у суб'єкта, який отримував семаглутид для п/ш введення у концентрації 10 мг/мл. Це CLAE було пов'язане із підвищеним рівнем аланінаміноаміотрасамінази (АЛТ) (> в 3 рази більше ВМН) та загального рівня білірубіну (> 2 рази ВМН) (відповідаючи визначенню біохімічного закону Хая). У пацієнта в анамнезі було коливання АЛТ і загального білірубіну як до участі у цьому дослідженні, так і після його завершення. Інших НЯ, що призвели до припинення участі у дослідженні, не повідомлялося, як і про MESI або смертність.</p> <p>- Важких епізодів гіпоглікемії не спостерігалось. Загалом було зареєстровано п'ять епізодів безсимптомної гіпоглікемії та два епізоди ймовірної симптоматичної гіпоглікемії під час дослідження.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>- Продемонстровано еквівалентність сумарного впливу семаглутиду для попарного порівняння між трьома концентраціями п/ш семаглутиду при застосуванні в еквімолярних дозах; 1 проти 3 мг/мл, 1 проти 10 мг/мл та 3 проти 10 мг/мл.</p> <p>- Загалом, еквівалентність не була показана щодо C_{\max}; показник C_{\max} збільшувався із збільшенням концентрації, і лише порівняння між 1 та 3 мг/мл відповідало критерію еквівалентності.</p> <p>- Середнє геометричне значення кінцевого $t_{1/2}$ семаглутиду для п/ш застосування (діапазон 143–152 годин) та семаглутиду для в/в застосування було порівнянним (137 годин).</p> <p>- Абсолютна біодоступність семаглутиду для п/ш застосування становила 89%.</p> <p>- Нових проблем безпеки та переносимості семаглутиду не спостерігалось</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Генеральний Директор



(підпис)

Мороз Владислав Вадимович
(П. І. Б.)

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):	Оземпik/Ozempic
2. Заявник	А/Т Ново Нордiск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордiск
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 (автономним досьє, відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	SUSTAIN 6 - Віддалені результати Довгострокове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, багатонаціональне, багатоцентрове дослідження для оцінки серцево-судинних та інших віддалених результатів при застосуванні семаглутиду у пацієнтів з діабетом 2 типу.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3а
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку (перший візит суб'єкта дослідження): 21 лютого 2013 року Дата завершення (останній візит суб'єкта дослідження): 15 березня 2016 року
8. Країни, де проводилося	Випробування проводилось у 229 центрах у 20 країнах, а саме: Алжир: 4 центри, Аргентина: 7 центрів, Австралія: 8 центрів, Бразилія: 8 центрів, Болгарія: 5 центрів, Канада: 13 центрів, Данія: 5 центрів

клінічне випробування	Німеччина: 7 центрів, Ізраїль: 6 центрів, Італія: 6 центрів, Малайзія: 6 центрів, Мексика: 9 центрів, Польща: 5 центрів, Росія: 11 центрів, Іспанія: 6 центрів, Тайвань: 4 центри, Таїланд: 5 центрів, Туреччина: 10 центрів, Великобританія: 8 центрів та США: 96 центрів.
9. Кількість досліджуваних	Загалом для рандомізації було заплановано 3260 суб'єктів дослідження; 4346 пройшли скринінг та 3297 були рандомізовані. Загалом 98,0% суб'єктів дослідження завершили випробування, і життєвий статус було отримано для 99,6% усіх рандомізованих суб'єктів дослідження.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Підтвердити те, що лікування семаглутидом не призводить до неприйнятної збільшення серцево-судинного ризику порівняно з плацебо у дорослих із діабетом 2 типу (Д2Т). Це робиться шляхом демонстрації того, що верхня межа двостороннього 95% довірчого інтервалу (ДІ) коефіцієнта ризику для семаглутиду порівняно з плацебо становить менше 1,8 при порівнянні часу до першого виникнення серйозного небажаного серцево-судинного явища (СНССЯ). <p>Вторинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Оцінити довготривалу безпеку та ефективність семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг один раз на тиждень порівняно з плацебо, що були обидва додані до стандартного лікування, у дорослих із Д2Т із високим ризиком серцево-судинних явищ.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це дослідження було довготривалим, багатоцентровим, багатонаціональним, рандомізованим, подвійним сліпим, контрольованим дослідженням з паралельними групами, проведеним для встановлення серцево-судинної (СС) безпеки та віддалених результатів семаглутиду порівняно з плацебо при додаванні до стандартного лікування у чоловіків та жінок із Д2Т із високим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань. Для цього клінічного дослідження було створено зовнішній незалежний комітет з розгляду небажаних явищ (ЕАС), який проводив постійний експертний розгляд та оцінку вибраних явищ, наприклад потенційних серйозних небажаних серцево-судинних явищ (СНССЯ), смертельних випадків та задалегідь визначених медичних явищ, що становлять особливий інтерес (MESI), використовуючи засліплений метод. Для проведення випробування було створено незалежний зовнішній комітет з моніторингу даних (КМД) для здійснення постійного нагляду за безпекою випробування. КМД мав доступ до незасліплених даних. Випробування складалося з періоду скринінгу до 2 тижнів, рандомізаційного візиту (візит 2), де суб'єктам дослідження було довільно призначено (1:1:1:1) семаглутид 0,5 мг, семаглутид 1,0 мг або плацебо, що відповідало обсягу застосування один раз на тиждень, з періодом лікування 104 тижні та періоду подальшого спостереження 5 тижнів. Тривалість випробування була частково зумовлена явищами і повинна була бути припинена, коли прогнозована кількість суб'єктів дослідження із 3-компонентним підтвердженням ЕАС СНССЯ становила щонайменше 122, і не раніше 104 тижнів після рандомізації останнього суб'єкта дослідження. Через вищий фактичний коефіцієнт накопичення підтверджених ЕАС СНССЯ, ніж передбачалось, прогнозована кількість СНССЯ була досягнута раніше, ніж передбачалося. Тому, кожного суб'єкта дослідження лікували протягом 104 тижнів з періодом подальшого спостереження 5 тижнів.</p>

	<p>що призводило до запланованої тривалості випробування 109 тижнів для кожного суб'єкта дослідження. Учасники дослідження дотримувались фіксованого режиму ескалації дози, щоб досягти підтримуючої дози або 0,5 мг, або 1,0 мг. Усі рандомізовані суб'єкти дослідження починали з доз 0,25 мг. Через 4 тижні лікування дозу нарощували (подвоювали). Отже, цільова доза 0,5 мг була досягнута через 4 тижні лікування, а цільова доза - 1,0 мг після 8 тижнів лікування. Випробовувані мали планувати відвідувати центр дослідження один раз на місяць протягом перших 6 місяців та кожні 3 місяці протягом решти клінічного випробування, а також мати щомісячні телефонні контакти з дослідником між візитами центру дослідження. Були прикладені старанні зусилля для збору даних про результати в усіх рандомізованих суб'єктів дослідження. За пацієнтами спостерігали протягом усього періоду випробування, незалежно від того, чи дотримувались вони призначеного лікування дослідження, чи дотримувались протоколу загалом, якщо згода не відкликана. Суб'єкт дослідження вважався втраченим для подальшого спостереження, якщо він не закінчив випробування та не відкликав згоди. Спроби отримати життєвий статус для цих суб'єктів дослідження робили аж до блокування бази даних. Суб'єкти дослідження, для яких життєвий статус неможливо було отримати таким чином, вважалися втраченими для подальшого спостереження за життєвим статусом. Дослідникам пропонувалось лікувати до досягнення цілі (цілей діючого керівництва) для досягнення глікемічного контролю; отже, додаткові ліки, що знижують рівень глюкози (за винятком препаратів, що впливають на шлях метаболізму інкретину, таких як інші агоністи рецепторів GLP-1, інгібітори DPP-4 або прамлінтид), можна було додавати до схеми лікування дослідження для підтримання цільового глікемічного контролю на розсуд дослідника. Рандомізацію стратифікували, щоб забезпечити рівномірний розподіл у стратах згідно з наступними 3 змінними стратифікації: ознаки серцево-судинної хвороби на вихідному рівні (клінічні чи субклінічні), лікування інсуліном на вихідному рівні (відсутність, базальний інсулін або попередньо змішаний інсулін), ниркова недостатність зі значенням ШКФ <30 мл/хв/ 1,73 м² на вихідному рівні (наявність або відсутність). За проектом дослідження, учасники з важкими порушеннями функції нирок завжди потрапляють у страту «клінічних доказів серцево-судинної хвороби». Це призвело до загальної кількості 9 страт.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Чоловіки та жінки з Д2Т, вік ≥ 50 років під час скринінгу та з клінічними доказами серцево-судинної хвороби або вік ≥ 60 років під час скринінгу та субклінічними даними серцево-судинної хвороби, пацієнти, які не отримували протидіабетичні препарати раніше, або лікувалися одним або двома пероральними протидіабетичними препаратами (ППП), або яких лікували людським НПХ (нейтральним протаміном Хагедорна) інсуліном або аналогом інсуліну тривалої дії або попередньо змішаним інсуліном, обидва типи інсуліну як окремо, так і в поєднанні з одним або двома ППП, $HbA_{1c} \geq 7,0\%$ при скринінгу.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб</p>	<p>Семаглутид розчин для ін'єкцій (1,34 мг/мл у попередньо заповненій шприц-ручці PDS290 ємністю 1,5 мл) вводили у дозах 0,5 мг або 1,0 мг один раз на тиждень в якості підшкірних (п/ш) ін'єкцій у стегно, черевну порожнину або плече в будь-який час доби незалежно від</p>

застосування, сила дії	прийому їжі. Номери партій семаглутиду (термін придатності): BV40330 (26 березня 2014 року), BV40398 (26 березня 2014 року), BV40439 (04 липня 2014), CV40054 (04 жовтня 2014 року), CV40076 (04 жовтня 2014 року), BV40434 (01 квітня 2015 року), BV40329 (26 червня 2015 року), CV40317 (10 жовтня 2015 року), CV40344 (10 жовтня 2015 року), DV40225 (07 травня 2017 року).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Семаглутид плацебо постачався у попередньо заповненій шприц-ручці PDS290 ємністю 1,5 мл і вводився в якості підшкірних (п/ш) ін'єкцій як семаглутид у дозах 0,5 мг або 1,0 мг. Склад плацебо відповідав складу лікарського препарату семаглутиду, але за відсутності активного фармацевтичного інгредієнта. Номери партій плацебо (термін придатності): BV40314 (23 березня 2014 року), BV40320 (23 березня 2014 року), BV40377 (23 березня 2014 року), CV40023 (01 квітня 2015 року), CV40075 (01 жовтня 2014 року), CV40023 (01 квітня 2015 року), BV40438 (01 квітня 2015 року), CV40139 (29 липня 2015 року), DV40039 (13 лютого 2016 року), DV40231 (05 травня 2017 року).
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Оцінювали такі змінні ефективності: глікозильований гемоглобін (HbA _{1c}), маса тіла, рівень глюкози в плазмі натще (РГПН), артеріальний тиск (систолічний та діастолічний), ліпідний профіль (загальний холестерин, холестерин ліпопротеїнів високої щільності [Х-ЛПВЩ], холестерин ліпопротеїнів низької щільності [Х-ЛПНЩ], тригліцериди та вільні жирні кислоти), частку суб'єктів дослідження, які потребували додавання ліків, що знижують рівень глюкози, та результати опитувальника задоволеності від лікування діабету, про які повідомляють пацієнти (PRO) (SF-36v2 TM).
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінювали такі змінні безпеки: небажані явища, що виникли при лікуванні (НЯ, включаючи заздалегідь визначені медичні явища, що становлять особливий інтерес, і які розглядаються незалежним зовнішнім експертним комітетом), епізоди гіпоглікемії, ЧСС та лабораторні показники безпеки.
18. Статистичні методи	<p>Розрахунок обсягу вибірки базувався на передбачуваному щорічному рівні первинних явищ 1,98% у кожній групі, рівні відсіву менше 10,0%, середньому часу спостереження 2,1 року та дійсному співвідношенні ризиків 1,0. Згідно з цими припущеннями, 3260 рандомізованих пацієнтів були потрібні, щоб досягнути 122 пацієнтів з первинним результатом, що дає 90% потужності, щоб відхилити співвідношення ризиків, принаймні 1,8.</p> <p>Популяції для аналізу Наступні популяції для аналізу були визначені в протоколі та уточнені в плані статистичного аналізу до виведення із сліпого методу та у відповідності із ICH-E9:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Популяція повного аналізу (ППА): включає всіх рандомізованих суб'єктів дослідження. Статистична оцінка ППА дотримується принципу «всіх рандомізованих пацієнтів згідно призначеного лікування» (ITT), і суб'єкти дослідження вносять вклад в оцінку «як рандомізовані».

- Популяція для аналізу безпеки (ПАБ): включає всіх суб'єктів дослідження, які застосовували принаймні 1 дозу досліджуваного препарату. Суб'єкти ПАБ будуть брати участь в оцінці на основі досліджуваного препарату, отриманого протягом більшої частини періоду, коли вони проходили лікування. Це буде називатися внеском в оцінку «як ті, що отримали лікування».

Періоди спостережень

Для цього дослідження було визначено два періоди спостереження: Період спостереження у дослідженні: проміжок часу, коли суб'єктів дослідження вважали учасниками випробування і де планувалося систематично збирати дані, починаючи з дня рандомізації і закінчуючи завершенням випробування, визначеного для осіб, які завершили випробування, в якості запланованого візиту в кінці дослідження або смерті, залежно від того, що настане раніше, і визначається як останній прямий контакт суб'єкта дослідження з центром дослідження через припинення участі та для суб'єктів, втрачених для подальшого спостереження.

Період спостереження в ході лікування: частина періоду спостереження під час випробування, що представляє проміжок часу, коли суб'єкти дослідження вважалися такими, що піддаються дії досліджуваного препарату, починаючи з часу першої дози досліджуваного препарату і закінчуючи останнім візитом пацієнта в кінці лікування, визначеним як подальший контрольний візит в кінці лікування, призначений через 5 тижнів після дати останньої дози, дати останньої дози плюс 42* дні або закінчення досліджуваного періоду у суб'єкта дослідження, залежно від того, що настане раніше. (*Для кінцевих точок ефективності та кінцевих точок безпеки, крім ЕКГ, підтверджених явищ, НЯ та епізодів гіпоглікемії, використовується вибіркове вікно 7 днів замість 42 днів).

Первинний аналіз

Первинною кінцевою точкою було:

- Час від рандомізації до першого виникнення СНССЯ, що визначається як смерть від серцево-судинної хвороби, нефатальний ІМ або інсульт без летального результату. Первинний аналіз базувався на ППА, використовуючи період спостереження у дослідженні. Первинна кінцева точка була проаналізована за допомогою стратифікованої моделі пропорційних ризиків Кокса з групою лікування (семаглутид, плацебо) як фіксованим фактором. Модель була стратифікована за всіма можливими комбінаціями 3 факторів стратифікації, що використовуються в процедурі рандомізації (загалом 9 рівнів). Суб'єкти дослідження, у яких не спостерігалось явищ, були піддані цензурі наприкінці періоду спостереження у дослідженні. Аналіз вважався підтверджуючим. Були проведені заздалегідь визначені аналізи чутливості первинної кінцевої точки з використанням альтернативних стратегій відбору пацієнтів та цензури для впливу на лікування. Дослідницькі аналізи первинної кінцевої точки проводили в підгрупах демографічних показників та вихідних показників захворювань на основі ППА, використовуючи період спостереження.

Для аналізу кожної підгрупи первинна кінцева точка була проаналізована за допомогою нестратифікованої моделі пропорційних ризиків Кокса з взаємодією між групою лікування (семаглутид, плацебо) та відповідною підгрупою як фіксованим фактором.

Аналіз вторинних кінцевих точок

Підтримуючий вторинний час до кінцевих точок явища, що стосується першочергової мети

Наступний вторинний час до кінцевих точок явища використовувався як допоміжні кінцеві точки для первинної мети:

- Час від рандомізації до першого виникнення розширеного складеного результату серцево-судинних захворювань, що визначається як СНССЯ, реваскуляризації (коронарної та периферичної), нестабільної стенокардії, що вимагає госпіталізації або госпіталізації з приводу серцевої недостатності.

- Час від рандомізації до кожного окремого компонента розширеного складеного СС результату.

- Час від рандомізації до першої смертності від усіх причин, ІМ, що не призвів до летального результату, або інсульту, що не призвів до летального результату. Усі вищезазначені результати, крім периферичної реваскуляризації, були явищами, підтвердженими ЕАС. Перелік бажаних термінів, що становлять периферійну реваскуляризацію, був вказаний за отриманими результатами. Вищезгаданий час до кінцевих точок явища аналізували так само, як і первинні кінцеві точки.

Підтверджуючі кінцеві точки ефективності, що стосуються вторинної мети

Наступні вторинні кінцеві точки ефективності вважалися підтверджувачими:

- Зміна у масі тіла (кг) від вихідного рівня до 104 тижня.

- Зміна від вихідного рівня до 30 тижня в HbA_{1c} для суб'єктів, які перебувають на премікс-інсуліні на вихідному рівні.

- Зміна від вихідного рівня до 30 тижня у HbA_{1c} для пацієнтів, які перебувають на монотерапії сульфонілсечовиною (СС) на вихідному рівні.

Для кожної з цих 3 кінцевих точок було оцінено 2 гіпотези:

- Перевага для семаглутиду 1,0 мг у порівнянні з плацебо.

- Перевага для семаглутиду 0,5 мг у порівнянні з плацебо.

Перевагу як для зміни HbA_{1c} , так і для зміни у масі тіла вважали встановленими, якщо верхня межа двостороннього 95% ДІ для асоційованої розрахункової різниці в лікуванні була нижче 0% або 0 кг відповідно. Аналіз базувався на ППА та періоді спостереження в дослідженні. Кінцеві точки були проаналізовані за допомогою змішаної моделі для повторного вимірювання (MMRM); всі вимірювання після вихідного рівня, отримані під час запланованих візитів, були включені як залежні змінні. Група лікування (3 рівні: семаглутид 0,5 мг, семаглутид 1,0 мг, плацебо) та стратифікація (9 рівнів) були включені як фіксовані фактори та вихідне значення як коваріата, усі вкладені в рамках відвідування. Для HbA_{1c} модель включала взаємодію між групою лікування та відповідною підгрупою (2 рівні для аналізу підгрупи монотерапії СС, 3 рівні для аналізу

підгрупи інсуліну). Неструктурована матриця коваріації передбачалася для вимірювань у межах одного і того ж пацієнта. Було проведено ряд аналізів чутливості, що вивчають робастність підтверджуючих аналізів ефективності.

Допоміжні вторинні кінцеві точки, що стосуються вторинної мети
Кінцеві точки постійної ефективності:

- Зміна від вихідного рівня до останньої оцінки протягом періоду лікування у:

- масі тіла - HbA_{1c} та РГПН

- ліпідному профілі, включаючи загальний холестерин, холестерин-ЛПВЩ, холестерин-ЛПНЩ, тригліцериди та вільні жирні кислоти.

- систолічному та діастолічному артеріальному тиску.

- Зміна від вихідного рівня до останньої оцінки протягом періоду лікування у показниках результатів, про які повідомляють пацієнти SF-36v2™.

Аналіз безперервних кінцевих точок ефективності базувався на ППА з використанням періоду спостереження у дослідженні та аналізувався за допомогою MMRM. Модель включала групу лікування (4 рівні: семаглутид 0,5 мг, семаглутид 1,0 мг, плацебо 0,5 мг, плацебо 1,0 мг) та стратифікацію (9 рівнів) як фіксовані фактори та відповідне вихідне значення як коваріату, усі вкладені в рамках візиту. Неструктурована матриця коваріації передбачалася для вимірювань у межах одного і того ж пацієнта. Моделі коваріаційного аналізу останньої доступної оцінки як для дослідження, так і для лікування були вказані в якості аналізів чутливості.

Категоріальні кінцеві точки ефективності:

- Вимога додаткових ліків, що знижують рівень глюкози (Так чи Ні).

Кінцеву точку аналізували за допомогою логістичної регресійної моделі з лікуванням (4 рівні: семаглутид 0,5 мг, семаглутид 1,0 мг, плацебо 0,5 мг і плацебо 1,0 мг) та стратифікація (9 рівнів) в якості фіксованих факторів, а вихідний рівень HbA_{1c} в якості коваріат. Аналіз базувався на ППА з використанням періоду спостереження в дослідженні.

Час до кінцевих точок безпеки явищ (мікросудинні явища):

- Час від рандомізації до першого виникнення ускладнення діабетичної ретинопатії, що визначається як потреба у фотокоагуляції сітківки, або лікуванні інтравітреальними агентами, або крововиливу у склоподібне тіло, або сліпоти, пов'язаної з діабетом (визначається як гострота зору по таблиці Снеллена 20/200 [6/60] або менше, або поле зору менше 20 градусів, для кращого ока з найкращою можливою корекцією).

- Час від рандомізації до першого виникнення нової або погіршення нефропатії, що визначається як новий початок стійкої макроальбумінурії (> 300 мг/г) або стійкого подвоєння рівня креатиніну в сироватці крові та кліренсу креатиніну за модифікацію дієти при захворюваннях нирок (МДЗН) ≤ 45 мл/хв/1,73 м², або необхідності постійної нирково-замісної терапії (за відсутності гострої оборотної причини), або смерть через хворобу нирок). Ці кінцеві точки часу до явища аналізували так само, як і первинні кінцеві точки.

Ретроспективні попередні аналізи часу до першого ускладнення діабетичної ретинопатії проводили в підгрупах демографічних та вихідних показників захворювань на основі ППА, використовуючи

період спостереження у дослідженні. Застосована статистична модель була подібною до тієї, що застосовувалася для аналізу підгруп первинної кінцевої точки. Крім того, було проведено ретроспективний аналіз медіатора ефекту швидкої зміни рівня глюкози в крові в часі до першого ускладнення діабетичної ретинопатії. Цей аналіз застосував нестратифіковану модель пропорційних ризиків Кокса, яка на додаток до лікування (семаглутид, плацебо) в якості фіксованого фактору також включала «зміну HbA_{1c} (% -балів) на 16 тижні» в якості коваріати, а також факторів, які вважаються як прогнозуючими для зниження рівня HbA_{1c}, а також як фактори ризику діабетичної ретинопатії. Цими факторами були: «HbA_{1c} на вихідному рівні», «ретинопатія на початковому рівні» (так, ні, невідомо/ відсутня) та «вихідна тривалість діабету». Зміна у HbA_{1c} на 16 тижні була вибрана в якості медіатора як проксі для швидкої зміни рівня глюкози в крові. Інші вторинні кінцеві точки безпеки:

Кінцеві точки безпеки, як правило, узагальнювались за допомогою ПАБ з даними під час лікування, а також ППА з даними в дослідженні. Заздалегідь визначені групи медичного словника для регуляторної діяльності (MedDRA), що складаються із заздалегідь визначених бажаних термінів, визначених відділом загальної безпеки компанії Ново Нордіск А/С, були оцінені на основі MedDRA версії 18.0. Епізоди гіпоглікемії класифікували відповідно до класифікації компанії «Ново Нордіск А/С» та класифікації гіпоглікемії ADA. Частоту пульсу, амілазу, ліпазу та співвідношення сечового альбуміну до креатиніну (UACR) аналізували окремо тим самим методом MMRM, що і для кінцевих точок безперервної ефективності з відповідним вихідним значенням в якості коваріати. Усі лабораторні оцінки були узагальнені та оцінені за допомогою описової статистики. Антисемаглутидні антитіла узагальнювались описово за групами лікування на основі ППА та періоду спостереження в дослідженні.

Час до аналізів явищ підтверджених ЕАС новоутворень Ретроспективні моделі пропорційних ризиків Кокса, подібні до тієї, що застосовується до первинних кінцевих точок, використовувались для дослідження часу появи першого новоутворення. Були проведені окремі аналізи на будь-які новоутворення, новоутворення за злоякісними захворюваннями та злоякісні новоутворення за органом походження.

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

Суб'єкти, розподілені на 4 групи лікування (семаглутид 0,5 мг, семаглутид 1,0 мг, плацебо 0,5 мг і плацебо 1,0 мг), були добре підібрані з точки зору демографічних показників та базових характеристик і представлені нижче для семаглутиду та плацебо:
Демографія та базові характеристики для категоріальних змінних - резюме – ППА

	Сема		Плацебо		Всього	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Кількість суб'єктів дослідження	1648		1649		3297	
Стать						
Жінки	635	(38,5)	660	(40,0)	1295	(39,3)
Чоловіки	1013	(61,5)	989	(60,0)	2002	(60,7)
Раса						
Представники білої раси	1384	(84,0)	1352	(82,0)	2736	(83,0)
Представники негроїдної раси або афро-американці	108	(6,6)	113	(6,9)	221	(6,7)
Монголоїдна	121	(7,3)	152	(9,2)	273	(8,3)
Американські індіанці або представники корінного	3	(0,2)	7	(0,4)	10	(0,3)
Корінні гавайці чи інші жителі тихоокеанських	3	(0,2)	0	(0,0)	3	(0,1)
Інші	29	(1,8)	25	(1,5)	54	(1,6)
Етнічність						
Іспанського або латино-американського походження	256	(15,5)	254	(15,4)	510	(15,5)
Не іспанського або латино-американського походження	1392	(84,5)	1395	(84,6)	2787	(84,5)
Статус курця	204					
Поточний курець		(12,4)	202	(12,2)	406	(12,3)
Ніколи не палив	754	(45,8)	739	(44,8)	1493	(45,3)

Кодичний курсь	690	(41,9)	707 (42,9)	1377 (42,4)
Невідомо			1 (0,1)	1 (0,0)
Порушення функції нирок				
Нормальна	493	(29,9)	4 97 (30,1)	990 (30,0)
Незначне порушення функції нирок	686	(41,6)	682 (41,4)	1368 (41,5)
Помірне порушення функції нирок	423	(25,7)	409 (24,8)	832 (25,2)
Важка ниркова недостатність	41	(2,5)	54 (3,3)	95 (2,9)
Термінальна стадія ниркової недостатності	5	(0,3)	7 (0,4)	12 (0,4)
Інсулінотерапія				
Немає	692	(42,0)	692 (42,0)	1384 (42,0)
Базальний інсулін	515	(31,3)	531 (32,2)	1046 (31,7)
Премікс інсуліну	441	(26,8)	426 (25,8)	867 (26,3)
СС монотерапія				
Ні	1589	(96,4)	1585 (96,1)	3174 (96,3)
Так	59	(3,6)	64 (3,9)	123 (3,7)
Клінічні докази серцево-судинної хвороби				
Ні	295	(17,9)	267 (16,2)	562 (17,0)
Так	1353	(82,1)	1382 (83,8)	2735 (83,0)

Сема: семаглутид, N: Кількість суб'єктів, %: Відсоток суб'єктів дослідження, ІМТ: Індекс маси тіла, МДН: Модифікація дієти при захворюванні нирок, рШКФ: розрахункова швидкість клубочкової фільтрації. Інформація про вихідний рівень визначається як вимірвання при останній оцінці перед дозуванням. Категорії функції нирок базуються на МДН рШКФ

Демографія та базові характеристики для неперервних змінних - резюме - ППА

	Сема Середнє (СВ)		Плацебо Середнє (СВ)		Всього Середнє (СВ)	
Вік (років)	64,7	(7,2)	64,6	(7,5)	64,6	(7,4)
Маса тіла (кг)	92,33	(20,66)	91,86	(20,55)	92,09	(20,60)
Віст (мі)	1,675	(0,100)	1,671	(0,101)	1,673	(0,101)
Індекс маси тіла (кг/м ²)	32,80	(6,23)	32,80	(6,16)	32,80	(6,20)
Обхват талії (см)	110,1	(14,67)	110,3	(14,86)	110,2	(14,76)
HbA _{1c} (%)	8,70	(1,45)	8,70	(1,47)	8,70	(1,46)
HbA _{1c} (ммоль/моль)	71,59	(15,90)	71,55	(16,11)	71,57	(16,01)
Рівень глюкози в плазмі натще (ммоль/л)	10,22	(3,72)	10,28	(3,65)	10,25	(3,68)
Рівень глюкози в плазмі натще (мг/дл)	184,1	(67,06)	185,2	(65,68)	184,7	(66,37)
Тривалість діабету (років)	14,17	(8,20)	13,60	(8,02)	13,89	(8,11)

	Сема Середнє (СВ)		Плацебо Середнє (СВ)		Всього Середнє (СВ)	
Діастолічний АТ (мм рт.ст.)	76,99	(10,00)	77,10	(10,04)	77,05	(10,02)
Систолічний АТ (мм рт.ст.)	136,0	(17,47)	135,3	(16,82)	135,6	(17,15)
Частота пульсу (уд/хв)	72,11	(11,05)	71,98	(10,77)	72,05	(10,91)
Холестерин ЛПНВ, підрозрахований (ммоль/л)	2,32	(0,95)	2,33	(0,99)	2,33	(0,97)
Холестерин ЛПНВ, підрозрахований (мг/дл)	99,67	(36,84)	90,08	(38,13)	89,87	(37,49)
Холестерин ЛПВЩ (ммоль/л)	1,18	(0,33)	1,17	(0,33)	1,17	(0,33)
Холестерин ЛПВЩ (мг/дл)	45,45	(12,72)	45,21	(12,61)	45,33	(12,66)
МДН ШКФ 'розрахункова' (мл/хв/1,73 м ²)	75,88	(25,88)	76,39	(27,19)	76,13	(26,54)

Сема: семаглутид, СВ: стандартне відхилення, МДН: модифікація дієти при захворюванні нирок, ШКФ: швидкість клубочкової фільтрації. Базове значення визначається як останнє значення до дозування. Індекс маси тіла розраховується на основі базового вимірювання маси тіла та зросту

20. Результати ефективності

Підтверджуюча вторинна кінцева точка - зміна в масі тіла на 104 тижні

- Продемонстровано перевагу семаглутиду в дозі 0,5 мг та 1,0 мг у зменшенні маси тіла від вихідного рівня до 104 тижня порівняно з об'єднаним плацебо з розрахунковими різницями в лікуванні -2,95 кг [-3,47; -2,44]_{95% ДІ} і -4,27 кг [-4,78; -3,75]_{95% ДІ} у групах семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг відповідно. Починаючи із середнього вихідного рівня 92,09 кг, на 104-му тижні спостерігали більші зниження маси тіла при застосуванні семаглутиду 0,5 мг (3,57 кг) та 1,0 мг (4,88 кг) порівняно з об'єднаним плацебо (0,62 кг).
- Робастність результатів була підтверджена трьома аналізами чутливості, які дали статистично значущі розрахункові відмінності в лікуванні, які були порівнянні з результатами первинного аналізу.

Підтверджуюча вторинна кінцева точка - зміна HbA_{1c} на 30 тижні

- Продемонстровано перевагу семаглутиду в дозі 0,5 мг та 1,0 мг у зниженні рівня HbA_{1c} від вихідного рівня до 30 тижня у підгрупах базового використання монотерапії СС або преміксу інсуліну порівняно з об'єднаним плацебо.
- Для суб'єктів монотерапії СС на вихідному рівні розрахункові відмінності в лікуванні становили -1,74%-балів [-2,28; -1,19]_{95% ДІ} та -1,64%-балів [-2,16; -1,12]_{95% ДІ} у групах семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг відповідно, порівняно з об'єднаним плацебо.

- Для суб'єктів дослідження, які отримували премікс інсуліну на вихідному рівні, передбачувані відмінності в лікуванні становили -0,86%-балу [-1,06; -0,66]_{95% дІ} та -1,37%-балів [-1,57; -1,17]_{95% дІ} у групах семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг відповідно, порівняно з об'єднаним плацебо.
- Робастність результатів для кожної з підгруп для підтверджуючої вторинної кінцевої точки була підтверджена п'ятьма різними аналізами чутливості, які дали значущі розрахункові відмінності в лікуванні, що були порівнянні з результатами первинного аналізу.

Підтримуючі вторинні кінцеві точки ефективності
HbA_{1c} на 104 тижні:

- На 104 тижні спостерігалось більше зниження рівня HbA_{1c} при застосуванні семаглутиду в дозі 0,5 мг (-1,09% -балу) та 1,0 мг (-1,41% -балу) порівняно з плацебо 0,5 мг (-0,44% -балу) та плацебо 1,0 мг (-0,36% -балу). Семаглутид 0,5 мг та 1,0 мг значно знижували рівні HbA_{1c} порівняно з відповідними групами плацебо з розрахунковими різницями в лікуванні -0,66% -балу [-0,80; -0,52]_{95% дІ} та -1,05% -балу [-1,19; -0,91]_{95% дІ}.

Вимога додаткових ліків, що знижують рівень глюкози:

- На 104 тижні менша кількість пацієнтів у групах семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг (21% та 19%) потребували додаткових препаратів, що знижують рівень глюкози, під час випробування порівняно з групою плацебо 0,5 мг та 1,0 мг (42% та 39%), намагаючись досягти цілі контролю глікемії. Розрахункові шанси становили 0,33 [0,27; 0,42]_{95% дІ} та 0,35 [0,27; 0,44]_{95% дІ} у групах семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг відповідно проти відповідної групи плацебо.

- На 30 тижні додавання ліків, що знижують рівень глюкози, не сприяло ефекту лікування семаглутидом у підгрупах преміксу інсуліну або монотерапії СС

- Частка пацієнтів із додаванням ліків, що знижують рівень глюкози, для суб'єктів дослідження, які отримували премікс інсуліну на вихідному рівні, була низькою для всіх трьох груп лікування і статистично значуще не відрізнялася при застосуванні семаглутиду 0,5 мг (6,3%) або семаглутиду 1,0 мг (3,7%) порівняно з об'єднаним плацебо (4,7%).
- Частка пацієнтів із додаванням ліків, що знижують рівень глюкози, для суб'єктів дослідження, які застосовували монотерапію СС на вихідному рівні, була значно нижчою при застосуванні семаглутиду 0,5 мг (3,6%) і виявилася нижчою при застосуванні семаглутиду 1,0 мг (12,9%) порівняно з об'єднаним плацебо (31,3%).

Метаболізм глюкози:

- РГПН зменшився значно більше від вихідного рівня до 104 тижня із застосуванням семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг у порівнянні з відповідною групою плацебо з розрахунковими різницями в лікуванні -0,72 ммоль/л [-1,06; -0,38]_{95% дІ} і -1,22 ммоль/л [-1,56; -0,88]_{95% дІ}, відповідно (-13,05 мг/дл [-19,17; -6,94]_{95% дІ} та -22,03 мг/дл [-28,15; -15,91]_{95% дІ}).

Ліпіди:

- Загалом циркулюючі ліпіди покращились при лікуванні семаглутидом 1,0 мг порівняно з плацебо 1,0 мг, хоча зміни були незначними.

	<ul style="list-style-type: none"> - При застосуванні семаглутиду 1,0 мг рівень вільних жирних кислот, холестерину ЛПВЩ та тригліцеридів значно покращився на 104 тижні порівняно з плацебо 1,0 мг, з розрахунковими коефіцієнтами лікування 0,92 [0,88; 0,96]_{95% дi}, 1,04 [1,02; 1,06]_{95% дi} та 0,93 [0,89; 0,97]_{95% дi} відповідно, хоча значущих відмінностей загального холестерину та холестерину ЛПНЩ не було. - При застосуванні семаглутиду 0,5 мг рівні загального холестерину та холестерину ЛПНЩ значно покращились на 104 тижні порівняно з плацебо 0,5 мг, з розрахунковими коефіцієнтами лікування 0,97 [0,95; 1,00]_{95% дi} та 0,96 [0,93; 0,99]_{95% дi}, відповідно, хоча не було значущих відмінностей щодо вільних жирних кислот, холестерину ЛПВЩ та тригліцеридів. <p>Артеріальний тиск:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Систолічний артеріальний тиск статистично значуще знизився на 104 тижні із застосуванням семаглутиду 1,0 мг порівняно з плацебо 1,0 мг із розрахунковою різницею в лікуванні -2,59 мм рт.ст. [-4,09; -1,08]_{95% дi}, хоча не було значущої різниці з семаглутидом 0,5 мг порівняно з плацебо 0,5 мг. - Діастолічний артеріальний тиск істотно не змінювався при лікуванні семаглутидом порівняно з плацебо. <p>PROs:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Підсумкові показники розумової та фізичної складових SF-36v2TM статистично значуще покращились при застосуванні семаглутиду 1,0 мг порівняно з плацебо 1,0 мг, тоді як не було значущої різниці при застосуванні семаглутиду 0,5 мг порівняно з плацебо 0,5 мг.
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Протягом 104 тижнів лікування семаглутид, як правило, був безпечним і добре переносився, і в цілому безпека та переносимість узгоджувались з іншими GLP-1RA.</p> <p>Загальний профіль безпеки НЯ</p> <ul style="list-style-type: none"> - Загалом 132 пацієнтів померли під час випробування (від рандомізації до блокування бази даних). З них 122 суб'єкти дослідження (3,7%) померли протягом 2-річного випробувального періоду, визначеного ЕАС, при цьому 10 смертей, що залишилися (5 у групі семаглутиду та 5 у групі плацебо), сталися після періоду дослідження та до блокування бази даних. З 122 смертей протягом досліджуваного періоду 90 смертей були класифіковані як смертність від серцево-судинних захворювань (включаючи підтвержені смертності від серцево-судинних захворювань та смертності через невизначені причини), що відповідає рівням смертності 1,2, 1,4 та 1,4 смертей на 100 пацієнто-років спостереження у групах семаглутиду 0,5 мг, 1,0 мг та плацебо відповідно. Решта 32 смертних випадки протягом досліджуваного періоду були визнані смертю не від серцево-судинних захворювань, що відповідає смертності 0,5, 0,5 та 0,4 смертей на 100 пацієнто-років спостереження у групах семаглутиду 0,5 мг, 1,0 мг та плацебо відповідно. Типи НЯ з летальним наслідком були подібними у групах семаглутиду та плацебо. - Частка суб'єктів дослідження, які повідомляли про НЯ, була подібною у групах семаглутиду та плацебо (0,5 мг: 88,9%; 1,0 мг: 88,2%; плацебо: 88,4%), тоді як відповідний показник був вищим у групі семаглутиду, ніж у групі плацебо (0,5 мг: 334,7 явища на 100

пацієнтів-років впливу (ПРВ); 1,0 мг: 350,2 явищ на 100 ПРВ; плацебо: 313,2 явищ на 100 ПРВ). Різниця в основному була обумовлена більшою кількістю шлунково-кишкових НЯ, про які повідомлялося при застосуванні семаглутиду, ніж при плацебо.

- Більшість НЕ були легкого або середнього ступеня тяжкості, і у більшості випадків НЕ проходили або суб'єкти дослідження одужували наприкінці дослідження.

- НЯ, про які повідомляли найчастіше, спостерігались у пацієнтів, які отримували семаглутид, входили до класу систем органів (КСО) порушення з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювота та діарея), тоді як НЯ, про які найчастіше повідомляли у пацієнтів, які отримували плацебо, були межах КСО інфекції та інвазії.

- Частка пацієнтів, які повідомляли про серйозні небажані явища (СНЯ), була нижчою при застосуванні семаглутиду, ніж у групі плацебо (0,5 мг: 32,1%; 1,0 мг: 29,3%; плацебо: 34,9%). Тільки частка серйозних ШКНЯ була вищою у групі семаглутиду, ніж у групі плацебо. Не було жодної іншої послідовної закономірності у зареєстрованих СНЯ серед груп лікування або бажаних термінів. Як і очікувалось, серед популяції, яка брала участь у цьому клінічному дослідженні з оцінкою результатів втручання для серцево-судинної системи, про СНЯ найчастіше повідомляли в КСО порушення зі сторони серця у всіх групах лікування.

- Частка пацієнтів з НЯ, що призвели до передчасного припинення лікування, була вищою при застосуванні семаглутиду (0,5 мг: 11,5%; 1,0 мг: 14,5%), ніж у групі плацебо (6,7%). Ця різниця в лікуванні в основному була пов'язана з ШКНЯ з початком протягом перших 20 тижнів. Через 30–35 тижнів частота НЯ, що призвела до передчасного припинення лікування, була однаковою для всіх груп лікування.

- Незважаючи на збільшену кількість ШКНЯ у групі семаглутиду 1,0 мг, загальний профіль безпеки НЯ залишався незмінним у пацієнтів, які отримували високу підтримуючу дозу.

Гіпоглікемія

- У всіх групах лікування приблизно 20% випробовуваних повідомляли про один або більше епізодів із вираженим або підтвердженим симптоматично рівнями глюкози в крові.

- Не було статистично значущих відмінностей між семаглутидом та плацебо щодо кількості епізодів або суб'єктів, які перенесли важкі або РГК-підтверджені симптоматичні епізоди гіпоглікемії, в т.ч. нічні епізоди.

- Повідомлялося лише про кілька епізодів важкої гіпоглікемії (загалом 68), і вони були рівномірно розподілені між групами лікування. Усі випробовувані одужали після важких епізодів.

- Як правило, для всіх груп СС та/або інсулін були фоновими препаратами під час епізоду для більшості важких або РГК-підтверджених симптоматичних епізодів гіпоглікемії.

Зони безпеки особливої уваги

Шлунково-кишкові розлади:

- Показники ШКНЯ були вищими при застосуванні семаглутиду в дозі 0,5 мг та 1,0 мг, ніж у плацебо (81,2, 94,9 та 40,5 явищ на 100 ПРВ відповідно). НЯ, про які найчастіше ($\geq 5\%$ випробовуваних) повідомляли: «нудота», «діарея», «блювота», «запор», «диспепсія»,

«біль у верхній частині живота» та «біль у животі», більшість з яких були несерйозні та легкого або середнього ступеня тяжкості.
- Більшість явищ відбувалися протягом перших 3-4 місяців лікування, а медіана тривалості ШКНЯ «нудота», «діарея» та «блювота» становила від 2 до 7 днів у всіх 3 групах лікування (семаглутид 0,5 мг та 1,0 мг та плацебо).

Серцево-судинні розлади:

- Результати за всіма підтвердженими ЕАС СС явищами та СС НЯ, визначеними пошуком MedDRA, підтвердили висновки на основі аналізу часу до першого явища підтверджених ЕАС перших СС явищ
- У суб'єктів, які отримували семаглутид 0,5 мг та 1,0 мг, спостерігалось значне збільшення частоти пульсу від початкового рівня до кінця лікування порівняно з плацебо на 2,75 уд/хв [1,75; 3,75]_{95% дІ} та 3,20 уд/хв [2,20; 4,21]_{95% дІ} відповідно.

Панкреатит:

Підтвержені ЕАС явища панкреатиту були збалансовані у групах семаглутиду та плацебо (семаглутид 0,5 мг: 5 явищ; семаглутид 1,0 мг: 3 явища; плацебо: 10 явищ).

- Розрахункові коефіцієнти лікування ліпази та амілази від початкового рівня до кінця лікування (104 тиждень) були значно вищими для обох доз семаглутиду порівняно з дозами плацебо (0,5 мг: 1,26 [1,20; 1,32]_{95% дІ} та 1,11 [1,08; 1,14]_{95% дІ} відповідно; 1,0 мг: 1,32 [1,26; 1,39]_{95% дІ} та 1,17 [1,13; 1,20]_{95% дІ} відповідно). Клінічна значимість цих висновків наразі невідома.

- Дуже у небагатьох суб'єктів з рівнем ліпази та/або амілази > 3x верхню межу норми (ВМН) спостерігався панкреатит підтверджений ЕАС. Докази не підтверджують, що підвищення рівня ферментів підшлункової залози, яке спостерігається при застосуванні семаглутиду, передбачає розвиток панкреатиту, хоча добре відомий зв'язок між підтвердженим діагнозом панкреатиту та підтверджуючим підвищенням рівня ліпази та/або амілази зберігався.

Гепатобіліарні розлади:

- Частка суб'єктів дослідження із НЯ пов'язаними з жовчним міхуром (3,5%, 3,2% та 3,4%) та СНЯ (1,3%, 0,5% та 1,2%) були подібними у групах семаглутиду 0,5 та 1,0 мг та плацебо відповідно. В групі семаглутиду найчастішими НЯ, пов'язаними із жовчним міхуром, була жовчнокам'яна хвороба, серед яких декілька явищ були серйозними або важкими; частка суб'єктів дослідження із такими явищами була подібною в групах семаглутиду та плацебо.

- Кількість пацієнтів із рівнями аланінамінотрансферази (АЛТ) або аспартатамінотрансферази (АСТ) > 3x або > 5xВМН була низькою та збалансованою між групами семаглутиду (0,5 та 1,0 мг) та плацебо. Шість (6) суб'єктів дослідження з поточними рівнями АЛТ/АСТ > 3xВМН і загальним білірубіном > 2xВМН рівнів (1 в групі семаглутиду 0,5 мг; 2 в групі семаглутиду 1,0 мг та 3 в групі плацебо) всі мали вірогідну альтернативну етіологію, яка пояснювала зміни в печінці параметрів, і відповідно до керівництва FDA ці зміни не узгоджувались із пошкодженням печінки, спричиненим лікарськими засобами.

Новоутворення:

- Частка пацієнтів із підтвердженими ЕАС новоутвореннями загалом становила 9,4% у групі семаглутиду проти 8,4% у групі плацебо.

Відповідні пропорції становили 5,7% проти 4,2% для підтверджених ЕАС доброякісних новоутворень та 4,0% проти 4,2% для підтверджених ЕАС злоякісних новоутворень у групі семаглутиду та плацебо відповідно. Застосовані ретроспективні статистичні аналізи не показали явних відмінностей між групами семаглутиду та плацебо серед груп підтверджених ЕАС новоутворень.

- Трохи більше випробовуваних мали підтвержені ЕАС новоутворення у групі семаглутиду 1,0 мг, ніж у групах семаглутиду 0,5 мг та плацебо. Цей отриманий результат узгоджується з новоутвореннями, виявленими в результаті пошуку MedDRA.
 - Більша частка пацієнтів з доброякісними новоутвореннями та частотою виникнення явищ із застосуванням семаглутиду 1,0 мг головним чином зумовлена колоректальними та шкірними новоутвореннями.
 - Найбільш частими злоякісними новоутвореннями були шкірні, захворювання репродуктивної системи у чоловіків, легені/ бронхи та колоректальні відділи із загальним розподілом підтверджених ЕАС злоякісних новоутворень у кількох місцях органів/тканин і не спостерігалися закономірності скупчення в межах певних ділянок органів
 - У дослідженні не повідомлялося про С-клітинний рак.
 - Не спостерігалося клінічно значущих змін у показниках кальцитоніну протягом усього періоду лікування в межах або між групами лікування.
 - Частка пацієнтів із новоутвореннями щитовидної залози, підшлункової залози та злоякісними колоректальними новоутвореннями, а також частота виникнення явищ були схожими у групах Семаглутиду та плацебо.
 - Більша частка пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями, що спостерігалися при застосуванні семаглутиду 1,0 мг, в основному зумовлювались шкірою, хоча їх кількість невелика, і їх слід інтерпретувати з обережністю.
 - Застосовані ретроспективні статистичні аналізи не показали явних відмінностей у лікуванні в жодному із підтверджених ЕАС злоякісних новоутворень.
- Порушення функції нирок:
- Частка суб'єктів з НЯ та СНЯ гострої ниркової недостатності (широкий пошук за MedDRA) була схожою між семаглутидом 0,5 мг (8,0% та 2,1%) та плацебо (7,7% та 2,1%); порівняно з цими двома групами, частота прийому семаглутиду 1,0 мг (4,9% та 1,1%) була нижчою. Найбільш поширеним СНЯ була гостра ниркова недостатність, яка виникала рідше при застосуванні семаглутиду 1,0 мг, ніж семаглутиду 0,5 мг та плацебо
 - Лікування семаглутидом асоціювалось із початковим зниженням розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ), особливо у пацієнтів з нормальною функцією нирок або легким порушенням функції нирок на вихідному рівні. При застосуванні плацебо рШКФ знижувалась з більш постійною і вищою швидкістю, ніж при застосуванні семаглутиду протягом усього дослідження. На 104 тижні показник рШКФ значуще не відрізнявся між групами.
- Антисемаглутидні антитіла:

	<p>- Утворення антисемаглутидних антитіл було низьким; 30 суб'єктів дослідження (1,9%) мали позитивний тест на антисемаглутидні антитіла в будь-який момент часу після вихідного рівня; 11 пацієнтів (1,4%) у групі лікування семаглутидом 0,5 мг та 19 пацієнтів (2,3%) у групі лікування семаглутидом 1,0 мг. Із суб'єктів дослідження, у яких розвинулись антисемаглутидні антитіла, 19 суб'єктів (63,3%) мали антисемаглутидні антитіла, що перехресно реагували на ендогенний GLP-1. Рівень антисемаглутидних антитіл у суб'єктів дослідження, які мали позитивний результат на антисемаглутидні антитіла, був низьким; індивідуальні рівні коливались до 12,97% -ної радіоактивності/ загальної радіоактивності. Під час подальшого спостереження 4 суб'єкти дослідження (0,3%) мали позитивний тест на антисемаглутидні антитіла, і жоден суб'єкт не мав нейтралізуючих антисемаглутидів антитіл або антисемаглутидних антитіл з ендогенним нейтралізуючим ефектом GLP-1. Здавалося, не було ніякого впливу присутності антисемаглутидних антитіл на ефективність семаглутиду, як це видно з рівнів HbA_{1c} з часом у суб'єктів дослідження, у яких був позитивний тест на антисемаглутидні антитіла.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Це клінічне дослідження з відомим життєвим статусом для 99,6% пацієнтів досягло своєї головної мети – показати не меншу ефективність семаглутиду порівняно з плацебо щодо СНССЯ, виключивши 80% підвищений ризик.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Семаглутид значно зменшив ризик розвитку СНССЯ на 26% порівняно з плацебо. <ul style="list-style-type: none"> - Зниження ризику СНССЯ зумовлене зменшенням ризику інсульту без летального результату та інфаркту міокарда, що не призвів до летального результату. - Семаглутид значуще покращував глікемічний контроль і переважав у зниженні маси тіла порівняно з плацебо через 2 роки у дослідженні. <ul style="list-style-type: none"> - Семаглутид 0,5 мг та 1,0 мг переважав плацебо у зниженні рівня HbA_{1c} на 30 тижні в підгрупах монотерапії СС або преміксу інсуліну на початковому рівні. - Значно менша кількість пацієнтів із семаглутидом порівняно з плацебо потребувала додаткових ліків, що знижують рівень глюкози, для досягнення цільового рівня глікемічного контролю. - Щодо мікросудинних ускладнень під час дослідження спостерігався підвищений ризик підтверджених ЕАС явищ ускладнень діабетичної ретинопатії при застосуванні семаглутиду по відношенню до плацебо. Різниця в лікуванні з'явилася рано і тривала протягом усього дослідження. Не спостерігалось підвищеного ризику у пацієнтів без діабетичної ретинопатії в анамнезі. У більшості пацієнтів із підтвердженими ЕАС явищами ускладнень діабетичної ретинопатії під час випробування в анамнезі була діабетична ретинопатія, тривалий діабет на початковому рівні, високий вихідний рівень HbA_{1c} та вживання інсуліну. Підвищений ризик ускладнень діабетичної ретинопатії, як видається, опосередковується завдяки більшому початковому швидкому зниженню HbA_{1c}, що спостерігається для семаглутиду, ніж для плацебо. На відміну від цього, семаглутид значуще знижував ризик розвитку нефропатії. - Семаглутид, як правило, добре переносився. За винятком збільшення ризику ускладнень діабетичної ретинопатії, що спостерігався, загальний

профіль безпеки семаглутиду відповідав відомому класовому ефекту агоніста рецепторів GLP-1, за винятком зниженого ризику СНССЯ у групі семаглутиду по відношенню до плацебо при додаванні до стандартного лікування у досліджуваній популяції з високим ризиком серцево-судинних захворювань.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Генеральний Директор



(підпис)

Мороз Владислав Вадимович
(П. І. Б.)

клінічного випробування	
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Нідерланди
9. Кількість досліджуваних	<p>Був вибраний розмір вибірки кількістю 7 пацієнтів. Здійснено скринінг сімнадцяти (17) пацієнтів, 8 з яких не пройшли скринінг, двоє були виключені з випробування перед тим, як розпочалося застосування препарату випробування (один через відповідність критерію виключення на день лікування і один – неекспонований запасний пацієнт, який випробуванню був не потрібен) та 7 отримували препарат випробування і завершили випробування.</p> <p>Всі 7 пацієнтів, які отримали препарат випробування, були включені до вибірки для повного аналізу (англ. "Full Analysis Set", скор. "FAS") і до вибірки для аналізу щодо безпеки. Плазму крові, сечу і фекалії збирали до тих пір, доки < 0,5% введеної дози не виділилось за результатами аналізу двох відібраних щотижнево послідовних зразків. Випробування тривало 1008 годин (42 дні) введення препарату трьом пацієнтам, 1176 годин (49 днів) – трьом пацієнтам та 1344 годин (56 днів) – одному пацієнту.</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Первинна мета.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вивчити абсорбцію, метаболізм та екскрецію у пацієнтів після одноразового застосування [³H]-семаглутиду під шкіру. <p>Вторинні цілі.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити фармакокінетику семаглутиду після одноразового застосування [³H]-семаглутиду під шкіру. • Оцінити безпеку і переносимість семаглутиду після одноразового застосування [³H]-семаглутиду під шкіру.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було одноцентрове випробування відкритого типу для вивчення абсорбції, метаболізму та екскреції [³H]-семаглутиду після одноразового застосування у здорових пацієнтів чоловічої статі. Пацієнти, як відповідали критеріям участі у випробуванні, отримували одноразову дозу [³H]-семаглутиду під шкіру. Кров, плазму крові, сечу, фекалії та повітря, що видихається, відбирали на аналіз і оцінювали їх на радіоактивність, доки виведені рівні радіоактивності не сягали визначеного рівня кінцевого критерію або до закінчення періоду максимум 9 тижнів (63 дні) після застосування препарату. Кінцевий критерій означав > 95% рекуперації препарату в екскретах або повну екскрецію [³H] (тобто вміст у фекаліях плюс сечі) ≤ 0,5% введеної дози у двох послідовних 24-годинних зразках. Зразки плазми крові, сечі та фекалій аналізували на вміст метаболітів семаглутиду. Серію зразків крові на аналіз фармакокінетики семаглутиду відбирали протягом 35 днів після застосування препарату, що відповідало приблизно 5 періодам напіввиведення семаглутиду. Всі пацієнти отримали одну дозу радіоміченого семаглутиду і залишалися у лікарні протягом 15 днів після застосування препарату. Потім пацієнти відвідували лікарню щотижнево до 7 разів, залишаючись у лікарні на 24 години, що тривало</p>

	<p>протягом періоду максимум 63 дні після застосування препарату. Під час перебування пацієнтів у лікарні у них відбирали зразки крові, плазми крові, сечі та фекалій на аналіз. У сечі та фекаліях вимірювали швидкі частинки. Коли рівні радіоактивності у секретах сягали заданого кінцевого критерію в період з Дня 35 до Дня 56, відбір зразків у пацієнта закінчували і здійснювався завершальний візит.</p>				
12. Основні критерії включення	<p>Критерію участі у цьому випробуванні відповідали здорові чоловіки віком від 45 до 64 років (включаючи обидві границі цього діапазону) з індексом маси тіла (ІМТ) від 20 кг/м² до 30 кг/м² (включаючи обидві границі цього діапазону) без зловживання в минулому алкоголем або без вживання в минулому наркотиків/хімічних речовин (протягом періоду один рік перед скринінгом) або паління (протягом трьох місяців перед скринінгом). Пацієнтам не дозволялося застосовувати за рецептом або без рецепту лікаря системні або місцеві лікарські засоби (за винятком вітамінів, ацетилсаліцилової кислоти та парацетамолу) протягом трьох тижнів перед застосуванням препарату випробування. Пацієнти не повинні були бути донором крові чи плазми крові протягом останнього місяця, або донором > 100 мл крові чи плазми крові протягом трьох місяців перед скринінгом, або перенести операцію або мати травму, що призвела до втрати > 100 мл крові протягом трьох місяців перед скринінгом.</p>				
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Препарат випробування	Концентрація	Серія номер	Дата закінчення терміну придатності	Шлях введення
	[³ H]-семаглутид	1,0 мг/мл	ZNV295EC	26 лютого 2014 року	Під шкіру
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>У цьому випробуванні з одною групою лікування препарат порівняння не застосовували.</p>				
15. Супутня терапія	-				
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> • Концентрація головних метаболітів [³H]-семаглутиду в плазмі крові, сечі та у фекаліях. • Кількість (% введеної дози) пов'язаного з [³H]-семаглутидом матеріалу у сечі, фекаліях і повітрі, що видихається. • Концентрація пов'язаного з [³H]-семаглутидом матеріалу в плазмі крові та крові. • Концентрація семаглутиду в плазмі крові. 				
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Небажані явища. • Результати фізичного обстеження. • Показники життєво важливих функцій. • Результати електрокардіографічного обстеження (ЕКГ). • Епізоди гіпоглікемії. 				

	<ul style="list-style-type: none"> • Результати клінічного лабораторного аналізу. • Рівень глюкози у плазмі крові натщесерце. • Маса тіла.
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Визначення розміру вибірки.</p> <p>Було вибрано розмір вибірки для аналізу в кількості 7 пацієнтів. Цей розмір вибірки не був оснований на формальному розрахунку статистичної потужності, а знаходився в межах стандартного діапазону кількості учасників випробування АМЕ (скор. від англ. "Absorption, Metabolism and Excretion" – абсорбція, метаболізм та екскреція), та очікувалося, що він дозволить забезпечити надійну оцінку поведінки речовини (семаглутиду).</p> <p>Визначення вибірок для аналізу.</p> <p>FAS (скор. від англ. "Full Analysis Set" – вибірка для повного аналізу) та вибірка пацієнтів для аналізу щодо безпеки включали всіх пацієнтів, які отримали одну дозу препарату випробування. Аналіз пов'язаного з [³H]-семаглутидом матеріалу і кінцевих точок ФК були оснований на даних FAS. Аналіз кінцевих точок безпеки був оснований на даних вибірки пацієнтів для аналізу безпеки. Жодний пацієнт, ані жодне отримане вимірювання не були виключені з аналізу.</p> <p>Первинна кінцева точка.</p> <p>Первинна кінцева точка визначалася шляхом радіохроматографії, а кількість вмісту компонентів визначалася у вигляді еквівалентів концентрації (у плазмі крові) та проценту введеної дози (у сечі та у фекаліях).</p> <p>Вторинні кінцеві точки. Концентрація пов'язаного з [³H]-семаглутидом матеріалу.</p> <p>Концентрація пов'язаного з [³H]-семаглутидом матеріалу в сечі, в фекаліях, в плазмі крові, в крові, співвідношення "кров-плазма крові" та повітря, що видихається, підсумовувалися за часовими точками, після чого будувалися криві індивідуальних і середніх даних.</p> <p>Вторинні кінцеві точки. Фармакокінетичні кінцеві точки.</p> <p>Всі фармакокінетичні кінцеві точки для пов'язаного з [³H]-семаглутидом матеріалу (AUC_{0-last}, C_{max}, t_{max}, $t_{1/2}$) та семаглутиду ($AUC_{0-\infty}$, C_{max}, t_{max}, $t_{1/2}$, CL/F, V_z/F) підсумовувалися за допомогою описової статистики, після чого представлялися у вигляді повного переліку для кожного окремого пацієнта. Будувалися криві індивідуальних і середніх даних профілю ФК.</p> <p>Вторинні кінцеві точки. Кінцеві точки щодо безпеки.</p> <p>Кінцеві точки безпеки документувалися і викладалися за допомогою описової статистики і діаграм повздовжніх даних.</p>

<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Всі 7 пацієнтів були чоловіками, шість з яких належали до білої, а один – до негроїдної раси. Жодний з пацієнтів не був іспанського або латиноамериканського походження. Середній вік становив 56,9 років, середній ІМТ – 25,8 кг/м², середній ГПН (рівень глюкози у плазмі крові натщесерце) – 5,2 ммоль/л, а середній HbA_{1c} – 5,4%.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Первинна кінцева точка.</p> <ul style="list-style-type: none"> • В плазмі крові було ідентифіковано сім компонентів (P1-P7). [³H]-семаглютид був головним компонентом (P4), який циркулював у плазмі крові в усі досліджені часові точки і на долю якого припадало 83% загальної радіоактивності, виходячи з показника AUC_{last}. Шість (6) метаболітів (P1-P3 та P5-P7) були виявлені в плазмі крові, причому, виходячи з AUC_{last}, на кожний метаболіт припадало 0,4-7,7% загальної радіоактивності. В найбільшій кількості був метаболіт P3, на долю якого припадало 7,7% всього пов'язаного з [³H]-семаглютидом матеріалу. • У сечі були виявлені 22 компоненти (U1-U22). Два з них (U6 та U7) були присутніми у найбільшій кількості – на долю кожного з них припадало приблизно 14% введеної дози. В одного з компонентів (U22), на долю якого припадало 3,1% введеної дози, час утримання був таким же, що й у семаглютиду, і, схоже, він і був семаглютидом. • У фекаліях було виявлено 7 метаболітів, причому на кожний з них припадало 0,1-1,5% введеної дози. <p>В фекаліях семаглютид виявлений не був.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Фармакокінетичні кінцеві точки (виходячи з профілю): AUC та t_{1/2} [³H]-семаглютиду, виходячи з профілю, були визначені на рівні 2940 нмоль*год./л та 166 годин відповідно. <p>Вторинні кінцеві точки, що пов'язані з первинною метою.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Середнє геометричне (КВ – коефіцієнт варіації) загальної екскреції пов'язаного з [³H]-семаглютидом матеріалу в необробленій сечі, фекаліях і повітрі, що видихається, становило 75,07% (5,19) введеної дози. • Екскреція пов'язаного з [³H]-семаглютидом матеріалу в сечу (% введеної дози): Середнє геометричне (КВ) сукупного показника екскреції пов'язаного з [³H]-семаглютидом матеріалу в необроблених та у висушених зразках сечі становило 52,96% (8,20) та 39,56% (4,76) введеної дози відповідно. • Екскреція пов'язаного з [³H]-семаглютидом матеріалу у фекаліях (% введеної дози). Середнє геометричне (КВ) сукупного показника екскреції пов'язаного з [³H]-семаглютидом матеріалу в необроблених та у висушених зразках фекалій становило 18,56% (19,85) та 16,75% (18,80) введеної дози відповідно. • Екскреція пов'язаного з [³H]-семаглютидом матеріалу в повітрі, що видихається, (% введеної дози) (пошуковий аналіз). Середнє геометричне (КВ) сукупного показника екскреції пов'язаного з [³H]-семаглютидом матеріалу в зразках повітря, що видихається, становило 3,16% (8,95) введеної дози. • Пов'язаний з [³H]-семаглютидом матеріал в плазмі крові та крові. Середні співвідношення показників загальної радіоактивності у крові та у плазмі крові коливалися в діапазоні 0,53-0,66 для необроблених зразків та 0,51-0,57 для висушених зразків, що дозволило засвідчити, що семаглютид в першу чергу розподіляється у плазмі крові.

	<ul style="list-style-type: none"> • Фармакокінетичні кінцеві точки для пов'язаного з [3H]-семаглютидом матеріалу (виходячи з результатів рідинно-сцинтиляційного обчислення). Середнє геометричне (КВ) параметрів ФК було схожим у необроблених і висушених зразків. Середнє геометричне (КВ) $AUC_{0-last,3год,pl,SD}$ становило 4047,3 (13,3) нмоль екв.*год./л для необроблених зразків та 3928,6 (13,9) нмоль екв.*год./л для висушених зразків. Середнє геометричне $C_{max,3год,pl,SD}$ становило 11,5 (18,9) нмоль екв./л для необроблених зразків та 11,6 (19,4) нмоль екв./л для висушених зразків. Середнє геометричне $t_{1/2,3год,pl,SD}$ пов'язаного з [3H]-семаглютидом матеріалу в плазмі крові становило 201,2 (5,8) год. та 180,5 (6,4) год. для необроблених і висушених зразків відповідно. Фармакокінетична кінцева точка. • Фармакокінетичні кінцеві точки для семаглютиду [виходячи з результатів аналізу біологічного матеріалу шляхом РХ-МС/МС [рідинна хроматографія (РХ) з тандемним мас-спектрометричним детектуванням (МС/МС)]. Фармакокінетичні властивості семаглютиду, які спостерігалися у цьому дослідженні, були схожими з такими, що спостерігалися в інших дослідженнях семаглютиду на людях: середнє геометричне (КВ – коефіцієнт варіації) $AUC_{0-inf,sema,SD}$ становило 3123,4 (12,0) нмоль екв.*год./л, а середнє геометричне $C_{max,sema,SD}$ становило 10,9 (18,2) нмоль/л. Середнє геометричне (КВ) $t_{1/2,sema,SD}$ семаглютиду становило 168,3 (6,3) год. Медіанний показник $t_{max,sema,SD}$ становив 56 годин.
<p>21. Результати безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Разом у семи пацієнтів в ході цього випробування було зареєстровано 22 НЯВЛ, всі з яких були легкого (20 випадків) або помірного (2 випадки) ступеня тяжкості. У всіх пацієнтів НЯ пройшли. • Про випадки смерті, серйозні небажані явища, випадки, особливо важливі з медичної точки зору, або НЯ, що призвели б до припинення участі пацієнтів у дослідженні, не повідомлялося. • НЯ, про які повідомлялося найчастіше, відносилися до КСО "порушення з боку шлунково-кишкового тракту" (10 випадків у чотирьох пацієнтів). • Зареєстровано один нетяжкий асимптоматичний спричинений лікуванням випадок епізоду гіпоглікемії. • Жодних нових проблем з безпеки не було виявлено в ході цього випробування в будь-якому аналізі щодо безпеки, який включав визначення параметрів лабораторного аналізу (таких як рівень амілази, ліпази та кальцитоніну), фізичне обстеження, електрокардіографічне обстеження або показники життєво важливих функцій. Середня частота пульсу збільшувалася на 2,7 ударів на хвилину після лікування, але пізніше зменшувалася до показників перед лікуванням.
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Загальна рекуперація (що вимірювалася як загальна екскреція) пов'язаного з [3H]-семаглютидом матеріалу становила 75,1% введеної дози: 53,0% в сечі, 18,6% в фекаліях та 3,2% у повітрі, що видихається.</p> <ul style="list-style-type: none"> • В плазмі крові семаглютид був головним компонентом, присутнім у кровотоку в усі часові точки. В плазмі крові було виявлено шість метаболітів, на долю кожного з яких, виходячи з даних АUC, припадало 0,4-7,7% пов'язаного з семаглютидом матеріалу. • Перед виведенням з організму семаглютид активно метаболізувався. В сечі було виявлено 22 компоненти і один з них вважався вірогідно семаглютидом (3,1% дози). У фекаліях було виявлено 7 менш вагомих метаболітів.

- Пов'язаний з [^3H]-семаглютидом матеріал, головним чином, розподілявся у компартаменті плазми крові.
- Фармакокінетичні характеристики семаглютиду були такими, як очікувалося.
- Нові пов'язані з безпекою проблеми в ході цього дослідження не виявлені.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Генеральний Директор



_____ (підпис)

Мороз Владислав Вадимович _____
(П. І. Б.)

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):	Оземпік/Ozempic
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
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 (автономним досьє, відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Клінічне випробування дії багатократних доз, що вивчає діапазон, ескалацію та ефективність доз семаглутиду для перорального застосування у пацієнтів з діабетом 2 типу
6. Фаза клінічного випробування	2
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 02 грудня 2013 року Дата завершення: 11 грудня 2014 року

<p>8. Країни, де проводилося клінічне випробування</p>	<p>Австрія: 6 центрів; Болгарія: 3 центри; Канада: 6 центрів; Данія: 6 центрів; Німеччина: 6 центрів; Ізраїль: 6 центрів; Італія: 4 центри; Малайзія: 4 центри; Сербія: 1 центр (3 центри в одному місці, але вважаються 1 центром); Південна Африка: 3 центри; Іспанія: 5 центрів; Швеція: 3 центри; Великобританія: 8 центрів; США: 39 центрів.</p>
<p>9. Кількість досліджуваних</p>	<p>Кількість запланованих суб'єктів дослідження Кількість запланованих суб'єктів дослідження для скринінгу: 1005 Кількість запланованих суб'єктів дослідження для рандомізації: 603 Кількість суб'єктів дослідження для очікуваного завершення випробування: 482 Кількість проаналізованих суб'єктів дослідження З 1106 суб'єктів дослідження, які пройшли скринінг 474 були відсіяні при скринінгу. З 474 вибувших пацієнтів 457 не відповідали принаймні одному з критеріїв включення або виключення, в першу чергу через те, що глікозильований гемоглобін (HbA_{1c}) був поза встановленими межами (у 361 із вибувших пацієнтів). Решта 17 вибувших осіб при скринінгу або відкликали свою згоду, або були втрачені для подальшого спостереження або дослідник прийняв рішення про їх виключення із дослідження. Загалом 632 суб'єкти дослідження були рандомізовані однаково в 9 груп лікування із 70 або 71 пацієнтами у кожній групі. Всі рандомізовані пацієнти застосовували досліджуваний препарат, за винятком 2-х осіб (1 - у групі, яка приймала семаглутид для перорального застосування у дозі 10 мг, і 1 - у групі, що отримувала семаглутид для підшкірного (п/ш) застосування 1,0 мг). 630 учасників, які піддавались впливу препарату були включені як до популяції повного аналізу, так і до популяції для аналізу безпеки. Двох суб'єктів дослідження, які не зазнали впливу, було виключено з обох популяцій аналізів. Всього випробування завершили 583 особи (92%; 87-96% у різних групах лікування), загалом 492 особи (78%; 64-92% у різних групах лікування) завершили лікування та всього 463 особи (73% ; 64-83% у різних групах лікування) завершили лікування без застосування резервних препаратів. Подібна частка пацієнтів у всіх групах лікування закінчила випробування, тоді як дещо більша частка пацієнтів із використанням семаглутиду 2,5 мг, 5 мг, 10 мг для перорального застосування та пацієнтами, які отримували плацебо завершили лікування (із або без застосування резервних препаратів), порівняно з групами семаглутиду 20 мг, 40 мг, 40 мг S, 40 мг F для перорального застосування і семаглутиду 1,0 мг для п/ш введення. Загалом 140 (22%) випробовуваних припинили лікування передчасно; 92 (15%) через НЯ, 24 (4%) через виключення з дослідження (порушення протоколу, вагітність, припинення участі самим учасником або з інших причин) та 24 (4%) з інших причин. Не було виявлено відмінностей між групами лікування при припиненні лікування через «дострокове виключення» або «інші причини», тоді як більша частка пацієнтів із груп семаглутиду для перорального застосування 20 мг (27%), 40 мг (23%) та 40 мг F (26%) припинили лікування через НЯЕ порівняно з семаглутидом для перорального застосування 2,5 мг (9%), 5 мг (6%), 10 мг (11%), 40 мг S (14%), семаглутидом для п/ш застосування 1,0 мг (14%) та плацебо (1%). Загалом, 11 (2%) суб'єктів дослідження достроково вийшли з дослідження після припинення лікування; або через порушення протоколу (3 пацієнта), припинення участі самим</p>

	<p>учасником (7 пацієнтів) або з інших причин (1 пацієнт). Кількість суб'єктів дослідження, які достроково припинили участь у дослідженні, була занадто низькою, щоб побачити закономірність; в межах кожної групи лікування 1–4 пацієнта були достроково виключені з дослідження. Крім того, 10 (2%) випробовуваних були втрачені для подальшого спостереження.</p>
<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Цілі випробування, які розглядалися після 26 тижнів лікування, були наступними:</p> <p>Основна мета:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Порівняти ефективність глікемічного контролю семаглутиду для перорального застосування у складі SNAC проти плацебо у пацієнтів з діабетом 2 типу (Д2Т) <p>Вторинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Порівняти ефективність глікемічного контролю семаглутиду для перорального застосування у складі SNAC проти семаглутиду для п/ш застосування у пацієнтів з Д2Т <input type="checkbox"/> Порівняти безпеку та переносимість трьох схем ескалації дози з використанням рівня одноразової кінцевої дози протягом 26 тижнів прийому семаглутиду для перорального застосування та SNAC у таблетованій формі у пацієнтів із Д2Т <input type="checkbox"/> Порівняти параметри ефективності, безпеки та переносимості та популяційної фармакокінетики (ФК), що відображається на кінцевих точках нижче після 26 тижнів лікування. <p>Фармакокінетика та/або моделювання фармакодинаміки проводиться в відділом кількісної клінічної фармакології в компанії «Ново Нордіск А/С» і повідомляється окремо від цього звіту про клінічне випробування.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Дизайн дослідження</p> <p>Це було рандомізоване, частково сліпе, багатоцентрове дослідження щодо визначення діапазону доз, з підвищенням дози, що включало загалом 9 режимів лікування; 7 режимів лікування семаглутидом для перорального застосування, 1 режим лікування плацебо для перорального застосування і 1 режим семаглутиду для підшкірного застосування з паралельним дизайном. Режими лікування із семаглутидом та плацебо для перорального застосування були подвійними сліпими, тоді як група активного препарату порівняння семаглутиду для п/ш застосування була відкритою. Підтримуючі дози семаглутиду для перорального застосування, які застосовували, були 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг та 40 мг (один раз на день). Підтримуюча доза семаглутиду для п/ш застосування становила 1,0 мг (один раз на тиждень). Плацебо застосовували перорально один раз на день. Випробування включало 3 схеми ескалації з семаглутидом для перорального застосування; у всіх 3 схемах підтримуюча доза становила 40 мг. Включені схеми представляли собою стандартну схему нарощування дози (збільшення дози кожного 4-го тижня; що розглядається як 40 мг), схема повільного нарощування дози (збільшення дози кожного 8-го тижня; позначалась як 40 мг S) і схема швидкого нарощування дози (збільшення дози кожного 2-го тижня; позначалась як 40 мг F). Через різні схеми підвищення дози небажані явища (НЯ), про які повідомлялося в різних групах лікування, не обов'язково відображали фактичну дозу лікування в день настання НЯ. Суб'єкти дослідження відвідали скринінговий візит (візит 1), щоб</p>

оцінити свою придатність для участі в дослідженні, а потім рандомізаційний візит (візит 2) приблизно через 2 тижні. Далі проводився 26-тижневий період лікування (візити 3-10). Усі суб'єкти дослідження відвідали візит із завершенням лікування (візит 11), який був призначений після того, як учасник закінчив лікування або передчасно припинив лікування. Подальший контрольний візит (візит 12) був здійснений принаймні через 5 тижнів (вікно візиту +5 днів) після візиту завершення лікування (візиту 11). Суб'єктам дослідження, які припинили лікування достроково, також було запропоновано здійснити візит в кінці дослідження – візит дострокового припинення лікування (візит 11X) під час запланованого закінчення лікування (тобто через 26 тижнів після рандомізації). Подальший контрольний візит (візит 12) пропонувався будь-яким суб'єктам дослідження, які були достроково виключені в будь-який момент під час випробовування.

Під час рандомізаційного візиту суб'єкти, що відповідали вимогам дослідження, були рандомізовані однаковою мірою в 1 з 9 груп лікування (доза в дужках відноситься до підтримуючої дози):

1. Семаглутид таблетки один раз на день: 2,5 мг протягом 26 тижнів (2,5 мг)
2. Семаглутид таблетки один раз на день: 2,5 мг протягом 4 тижнів, потім 5 мг протягом 22 тижнів (5 мг)
3. Семаглутид таблетки один раз на день: 5 мг протягом 4 тижнів, потім 10 мг протягом 22 тижнів (10 мг)
4. Семаглутид таблетки один раз на день: 5 мг протягом 4 тижнів, потім 10 мг протягом 4 тижнів, потім 20 мг протягом 18 тижнів (20 мг)
5. Семаглутид таблетки один раз на день: 5 мг протягом 4 тижнів, потім 10 мг протягом 4 тижнів, потім 20 мг протягом 4 тижнів, потім 40 мг протягом 14 тижнів (40 мг)
6. Семаглутид таблетки один раз на день: 5 мг протягом 8 тижнів, потім 10 мг протягом 8 тижнів, потім 20 мг протягом 8 тижнів, потім 40 мг протягом 2 тижнів (40 мг S)
7. Семаглутид таблетки один раз на день: 5 мг протягом 2 тижнів, потім 10 мг протягом 2 тижнів, потім 20 мг протягом 2 тижнів, потім 40 мг протягом 20 тижнів (40 мг F)
8. Таблетки плацебо один раз на день протягом 26 тижнів
9. Ін'єкції семаглутиду один раз на тиждень: 0,25 мг протягом 4 тижнів, потім 0,50 мг протягом 4 тижнів, потім 1,0 мг протягом 18 тижнів (1,0 мг)

Для всіх груп лікування досліджуваний препарат отримували як доповнення до попередньої терапії метформіном або як монотерапію, якщо пацієнт лікувався лише дієтою та фізичними вправами.

Популяція дослідження

Популяцію дослідження складали особи з діабетом 2 типу (Д2Т), які не дотримувались дієти та фізичних вправ та/або лікування метформіном, чоловіки та жінки у віці ≥ 18 років.

Лікування

Семаглутид для перорального застосування приймали один раз на день у вигляді таблеток у підтримуючих дозах 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг або 40 мг з 300 мг N-(8-[2-гідрокси бензоїл]аміно) каприлату натрію (SNAC). Плацебо застосовували один раз на день у вигляді таблеток; таблетки плацебо не містили SNAC. Семаглутид для п/ш застосування

вводили один раз на тиждень у вигляді ін'єкцій з підтримуючою дозою 1,0 мг.

Розподіл в групи лікування та засліплення

Під час рандомізаційного візиту (візит 2) суб'єктів, що відповідали вимогам дослідження, було рандомізовано в 1 з 9 груп лікування.

Рандомізацію проводили однаково, використовуючи інтерактивну систему голосового/веб зв'язку. Рандомізацію стратифікували відповідно до лікування метформіном під час скринінгу (так/ні).

Суб'єкти дослідження та дослідники були засліплені щодо перорального лікування (семаглутидом та плацебо), тоді як лікування семаглутидом для п/ш застосування було відкритим.

Моніторинг даних

Спонсор відслідковував дослідження за допомогою відвідувань центрів проведення клінічного дослідження, телефонних дзвінків та регулярної перевірки індивідуальних реєстраційних форм з достатньою періодичністю, щоб перевірити наступне: реєстрацію суб'єктів дослідження, відповідність протоколу, повноту та точність введених даних в електронних індивідуальних реєстраційних формах шляхом перевірки на наявність первинних джерел звітності про лікарські засоби та реєстрації небажаних явищ (НЯ). Поточний нагляд за безпекою проводив внутрішній комітет з питань перорального прийому глюкагоноподібного пептиду-1 компанії «Ново Нордіск».

Незалежний експертний комітет щодо зовнішніх явищ здійснював якісну або кількісну валідацію вибраних НЯ згідно з попередньо визначеними діагностичними критеріями. Валідація базувалася на перегляді заздалегідь визначених клінічних даних, що стосуються конкретного НЯ. Всі значення кальцитоніну ≥ 20 нг/л були подані до незалежного комітету з контролю щитовидної залози з урахуванням кальцитоніну разом із відповідними додатковими даними; моніторинговий комітет кальцитоніну надав дослідникам рекомендації щодо подальшого дослідження та лікування конкретного пацієнта. Далі всі електрокардіограми були оцінені централізовано.

Проміжний аналіз

Проміжного аналізу для цього дослідження не проводилось.

12. Основні критерії включення

- Чоловіки чи жінки, вік ≥ 18 років на момент підписання інформованої згоди
- ІМТ (індекс маси тіла) вище або дорівнює 25 кг/м^2 і нижче або дорівнює 40 кг/м^2
- Суб'єкти дослідження з діагнозом Д2Т, які отримували дієту та фізичні вправи та/або які отримували стабільну дозу метформіну щонайменше 30 днів до скринінгу
- HbA_{1c} 7,0–9,5% (53–80 ммоль/моль) (обидва включно)

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії

Досліджуваними лікарськими засобами, що використовувались у цьому випробуванні, були:

Досліджуваний препарат	Доза	Спосіб застосування	Номер партії
Семаглутид, 300 мг SNAC	2,5 мг	таблетка	C2R1123
			C2R1053
			D2R1002
Семаглутид, 300 мг SNAC	5,0 мг	таблетка	C2R1054
			C2R1125
			C2R1109
Семаглутид, 300 мг SNAC	10,0 мг	таблетка	C2R1110

	<table border="1"> <tr> <td>Семаглутид, 300 мг SNAC</td> <td>20,0 мг</td> <td>таблетка</td> <td>C2R1055 C2R1056 C2R1111</td> </tr> <tr> <td>Семаглутид, 300 мг SNAC</td> <td>40,0 мг</td> <td>таблетка</td> <td>C2R1057 C2R1124 C2R1112</td> </tr> <tr> <td>Семаглутид</td> <td>1,34 мг/мл</td> <td>розчин для ін'єкцій у попередньо заповненій шприц-ручці PDS290 ємністю 1,5 мл</td> <td>CV40201</td> </tr> <tr> <td>Плацебо</td> <td>Н/З</td> <td>таблетка</td> <td>C2R1105 C2R1052 D2R1001</td> </tr> <tr> <td>Плацебо^a</td> <td>Н/З</td> <td>розчин для ін'єкцій (шприц-ручка)</td> <td>CV40204</td> </tr> </table> <p>Н/З: не застосовно. А Плацебо для ін'єкцій було лише для тестування в групі семаглутиду для п/ш введення</p>	Семаглутид, 300 мг SNAC	20,0 мг	таблетка	C2R1055 C2R1056 C2R1111	Семаглутид, 300 мг SNAC	40,0 мг	таблетка	C2R1057 C2R1124 C2R1112	Семаглутид	1,34 мг/мл	розчин для ін'єкцій у попередньо заповненій шприц-ручці PDS290 ємністю 1,5 мл	CV40201	Плацебо	Н/З	таблетка	C2R1105 C2R1052 D2R1001	Плацебо ^a	Н/З	розчин для ін'єкцій (шприц-ручка)	CV40204
Семаглутид, 300 мг SNAC	20,0 мг	таблетка	C2R1055 C2R1056 C2R1111																		
Семаглутид, 300 мг SNAC	40,0 мг	таблетка	C2R1057 C2R1124 C2R1112																		
Семаглутид	1,34 мг/мл	розчин для ін'єкцій у попередньо заповненій шприц-ручці PDS290 ємністю 1,5 мл	CV40201																		
Плацебо	Н/З	таблетка	C2R1105 C2R1052 D2R1001																		
Плацебо ^a	Н/З	розчин для ін'єкцій (шприц-ручка)	CV40204																		
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо (таблетки та розчин для ін'єкції); дивись вище. Плацебо для ін'єкцій було лише для тестування в групі семаглутиду для підшкірного введення.																				
15. Супутня терапія	-																				
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинна кінцева точка:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Зміна показників HbA_{1c} від вихідного рівня до рівня після 26 тижнів лікування <p>Вторинні кінцеві точки ефективності:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Суб'єкти дослідження, які після 26 тижнів лікування досягають рівня HbA_{1c} <7% (53 ммоль/моль) <input type="checkbox"/> Зміна рівня глюкози в плазмі натще (РГПН), С-пептиду, інсуліну та глюкагону натще від вихідного рівня до 26 тижнів лікування <input type="checkbox"/> Зміна інсулінорезистентності (індекс оцінки гомеостатичної моделі інсулінорезистентності [НОМА-IR]) та функції бета-клітин (індекс оцінки гомеостатичної моделі функції бета-клітин [НОМА-B]) від вихідного рівня до рівня періоду після 26 тижнів лікування <input type="checkbox"/> Зміна профілю ліпідів натще (загальний холестерин, ліпопротеїни низької щільності [ЛПНЩ], ліпопротеїни високої щільності [ЛПВЩ], ліпопротеїни дуже низької щільності [ЛПНЩ], тригліцериди та вільні жирні кислоти) від початкового рівня до рівня періоду після 26 тижнів лікування <input type="checkbox"/> Зміна від вихідного рівня до 26-го тижня у результатах, про які повідомляв пацієнт, коротка оцінка стану здоров'я по 36 пунктам на підставі дослідження перебігу захворювання (SF-36) (загальний опитувальник) <input type="checkbox"/> Зміна маси тіла від вихідного рівня до рівня періоду після 26 тижнів лікування <input type="checkbox"/> Зміна окружності талії від вихідного рівня до рівня періоду після 26 тижнів лікування <input type="checkbox"/> Зміна ІМТ від вихідного рівня до рівня періоду після 26 тижнів лікування 																				
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Кількість НЯ, що виникають при лікуванні, зареєстровані від вихідного рівня до 31 тижня 																				

	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Кількість підтверджених епізодів гіпоглікемії, зафіксованих від вихідного рівня до 31 тижня <input type="checkbox"/> Зміна життєвих показників (пульсу, систолічного та діастолічного артеріального тиску) від початкового рівня до рівня періоду після 26 тижнів лікування <input type="checkbox"/> Виникнення антитіл проти семаглутиду протягом 26 тижнів лікування (позитивні/негативні) та під час подальшого спостереження <input type="checkbox"/> Зміна показників лабораторної безпеки (гематологія, біохімія, гормони та аналіз сечі) від вихідного рівня до рівня періоду після 26 тижнів лікування
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Розрахунок статистичної потужності</p> <p>Для того, щоб продемонструвати ефективність семаглутиду для перорального застосування, розмір вибірки базувався на початковому порівнянні зміни від вихідного рівня до кінця лікування (тобто після 26 тижнів лікування) у HbA_{1c} між а) пулом 2 лікувальних груп стандартної та швидкої схем ескалації відповідно до кінцевої дози 40 мг та б) плацебо. Стандартним відхиленням (СВ) 1,2% для зміни від вихідного рівня в показниках HbA_{1c} було обрано як припущення для розрахунку обсягу вибірки. СВ, яке спостерігали в кількох випробуваннях фази 3 тривалістю 26 тижнів із ліраглутидом для підшкірного застосування, передбачає стандартне відхилення менше 1,1%. Однак, оскільки було невизначено, чи добавлений варіант експозиції порівняно з п/ш семаглутидом, який претендував на перенесення до добавленого варіанту щодо терапевтичної відповіді, СВ передбачається у 1,2%. У дослідженні NN9535-1821 (п/ш семаглутид, що вводився один раз на тиждень) частота відміни доз 0,2-0,8 мг становила 16-24%. У цьому дослідженні шлунково-кишкові явища пом'якшувались шляхом збільшення дози, і на основі цього, як очікувалось, рівень відсіву становив 20%, рівномірно розподілений між групами лікування. Для осіб, які повністю завершили лікування, різниця в лікуванні між об'єднаною групою 40 мг та плацебо очікувалась щонайменше 0,64%, тоді як для тих, хто вибув, різниця в лікуванні була встановлена консервативно до 0,32%, що призвело до виявленої середньої різниці 0,58%. З урахуванням цих припущень та використання двостороннього t-тесту з рівнем значущості 5%, 134 суб'єкти дослідження слід було рандомізувати до об'єднаної групи лікування 40 мг, і 67 суб'єктів дослідження – до групи плацебо, щоб мати 90% потужності, щоб продемонструвати перевагу об'єднаної група лікування 40 мг проти плацебо. Для подібності між групами лікування 67 осіб слід було рандомізувати в кожную з 9 груп лікування, що дорівнює 603 суб'єктам дослідження.</p> <p>Популяції для аналізу</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Популяція повного аналізу (ППА) – включає всіх рандомізованих суб'єктів дослідження, які отримали принаймні одну дозу рандомізованого семаглутиду (для перорального або підшкірного застосування) або плацебо. Суб'єкти дослідження, які знаходяться в популяції повного аналізу, сприятимуть оцінці на основі рандомізованого лікування.

Популяція для аналізу безпеки (ПАБ) – включає всіх рандомізованих суб'єктів дослідження, які отримали принаймні одну дозу рандомізованого семаглутиду (для перорального або підшкірного застосування) або плацебо. Суб'єкти дослідження з популяції для аналізу безпеки сприятимуть оцінці на основі їх фактичного лікування.

З 632 рандомізованих суб'єктів дослідження 630 суб'єктів піддавались впливу досліджуваних препаратів та були включені як до популяції повного аналізу, так і до популяції для аналізу безпеки. Суб'єкти дослідження, які не піддавались впливу (1 у групі, яка приймала семаглутид для перорального застосування 10 мг, і 1 у групі, що отримувала семаглутид для підшкірного застосування у дозі 1,0 мг), були виключені з обох популяцій для аналізу; обидва були виключені через порушення протоколу.

Статистичний аналіз

Періоди спостережень

У цьому дослідженні було визначено 3 періоди спостереження. 3 періодами спостереження були:

- Період спостереження у дослідженні (допоміжний період спостереження як для оцінки ефективності, так і для оцінки безпеки)
- Період спостереження в ході лікування (первинний період спостереження для оцінки безпеки; цей період включав 5-тижневий період після останньої дози)
- В ході лікування без препаратів резервної терапії (період первинного спостереження для оцінки ефективності)

Аналіз первинної кінцевої точки

Первинна кінцева точка, зміна у HbA_{1c} від вихідного рівня до рівня періоду після 26 тижнів лікування, була проаналізована за стандартною змішаною моделлю для повторних вимірювань (далі розглядаються як стандартна MMRM). Модель включала лікування, країну та змінну стратифікації у якості фіксованих факторів та відповідне базове значення як коваріату. Усі фактори та коваріати були вкладені в рамках візиту. Модель передбачала неструктуровану матрицю коваріації в межах суб'єкта дослідження. Результати статистичного аналізу, як правило, були представлені двосторонніми довірчими інтервалами з рівнем довіри 95%, включаючи значення p для тесту на відсутність різниці між лікуваннями. Змінна стратифікації була визначена як дворівневий фактор лікування метформіном (так/ні). Для того, щоб підтвердити ефективність семаглутиду для перорального застосування без ризику інфляції помилки типу 1, було проведено початкове порівняння первинної кінцевої точки між а) пулом 2 лікувальних груп із використанням стандартних та швидких схем ескалації до кінцевої дози 40 мг і б) плацебо. Порівняння проводилось шляхом об'єднання

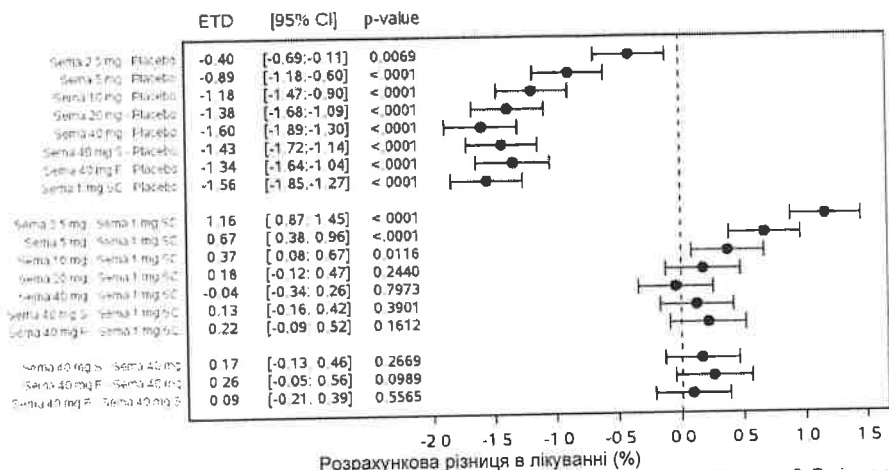
стандартної групи 40 мг та швидкої групи 40 мг, а потім оцінки різниці в лікуванні між цією об'єднаною групою та групою плацебо за стандартною моделлю MMRM. Заплановане порівняння між групами лікування включає наступні порівняння: а) між кожною із груп лікування семаглутидом для перорального застосування та плацебо, б) між групами семаглутиду для підшкірного застосування і плацебо; в) між кожною із груп лікування семаглутидом для перорального та підшкірного застосування та г) між 3 групами лікування семаглутидом для перорального застосування із кінцевою дозою 40 мг.

Аналіз вторинних кінцевих точок

Стандартна MMRM була використана для аналізу безперервних вторинних кінцевих точок. Кінцеву точку «пацієнтів, які після 26 тижнів лікування досягли рівня $HbA_{1c} < 7\%$ », аналізували за допомогою логістичної регресійної моделі, яка включала фіксовані фактори для лікування та змінну стратифікації та вихідний рівень HbA_{1c} як коваріати. Для запланованих порівнянь між групами лікування були представлені розрахункові відношення шансів із відповідними двосторонніми р-значеннями та 95% довірчими інтервалами через 26 тижнів. Дані про відсутність відповіді на 26 тижні були заміщені з MMRM, що використовується для первинного аналізу HbA_{1c} . Для кінцевих точок, зміни від вихідного рівня до 26 тижня в РГПН, С-пептиду, інсуліну натще, глюкозону, НОМА-IR, НОМА-В, загальному холестерині, холестерині ЛПНЩ, холестерині ЛПВЩ, холестерині ЛПДНЩ, тригліцеридах та вільних жирних кислотах, при оцінюваннях щотижня були логарифмічно трансформовані і згодом проаналізовані за стандартною моделлю MMRM. Розрахункові різниці та відповідні 95% довірчі інтервали на 26 тижні були трансформовані та представлені як співвідношення разом із двосторонніми значеннями р. Стандартні похибки зворотних трансформованих розрахункових середніх значень обчислювали за допомогою методу Дельта. Кінцеві точки, що змінювались від вихідного рівня до 26 тижня у масі тіла, ІМТ та окружності талії, були проаналізовані за стандартою MMRM. Були проаналізовані як абсолютна (кг), так і відносна зміна маси тіла від вихідного рівня (%). Підраховано результати опитувальника SF-36 з точки зору загальних балів загалом та в кожному домені. Кожен з цих балів аналізували за стандартною моделлю MMRM. Кінцеві точки безпеки, кількість НЯ, що виникали при лікуванні, та кількість підтверджених епізодів гіпоглікемії були підсумовані описово. Кількість підтверджених епізодів гіпоглікемії, що виникла при лікуванні, аналізували за допомогою негативної біноміальної регресійної моделі з функцією логарифмічного зв'язку та логарифму періоду часу, в якому виникнення епізоду гіпоглікемії вважалося таким, що виникло під час лікування в якості зміщення. Модель включала лікування, країну та змінну стратифікації як фіксовані фактори та вихідний рівень HbA_{1c} як коваріату. Зміни пульсу, систолічного артеріального тиску (САТ) та діастолічного артеріального тиску (ДАТ) від вихідного рівня до рівня періоду після 26 тижнів лікування аналізували за стандартною MMRM. Щодо кінцевих точок ліпази та амілази, оцінки кожного тижня були логарифмічно трансформовані та згодом проаналізовані за стандартною MMRM. Розрахункові різниці та

	<p>відповідні 95% довірчі інтервали через 26 тижнів були зворотно трансформовані та представлені як співвідношення разом із двосторонніми значеннями р. Стандартні похибки середніх значень розраховували за допомогою дельта-методу. Інші лабораторні змінні безпеки (гематологія та біохімія) були узагальнені описовою статистикою.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>В цілому демографічні показники та вихідні характеристики були порівнянними між 9 групами лікування. Популяція складалася з чоловіків та жінок із захворюванням на Д2Т, середній вік яких становив 57,1 років (55,7–58,9 років у всіх групах лікування); 75,7% (67,6–81,4% у різних групах лікування) випробовуваних були у віці від 18 до 64 років. Суб'єкти дослідження мали середню тривалість діабету 6,29 років (5,33–7,67 років у всіх групах лікування) і середній рівень HbA_{1c} 7,89% (7,77–8,05% у різних групах лікування [62,70 ммоль/моль; 61,34–64,45 ммоль/моль у різних групах лікування]). Середня маса тіла та ІМТ становили 92,33 кг (88,80–93,81 кг у лікувальних руках) та 31,73 кг/м² (30,72–32,58 кг/м² у всіх лікувальних руках). Більшість випробовуваних (83,0%; 77,1–90,0% у різних групах лікування) були представниками білої раси, тоді як другою за чисельністю групою були представниками негроїдної раси або афро-американці (7,5%; 2,9–10,1% у різних групах лікування). Загалом, 27,1% (20,0–31,4% у різних групах лікування) учасників клінічного дослідження були з США, тоді як решта суб'єктів дослідження були розподілені майже порівну між 13 іншими країнами. Було залучено більше чоловіків, ніж жінок (62,7%; 56,3–69,6% у різних групах лікування). Загалом 84,9% (81,7–87,1% у різних групах лікування) суб'єктів дослідження отримували метформін.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Оцінювали лікувальний ефект семаглутиду для перорального застосування, який формується із фіксованою дозою 300 мг SNAC, на додаток до дієти та фізичних вправ та/або метформіну. Висновки щодо ефективності узагальнені нижче, використовуючи дані MMRM, якщо не зазначено інше.</p> <p>Первинна кінцева точка - зміна рівня HbA_{1c} від вихідного рівня. Дозозалежне зниження середньостатистичного рівня HbA_{1c} від вихідного рівня спостерігалось при застосуванні всіх доз семаглутиду для перорального застосування (від -0,71% при застосуванні семаглутиду для перорального застосування 2,5 мг до -1,91% при застосуванні семаглутиду для перорального застосування 40 мг). Розрахункове зниження рівня HbA_{1c} після 26 тижнів лікування було статистично значуще більшим за всі дози семаглутиду для перорального застосування та семаглутиду для підшкірного застосування 1,0 мг порівняно з плацебо. Плацебо скориговані зниження рівня HbA_{1c} з семаглутидом для перорального застосування на 26 тижнів коливались від -0,40% (семаглутид для перорального застосування 2,5 мг) до -1,60% (семаглутид для перорального застосування 40 мг). З семаглутидом для підшкірного застосування 1,0 мг, плацебо скориговане зниження становило -1,56%. З семаглутидом для перорального застосування ≤ 10 мг, розрахункове середнє зниження рівня HbA_{1c} було значно нижчим у порівнянні з семаглутидом для підшкірного застосування 1,0 мг, тоді як значних відмінностей у лікуванні щодо рівня HbA_{1c} не виявлено між семаглутидом для перорального застосування ≥ 20 мг та семаглутидом</p>

для підшкірного застосування 1,0 мг. Істотних відмінностей у HbA_{1c} між схемами збільшення дози 40 мг, 40 мг S та 40 мг F не було виявлено.



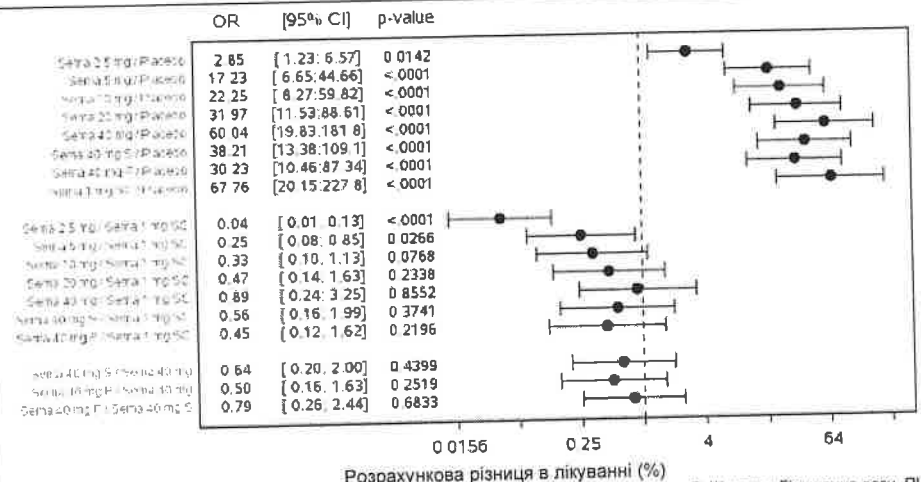
В ході лікування без даних резервної терапії. ETD: розрахункова різниця в лікуванні; CI: Довірчий інтервал S: Повільне збільшення дози F: Швидке збільшення дози. ПШ: підшкірно. Розрахункові різниці в лікуванні отримують із MMRM з урахуванням лікування, страти, країни та базового значення, всі згруповані всередині візиту.

Вторинні кінцеві точки ефективності - додаткові параметри глікемічного контролю

Суб'єкти дослідження, які досягають цілі HbA_{1c} <7% (53 ммоль/моль)
 Частка пацієнтів, які досягли цілі HbA_{1c} <7% (53 ммоль/моль) після 26 тижнів лікування, була дозозалежною у групах семаглутиду для перорального застосування:

	Плацебо	Сема 2,5 мг	Сема 5 мг	Сема 10 мг	Сема 20 мг	Сема 40 мг	Сема 40 мг S	Сема 40 мг F	Сема 1,0 мг ПШ
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N < %	N < %	N (%)
Так	19 (27,54)	30 (44,12)	56 (81,16)	56 (83,58)	60 (85,71)	61 (89,71)	58 (86,57)	57 (87,69)	63 (92,65)
Ні	50 (72,46)	38 (55,88)	13 (18,84)	11 (16,42)	10 (14,29)	7 (10,29)	9 (13,43)	8 (12,31)	5 (7,35)

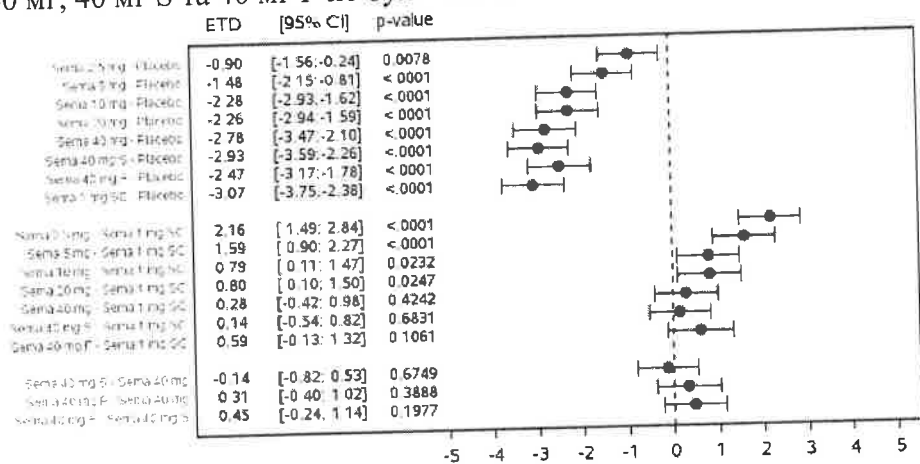
Розрахункові шанси для досягнення цілі HbA_{1c} <7% через 26 тижнів були значно більшими при всіх дозах семаглутиду для перорального та семаглутиду для підшкірного застосування 1,0 мг порівняно з плацебо. Якщо семаглутид для перорального застосування ≤ 5 мг, розрахункові шанси для досягнення цілі HbA_{1c} <7% були значуще нижчими порівняно із семаглутидом для підшкірного застосування 1,0 мг, тоді як ніяких значущих відмінностей в лікуванні між семаглутидом для перорального застосування ≥ 10 мг і семаглутидом для підшкірного застосування 1,0 мг не спостерігалось. Статистично значущих відмінностей між схемами збільшення дози 40 мг, 40 мг S та 40 мг F не було виявлено.



OR: Розрахункові відношення шансів; CI: довірчий інтервал; S: Повільне збільшення дози; F: Швидке збільшення дози; ПШ: підшкірно. В ході лікування без даних резервної терапії. Відсутні значення були замінені з MMRM, з лікуванням, стратою, країною та вихідним рівнем, всі згруповані всередині візиту. Розрахункові відношення шансів отримуються з логістичної регресії з лікуванням та стратою в якості фіксованих факторів та значенням HbA1c на вихідному рівні як коваріата.

Рівень глюкози в плазмі натще

Розрахункове середнє значення РГПН зменшилось під час випробування з усіма дозами семаглутиду для перорального застосування та семаглутиду для підшкірного застосування 1,0 мг, тоді як ніяких змін щодо РГПН не спостерігалось із плацебо. Розрахункові середні зниження РГПН після 26 тижнів лікування були статистично значуще більшими при застосуванні всіх доз семаглутиду для перорального застосування та семаглутиду для підшкірного застосування 1,0 мг порівняно з плацебо. При пероральному застосуванні семаглутиду ≤ 20 мг очікуване середнє зниження РГПН було значно нижчим у порівнянні із семаглутидом для підшкірного застосування 1,0 мг. Значущих відмінностей у лікуванні між семаглутидом перорального застосування 40 мг, 40 мг S, 40 мг F та семаглутиду для підшкірного застосування 1,0 мг не спостерігалось. Статистично значущих відмінностей між схемами збільшення дози 40 мг, 40 мг S та 40 мг F не було виявлено.



ETD: розрахункова різниця в лікуванні (ммоль/л)
 В ході лікування без даних резервної терапії. ETD: розрахункова різниця в лікуванні CI: Довірчий інтервал; S: Повільне збільшення дози; F: Швидке збільшення дози; ПШ: підшкірно
 Розрахункові різниці в лікуванні отримують із MMRM з урахуванням лікування, страти, країни та базового значення, всі згруповані всередині візиту

С-пептид, інсулін та глюкагон натще

Загалом, між семаглутидом для перорального застосування та плацебо були помічені лише незначні відмінності у рівнях С-пептиду, інсуліну

та глюкагону натще. Після 26 тижнів лікування не спостерігали значущих відмінностей між С-пептидом натще та інсуліном натще між семаглутидом для перорального застосування та плацебо. Щодо глюкагону натще, значуще більші зниження спостерігались при застосуванні семаглутиду для перорального застосування 20 мг, 40 мг та 40 мг F, ніж при плацебо. Значущих відмінностей між схемами збільшення дози 40 мг, 40 мг S та 40 мг F не було виявлено.

Оцінка моделі гомеостазу - НОМА-IR та НОМА-B

Розрахункове середнє значення НОМА-IR зменшилось у всіх групах лікування, де спостерігалось дозозалежне зниження із семаглутидом для перорального застосування. Розрахункові зниження рівня НОМА-IR було статистично значуще більшим при пероральному застосуванні семаглутиду ≥ 10 мг та п/ш застосуванні семаглутиду 1,0 мг порівняно з плацебо; не виявлено відмінностей між семаглутидом для перорального застосування ≤ 5 мг та плацебо. Істотних відмінностей між схемами збільшення дози 40 мг, 40 мг S та 40 мг F не було виявлено.

Розрахункове середнє значення НОМА-B збільшилось у всіх групах семаглутиду (для перорального та підшкірного застосування), де спостерігалось дозозалежне збільшення з семаглутидом для перорального застосування. Розрахункове збільшення було статистично значуще більшим за всі дози семаглутиду для перорального застосування та семаглутиду для підшкірного застосування 1,0 мг, ніж із плацебо. При застосуванні семаглутиду для перорального застосування 40 мг S, розрахункове збільшення було значуще більшим, ніж при застосуванні 40 мг F. Істотних відмінностей між іншими схемами збільшення дози не виявлено.

Вторинні кінцеві точки ефективності - ліпіди натще та результат лікування за оцінкою пацієнта

Ліпідні профілі натще

Загалом, зменшення розрахункового середнього загального рівня холестерину, холестерину ЛПНЩ, холестерину ЛПДНЩ, тригліцеридів та вільних жирних кислот, а також збільшення рівня ЛПВЩ спостерігалось при прийомі семаглутиду для перорального застосування через 26 тижнів лікування; однак, за невеликими винятками, не спостерігалось статистично значущих відмінностей між семаглутидом для перорального застосування та плацебо або між семаглутид для підшкірного застосування 1,0 мг та плацебо.

Значущих відмінностей між схемами збільшення дози 40 мг, 40 мг S та 40 мг F не було виявлено.

Результат лікування за оцінкою пацієнта

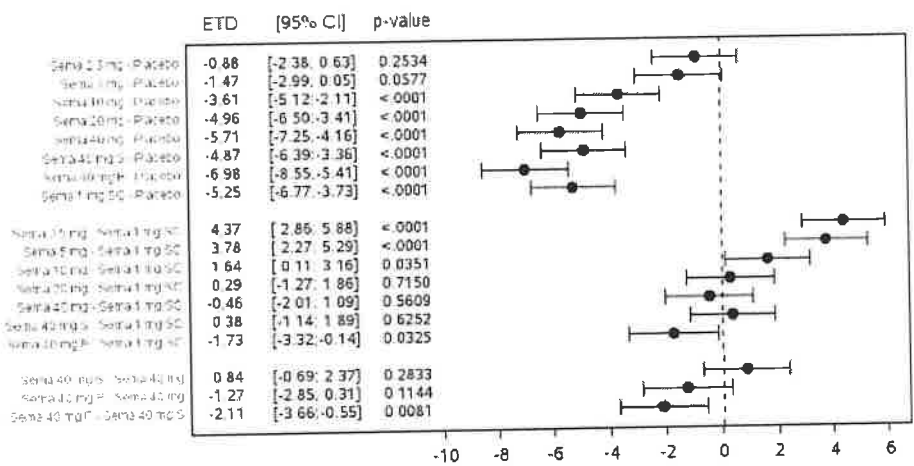
Щодо «загального фізичного балу» та «загального психічного балу» статистично значущих відмінностей між будь-якими групами лікування не виявлено.

Вторинні кінцеві точки ефективності - маса тіла, окружність талії та індекс маси тіла

Маса тіла (кг)

Протягом усього дослідження спостерігалось дозозалежне зменшення ррозрахункової середньої маси тіла при застосуванні перорального семаглутиду. На 26 тижні втрата ваги становила від -2,06 кг з семаглутидом для перорального застосування 2,5 мг до -8,16 кг із семаглутидом для перорального застосування 40 мг F (втрата ваги, скоригована плацебо, становила від -0,88 кг до -6,98 кг). Втрата ваги

після 26 тижнів лікування була статистично значуще більшою у групах семаглутиду для перорального застосування ≥ 10 мг та семаглутиду для підшкірного застосування 1,0 мг порівняно з плацебо; значущих відмінностей між семаглутидом для перорального застосування ≤ 5 мг та плацебо не виявлено. При застосуванні семаглутиду для перорального застосування 40 мг F розрахункова втрата ваги була значно більшою, ніж при застосуванні 40 мг S. Значущих відмінностей між іншими схемами збільшення дози не спостерігалось.

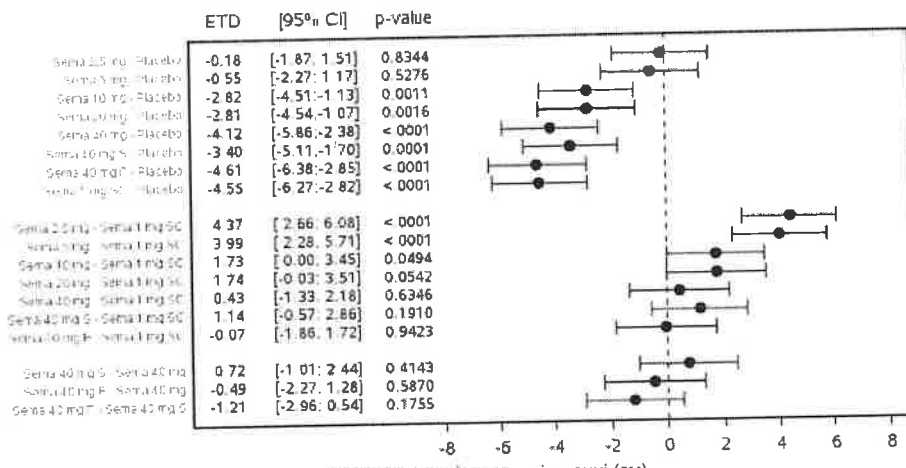


Розрахункова різниця в лікуванні (кг)

В ході лікування без даних резервної терапії. ETD: розрахункова різниця в лікуванні CI: Довірчий інтервал S: Повільне збільшення дози F: Швидке збільшення дози. ПШ: підшкірно
 Розрахункові різниці в лікуванні отримують із MMRM з урахуванням лікування, втрати, країни та базового значення, всі згруповані всередині візиту.

Обхват талії

Дозозалежне зменшення розрахункового середнього обхвату талії спостерігалось у групі семаглутиду для перорального застосування на 26 тижні (від -1,84 см у групі семаглутиду для перорального застосування 2,5 мг до -6,27 см у групі семаглутиду для перорального застосування 40 мг F; зменшення, скориговане плацебо, коливалось від -0,18 см до - 4,61 см). Розрахункове середнє зменшення обхвату талії було статистично значуще більшим у групі семаглутиду для перорального застосування ≥ 10 мг і у групі семаглутиду для підшкірного застосування 1,0 мг, порівняно з плацебо; значущих відмінностей між семаглутидом для перорального застосування ≤ 5 мг та плацебо не виявлено. Не було помічено значущих відмінностей між схемами ескалації доз 40 мг, 40 мг S та 40 мг F.



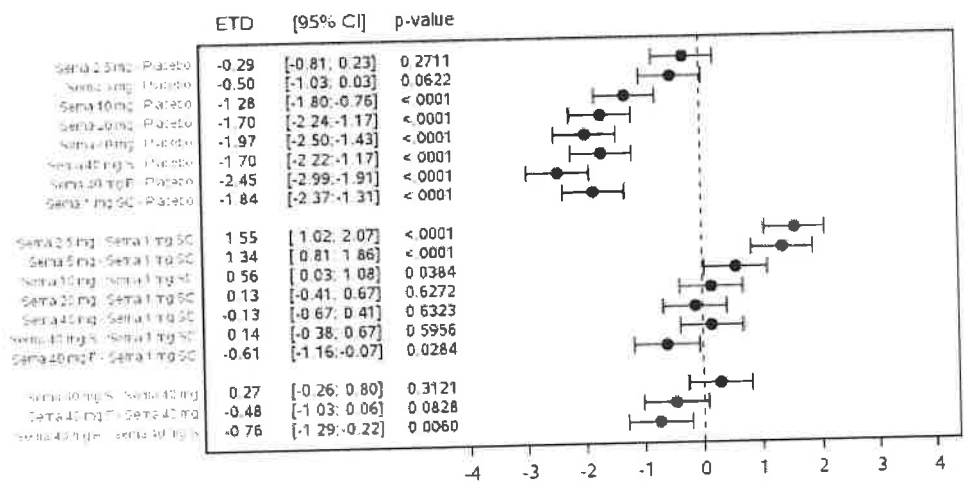
Розрахункова різниця в лікуванні (см)

В ході лікування без даних резервної терапії. ETD: розрахункова різниця в лікуванні CI: Довірчий інтервал S: Повільне збільшення дози F: Швидке збільшення дози. ПШ: підшкірно

Розрахункові різниці в лікуванні отримують із MMRM з урахуванням лікування, страти, країни та базового значення, всі згруповані всередині візиту.

Індекс маси тіла

Зміни ІМТ відповідали змінам маси тіла. Протягом усього дослідження спостерігалось дозозалежне зниження середнього ІМТ при пероральному застосуванні семаглутиду. На 26 тижні зниження ІМТ становило від $-0,70 \text{ кг/м}^2$ у групі семаглутиду для перорального застосування $2,5 \text{ мг}$ до $-2,86 \text{ кг/м}^2$ у групі семаглутиду для перорального застосування 40 мг F (зниження, скориговане плацебо, коливалось від $-0,29 \text{ кг/м}^2$ до $2,45 \text{ кг/м}^2$). Зниження ІМТ після 26 тижнів лікування було статистично значуще більшим у групі семаглутиду для перорального застосування $\geq 10 \text{ мг}$ та у групі семаглутиду для підшкірного застосування $1,0 \text{ мг}$ порівняно з плацебо; значущих відмінностей між семаглутидом для перорального застосування $\leq 5 \text{ мг}$ та плацебо не виявлено. У групі семаглутиду для перорального застосування 40 мг F розрахункове зниження ІМТ було значуще більшим, ніж при застосуванні 40 мг S . Значущих відмінностей між іншими схемами збільшення дози не виявлено.



Розрахункова різниця в лікуванні

В ході лікування без даних резервної терапії. ETD: розрахункова різниця в лікуванні CI: Довірчий інтервал S: Повільне збільшення дози F: Швидке збільшення дози. ПШ: підшкірно
Розрахункові різниці в лікуванні отримують із MMRM з урахуванням лікування, страти, країни та базового значення, всі згруповані всередині візиту.

21. Результати безпеки

Небажані явища: Загалом про 1886 випадків НЯ повідомляли 475 (75,4%) випробовуваних. Частка пацієнтів з НЯ та кількість НЯ показали тенденцію до зростання із збільшенням доз семаглутиду для перорального застосування (з 67,1%/142 НЯ з семаглутидом для перорального застосування $2,5 \text{ мг}$ до 85,7%/245 НЯ з семаглутидом для перорального застосування 40 мг F) і були вищими у групах семаглутиду для перорального застосування $\geq 10 \text{ мг}$ порівняно з плацебо (67,6%/127 НЯ). З семаглутидом для підшкірного застосування $1,0 \text{ мг}$, частка суб'єктів та кількість НЯ становили 81,2%/218 НЯ. Різниця щодо плацебо обумовлена головним чином більшою часткою пацієнтів, які отримували семаглутид для перорального застосування $\geq 10 \text{ мг}$ і семаглутид для підшкірного застосування $1,0 \text{ мг}$, що повідомляли про явища в класі систем органів (КСО) «порушення з боку шлунково-кишкового тракту». НЯ, про які найчастіше повідомлялося щодо семаглутиду для перорального застосування були у межах КСО «порушення з боку шлунково-кишкового тракту», де нудота, діарея та блювота були найбільш часто повідомленими

бажаними термінами. Частки пацієнтів з нудотою та діареєю були порівнянними між семаглутидом для перорального застосування ≥ 10 мг та семаглутидом для підшкірного застосування 1,0 мг, тоді як частка суб'єктів, які повідомляли про блювоту, була вищою у групі семаглутиду для перорального застосування ≥ 10 мг, ніж у групі семаглутиду для підшкірного застосування 1,0 мг. Смерть та серйозні небажані явища: Смертельних явищ не повідомлялося та несподіваних висновків щодо безпеки в ході дослідження не було виявлено. Кількість суб'єктів дослідження, що повідомляли про серйозні небажані явища (СНЯ), та кількість СНЯ були порівнянними між групами лікування: у групі семаглутиду для перорального застосування 0-5 суб'єктів дослідження повідомляли про 0-9 СНЯ, у групі семаглутиду для підшкірного застосування 1,0 мг, 2 пацієнти повідомили про 2 СНЯ, а у групі плацебо 5 пацієнтів повідомили про 8 СНЯ. Явного відношення до лікування не спостерігалось. Повідомлені СНЯ охоплювали широкий діапазон бажаних термінів у всіх групах лікування, і не було помічено скупчення СНЯ.

Вагітність: Під час дослідження повідомлялося про одну вагітність. Пацієнтка народила здорову дитину; у період від народження до 1-місячного віку вроджених відхилень та проблем зі здоров'ям не було. Побічні явища, що призвели до припинення лікування: Загалом у 92 (14,6%) пацієнтів було 180 випадків НЯ, які призвели до припинення лікування. Більша частка пацієнтів у групах семаглутиду для перорального застосування 20 мг, 40 мг та 40 мг F припинила лікування через НЯ (27,1%, 22,5% та 25,7%) порівняно з групами семаглутиду для перорального застосування 2,5 мг, 5 мг, 10 мг та 40 мг S (8,6%, 5,7%, 11,6% та 14,3%) та семаглутиду для підшкірного застосування 1,0 мг (14,5%). При застосуванні плацебо у 1,4% (1 пацієнт) спостерігались НЯ, що призвели до припинення лікування. Найчастіше повідомлялося про НЯ, що призводили до припинення лікування, в рамках КСО «порушення з боку шлунково-кишкового тракту» (125 із 180 НЯ). Про НЯ у межах цього КСО повідомляли більші частки пацієнтів у групах семаглутиду для перорального застосування 20 мг, 40 мг та 40 мг F (21,4%, 18,3% та 21,4%), ніж у групах семаглутиду для перорального застосування 2,5 мг, 5 мг, 10 мг та 40 мг S (4,3%, 4,3%, 11,6% та 11,4%) та семаглутиду для підшкірного застосування 1,0 мг (11,6%). Жоден із пацієнтів у групі плацебо не мав шлунково-кишкових НЯ, що призвело до припинення лікування. Найчастішими НЯ, що призвели до припинення лікування, були нудота та блювота; про ці НЯ повідомляли більші частки пацієнтів із семаглутидом для перорального застосування 20 мг, 40 мг та 40 мг F, ніж у інших груп лікування. Загалом, 7 СНЯ, про які повідомляли 4 суб'єкти, призвели до передчасного припинення лікування; про них повідомляли пацієнти у групах семаглутиду для перорального застосування 5 мг (ферменти підшлункової залози збільшились у 1 пацієнта), 10 мг (блювота, нудота та гостра ниркова недостатність у 1 пацієнта), 40 мг F (гастроентерит у 1 пацієнта) та плацебо (конкремент уретеричного ентериту та новоутворення надниркових залоз у 1 пацієнта).

Медичні явища, що представляють особливий інтерес:

Серцево-судинні небажані явища: Загалом, 6 серцево-судинних явищ у 5 пацієнтів було підтверджено ЕАС. Чотири явища, виникли в період лікування (2 у групі плацебо, 1 у групі семаглутиду для перорального

застосування 10 мг і 1 у групі семаглутиду для перорального застосування 40 мг S); Два явища були такими, які виникали не під час лікування (обидва у групі семаглутиду для перорального застосування 40 мг S).

Новоутворення: Три новоутворення, про які повідомили 3 пацієнти, були підтверджені ЕАС; 1 явище у групі семаглутиду для перорального застосування 10 мг (базаліома), 1 явище у групі семаглутиду для перорального застосування 40 мг F (аденома шлунково-кишкового тракту) і 1 явище у групі семаглутиду для підшкірного застосування 1,0 мг (кератоакантома). Усі підтверджені явища були такими, що виникли в період лікування.

Панкреатит: ЕАС підтвердив три випадки панкреатиту у 3 пацієнтів; 1 явище у групі семаглутиду для перорального застосування 20 мг, 1 явище у групі семаглутиду для перорального застосування 40 мг і 1 явище у групі семаглутиду для підшкірного застосування 1,0 мг. Усі 3 підтверджені явища виникли в період лікування.

Захворювання щитовидної залози (якщо потрібна була тиреоїдектомія): Жодне з явищ захворювання щитовидної залози не підтверджено ЕАС.

Гіпоглікемічні епізоди: Кількість пацієнтів з епізодами гіпоглікемії та кількість епізодів були низькими у всіх групах лікування, і більшість епізодів були «задокументованими симптоматичними» або «безсимптомними». Важких епізодів гіпоглікемії (за класифікацією Американської діабетичної асоціації [ADA]) або підтверджених рівнем глюкози в крові симптоматичних епізодів гіпоглікемії (біохімічно підтверджених значенням глюкози $<3,1$ ммоль/л [56 мг/дл] із симптомами, що відповідають гіпоглікемії) було небагато і подібним чином розподілених між групами лікування: 1–3 особи (1–6 епізодів) з семаглутидом для перорального застосування, 2 особи (3 епізоди) з плацебо та 4 особи (4 епізоди) із семаглутидом для підшкірного застосування 1,0 мг.

Лабораторні показники: Підвищення рівнів ліпази та амілази спостерігалися при прийомі всередину семаглутиду; збільшення ліпази було значно більшим при застосуванні семаглутиду для перорального застосування у дозі 10 мг, 40 мг, 40 мг S та 40 мг F, ніж при плацебо. Така ж картина спостерігалась і для амілази; однак збільшення не було настільки вираженим, як з ліпазою. Щодо амілази, підвищення було значно більшим у групах семаглутиду для перорального застосування 40 мг S та 40 мг F, ніж у групі плацебо. Збільшення рівнів ліпази та амілази не показало значущих відмінностей між семаглутидом для перорального застосування ≥ 5 мг та семаглутидом для підшкірного застосування 1,0 мг. Визначених відмінностей між іншими групами лікування за іншими параметрами біохімії та гематології не виявлено.

Антитіла: Під час випробування у 9 пацієнтів, які отримували семаглутид для перорального застосування 2,5 мг, 5 мг, 10 мг та 20 мг, спостерігались антисемаглутидні антитіла. Рівні антисемаглутидних антитіл для позитивних зразків були низькими, і явного відношення до лікування не було. Жоден зразок не мав нейтралізуючої дії *in vitro* на семаглутид. Чотири зразки перехресно реагували з ендogenous глюкагоноподібним пептидом-1 (GLP-1), але жоден з них не мав нейтралізуючого ефекту *in vitro* на GLP-1.

Основні показники стану організму: Значне підвищення пульсу спостерігалося при застосуванні семаглутиду для перорального

	<p>застосування ≥ 5 мг та семаглутиду для підшкірного застосування 1,0 мг порівняно з плацебо. Підвищення пульсу було порівнянним між семаглутидом для перорального застосування ≥ 5 мг і семаглутидом для підшкірного застосування 1,0 мг. Не виявлено статистично значущих відмінностей в рівнях САТ та ДАТ між будь-якими групами лікування, за винятком семаглутиду для перорального застосування у дозі 10 мг, де спостерігалось значно більше зниження САТ порівняно з плацебо. Крім того, фізичні огляди та електрокардіограма (ЕКГ) на вихідному рівні етапі та після 26 тижнів лікування були порівнянними між групами лікування.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>У цьому рандомізованому, частково сліпому багатоцентровому 26-тижневому дослідженні щодо визначення діапазону доз, з підвищенням дози, порівнювали ефективність та безпеку лікування семаглутидом для перорального застосування (2,5 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг та 40 мг) у складі SNAC із плацебо і з семаглутидом для підшкірного застосування 1,0 мг у пацієнтів із Д2Т, які не мали ефекту від дієти та фізичних вправ та/або метформіну. Далі, випробування порівнювало безпеку та переносимість 3 схем ескалації дози з семаглутидом для перорального застосування (стандартним, повільним та швидким); при всіх 3 схемах ескалації підтримуюча доза становила 40 мг.</p> <p>Дані підтверджують такі висновки:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Глікемічний контроль, виміряний рівнями HbA_{1c}, покращувався з усіма пероральними дозами семаглутиду. Зниження рівня HbA_{1c} з урахуванням плацебо було дозозалежним та статистично значущим для всіх доз семаглутиду для перорального застосування на 26 тижні (діапазон -0,40% до -1,60%). Частка суб'єктів дослідження, які досягли цільового рівня HbA_{1c} <7%, була значно більшою з усіма дозами семаглутиду для перорального застосування, ніж із плацебо. <input type="checkbox"/> Зниження рівня HbA_{1c} супроводжувалось значущими, послідовними та корисними змінами параметрів, пов'язаних з глікемією, включаючи РГПН, НОМА-IR та НОМА-В. <input type="checkbox"/> Втрата ваги спостерігалась при застосуванні всіх доз семаглутиду для перорального застосування. Втрата ваги, скоригована плацебо, була дозозалежною (від -0,88 до -6,98 кг) і була статистично значущою для семаглутиду для перорального застосування ≥ 10 мг на 26 тижні. Відповідно до впливу на втрату ваги, семаглутид для перорального застосування мав позитивний ефект на склад тіла як видно із зменшення окружності талії та ІМТ, що статистично значуще покращились у групах семаглутиду для перорального застосування ≥ 10 мг порівняно з плацебо. <input type="checkbox"/> Загалом семаглутид для перорального застосування був безпечним і добре переносився, і не було виявлено жодних несподіваних проблем із безпекою семаглутиду для перорального застосування. <input type="checkbox"/> Частка пацієнтів з НЯ та кількість НЯ показали тенденцію до зростання із збільшенням доз семаглутиду для перорального застосування та були вищими при семаглутиді для перорального застосування ≥ 10 мг, ніж при плацебо. Різниця до плацебо була головним чином обумовлена більшою часткою пацієнтів із використанням семаглутиду для перорального застосування ≥ 10 мг, які повідомляли про нудоту, діарею та блювоту; ці події були переважно легкого або середнього ступеня тяжкості. Частка суб'єктів, які достроково припинили лікування через НЯ, була

вищою при прийомі семаглутиду для перорального застосування порівняно з плацебо та вища при вживанні семаглутиду для перорального застосування 20 мг, 40 мг та 40 мг F у порівнянні з семаглутидом для перорального застосування 2,5 мг, 5 мг, 10 мг та 40 мг S ; ці НЯ були в основному пов'язаними з ШКТ. Групи СНЯ не спостерігалося, і зареєстровані СНЯ охоплювали широкий діапазон бажаних термінів у всіх групах лікування.

- Явних відмінностей між групами лікування щодо гіпоглікемії не виявлено.
- Загалом різні схеми збільшення дози забезпечували подібні ефекти лікування, однак, при швидкій ескалації дози втрата ваги була значно більшою порівняно із схемою повільної ескалації дози. Крім того, схема швидкого збільшення дози супроводжувалась більшою кількістю шлунково-кишкових НЯ порівняно із схемою повільної ескалації дози.
- Загалом семаглутид для перорального застосування ≥ 20 мг забезпечував лікувальні ефекти, порівнянні з семаглутидом для підшкірного застосування 1,0 мг із подібним профілем безпеки.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Генеральний Директор



(підпис)

Мороз Владислав Вадимович
(П. І. Б.)

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):	Оземпik/Ozempic
2. Заявник	А/Т Ново Нордiск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордiск
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 (автономним досьє, відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, перехресне, одноцентрове дослідження з однією послідовністю, що вивчає вплив семаглутиду на фармакокінетику та фармакодинаміку варфарину та фармакокінетику метформіну у здорових добровольців.
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 17 грудня 2013 року Дата завершення: 28 серпня 2014 року
8. Країни, де проводилося	Німеччина

клінічне випробування	
9. Кількість досліджуваних	<p>Для включення до дослідження було заплановано вибірку з 24 здорових добровольців, при цьому принаймні 8 суб'єктів дослідження тієї самої статі завершили випробування. Загалом було обстежено 49 суб'єктів дослідження, з яких 25 не пройшли скринінг, а 24 були піддані щонайменше 1 дозі досліджуваного препарату. Найбільш поширеними причинами непроходження скринінгу були лабораторні показники безпеки поза розширеними лабораторними діапазонами (32% випробовуваних) та куріння (16%). 23 суб'єкта дослідження завершили випробування, а 1 суб'єкт дослідження був виключений (через відкликання інформованої згоди суб'єктом дослідження). Усі учасники, які піддавались впливу препарату були включені до популяції для аналізу безпеки, тоді як 1 пацієнт, який не дотримувався лікування, був виключений із популяції повного аналізу (ППА).</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета: - Дослідити, чи змінює семаглутид 1,0 мг у рівноважному стані рівноважний вплив метформіну та вплив одноразової дози варфарину</p> <p>Вторинні цілі: - Дослідити, чи змінює семаглутид 1,0 мг у рівноважному стані інші фармакокінетичні (ФК) параметри метформіну та варфарину - Дослідити, чи семаглутид змінює реакцію міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) на варфарин - Оцінити безпеку та переносимість семаглутиду з та без метформіну та варфарину</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було відкрите, перехресне, одноцентрове дослідження з однією послідовністю, що вивчало вплив семаглутиду в рівноважному стані на ФК метформіну та ФК та фармакодинаміку (ФД) варфарину у здорових суб'єктів дослідження. Оцінку взаємодії проводили до впливу семаглутиду, а згодом – при рівноважному стані семаглутиду 1,0 мг. Метформін давали у вигляді однієї таблетки (Глюкофаж®, 500 мг), яку слід було приймати двічі на день протягом двох періодів (період вільний від семаглутиду та період рівноважного стану семаглутиду), кожний період тривав 3,5 дні. Варфарин давали у вигляді одноразової дози (Кумадин®, 25 мг, розподілених у вигляді 5 таблеток по 5 мг; із передбачуваним співвідношенням 50% S-варфарину та 50% R-варфарину) двічі (період вільний від семаглутиду та період рівноважного стану семаглутиду). Семаглутид вводили один раз на тиждень у вигляді підшкірних ін'єкцій протягом загального періоду 14 тижнів (включаючи збільшення дози).</p> <p>Випробування було розділено на наступні періоди:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Скринінг для оцінки допустимості суб'єктів для включення у випробування (7–28 днів до першого застосування препарату) - Період, вільний від семаглутиду: 3,5 дні застосування дози метформіну перед ФК відбором проби метформіну протягом 30 годин. Одноразова доза варфарину перед ФК та ФД відбором проб варфарину протягом 168 годин - Підвищення дози семаглутиду та підтримуюча доза: 8-тижневий режим нарощування дози з 4-тижневим дозуванням на кожному з рівнів дози 0,25 мг та 0,50 мг семаглутиду та 6 тижнів при підтримуючій дозі 1,0 мг семаглутиду

	<p>- Семаглутид 1,0 мг в період рівноважного стану: Повторення оцінок, проведених протягом періоду вільного від семаглутиду. Семаглутид 1,0 мг вводили за 48 годин до оцінки ФК профілів метформіну та ФК і ФД профілів варфарину для взяття проби навколо максимальної концентрації семаглутиду</p> <p>- Період подальшого спостереження: Відбір зразків повного профілю семаглутиду протягом 840 годин було розпочато за 48 годин до останнього дозування варфарину і продовжувався до подальшого спостереження</p>
12. Основні критерії включення	<p>- Здорові чоловіки та жінки, вік від 18 до 55 років (обидва включно)</p> <p>- Індекс маси тіла (ІМТ) від 23 до 30 кг/м² (обидва включно)</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>- Плацебо семаглутиду, 0 мг/мл (номер партії: CV40204), розчин для підшкірних ін'єкцій у попередньо заповненій шприц-ручці PDS290 ємністю 1,5 мл. Вводилось один раз під час скринінгу.</p> <p>- Семаглутид, 1,34 мг/мл (номер партії: CV40201), розчин для підшкірних ін'єкцій у попередньо заповненій шприц-ручці PDS290 ємністю 1,5 мл.</p> <p>Семаглутид вводили суб'єктам незалежно від прийому їжі, у будь-який час доби та в той самий день тижня протягом усього дослідження. Однак до часу взаємодії з метформіном та варфарином приблизно до максимальної концентрації (C_{max}) семаглутиду, останню дозу семаглутиду приймали за 48 годин до ФК відбору проб та дозування метформіну та варфарину.</p> <p>- Метформін (Глюкофаж[®]) 500 мг, таблетка (Мерк Сероно ГмбХ) (номер партії: 280464), застосовували по одній таблетці, яку приймали двічі на день протягом 3,5 днів; після сніданку (08:00 ± 1:00 година) та після вечері (20:00 ± 1:00 година). Режим дозування завершували двічі (без і з рівноважним станом семаглутиду)</p> <p>- Варфарин (Кумадин[®]) 5 мг, таблетка (Брісто-Майерс Сквібб Ко) (номер партії: 133459) давали у вигляді одноразової дози 5 таблеток (всього 25 мг). Прийом було завершено двічі (без і з рівноважним станом семаглутиду)</p> <p>ФК оцінки метформіну та варфарину проводилися натщесерце без прийому їжі до 4 годин після дозування.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	У цьому непорівняльному дослідженні не застосовували референтну терапію
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Для оцінки ФК для метформіну проводили наступні оцінки рівноважного стану метформіну у вільний від семаглутиду період та під час рівноважного стану семаглутиду:</p> <p>- Площа під кривою концентрації метформіну в плазмі протягом часу ($AUC_{t, мет}$)</p> <p>- Максимальна концентрація метформіну ($C_{max, мет}$)</p>

	<p>Для оцінки ФК для варфарину були проведені наступні оцінювання після одноразової дози варфарину у вільний від семаглутиду період та під час рівноважного стану семаглутиду:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Площа під кривою концентрації S-варфарину та R-варфарину в плазмі крові протягом часу від 0 до 168 годин ($AUC_{0-168 \text{ годин, S-вар}}$ та $AUC_{0-168 \text{ годин, R-вар}}$) - Максимальна концентрація S-варфарину та R-варфарину ($C_{\text{max, S-вар}}$ та $C_{\text{max, R-вар}}$) <p>Для оцінки ФД для варфарину було проведено таке оцінювання:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Інкрементальна площа під кривою МНВ протягом часу від 0 до 168 годин ($iAUC_{\text{МНВ, 0-168 годин}}$) <p>МНВ використовували як маркер здатності крові згортатися, а час пролонгації протромбіну був маркером ефекту.</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Оцінювання від вихідного рівня (перша доза метформіну) до подальшого спостереження:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Кількість небажаних явищ (НЯ) - Кількість епізодів гіпоглікемії - Частота виникнення антисемаглутидних антитіл під час подальшого спостереження <p>Зміна від вихідного рівня (перша доза метформіну) до кінця лікування</p> <ul style="list-style-type: none"> - Гематологія - Біохімія (включаючи зміну в рівнях амілази та ліпази) - Кальцитонін (вихідний рівень: при скринінгу) - Аналіз сечі (вихідний рівень: при скринінгу) - Основні показники стану організму - Фізичний огляд (вихідний рівень: при скринінгу) - Електрокардіограма (ЕКГ) - Рівень глюкози в плазмі натще - Маса тіла
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Визначення обсягу вибірки</p> <p>У дослідженні була розрахована потужність 89%, щоб показати «відсутність ефекту» семаглутиду на вплив метформіну та варфарину (припускаючи, що випробування завершили 20 суб'єктів дослідження та що співвідношення між комбінованими AUC метформіну та варфарину з та без впливу семаглутиду становило 0,97). Потужність розраховували за допомогою двох односторонніх t-тестів на рівні 5% значущості та інтервалі «відсутність ефекту» [$\log(0,80)$; $\log(1,25)$]. Аналізи проводились з використанням лінійних моделей на логарифмічно перетворених значеннях.</p> <p>Визначення популяцій для аналізу</p> <p>Наступні популяції для аналізу були визначені в протоколі відповідно до керівництва ICH E9:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Популяція повного аналізу (ППА) включала усіх суб'єктів дослідження, які зазнали принаймні однієї дози дослідного препарату. У виняткових випадках суб'єкти дослідження могли бути виключені з ППА. У таких випадках виключення було виправданим та задокументованим. Суб'єкти дослідження, які пройшли повний аналіз, внесли свій внесок до оцінювання в якості тих «які отримали лікування». Один (1) суб'єкт дослідження був виключений із ППА

через задокументоване недотримання лікування семаглутидом в домашніх умовах та самостійно викликану блювоту незабаром після дозування варфарину у передбачуваному рівноважному стані семаглутиду 1,0 мг.

- Популяція для аналізу безпеки включала усіх суб'єктів дослідження, які зазнали принаймні однієї дози досліджуваного препарату. Суб'єкти дослідження в аналізі безпеки, внесли свій внесок до оцінювання в якості тих «які отримали лікування». Жоден суб'єкт не був виключений з популяції для аналізу безпеки.

Аналіз кінцевих точок Фк та ФД базувався на ППА. Аналіз кінцевих точок безпеки базувався на популяції для аналізу безпеки.

Первинні кінцеві точки

Первинні кінцеві точки для метформіну ($AUC_{t, \text{мет}}$), S-варфарин ($AUC_{0-168 \text{ годин, S-вар}}$) та R-варфарин ($AUC_{0-168 \text{ годин, R-вар}}$) були отримані з відповідних кривих концентрація-час, перш ніж суб'єктів дослідження лікували семаглутидом та коли суб'єктів дослідження лікували семаглутидом 1,0 мг та розраховували із застосуванням стандартних безмодельних, некомпартментних методів із використанням лінійного трапецієподібного методу на спостережувані концентрації з використанням фактичних часових точок. AUC аналізували за допомогою лінійних нормальних моделей на основі логарифмічно трансформованих значень. Моделі включали фіксовані ефекти впливу семаглутиду (з або без) та суб'єкт дослідження. Розрахункові різниці в методах лікування (період рівноважного стану семаглутиду/ період вільний від семаглутиду) були перетворені назад до початкової шкали та представлені у вигляді співвідношень із 90% ДІ. У протоколі було зазначено, що клінічно значущого впливу на AUC одночасного прийому метформіну або варфарину та семаглутиду не було, якщо співвідношення AUC падали в межах 90% довірчих інтервалів (ДІ) [0,80; 1,25].

Вторинні кінцеві точки: кінцеві точки ФК

Ключові підтримуючі кінцеві точки для метформіну ($C_{\text{max, мет}}$), S-варфарину ($C_{\text{max, S-вар}}$) та R-варфарину ($C_{\text{max, R-вар}}$) були узагальнені за допомогою описової статистики. Крім того, 90% ДІ для розрахункових співвідношень C_{max} (період рівноважного стану семаглутиду/ період вільний від семаглутиду) метформіну, S-варфарину та R-варфарину оцінювали щодо інтервалу «відсутності ефекту» так само, як і первинні кінцеві точки.

Вторинні кінцеві точки: кінцеві точки ФД

Ключові підтримуючі кінцеві точки для МНВ ($iAUC_{\text{МНВ, 0-168 годин}}$) були узагальнені з використанням описової статистики. Крім того, $iAUC_{\text{МНВ, 0-168 годин}}$ аналізували за допомогою лінійної нормальної моделі на основі логарифмічно трансформованих значень. Модель включала фіксовані ефекти впливу семаглутиду (з або без) та суб'єкт

дослідження. Оцінювали середню різницю у терапії реакції варфарину при впливі семаглутиду у порівнянні з реакцією варфарину без впливу семаглутиду. Розрахункова різниця в методах лікування (період рівноважного стану семаглутиду/ період вільний від семаглутиду) була перетворена назад до початкової шкали та представлена у співвідношенні з 90% ДІ.

Вторинні кінцеві точки: Кінцеві точки безпеки

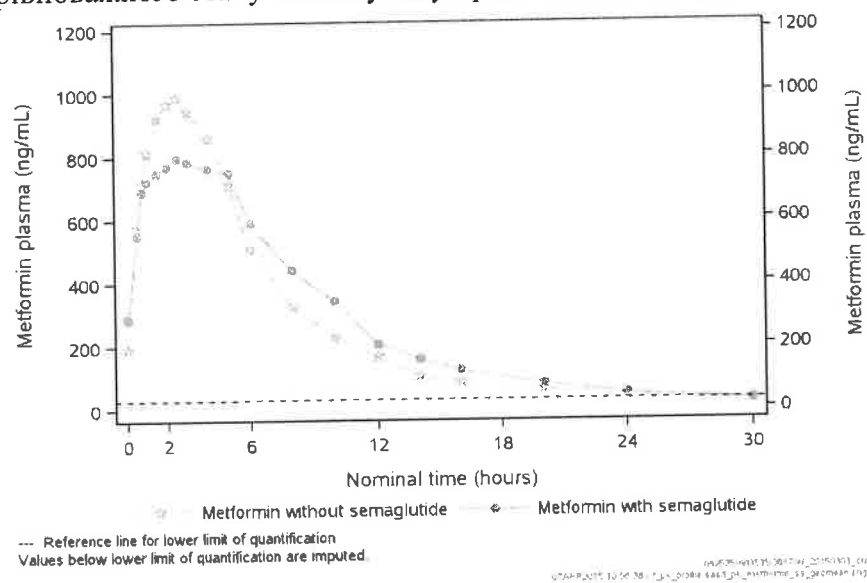
Усі кінцеві точки безпеки оцінювались за допомогою підсумкової статистики. Всі НЯ були перераховані за суб'єктами дослідження, використовуючи клас систем органів MedDRA (КСО) та бажаний термін MedDRA (БТ). Усі НЯ, які виникали при лікуванні (НЯВЛ), були узагальнені в описовому порядку за частотою, MedDRA КСО, MedDRA БТ, ступенем тяжкості та відношенням до досліджуваних препаратів. Описова статистика включала кількість та відсоток суб'єктів дослідження, які перенесли НЯ, та кількість явищ. Епізоди гіпоглікемії, що виникали при лікуванні, були представлені з точки зору кількості пацієнтів з принаймні одним явищем, відсотка пацієнтів, що мали хоча б одне явище, та кількості явищ. ЕКГ, основні показники стану організму, фізичний огляд, гематологія, біохімія (включаючи кальцитонін, ліпазу, амілазу), аналіз сечі, антитіла до глюкози та семаглутиду в плазмі натщесерце підсумовували за концентрацією та/або часом вибірки за допомогою описової статистики.

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

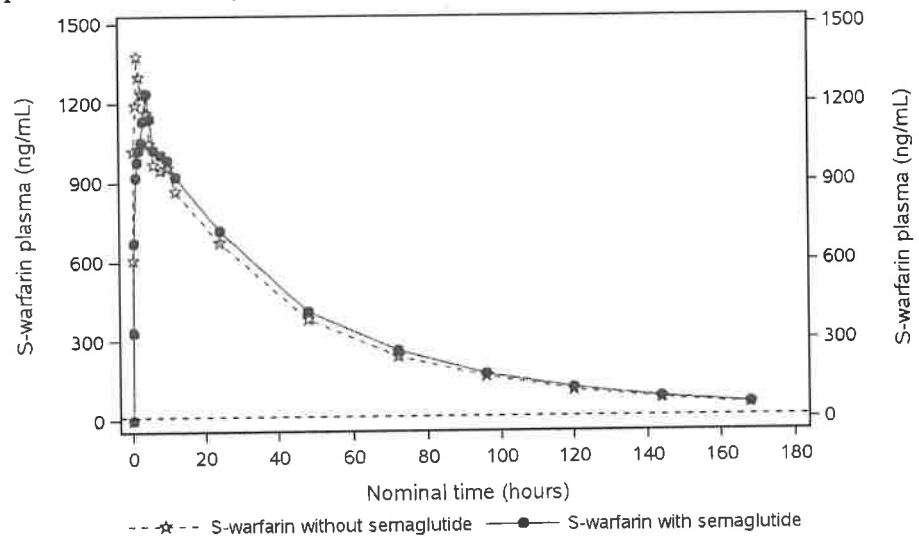
З 23 досліджуваних, які завершили дослідження, 10 були жінки (43,5%) та 13 - чоловіки (56,5%). Усі суб'єкти дослідження були представниками білої раси і жоден із випробовуваних не був іспанського чи латиноамериканського походження. Середній вік становив 44,1 роки, середній ІМТ 26,2 кг/м² та середній показник HbA_{1c} 5,3%.

20. Результати ефективності

Криві середньої концентрації протягом часу для метформіну в рівноважному стані у період вільний від семаглутиду та у період рівноважного стану семаглутиду представлені наступним чином:

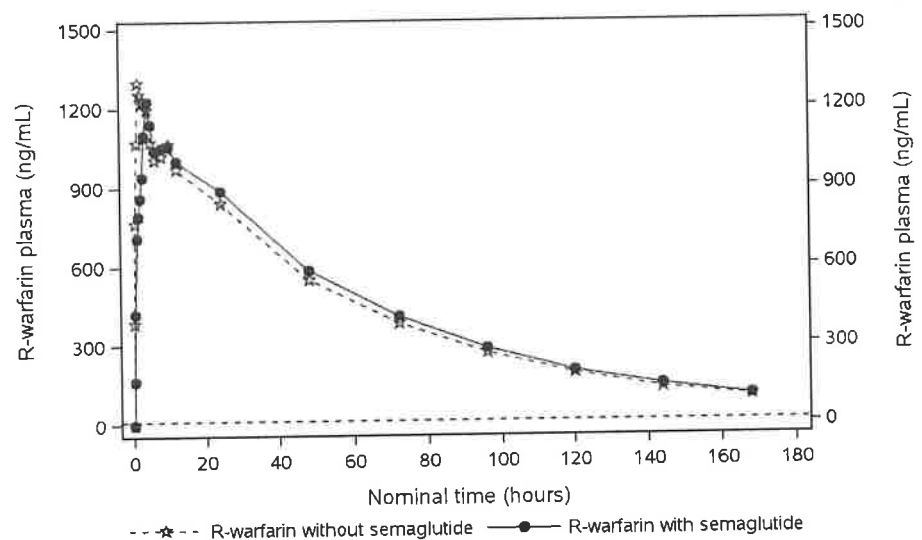


Криві середньої концентрації за часом для S-варфарину та R-варфарину після одноразового прийому в рівноважному стані у період вільний від семаглутиду та у період рівноважного стану семаглутиду представлені наступним чином:



--- Reference line for lower limit of quantification
Values below lower limit of quantification are imputed.

m0635/m0635-3017/01_20150303_c01
07APR2015 10:56:41 - I_pk_profile_sas01_pk_warfarin_sd_mean.png



--- Reference line for lower limit of quantification
Values below lower limit of quantification are imputed.

m0635/m0635-3017/01_20150303_c01
07APR2015 10:56:44 - I_pk_profile_sas01_pk_warfarin_sd_mean.png

- Для метформіну було дотримано критерію «відсутність ефекту» щодо впливу (AUC_{τ}) та максимальної концентрації (C_{max}) метформіну у рівноважному стані при одночасному застосуванні із семаглутидом 1,0 мг у рівноважному стані.

Розрахункові співвідношення (період рівноважного стану семаглутиду / період вільний від семаглутиду) та відповідні ДІ були:

- співвідношення лікування AUC_{τ} : 1,03 [0,96; 1,11]_{90% ДІ}
- співвідношення лікування C_{max} : 0,90 [0,83; 0,98]_{90% ДІ}

- Для варфарину було дотримано критерію «відсутність ефекту» щодо впливу ($AUC_{0-168 \text{ годин, S-вар}}$ та $AUC_{0-168 \text{ годин, R-вар}}$) та максимальної концентрації ($C_{max, S-вар}$ та $C_{max, R-вар}$) S-варфарину та R-варфарину після одноразового прийому варфарину при одночасному застосуванні з семаглутидом 1,0 мг у рівноважному стані.

Розрахункові співвідношення (період рівноважного стану семаглутиду / період вільний від семаглутиду) та відповідні ДІ були:

	<ul style="list-style-type: none"> - співвідношення лікування $AUC_{0-168 \text{ годин}, S\text{-вар}}$: 1,05 [0,99; 1,11]_{90% ДІ} - співвідношення лікування $C_{\text{max}, S\text{-вар}}$: 0,91 [0,85; 0,98]_{90% ДІ} - співвідношення лікування $AUC_{0-168 \text{ годин}, R\text{-вар}}$: 1,04 [0,98; 1,10]_{90% ДІ} - співвідношення лікування $C_{\text{max}, R\text{-вар}}$: 0,93 [0,87; 1,00]_{90% ДІ} - Для МНВ розрахункове співвідношення (період рівноважного стану семаглутиду/ період вільний від семаглутиду) та відповідний ДІ становив: <ul style="list-style-type: none"> - коефіцієнт відгуку $iAUC_{\text{МНВ}, 0-168 \text{ годин}}$: 1,05 [0,87; 1,28]_{90% ДІ}
<p>21. Результати безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Жодних нових проблем безпеки, пов'язаних із застосуванням семаглутиду 1,0 мг, не виявлено - НЯ: <ul style="list-style-type: none"> - Загалом було повідомлено про 121 НЯВЛ для 23 з 24 суб'єктів дослідження у цьому випробовуванні, всі з яких були легкого (106 явищ у 21 суб'єкта дослідження) або середнього ступеня тяжкості (15 явищ у 6 суб'єктів дослідження). - Не повідомлялося про смерть, серйозні НЯ та медичні явища, що становили особливий інтерес - Найчастішими НЯ були шлунково-кишкові НЯ (17 пацієнтів із 70 явищами [71% пацієнтів]) - Щодо метформіну, повідомлялося про більше шлунково-кишкових НЯ при застосуванні із семаглутидом у рівноважному стані (переважно нудота) - Щодо варфарину повідомлялося про декілька окремих випадків, що спостерігались без розбіжностей та не мали НЯ кровотечі - При поєднанні семаглутиду з метформіном або варфарином не спостерігалось нових проблем безпеки порівняно з одноразовим застосуванням препарату - Важких епізодів гіпоглікемії не спостерігалось. Повідомлялося про один ймовірний симптоматичний (згідно з класифікацією гіпоглікемії Американської діабетичної асоціації [ADA]) епізод гіпоглікемії протягом періоду, коли застосовували лише семаглутид. - Жодні основні показники стану організму не були зареєстровані як клінічно значущі. Спостерігалось середнє збільшення пульсу на 6 ударів на хвилину від початкового рівня до кінця лікування - Не було зареєстровано жодних клінічно значущих порушень ЕКГ, фізичного обстеження, аналізу сечі та гематології, пов'язаних з лікуванням - Не було виявлено нових висновків щодо безпеки на основі лабораторної оцінки, включаючи рівні амілази, ліпази та кальцитоніну - Середня маса тіла зменшилась на 5,3 кг від вихідного рівня до кінця лікування. - У жоден суб'єкта дослідження не розвинулись антисемаглутидні антитіла
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Семаглутид при рівноважному стані не змінив загального впливу (AUC_T) або максимальної концентрації (C_{max}) метформіну - Семаглутид при рівноважному стані не змінив загального впливу ($AUC_{0-168 \text{ годин}}$) або максимальної концентрації (C_{max}) варфарину - При одночасному застосуванні із семаглутидом не спостерігалось жодної відповідної зміни реакції МНВ на варфарин - Нових проблем із безпекою та переносимістю семаглутиду не спостерігалось

	<ul style="list-style-type: none">- При поєднанні семаглутиду з метформіном або варфарином не спостерігалось нових проблем безпеки порівняно з одноразовим застосуванням препарату- Не рекомендується коригувати дозу метформіну та варфарину при одночасному застосуванні із семаглутидом
--	---

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Генеральний Директор



(підпис)

Мороз Владислав Вадимович
(П. І. Б.)

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):	Оземпік/Ozempic
2. Заявник	А/Т Ново Нордск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордск
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/> Якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє, відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Одноцентрове з одним перехресним циклом випробування відкритого типу з метою вивчення впливу семаглутиду на фармакокінетику препаратів аторвастатин і дигоксин при одноразовому застосуванні у здорових пацієнтів. Назва на сайті www.clinicaltrials.gov : "Вивчення впливу семаглутиду на фармакокінетику аторвастатину та дигоксину при одноразовому застосуванні у здорових пацієнтів".
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 16 вересня 2014 року Дата завершення: 7 квітня 2015 року
8. Країни, де проводилося клінічне	Німеччина

випробування	
9. Кількість досліджуваних	В цілому, планувалося залучити до участі у випробуванні 28 пацієнтів для того, щоб 24 з них завершили випробування. Разом здійснено скринінг 56 пацієнтів, 19 з яких скринінг не пройшли, а 6 вийшли з випробування перед першим застосуванням препарату випробування. В цілому, принаймні одну дозу препарату випробування отримав 31 пацієнт, 26 з яких завершили випробування, а 5 покинули випробування протягом його проведення. Всі пацієнти, які отримали препарат випробування, були включені до вибірки для повного аналізу (англ. "Full Analysis Set", скор. "FAS") і до вибірки для аналізу щодо безпеки.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Первинна мета.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вивчити питання про те, чи змінює застосування семаглутиду 1,0 мг у рівноважному стані експозицію аторвастатину і дигоксину при їх одноразовому застосуванні. <p>Вторинні цілі.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вивчити питання про те, чи змінює застосування семаглутиду 1,0 мг у рівноважному стані інші параметри фармакокінетики (ФК) аторвастатину і дигоксину. • Оцінити фармакокінетику семаглутиду в дозі 1,0 мг у рівноважному стані. • Оцінити безпеку і переносимість семаглутиду при експозиції до аторвастатину і дигоксину та без такої експозиції.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було одноцентрове з одним перехресним циклом з багатьма дозами випробування відкритого типу з метою вивчення впливу семаглутиду у рівноважному стані при його застосуванні під шкіру на ФК препаратів аторвастатин і дигоксин при їх пероральному застосуванні у здорових пацієнтів. Оцінку ФК препаратів аторвастатин і дигоксин здійснювали перед застосуванням семаглутиду і після введення семаглутиду в дозі 1,0 мг у рівноважному стані. Аторвастатин вводили у вигляді двох одноразових доз 40 мг (препарат Аторвастатин Хенніг[®], 1 таблетка 40 мг) два рази (один раз, коли аторвастатин вводили окремо, та другий раз – одночасно із застосуванням семаглутиду 1,0 мг у рівноважному стані). Дигоксин застосовували у вигляді двох одноразових доз 0,5 мг (препарат Дигасин[®], 2 таблетки по 0,25 мг кожна) два рази (один раз, коли дигоксин вводили окремо, та другий раз – одночасно із застосуванням семаглутиду 1,0 мг у рівноважному стані). Семаглутид застосовували ін'єкцією під шкіру один раз на тиждень протягом періоду 14 тижнів (який включав підвищення дози). Це випробування було поділене на такі періоди:</p> <ul style="list-style-type: none"> - скринінг: оцінити відповідність пацієнтів критеріям включення до випробування (від 8 о 29 днів перед першим застосуванням препарату); - періоди окремого застосування аторвастатину і дигоксину: одноразова доза аторвастатину перед відбором зразків на визначення параметрів ФК аторвастатину протягом 72 годин. Зразки, відібрані для оцінки результатів застосування

	<p>аторвастатину, аналізували також і стосовно парагідроксиаторвастатину та ортогіроксиаторвастатину. Одноразова доза дигоксину перед відбором зразків на визначення параметрів ФК дигоксину протягом 120 годин;</p> <ul style="list-style-type: none"> - підвищення дози семаглютиду: курс підвищення дози протягом 8 тижнів з чотирма тижнями для кожного дозового рівня 0,25 мг та 0,50 мг з наступним застосуванням підтримуючої дози семаглютиду 1,0 мг протягом ще чотирьох тижнів. Після цього застосовували п'яту та шосту дозу семаглютиду 1,0 мг для оцінки параметрів ФК; - період застосування семаглютиду 1,0 мг у рівноважному стані: повторення оцінки, що здійснювалася у періоди окремого застосування аторвастатину і дигоксину. Дві додаткові дози семаглютиду 1,0 мг були застосовані для оцінки взаємодії між лікарськими засобами при рівноважному стані. Відбір зразків для визначення параметрів ФК аторвастатину і дигоксину здійснювали через 48 годин після застосування п'ятої та шостої дози семаглютиду до моменту часу взаємодії з аторвастатином і дигоксином, що відповідав приблизно t_{max} семаглютиду; - період наступного обстеження: відбір зразків для визначення повного профілю семаглютиду протягом 840 годин здійснювали після останнього застосування семаглютиду.
<p>12. Основні критерії включення</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Чоловіки та жінки віком від 18 до 55 років (включаючи обидві границі цього діапазону) під час підписання інформованої згоди. 2. Індекс маси тіла: від 20,0 до 29,9 кг/м² (включаючи обидві границі цього діапазону).
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Плацебо семаглютиду, 0 мг/мл (номер серії: CV40231), розчин для ін'єкцій під шкіру у заздалегідь наповненому шприці-ручці PDS290 ємністю 1,5 мл. Вводилося один раз в ході скринінгу. • Семаглютид, 1,34 мг/мл (номер серії: DV40009), розчин для ін'єкцій під шкіру у заздалегідь наповненому шприці-ручці PDS290 ємністю 1,5 мл. Вводили щотижнево у підняту складку шкіри на передній поверхні стегна або в живіт, дотримуючись одного того ж самого місця ін'єкції протягом усього випробування. Семаглютид вводили незалежно від прийому їжі в будь-який час дня в один той же день тижня протягом всього випробування. Застосування семаглютиду у пацієнтів розпочинали введенням дози 0,25 мг один раз на тиждень протягом перших чотирьох тижнів з наступними чотирма тижнями застосування дози 0,5 мг один раз на тиждень, після чого протягом ще чотирьох тижнів – в дозі семаглютиду 1,0 мг. Після цього вводили п'яту та шосту дозу семаглютиду 1,0 мг для оцінки параметрів ФК. • Одну таблетку препарату Аторвастатин 40 мг (препарат Аторвастатин Хенніг®) (виробництва компанії "Хенніг Арцнайміттель ГмбХ та Ко.") (номер серії: 130801) давали пацієнтам одноразово вранці після нічного постування протягом щонайменше 8 годин і перед оцінкою показників ФК під час Візиту 2 (коли його застосовували окремо) та під час Візиту 7 (коли його застосовували одночасно із семаглютидом 1,0 мг у рівноважному стані).

	<p>• Дигоксин (препарат Дигасин[®]), 2 таблетки по 0,25 мг кожна (виробництва компанії "Мібе ГмбХ Арцнайміттель") (номер серії: I001) давали одноразово вранці після нічного постування протягом щонайменше 8 годин і перед оцінкою показників ФК під час Візиту 3 (коли його застосовували окремо) та під час Візиту 8 (коли його застосовували одночасно із семаглютидом 1,0 мг у рівноважному стані).</p> <p>Оцінку ФК аторвастатину і дигоксину здійснювали при постуванні з дотриманням відсутності прийому їжі або рідини протягом періоду до чотирьох годин після застосування препаратів.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	У цьому випробуванні з одною групою лікування препарат порівняння не застосовували.
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Для оцінки кінцевої точки ФК здійснювали відбір серії зразків крові для аналізу аторвастатину (протягом 0-72 годин) та дигоксину (протягом 0-120 годин) у біологічному матеріалі. Для оцінки ФК аторвастатину здійснювали оцінку таких параметрів після застосування одноразової дози аторвастатину окремо та разом із семаглютидом 1,0 мг у рівноважному стані:</p> <ul style="list-style-type: none"> - площа під кривою залежності концентрації аторвастатину в плазмі крові від часу протягом періоду від "0" до 72 годин ($AUC_{0-72\text{год.},\text{atorv},\text{CB}}$); - максимальна зареєстрована концентрація аторвастатину в плазмі крові ($C_{\text{max,atorv},\text{SD}}$). <p>Для оцінки ФК дигоксину здійснювали оцінку таких параметрів після застосування одноразової дози дигоксину окремо та разом із семаглютидом 1,0 мг у рівноважному стані:</p> <ul style="list-style-type: none"> - площа під кривою залежності концентрації дигоксину у плазмі крові від часу протягом періоду від "0" до 120 годин ($AUC_{0-120\text{год.},\text{digox},\text{SD}}$); - максимальна зареєстрована концентрація дигоксину в плазмі крові ($C_{\text{max,digox},\text{SD}}$). <p>Для оцінки ФК семаглютиду здійснювали оцінку таких параметрів протягом 14 тижнів лікування:</p> <ul style="list-style-type: none"> - $AUC_{\tau,\text{sema},\text{SS}}$, площа під кривою концентрації семаглютиду в плазмі крові протягом періоду застосування препарату (0-168 годин) у

	<p>рівноважному стані;</p> <ul style="list-style-type: none"> - $C_{max,sema,ss}$, максимальна зареєстрована концентрація семаглутиду в плазмі крові у рівноважному стані.
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Параметри оцінки від початку випробування (Візит 2, День 1) до завершального обстеження (Візит 12, 20 тижнів після початку випробування):</p> <ul style="list-style-type: none"> - кількість випадків небажаних явищ, що виникли внаслідок застосування лікарського засобу (НЯВЛ); - кількість епізодів гіпоглікемії; - наявність антитіл до семаглутиду (так/ні) при завершальному обстеженні. <p>Зміна показників від початку (Візит 1) до кінця лікування {Візит 8, День 8 [9 днів після останнього (шостого) застосування дози семаглутиду 1,0 мг]}:</p> <ul style="list-style-type: none"> - гематологія; - біохімія (включаючи зміну рівня амілази та ліпази); - рівень кальцитоніну; - аналіз сечі; - показники життєво важливих функцій; - результати фізичного обстеження; - результати електрокардіографічного обстеження (ЕКГ); - рівень глюкози в плазмі крові натщесерце (початковий рівень: під час Візиту 2); - маса тіла.
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Визначення розміру вибірки. Випробування характеризувалося розрахованою статистичною потужністю на рівні 90%, щоб забезпечити можливість продемонструвати "відсутність ефекту" впливу семаглутиду на експозицію аторвастатину і дигоксину [з припущенням, що 24 пацієнти завершили випробування і співвідношення між показниками площі під кривою (AUC) аторвастатину і дигоксину при окремому їх застосуванні та при одночасному їх застосуванні з семаглутидом становило 0,95]. "Відсутність ефекту"</p>

констатовалася, якщо 90% довірчий інтервал (ДІ) для відповідного співвідношення повністю знаходився в межах діапазону біоеквівалентності (0,80; 1,25). Статистичну потужність розраховували за допомогою двох односторонніх t-тестів на 5% рівні значущості та діапазону біоеквівалентності $[\log(0,80), \log(1,25)]$. Аналіз здійснювали за допомогою лінійних моделей за логарифмами показників.

Визначення вибірок для аналізу.

В протоколі були визначені такі вибірки для аналізу:

- вибірка для аналізу щодо безпеки: всі пацієнти, які отримали принаймні одну дозу препарату випробування. Пацієнти вибірки для аналізу щодо безпеки були включені до оцінки "як такі, що отримали лікування";

- FAS (скор. від англ. "Full Analysis Set" – вибірка пацієнтів для повного аналізу): всі пацієнти, які отримали принаймні одну дозу препарату випробування. У виняткових випадках пацієнтів можна було виключати з вибірки для повного аналізу. У таких випадках виключення було обґрунтоване і задокументоване. Пацієнти були включені до оцінки "як такі, що отримали лікування".

Аналіз кінцевих точок ФК здійснювали на основі FAS. Аналіз кінцевих точок безпеки здійснювали на основі вибірки для аналізу щодо безпеки. Жодного пацієнта не було виключено ані з вибірки для повного аналізу, ані з вибірки для аналізу щодо безпеки. Первинні кінцеві точки.

Показники AUC були отримані з кривих залежності концентрації від часу перед тим, як пацієнти отримували семаглутид, та коли вони отримували п'яту і шосту дозу 1,0 мг семаглутиду, і вони були розраховані стандартними некомпартаментними методами без

моделей за допомогою лінійного методу трапецій за зареєстрованими концентраціями із застосуванням фактичних точок часу. Показники AUC аналізували шляхом використання лінійних нормальних моделей із застосуванням логарифмів даних.

Ці моделі в якості фіксованих ефектів включали експозицію до семаглутиду (її наявність чи відсутність) та ознаку пацієнта.

Розраховані показники різниці між варіантами лікування переводили назад у первісну шкалу і представляли у вигляді співвідношень з 90% ДІ. Діапазон (0,80; 1,25) вважали як такий, при якому "ефект відсутній". Це означало, що якщо 90% ДІ співвідношення для аторвастатину чи дигоксину знаходилося в межах цього діапазону, то робили висновок, що одночасне

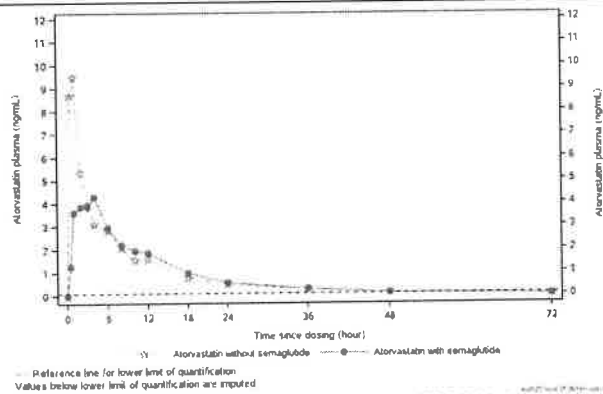
застосування відповідно аторвастатину чи дигоксину з семаглутидом не впливає клінічно важливим чином на AUC.

Вторинні кінцеві точки: кінцеві точки ФК.

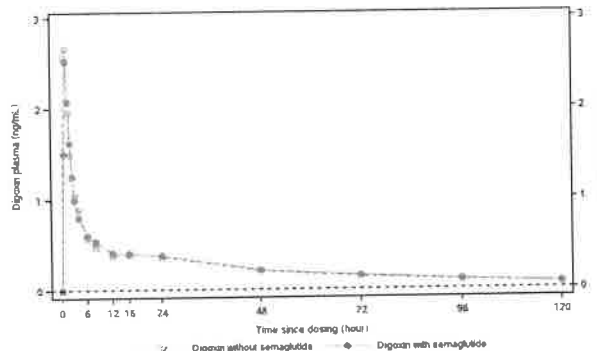
Ключову вторинну допоміжну кінцеву точку ФК аторвастатину ($C_{\max, atorv, SD}$) отримували з кривих залежності концентрації аторвастатину в плазмі крові від часу (протягом періоду 0-72 годин) після введення одноразової дози аторвастатину без застосування семаглутиду та з його застосуванням в дозі 1,0 мг у рівноважному стані. Ключову вторинну допоміжну кінцеву точку

ФК дигоксину ($C_{\max, digox, SD}$) отримували з кривих залежності концентрації дигоксину в плазмі крові від часу (протягом періоду 0-120 годин) після введення одноразової дози дигоксину без

	<p>застосування семаглутиду та з його застосуванням в дозі 1,0 мг у рівноважному стані. Ключові вторинні допоміжні кінцеві точки ФК семаглутиду ($AUC_{t,sema,SS}$, $C_{max,sema,SS}$) через 14 тижнів лікування отримували з кривих залежності концентрації семаглутиду від часу протягом періоду 0-168 годин після останнього застосування семаглутиду в дозі 1,0 мг. Всі зазначені вище кінцеві точки ФК викладалися за допомогою описової статистики.</p> <p>Вторинні кінцеві точки: кінцеві точки щодо безпеки.</p> <p>Всі кінцеві точки щодо безпеки оцінювали шляхом зведеної статистики. Всі небажані явища (НЯ) були зазначені за пацієнтами, за класами систем та органів (КСО) Медичного словника термінології для регуляторної діяльності (англ. "Medical Dictionary for Regulatory Activities", скор. "MedDRA") та за термінами переважного застосування (англ. "Preferred Term", скор. "PT") MedDRA. Всі НЯВЛ (небажані явища, що виникають внаслідок застосування лікарського засобу) були викладені шляхом описової статистики за частотою, КСО MedDRA, PT MedDRA, ступенем тяжкості та зв'язком з препаратами випробування. Описова статистика включала абсолютну кількість та відсоток пацієнтів, у яких виникали НЯ, та кількість випадків таких явищ. Спричинені лікуванням епізоди гіпоглікемії були представлені у показниках абсолютної кількості пацієнтів, у яких виникло принаймні одне явище, відсотка пацієнтів, у яких виникло принаймні одне явище, та кількості випадків. Результати дослідження параметрів гематології, біохімії (включаючи амілазу та ліпазу), рівня кальцитоніну, параметрів аналізу сечі, частоти серцевих скорочень (пульс), САТ та ДАТ, температури тіла, рівня глюкози в плазмі крові натщесерце, маси тіла і результатів ЕКГ-обстеження були викладені за допомогою описової статистики. Результати фізичного обстеження були підсумовані, а відхилення від норми були зареєстровані. Крім того, таким же чином були узагальнені зміни від показників перед початком лікування. Для кожного параметру були побудовані діаграми повздовжніх даних від скринінгу до візиту завершального обстеження. Результати оцінки щодо антитіл до семаглутиду були класифіковані як позитивні/негативні та представлені у переліку.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Із загалу 31 пацієнта, які отримували лікування, було 16 жінок (51,6%) та 15 чоловіків (48,4%). Всі пацієнти були білими і жодний з них не був іспанського або латиноамериканського походження. Середній вік пацієнтів становив 45 років, середній індекс маси тіла (IMT) – 25,2 kg/m^2, а середній рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) – 5,1%.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Нижче представлені криві залежності середньої концентрації від часу для аторвастатину і дигоксину після одноразового застосування дози при одночасному введенні із семаглутидом 1,0 мг у рівноважному стані та при окремому застосуванні:</p>



Reference line for lower limit of quantification
Values below lower limit of quantification are imputed



Reference line for lower limit of quantification
Values below lower limit of quantification are imputed

Atorvastatin plasma (ng/mL) – концентрація аторвастатину в плазмі крові (нг/мл); Time since dosing (hour) – час після застосування дози (години); Atorvastatin without semaglutide – аторвастатин без семаглутиду; Atorvastatin with semaglutide – аторвастатин з семаглутидом; Reference line for lower limit of quantification – референтна лінія нижньої границі кількісного визначення; Values below lower limit of quantification are imputed – показники нижче нижчої границі кількісного визначення є теоретичними; Digoxin – дигоксин.

- Для аторвастатину після застосування одноразової дози відповідність критерію "відсутність ефекту" спостерігалася при експозиції (AUC) при одночасному застосуванні із семаглутидом 1,0 мг у рівноважному стані. Розраховане співвідношення показників (застосування аторвастатину одночасно із семаглутидом у порівнянні з окремим застосуванням аторвастатину) та відповідний ДІ були такими:

- співвідношення AUC при різних варіантах лікування: 1,02 [0,93; 1,12]_{90%ДІ}.

- Для аторвастатину максимальна концентрація (C_{max}) була нижчою на 38% при одночасному застосуванні із семаглутидом 1,0 мг у рівноважному стані, ніж при окремому застосуванні. Розраховане співвідношення показників (застосування аторвастатину одночасно із семаглутидом у порівнянні з окремим застосуванням аторвастатину) та відповідний ДІ були такими:

- співвідношення C_{max} при різних варіантах лікування: 0,62 [0,47; 0,82]_{90%ДІ}.

- Для дигоксину після застосування одноразової дози відповідність критерію "відсутність ефекту" спостерігалася при експозиції (AUC) при одночасному застосуванні із семаглутидом 1,0 мг у рівноважному стані. Розраховане співвідношення показників

	<p>(застосування дигоксину одночасно із семаглютидом 1,0 мг у рівноважному стані у порівнянні з окремим застосуванням дигоксину) та відповідний ДІ були такими:</p> <ul style="list-style-type: none"> – співвідношення AUC при різних варіантах лікування: 1,02 [0,97; 1,08]_{90%ДІ}. - Для дигоксину максимальна концентрація (C_{max}) при його одночасному застосуванні з семаглютидом 1,0 мг у рівноважному стані була схожою із показником, отриманим при його окремому застосуванні. Розраховане співвідношення показників (застосування дигоксину одночасно з семаглютидом 1,0 мг у рівноважному стані у порівнянні з окремим застосуванням дигоксину) та відповідний ДІ були такими: <ul style="list-style-type: none"> – співвідношення C_{max} при різних варіантах лікування: 0,93 [0,84; 1,03]_{90%ДІ}. • Для семаглютиду площа під кривою (середнє геометричне) становила 7020 нмоль*год./л, а максимальна концентрація (середнє геометричне) – 48,6 нмоль/л. Це узгоджувалося з тими результатами, що були отримані у попередньому спостереженні.
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Нижче наведені висновки стосовно безпеки, що були зроблені, виходячи з отриманих в ході цього випробування даних щодо безпеки.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Нові проблеми з безпеки, пов'язані із застосуванням п/ш семаглютиду 1,0 мг, не виявлені. • Про випадки смерті, СНЯ або MESI (скор. від англ. "Medical Events of Special Interest" – випадок, особливо важливий з медичної точки зору) не повідомлялося. • В цілому, 4 пацієнти вийшли з випробування через виникнення у них НЯ: 2 пацієнти – протягом періодів окремого застосування аторвастатину та 2 пацієнти – протягом періодів окремого застосування семаглютиду. В трьох з чотирьох випадків пацієнти видужали. Випадок, коли пацієнт не видужав, стосувався перелому гомілковостопного суглобу і трапився в період окремого застосування аторвастатину. • У 28 з 31 (90%) пацієнта було зареєстровано загалом 271 НЯВЛ, 223 з яких виникли протягом періоду окремого застосування семаглютиду (які розподілилися вздовж періоду тривалістю 86 днів), а 16 та 9 явищ – протягом періодів застосування відповідно аторвастатину і дигоксину одночасно з семаглютидом (кожне розподілилося вздовж періоду тривалістю 7 днів). • Найчастішими НЯ були порушення з боку ШКТ (147 випадків у 22 пацієнтів, 71% пацієнтів), найчастішими випадками були явища за РТ "нудота", "блювання" та "діарея". Із загалу 73 випадків нудоти 64 випадки були зареєстровані у 18 пацієнтів протягом періоду окремого застосування семаглютиду, 3 випадки у двох пацієнтів – при одночасному застосуванні аторвастатину з семаглютидом і дигоксину з семаглютидом. • Більшість випадків, зареєстрованих протягом періоду окремого застосування семаглютиду, були легкого ступеня тяжкості (171 випадок), деякі були помірного ступеня тяжкості (51 випадок) та 1 випадок був тяжкої форми (нудота). Коли аторвастатин застосовували разом з семаглютидом, 15 зареєстрованих явищ були легкого, один – помірного ступеня тяжкості та жодне явище не

	<p>було тяжким. При одночасному застосуванні дигоксину з семаглютидом 7 зареєстрованих явищ були легкими, один – помірного ступеня тяжкості та один – тяжким ("діарея").</p> <ul style="list-style-type: none"> • Тяжкі епізоди симптоматичної гіпоглікемії, підтвердженої результатами аналізу рівнів глюкози в крові, не зареєстровані. Із трьох епізодів, зареєстрованих протягом періоду застосування семаглютиду, один епізод був безсимптомним [рівень ГК (глюкоза в крові): 3,9 ммоль/л], тоді як решта епізодів були вірогідно симптоматичними, не підтвердженими вимірюванням рівня ГК. • Середня маса тіла зменшилася від показника перед початком і до кінця лікування на 6,1 кг. • Спостерігалось середнє підвищення частоти пульсу на 1,0 удар за хвилину від показника перед початком і до кінця лікування. При окремому застосуванні аторвастатин не спричиняв суттєвого впливу на пульс, проте при його одночасному застосуванні із семаглютидом спостерігалось посилення пульсу. Послаблення пульсу спостерігалось після застосування дигоксину як окремо, так і разом із семаглютидом. • За результатами клінічного лабораторного аналізу (включаючи аналіз вмісту амілази, ліпази та кальцитоніну), фізичного обстеження, аналізу сечі та гематологічних параметрів, клінічно важливі результати щодо безпеки не виявлені. • Утворення антитіл до семаглютиду не спостерігалось в жодного з пацієнтів.
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Експозиція до семаглютиду у рівноважному стані не призводила до зміни загальної експозиції до аторвастатину або дигоксину. • Експозиція до семаглютиду у рівноважному стані не призводила до зміни максимальної концентрації дигоксину. Максимальна концентрація аторвастатину зменшувалася на 38% при одночасному застосуванні із семаглютидом у рівноважному стані, однак позаяк загальна експозиція залишалася незмінною, це зменшення було визнане клінічно неважливим. • Нові питання щодо безпеки або переносимості семаглютиду при його застосуванні окремо або одночасно з аторвастатином чи дигоксином не виявлені. • При одночасному застосуванні аторвастатину і дигоксину з семаглютидом корекція їх дози не потрібна.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Генеральний Директор



(підпис)

Мороз Владислав Вадимович
(П. І. Б.)

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):	Оземпik/Ozempic
2. Заявник	А/Т Ново Нордiск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордiск
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 (автономним досьє, відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Відкрите перехресне одноцентрове дослідження з однією послідовністю, що вивчає вплив семаглутиду на фармакокінетику етинілестрадіолу та левоноргестрелу у комбінованому препараті для пероральної контрацепції після прийому багаторазових доз семаглутиду у пацієнтів із діабетом 2 типу.
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	3 25 березня 2011 року по 19 січня 2012 року
8. Країни, де проводилося	Німеччина

клінічне випробування	
9. Кількість досліджуваних	Загалом для випробування було обстежено 86 суб'єктів дослідження (заплановано 90), 43 суб'єкти дослідження розпочали лікування (заплановано 43) та отримували принаймні одну дозу досліджуваного препарату. Дострокові виключення були замінені, щоб забезпечити завершення лікування 30 суб'єктами дослідження. Четверо (4) суб'єктів дослідження припинили свою участь. Один (1) суб'єкт відмовився через небажані явища (НЯ), а 3 суб'єкти дослідження були виключенні через критерії виключення. Загалом випробування завершили 39 суб'єктів дослідження. Усі 43 суб'єкти дослідження були включені до аналізів фармакокінетики (ФК), фармакодинаміки (ФД) та безпеки.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Дослідити, чи семаглутид у рівноважному стані 1,0 мг один раз на тиждень змінює рівноважні експозиції етинілестрадіолу (ЕЕ) та левоноргестрелу (ЛН) <p>Вторинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Дослідити, чи семаглутид у рівноважному стані 1,0 мг один раз на тиждень змінює інші фармакокінетичні (ФК) параметри ЕЕ та ЛН - Оцінити ФК семаглутиду під час збільшення дози (0,25 мг, 0,5 мг та 1,0 мг один раз на тиждень) та при рівноважному стані Семаглутиду 1,0 мг один раз на тиждень - Оцінити безпеку та переносимість
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Випробування було відкритим, перехресним та одноцентровим дослідженням ФК з однією послідовністю. Профіль ФК двох компонентів ЕЕ та ЛН у комбінованому оральному контрацептиві (ОК) досліджували перед впливом Семаглутиду та згодом під час лікування Семаглутидом (при рівноважній експозиції семаглутиду 1,0 мг один раз на тиждень). Препарат ОК давали у два періоди, кожен з яких тривав 8 днів.</p> <p>Використовували режим збільшення дози для семаглутиду (один раз на тиждень 0,25 мг протягом перших 4 тижнів, а потім один раз на тиждень по 0,5 мг протягом наступних 4 тижнів, до нарощування до 1,0 мг один раз на тиждень, який тривав протягом 5 тижнів).</p> <p>Одноразову ін'єкцію Семаглутиду плацебо вводили один раз (під час скринінгового візиту, перед першою дозою Семаглутиду), щоб забезпечити готовність та здатність суб'єктів до самоін'єкції.</p> <p>Випробування було розділено на такі періоди:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Період скринінгу: 1-4 тижні - Період вільний від Семаглутиду: приблизно 2 тижні, коли оцінювали рівноважний стан ФК двох компонентів ОК (8 днів дозування ОК до рівноважного стану; 10 днів відбір проб для ФК вимірювань). Цей період включав період, зазначений у таблицях ОК ФК, як «ОК ФК 1» (день 7-16 з моменту зарахування до випробування), і період, зазначений як «Період 1» (день 0-15 з моменту зарахування до випробування) у таблицях безпеки. - Період підвищення дози Семаглутиду до рівноважного стану: 4 тижні один раз на тиждень 0,25 мг, 4 тижні один раз на тиждень 0,5 мг та 5 тижнів 1 раз на тиждень 1,0 мг; всього 13 тижнів - Приблизно 2-тижневий період, коли оцінювали рівноважний стан ФК двох компонентів ОК під час впливу Семаглутиду: 8-денне дозування

	<p>ОК, що перекривається, дозою 1,0 мг Семаглутиду на четвертому тижні, після чого 10-денне відбирання проб для вимірювання ФК ОК під впливом п'ятої дози семаглутиду 1,0 мг і відбір проб для ФК вимірювань Семаглутиду. Далі оцінювали ФК рівноважного стану семаглутиду 1,0 мг. Цей період включав період, який у таблицях ОК ФК називався «ОК ФК 2» (день 101-110 з моменту зарахування до випробування).</p> <p>- Період подальшого спостереження, включаючи відбір проб для ФК вимірювань Семаглутиду (4 тижні).</p> <p>Період, зазначений у таблицях безпеки як «Період 2» (16-135 день з моменту зарахування до випробування), включав період наростання дози Семаглутиду до рівноважного стану, період лікування ОК у періоді рівноважного стану Семаглутиду та подальше спостереження.</p>
12. Основні критерії включення	Жінки в постменопаузальному періоді у віці ≥ 18 років, індекс маси тіла від 18,5 до 35,0 кг/м ² (обидва включно) з діабетом 2 типу, які лікувались або дієтою, або лише фізичними вправами, або метформіном (монотерапія), що мали рівні HbA _{1c} 6,5-10% (обидва включно).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>- Плацебо семаглутиду (0 мг/мл) (номер партії: VLDP027) вводили один раз для забезпечення готовності та здатності суб'єктів дослідження до самоін'єкції під час скринінгового візиту за допомогою НордіПен[®]. Він постачався у картриджах об'ємом 1,5 мл.</p> <p>- Семаглутид (3 мг/мл) (номер партії: VLDP020) суб'єкти самостійно вводили підшкірно в живіт в будь-який час протягом дня, незалежно від прийому їжі, використовуючи НордіПен[®] з максимальним об'ємом ін'єкції 400 мкл та мінімальними кроками 10 мкл голкою 30G NovoFine[®] (8 мм). Однак остання доза перед ФК оцінюванням ОК застосовувалась вранці, щоб мати змогу точно визначити час взаємодії ОК щодо C_{max} семаглутиду. Об'єм дозування для досягнення номінальної дози округлили до найближчого можливого об'єму, отримавши фактичну дозу [об'єм] 0,24 мг [80 мкл], 0,51 мг [170 мкл] і 0,99 мг [330 мкл], але в цьому документі згадуються номінальні дози 0,25, 0,5 та 1,0 мг.</p> <p>- Препарат ОК Мікрогін[®] (одна таблетка із вмістом 0,15 мг ЛН та 0,03 мг ЕЕ) (номер партії: 93056В) застосовували по одній таблетці на день (вранці).</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	-
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетика: Серійні зразки крові для біологічного аналізу концентрацій ЕЕ та ЛН у сироватці крові брали від попередньої дози (-15 хв) до 216 годин після введення препарату двічі, без семаглутиду (візит 3) та при рівноважному стані семаглутиду 1,0 мг (візит 10). Забір крові для біоаналізу семаглутиду робився під час збільшення дози та в рівноважному стані семаглутиду 1,0 мг. Для кожного рівня дози відбирали зразок, близький до t _{max} для першої дози, тобто на 1-3 день

	<p>після введення. Подібним чином відбирали пробний зразок після 4-ї дози семаглутиду на всіх рівнях дози. При рівноважному стані семаглутиду 1,0 мг проводили частий відбір проб від попередньої дози до 5 тижнів після дози.</p> <p>Фармакодинаміка, дослідницька: маса тіла, HbA_{1c} та глюкоза в плазмі натще</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Оцінка безпеки базувалася на небажаних явищах, епізодах гіпоглікемії, ЕКГ, основних показниках стану організму, фізичному обстеженні, самостійному вимірі РГПН, гематології, біохімії (включаючи кальцитонін, ліпазу та амілазу), аналізі сечі та антитілах до семаглутиду.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>- Популяції для аналізу</p> <p>- Одна популяція для аналізу: було визначено популяцію повного аналізу (ППА). ППА включала усіх суб'єктів дослідження, які піддавались щонайменше одній дозі досліджуваного препарату. Суб'єкти ППА внесли свій внесок до оцінювання в якості тих «які отримали лікування». Аналізи ФК, ФД та безпеки базувались на ППА. У виняткових випадках суб'єкти дослідження або профілі могли бути виключені з оцінювання ФК ЕЕ, ЛН або семаглутиду, наприклад, якщо у суб'єкта дослідження спостерігались шлунково-кишкові (ШК) симптоми, які могли вплинути на пероральне всмоктування препарату. У таких випадках виключення було виправданим та задокументованим. Потужність для первинної кінцевої точки (порівняння AUC_t ЕЕ та ЛН на вихідному рівні перед лікуванням семаглутидом та в кінці лікування семаглутидом щодо біоеквівалентності) була розрахована за допомогою двох односторонніх t-тестів біоеквівалентності в середньому на 5% рівні значимості та межах біоеквівалентності log (0,80), log (1,25) при припущенні, що справжньою різницею було log (1).</p> <p>- Первинний фармакокінетичний аналіз</p> <p>- Основною метою випробування було дослідити, чи змінював семаглутид вплив ЕЕ та ЛН у рівноважному стані. Це оцінювалось кінцевими точками; AUC_{t, EE} та AUC_{t, LN}, отриманими з 24-годинних кривих концентрації-часу рівноважного стану на 7-й день та 101-й день для ЕЕ та ЛН, відповідно, та на 101-102-й день, через 24 години після того, як суб'єкту дослідження ввели 5-ю дозу семаглутиду 1,0 мг. Таким чином, AUC_{t, EE} та AUC_{t, LN}, отримували без лікування семаглутидом (у період вільний від семаглутиду), а також під час лікування семаглутидом (період рівноважного стану семаглутиду). AUC_t було отримано із використанням стандартних безмодельних, некомпартментних методів. AUC_{t, EE} та AUC_{t, LN} аналізували за допомогою лінійних нормальних моделей на основі логарифмічно трансформованих значень. Моделі включали експозицію семаглутиду (з або без) та суб'єкт дослідження як фіксовані ефекти. Розрахункові відмінності в методах лікування були трансформовані до оригінальної шкали і представлені як співвідношення з 90% довірчими інтервалами (ДІ). Біоеквівалентність оголошували, якщо 90% ДІ навколо співвідношення AUC_t як ЕЕ, так і ЛН знаходилися в межах 0,80-1,25.</p>

- Вторинний фармакокінетичний та фармакодинамічний аналіз

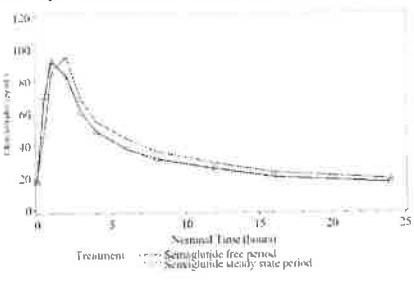
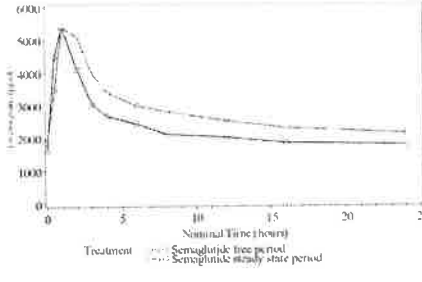
- Фактичний час з моменту застосування дозування для всіх кінцевих точок. $C_{\max, \text{сема}}$ визначали як максимум усіх дійсних концентрацій, а $t_{\max, \text{сема}}$ визначали як відповідний момент часу. Кінцевий період напіввиведення $t_{1/2, \text{ЕЕ}}$, $t_{1/2, \text{ЛН}}$ і $t_{1/2, \text{сема}}$ визначали як $t_{1/2} = \log 2 / \lambda_z$, де константа швидкості термінальної елімінації, λ_z оцінювали за допомогою логлінійної регресії на кінцевій частині кривої концентрація-час для ЕЕ, ЛН та семаглутиду відповідно.

- $CL/F_{\text{ЕЕ}}$, $CL/F_{\text{ЛН}}$ та $CL/F_{\text{сема}}$ визначали як доза/AUC_т. $V_z/F_{\text{ЕЕ}}$, $V_z/F_{\text{ЛН}}$ та $V_z/F_{\text{сема}}$ визначали як $(CL/F)/\lambda_z$ для кожної з трьох концентрацій.

- Усі кінцеві точки ФК та ФД були зведені за допомогою описової статистики. Індивідуальні та середні криві для ФК-профілів були побудовані для ЕЕ, ЛН та семаглутиду, використовуючи як лінійну, так і логлінійну шкалу концентрацій. Представлення результатів статистичного аналізу включало розрахункові ефекти зважених середніх (LS) для абсолютних значень. Розрахункові середніх різниці (або співвідношення) були представлені разом із двосторонніми ДІ для кінцевих точок ФК, проаналізованих статистично. У випадку логарифмічно трансформованої кінцевої точки розрахункові різниці та ДІ зворотньо перетворювалися до початкової шкали як співвідношення між методами лікування (з та без впливу семаглутиду) та пов'язаним з цим ДІ. C_{\max} ЕЕ та C_{\max} ЛН аналізували за допомогою лінійних нормальних моделей на основі логарифмічно трансформованих значень. Моделі включали фіксовані ефекти експозиції семаглутиду та суб'єкта дослідження в якості фіксованого ефекту. Розрахункові відмінності в методах лікування були зворотньо перетворені до початкової шкали і представлені як співвідношення з 90% ДІ.

- Аналізи безпеки

- Усі кінцеві точки безпеки оцінювались за допомогою підсумкової статистики. Жодна формальна статистична гіпотеза не перевірялась, і також жодні методи для введення відсутніх даних не застосовувались. Усі небажані явища були перераховані за суб'єктами дослідження, використовуючи клас систем органів MedDRA (КСО) та бажаний термін MedDRA (БТ). Усі небажані явища, які виникали при лікуванні (НЯВЛ), були узагальнені в описовому порядку за частотою, MedDRA КСО, MedDRA БТ, ступенем тяжкості та відношенням до досліджуваного препарату. Описова статистика включала кількість та відсоток суб'єктів дослідження, які перенесли небажані явища, та кількість явищ. Епізоди гіпоглікемії, що виникали при лікуванні, були представлені з точки зору кількості пацієнтів з принаймні одним явищем (N), відсотка пацієнтів, що мали хоча б одне явище (%), та кількості явищ (E). ЕКГ, основні показники стану організму, фізичний огляд, гематологія, біохімія (включаючи кальцитонін, ліпазу, амілазу), аналіз сечі, антитіла до семаглутиду підсумовували за концентрацією та/або часом вибірки за допомогою описової статистики. Усі лабораторні значення, що вийшли за межі норми, були перераховані за суб'єктами дослідження та часом взяття зразка.

	<p>- Ретроспективний аналіз</p> <p>- В якості додаткового ретроспективного аналізу було вирішено дослідити ефект зміни в масі тіла під час лікування на первинні кінцеві точки.</p>																													
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>43 жінки, які піддавалися випробуванню, були представниками білої раси і мали середній вік 62,6 років (від 47 до 73). Середній зріст становив 1,62 м (діапазон: 1,55-1,76), середня вага - 77,5 кг (діапазон: 58-96,8), середній ІМТ - 29,4 кг/м² (діапазон: 22-34,7). Середня тривалість діабету становила 9,1 років, середній рівень HbA_{1c} становив 7,3%, а середній рівень глюкози в плазмі крові становив 7,8 ммоль/л.</p>																													
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Криві середньої концентрації в залежності від часу для ЛН та ЕЕ у період, вільний від семаглутиду (ОК ФК 1) та у період рівноважного стану семаглутиду (ОК ФК 2) представлені наступним чином</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;">   </div> <p style="text-align: center;"> Mean Plot of Ethinylestradiol Concentration Time Profile 0-24h, Linear Scale - Full Analysis Set Mean Plot of Levonorgestrel Concentration Time Profile 0-24h, Linear scale - Full Analysis Set </p> <p>ПК ЕЕ та ЛН</p> <p>- Біоеквівалентність була продемонстрована для первинної кінцевої точки AUC_t для ЕЕ, але не для ЛН. Розрахункові співвідношення та відповідні ДІ були:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ЕЕ: рівноважний стан семаглутиду порівняно з періодом вільним від семаглутиду: 1,11 (90% ДІ [1,06; 1,15]) <input type="checkbox"/> ЛН: рівноважний стан семаглутиду порівняно з періодом вільним від семаглутиду: 1,20 (90% ДІ [1,15; 1,26]) <p>- AUC_t для обох компонентів ОК, ЕЕ та ЛН була незначно підвищена під час лікування семаглутидом.</p> <p>- Для C_{max} розрахункові співвідношення та відповідні ДІ складали:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ЕЕ: рівноважний стан семаглутиду порівняно з періодом вільним від семаглутиду: 1,04; 90% ДІ [0,98; 1,10]) <input type="checkbox"/> ЛН: рівноважний стан семаглутиду порівняно з періодом вільним від семаглутиду: 1,05 (90% ДІ: [0,99; 1,12]) <p>- Не було явних відмінностей у будь-якому з інших параметрів ОК ФК між двома періодами лікування.</p> <p>Вторинні кінцеві точки ФК, оцінені на ЕЕ та ЛН у періоди вільні від семаглутиду (ОК ФК1) та періоди рівноважного стану семаглутиду (ОК ФК 2), зведені в наступній таблиці.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">етинілестрадіол</th> <th colspan="2">левоноргестрел</th> </tr> <tr> <th>ОК ФК 1</th> <th>ОК ФК 2</th> <th>ОК ФК 1</th> <th>ОК ФК 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Кількість суб'єктів дослідження</td> <td>37</td> <td>37</td> <td>40</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>t_{max}, PC (год)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>37</td> <td>37</td> <td>40</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>Медіана</td> <td>1,00</td> <td>2,00</td> <td>1,00</td> <td>1,00</td> </tr> </tbody> </table>		етинілестрадіол		левоноргестрел		ОК ФК 1	ОК ФК 2	ОК ФК 1	ОК ФК 2	Кількість суб'єктів дослідження	37	37	40	40	t _{max} , PC (год)					N	37	37	40	40	Медіана	1,00	2,00	1,00	1,00
	етинілестрадіол		левоноргестрел																											
	ОК ФК 1	ОК ФК 2	ОК ФК 1	ОК ФК 2																										
Кількість суб'єктів дослідження	37	37	40	40																										
t _{max} , PC (год)																														
N	37	37	40	40																										
Медіана	1,00	2,00	1,00	1,00																										

Strough, PC (пг/мл)				
N	37	37	40	40
Геометричне середнє (КВ)	16,0(37,7)	16,6(41,6)	1524,4(33,9)	1744,9(37,0)
t half, PC (год)				
N	33	36	40	40
Геометричне середнє (КВ)	23,8(41,8)	27,4(83,9)	35,1 (20,1)	33,5(35,7)
CL/F, PC (л/год)				
N	37	37	40	40
Геометричне середнє (КВ)	40,1(36,6)	36,2(37,9)	2,8(35,2)	2,4 (38,9)
Vz/F, PC (л)				
N	33	36	40	40
Геометричне середнє (КВ)	1300,1(53,7)	1415,8(114,9)	144,0(35,1)	114,0(58,1)

N = Кількість суб'єктів дослідження, які використовуються у аналізі фк-кінцевих точок
PC = рівноважний стан, СВ = стандартне відхилення, КВ = коефіцієнт варіації у %
OK ФК 1 = період вільний від семаглутиду; OK ФК 2 = період рівноважного стану семаглутиду

ФК семаглутиду

- Вторинні кінцеві точки ФК при рівноважному стані семаглутиду 1,0 мг: при рівноважному стані семаглутиду 1,0 мг середня геометрична величина AUC_t становила 4602,0 нмоль*год/л, C_{max} становила 33,8 нмоль/л, $t_{1/2}$ становив 164,83 год, CL/F становив 0,05 л/год, Vz/F становив 12,4 л, а медіана t_{max} становила 35,95 год.

- Найнижчі значення семаглутиду під час нарощування дози: Найнижчі значення семаглутиду зростали із збільшенням доз семаглутиду. Найнижчі значення геометричних середніх (КВ) при 0,25, 0,5 та 1,0 мг семаглутиду становили 4,4 (31,5), 11,7 (20,2) та 21,2 (19,7) нмоль/л відповідно.

Дослідницькі кінцеві точки ФД

- Середні зміни в масі тіла та HbA_{1c} від скринінгу до подальшого контрольного візиту (через п'ять тижнів після останньої дози семаглутиду)

- Маса тіла: -5,0 (3,4) кг
- HbA_{1c} : -1,04 (0,64)%

- Середнє значення (СВ) РГПН становило 8,4 (1,8) ммоль/л при візиті 3/ день 7 (останній день лікування ОК перед введенням семаглутиду) та 6,5 (1,2) ммоль/л при візиті 10/день 100 (день останньої ін'єкції семаглутиду). Середні (СВ самовимірювані значення РГПН, зафіксовані на 16 день (до початку лікування семаглутидом) та 106 день (6 днів після останньої дози семаглутиду 1 мг), становили 8,03 (1,55) ммоль/л та 6,35 (1,04) ммоль/л відповідно.

21. Результати безпеки

- У дослідженні не повідомлялося про випадки смертності та виникнення СНЯ, що виникали при лікуванні.
- Одне СНЯ, яке виникло не під час лікування (базедова хвороба) діагностували майже через 5 місяців після останньої терапевтичної дози семаглутиду та повідомили через 7 місяців після останньої терапії.
- Загалом повідомляли про 199 НЯВЛ у 38/43 (88,4%) випробуваних у дослідженні, усі з яких мали легкий або середній ступінь тяжкості.
- Найбільш поширеними НЯВЛ були ШКНЯ (73 явища у 27 суб'єктів дослідження [62,8%]), більшість із них ($\geq 75\%$) були легкого (декілька було середнього ступеня тяжкості та жодного важкого). До них в основному належали явища нудоти (про які повідомляли у 53,5% суб'єктів дослідження). За словами дослідника дослідження, нудота найчастіше мала періодичний характер, найбільш виражена вранці та в перші кілька днів після ін'єкції семаглутиду, і всі суб'єкти дослідження видужали. Про блювоту повідомляли 9,3% суб'єктів дослідження. Другими за поширеністю НЯВЛ були порушення зі сторони обміну

речовин та харчування (27 явищ у 26 суб'єктів дослідження [60,5%]), включаючи переважно зниження апетиту (повідомлялося у 58,1% суб'єктів дослідження).

- Один (1) суб'єкт дослідження припинив участь у випробуванні через ШКНЯ нудоту, діарею та блювоту, що виникли під час лікування. Три явища розглядалися як медичні явища, що представляють особливий інтерес (MESI) (оскільки вони призвели до припинення застосування досліджуваного препарату). Вони були переривчастими та суб'єкт дослідження одужав.
- Частота гіпоглікемічних явищ була низькою. У дослідженні не повідомлялося про випадки підтвердженої (згідно з класифікацією компанії «Ново Нордіск») або важкої гіпоглікемії. Один (1) суб'єкт дослідження повідомив про задокументовану симптоматичну гіпоглікемію (рівень глюкози в плазмі крові 3,8 ммоль/л), і 1 суб'єкт дослідження переживав гіпоглікемію, яка повідомлялася як НЯ.
- У дослідженні не повідомлялося про реакції на місці ін'єкції.
- У дослідженні не повідомлялося про клінічно значущі зміни лабораторних показників безпеки. Підвищення рівнів СГОТ та АЛАТ спостерігалися у небагатьох пацієнтів під час дослідження, але майже у всіх випадках вони повернули назад на 135 день.
- Відмічено незначне збільшення середнього рівня ліпази. Два випадки підвищення рівнів ліпази були зареєстровані як MESI у 2 суб'єктів дослідження.
- Середня зміна САТ становила -8,1 мм рт.ст., -10,9 мм рт.ст. та -4,7 мм рт.ст. від скринінгу до 7-го дня (останнього дня лікування ОК перед початком дозування семаглутиду), на 100 день (дня останнього лікування семаглутидом) та 135 день (контрольний візит через 5 тижнів після останньої дози семаглутиду) відповідно. Середня зміна ДАТ становила -6,1 мм рт.ст., -5,8 мм рт.ст. та -0,5 мм рт.ст. від скринінгу до 7-го дня, на 100 день та 135 день відповідно. Середня зміна пульсу становила -2,3 уд/хв, 4,0 уд/хв та 0,1 уд/хв від скринінгу до 7-го, 100-го та 135-го днів відповідно.
- Клінічно значущих змін в ЕКГ, фізичному огляді, гематології, кальцитоніні та аналізі сечі не спостерігалося.
- Антисемаглутидні антитіла не були виявлені у жодного суб'єкта дослідження.

22. Висновок (заклучення)

- Біоеквівалентність була продемонстрована для AUC_t для ЕЕ, але не для ЛН із семаглутидом та без нього. Вплив компонентів ОК дещо збільшився при лікуванні семаглутидом.
- Не спостерігалось клінічно значущих змін загальної експозиції ЕЕ та ЛН. Таким чином, семаглутид не передбачає зниження ефективності ОК.
- Не було явних відмінностей у будь-якому з інших параметрів ФК ОК між двома періодами лікування. Розрахункові співвідношення та 90% ДІ для C_{max} ЕЕ та ЛН становили 1,04 (0,98; 1,10) та 1,05 (0,99; 1,12) відповідно.
- Для семаглутиду 1,0 мг у рівноважному стані середнє геометричне $t_{1/2}$ становило 164,83 год, середнє геометричне CL/F становило 0,05 л/год, а медіана t_{max} становила 35,95 год. Найнижчі значення семаглутиду зростали із збільшенням доз семаглутиду.
- Хоча це дослідження не було розроблене для оцінки ефектів семаглутиду на кінцеві точки ФД (відсутність контрольної групи),

профіль ефективності семаглутиду 1,0 мг, як видається, відповідає результатам попередньої фази 2 клінічного дослідження.
- У ході випробування не виявлено жодних проблем безпеки.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)

(П. І. Б.)

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):	Оземпik/Ozempic
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
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 (автономним досьє, відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Одноцентрове рандомізоване подвійне сліпе з двома періодами перехресне випробування у здорових пацієнтів для вивчення біоеквівалентності між ін'єкціями під шкіру семаглутиду, що виготовлений двома способами виробництва.
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного	Дата початку: 20 грудня 2012 року Дата завершення: 16 травня 2013 року

випробування	
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Згідно з розрахунками статистичної потужності випробування, для того, щоб продемонструвати біоеквівалентність синтетичного і рекомбінантного семаглутиду, необхідно було, щоб випробування завершили 24 пацієнти. В цілому, було проведено скринінг 54 пацієнтів, 28 з яких були рандомізовані та отримали препарат випробування. Найчастішою причиною того, що пацієнти не проходили скринінг були клінічно значущі результати лабораторного аналізу, що виходили за межі норми. Із загалу включених до участі у випробуванні пацієнтів завершили випробування 27 осіб. Один пацієнт був рандомізований помилково і його виключили після першого періоду випробування через невідповідність вимогам протоколу. Всі 28 пацієнтів, які отримали лікування, були включені до вибірки пацієнтів для повного аналізу і до вибірки для аналізу щодо безпеки.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна мета. <ul style="list-style-type: none"> • Продемонструвати біоеквівалентність препаратів випробування на основі семаглутиду (синтетичного і рекомбінантного) після одноразового застосування під шкіру. Вторинні цілі. <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити безпеку і переносимість після одноразового застосування під шкіру препаратів випробування на основі синтетичного семаглутиду і рекомбінантного семаглутиду.
11. Дизайн клінічного випробування	Це випробування було одноцентровим рандомізованим подвійним сліпим з двома періодами перехресним випробуванням у здорових пацієнтів для дослідження профілю концентрації семаглутиду після одноразових ін'єкцій під шкіру 0,5 мг синтетичного (семаглутид А) та 0,5 мг рекомбінантного (семаглутид В) семаглутиду. Всі пацієнти були розподілені для застосування двох одноразових доз: однієї дози семаглутиду А та однієї дози семаглутиду В. Однак пацієнт 0047 отримав препарат лише один раз і був виключений з випробування після застосування семаглутиду В. Всі здорові пацієнти, що були включені до випробування, відвідали центр дослідження 26 разів (за винятком пацієнта 0047, якого було виключено з випробування після першого періоду лікування): візит для скринінгу, два візити для введення дози (кожний протягом 4 дні), 22 візити для відбору зразків для аналізу параметрів фармакокінетики (ФК) та завершальний візит. Період відбору зрізків після застосування препаратів тривав 4 тижні, а інтервал між двома днями застосування препаратів (Візит 2 та Візит 14) становив принаймні 7 тижнів (та до 11 тижнів), що забезпечило достатньо часу, щоб уникнути збереження можливих ефектів пролонгованої дії препарату, які могли виникнути після його першого застосування. Завершальний візит (Візит 26) здійснювали через 5-7 тижнів після застосування другої дози. Таким чином, загальна тривалість випробування становила від 13 до 21 тижня. Пацієнти рандомізованим

	чином були розподілені по групах лікування із застосуванням двох одноразових доз препарату (або синтетичного, або рекомбінантного семаглутиду) під час двох окремих візитів.		
12. Основні критерії включення	До участі у випробуванні залучали здорових пацієнтів за рішенням дослідника на основі інформації про історію захворювань, результатів фізичного обстеження, включаючи результати електрокардіографічного обстеження із 12 відведеннями (ЕКГ), показників життєво важливих функцій та результатів лабораторного аналізу крові та сечі. Пацієнти були віком від 18 до 55 років з показником HbA _{1c} < 6,5% та індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30 кг/м ² (включаючи обидві границі цього діапазону). Ключовими критеріями виключення з випробування були наявність раку, діабету, панкреатиту чи будь-якого клінічно важливого серцево-судинного захворювання чи інших серйозних захворювань або їх наявність в анамнезі, застосування лікарських засобів за рецептом або без рецепту (за винятком звичайних вітамінів, ацетилсаліцилової кислоти і парацетамолу) протягом останніх трьох тижнів перед першим застосуванням дози семаглутиду (або протягом п'ятикратного періоду напіввиведення препаратів, в залежності від того, що було більш тривалим), паління, вживання наркотиків або зловживання алкоголем, жінки дітородного потенціалу, які були вагітними, годували груддю або збиралися завагітніти або які не застосовували відповідних протизаплідних методів протягом випробування і протягом трьох місяців після застосування останньої дози семаглутиду.		
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Семаглутид 1,34 мг/мл розчин для ін'єкцій під шкіру вводили за допомогою шприца й голки у вигляді одноразової дози під час двох візитів, призначених для застосування препарату (Візит 2 та Візит 14) з інтервалом 7-11 тижнів.		
	Препарат випробування	Доза	Номер серії
	Семаглутид А (синтетичний семаглутид)	0,5 мг	BLDP015
	Семаглутид В (рекомбінантний семаглутид)	0,5 мг	BW54755
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	-		
15. Супутня терапія	-		
16. Критерії оцінки ефективності	Зразки крові аналізували для визначення параметрів ФК з метою оцінки біоеквівалентності. Масу тіла вимірювали для оцінки зміни маси тіла протягом випробування.		
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Небажані явища. • Результати лабораторних досліджень, що є змінними чинниками безпеки. • Показники життєво важливих функцій та результати ЕКГ. 		

	<ul style="list-style-type: none"> • Результати фізичного обстеження. • Рівень глюкози у плазмі крові натщесерце. • Епізоди гіпоглікемії.
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Розрахунок статистичної потужності.</p> <p>Первинною метою дослідження було продемонструвати біоеквівалентність синтетичного і рекомбінантного семаглутиду. Це необхідно було продемонструвати як для AUC_{0-last}, так і для C_{max}; була також розрахована сукупна статистична потужність. Статистичну потужність, яка дозволила б продемонструвати біоеквівалентність за кожною з кінцевих точок, розраховували за допомогою двох одnobічних t-тестів біоеквівалентності середніх на рівні 5% значущості та границь біоеквівалентності $[\log(0,80), \log(1,25)]$ при різних припущеннях щодо фактичного співвідношення. У випробуванні NN9535-3679 було визначено, що інтра-індивідуальна варіабельність (КВ – коефіцієнт варіації) показників AUC_{0-t} та C_{max} становить 0,16 та 0,14 відповідно. За припущенням, варіабельність показників у одного пацієнта для розрахунку цієї вибірки аналізу становила 0,2 за обома кінцевими точками; це було основане на даних випробування NN9535-3679 та небажанні ризикувати із варіабельністю. Припускаючи, що реальне співвідношення становить 0,95, і ставлячи за мету забезпечити статистичну потужність на рівні принаймні 80%, планувалося мати принаймні 24 пацієнти, які б завершили випробування. Якщо припустити, що частота випадків виходу з випробування становить 14%, то до цього дослідження планувалося включити 28 пацієнтів.</p> <p>Визначення вибірок для аналізу.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вибірка для повного аналізу складалася з усіх пацієнтів, яких було рандомізовано і які отримали принаймні одну дозу препарату випробування. У виняткових випадках пацієнтів можна було видалити з вибірки для повного аналізу. У таких випадках таке виключення необхідно було обґрунтувати і задокументувати. Пацієнти були включені до оцінки "як такі, що отримали лікування". • Вибірка для аналізу безпеки включає всіх пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу препарату випробування. Пацієнти вибірки аналізу щодо безпеки були включені до оцінки "як такі, що отримали лікування" <p>Кінцеві точки, що представлені у розділі щодо ефективності та результатів безпеки.</p> <p>Первинні кінцеві точки фармакокінетики.</p> <p>Первинною метою випробування було продемонструвати біоеквівалентність препаратів випробування. Концентрації в плазмі крові вимірювалися протягом чотирьох тижнів і використовувалися для отримання таких кінцевих точок:</p> <ul style="list-style-type: none"> - AUC_{0-last} – площа під кривою концентрації семаглутиду в плазмі крові протягом періоду від часу "0" до останнього показника, який вдалося

виміряти, після застосування однієї дози семаглутиду під шкіру;

- C_{\max} – максимальна концентрація семаглутиду після застосування однієї дози семаглутиду під шкіру.

$AUC_{0-\text{last}}$ визначали стандартними некомпартментними методами та приблизно представляли за допомогою правила трапецій за отриманими концентраціями. $AUC_{0-\text{last}}$ логарифмували та аналізували за допомогою лінійної нормальної моделі із врахуванням способу виробництва препарату (синтетичного або рекомбінантного), періоду, послідовності та пацієнта в цій послідовності в якості фіксованого ефекту. Ці два способи виробництва можна було вважати біоеквівалентними з точки зору $AUC_{0-\text{last}}$, якщо 90% довірчий інтервал співвідношення рекомбінантного і синтетичного семаглутиду знаходився в межах діапазону прийнятності 80,00-125,00% (включаючи обидві границі цього діапазону). C_{\max} отримували як максимум всіх валідних концентрацій. Аналогічним чином, C_{\max} логарифмували та аналізували за допомогою лінійної нормальної моделі і ці два способи виробництва можна було вважати біоеквівалентними, якщо 90% довірчий інтервал співвідношення рекомбінантного і синтетичного семаглутиду знаходився в межах діапазону прийнятності 80,00-125,00%

Вторинні кінцеві точки фармакокінетики.

Нижче наведені додаткові кінцеві точки фармакокінетики, що були застосовані для оцінки:

- $AUC_{0-\infty}$ – площа під кривою концентрації семаглутиду в плазмі крові протягом періоду від часу "0" до нескінченності після застосування однієї дози семаглутиду під шкіру;

- t_{\max} – час до досягнення C_{\max} семаглутиду;

- $t_{1/2}$ – кінцевий час напіввиведення семаглутиду;

- CL/F – загальний видимий кліренс семаглутиду;

- V_z/F – видимий об'єм розподілу семаглутиду.

$AUC_{0-\infty}$ отримували у вигляді суми двох площ, а саме площі, що відповідає періоду від застосування препарату до останнього валідного вимірювання (AUC_{last}) та площі з останнього валідного вимірювання до нескінченності. Показник C_{\max} отримували у вигляді максимальної величини всіх валідних концентрацій семаглутиду, а t_{\max} визначали як відповідну фактичну точку часу. Показник λ_z оцінювали логарифмічною лінійною регресією за даними кінцевої частини кривої залежності концентрації семаглутиду від часу, а кінцевий період напіввиведення розраховували як $t_{1/2} = \ln 2 / \lambda_z$. Загальний видимий кліренс (CL/F) розраховували як $CL/F = \text{доза} / AUC_{0-\infty}$, а видимий об'єм розподілу семаглутиду після введення під шкіру V_z/F оцінювали як $V_z/F = (CL/F) / \lambda_z$.

Вторинні кінцеві точки фармакодинаміки.

Вторинною кінцевою точкою фармакодинаміки була:

- зміна маси тіла.

Дані щодо маси тіла зводили разом за способом виробництва і днем, включаючи зміну від початку і до 72 години та 28 дня після застосування препарату.

Вторинні кінцеві точки безпеки.

Вторинною метою були безпека і переносимість; для досягнення вторинної мети використовувалися такі кінцеві точки:

- частота НЯ та епізодів гіпоглікемії (з першого дозування і до завершального обстеження);

- зміна за категорією фізичного обстеження від початку до 28 дня після введення дози;

- зміна за категорією ЕКГ від початку до 72 годин та 28 дня після введення дози;

- зміна показників життєво важливих функцій [САТ (систоличний артеріальний тиск), ДАТ (діастолічний артеріальний тиск), пульс] від початку до 72 годин та 28 дня після введення дози;

- зміна результатів аналізу сечі, гематологічного та біохімічного аналізу (включаючи зміни рівнів амілази, ліпази) та кальцитоніну від початку до 72 годин та 28 дня після введення дози;

- зміна рівнів глюкози в плазмі крові натщесерце від початку до 24, 48 до 72 годин та 28 дня після введення дози.

Резюме НЯВЛ, НЯ за ступенем тяжкості, НЯ за зв'язком з лікуванням та НЯ, особливо важливих з медичної точки зору (включаючи НЯ, що призвели до виключення з дослідження, та MESI – скор. від англ. "Medical Events of Special Interest" – випадок, особливо важливий з медичної точки зору). Резюме спричинених лікуванням епізодів гіпоглікемії представлені як огляд, включаючи всі епізоди та епізоди за ступенем тяжкості з урахуванням дефініції, запропонованої ADA (скор. від англ. "American Diabetes Association" – Американська асоціація діабетологів), а також додаткової підтвердженої категорії, що визначена як легкі та тяжкі епізоди. Результати фізичного обстеження, пульс, САТ, ДАТ, ЕКГ, результати лабораторного дослідження, що є змінними в контексті безпеки, а також рівень глюкози в плазмі крові зведені разом за способом виробництва, часом і днем. Аналіз статистичної чутливості спочатку у випробуванні не планувався. Пацієнт 0034 був рандомізований помилково, внаслідок чого аналіз чутливості проводився після виключення пацієнта № 34 з первинного аналізу ФК.

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

Вибірка пацієнтів для аналізу щодо безпеки включала 28 пацієнтів (16 жінок і 12 чоловіків) віком від 29 до 53 років з середньою масою тіла 75,0 кг та середнім ІМТ 25,7 кг/м². Всі пацієнти, які брали участь у випробуванні, були білими і жодний – іспанського або латиноамериканського походження. Будь ласка, зверніться до наведеного нижче резюме вихідних характеристик і демографічних параметрів вибірки пацієнтів для повного аналізу щодо безпеки.

Total	
Number of Subjects	28
Age (years)	
N	28
Mean (SD)	44 (13)
Median	42
Min : Max	29 : 53
Ethnicity, N (%)	
White	28 (100.0)
Not Hispanic or Latino	28 (100.0)
Race, N (%)	
White	28 (100.0)
Sex, N (%)	
Female	16 (57.1)
Male	12 (42.9)
Height (m)	
N	28
Mean (SD)	1.70 (0.37)
Median	1.70
Min : Max	1.61 : 1.86
Weight (kg)	
N	28
Mean (SD)	75.0 (13.6)
Median	75.0
Min : Max	51.0 : 101.0
BMI (kg/m ²)	
N	28
Mean (SD)	25.7 (2.6)
Median	25.0
Min : Max	21.1 : 29.8

BMI: Body mass index, SD: Standard deviation, N: Number of subjects
 Baseline information is recorded at screening and/or visit 1 day 1, pre-dose.
 If an assessment is recorded on both visits, the value at visit 2 day 1, pre-dose was used as Baseline Value.

Total – разом; Number of subjects – кількість пацієнтів; Age (years) – вік (роки); N – кількість пацієнтів в абсолютних показниках; Mean – середній показник; SD – (standard deviation) стандартне відхилення; Median – медіана; Min/Max – мінімум/максимум; Race – раса; White – білий; Sex – стать; Female – жінки; Male – чоловіки; Height (m) – зріст (м); Weight (kg) – маса тіла (кг); BMI (kg/m²) – ІМТ (індекс маси тіла) (кг/м²).

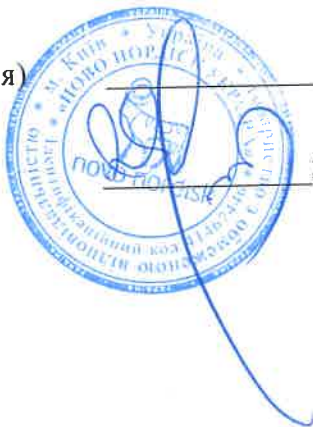
Початкова інформація реєструвалася під час скринінгу та/або першого дня Візиту 2, перед дозуванням. Якщо дані оцінки реєструються під час обох візитів, то в якості початкового показника застосовується показник, зареєстрований на перший день візиту 2 перед введенням дози.

<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Після застосування синтетичного (семаглутид А) та рекомбінантного семаглутиду (семаглутид В) в дозі 0,5 мг:</p> <ul style="list-style-type: none"> - у випробуванні була продемонстрована біоеквівалентність двох препаратів, виготовлених двома різними способами, позаяк 90% ДІ співвідношення обох первинних кінцевих точок фармакокінетики – AUC_{0-last} та C_{max}, знаходився повністю в межах діапазону 80,00-125,00%; - за іншими вторинними кінцевими точками фармакокінетики або фармакодинаміки важлива різниця між синтетичним і рекомбінантним семаглутидом не виявлена.
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Неочікувані питання щодо переносимості після застосування дози 0,5 мг синтетичного (семаглутид А) та 0,5 мг рекомбінантного семаглутиду (семаглутид В) не виникали.</p> <p>Небажані явища.</p> <ul style="list-style-type: none"> • В цілому, в ході випробування було зареєстровано 119 НЯВЛ у 23 (82,1%) пацієнтів: <ul style="list-style-type: none"> – 68 НЯВЛ у 19 (67,9%) пацієнтів, які отримували семаглутид В; – 51 НЯВЛ у 18 (66,7%) пацієнтів, які отримували семаглутид А. • Найчастіше реєструвалися НЯВЛ категорії КСО порушень з боку шлунково-кишкового тракту – 53 НЯВЛ у 15 (53,6%) пацієнтів: <ul style="list-style-type: none"> – 31 НЯВЛ у 13 (46,4%) пацієнтів, які отримували семаглутид В; – 22 НЯВЛ у 10 (37,0%) пацієнтів, які отримували семаглутид А. • Зареєстровані НЯВЛ були легкого (79%) або помірного (36%) ступеня тяжкості. Тяжкі форми НЯВЛ в ході випробування зареєстровані не були. • НЯВЛ, що були зареєстровані в категорії КСО шлунково-кишкових порушень, зазвичай були визнані як такі, що "пов'язані з препаратом випробування"; 50 НЯВЛ у 15 (53,6%) пацієнтів були пов'язані з препаратом випробування. • Про випадки НЯ, що призвели б до припинення участі пацієнтів у випробуванні, про MESI або СНЯ в ході випробування не повідомлялося. <p>Безпека, виходячи з результатів лабораторних досліджень.</p> <p>Клінічно важливі зміни результатів лабораторних досліджень у пацієнтів не спостерігалися, за винятком випадків зазначених нижче двох пацієнтів:</p> <ul style="list-style-type: none"> - у пацієнта 0005, який отримував семаглутид А, було зареєстровано тимчасове підвищення рівня ліпази [трохи вище, ніж 3xВГН (верхня границя норми) через 37 днів після останнього застосування препарату випробування]; - у пацієнта 0012, який отримував семаглутид В, спостерігалася лейкопенія та нейтропенія. <p>Відхилення від норми результатів лабораторного кількісного аналізу в обох пацієнтів були тимчасовими і результати наступного лабораторного аналізу були в межах норми.</p> <p>Показники життєво важливих функцій, результати електрокардіографічного обстеження та фізичного обстеження.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Протягом періоду випробування неочікувані або клінічно значущі результати або зміни не спостерігалися. • Середній показник частоти пульсу збільшувався на 4,5 ударів на хвилину після застосування семаглутиду А та на 2,4 ударів на хвилину після застосування семаглутиду В. Пульс нормалізувався на День 29. <p>Епізоди гіпоглікемії.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Підтвержені або тяжкі випадки епізодів гіпоглікемії не спостерігалися; 9 безсимптомних епізодів гіпоглікемії рівномірно розподілилися між семаглютидом В та семаглютидом А.
22. Висновок (заключення)	<p>Результати цього випробування з одною біоеквівалентною дозою синтетичного семаглютиду і рекомбінантного семаглютиду у здорових пацієнтів продемонстрували таке:</p> <ul style="list-style-type: none"> - наявність біоеквівалентності між синтетичним семаглютидом і рекомбінантним семаглютидом; - відсутність очевидних або неочікуваних проблем щодо безпеки або переносимості синтетичного або рекомбінантного семаглютиду.

Заявник (власник
ресстраційного посвідчення)

Генеральний Директор



(підпис)

Мороз Владислав Вадимович
(П. І. Б.)

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):	Оземпік/Ozempic
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
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 (автономним досьє, відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Безпека та ефективність семаглутиду один раз на тиждень при монотерапії або в поєднанні з одним ППП у японських суб'єктів дослідження із діабетом 2 типу, які недостатньо контролюються при дієтотерапії/лікувальній фізкультурі або монотерапії ППП.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3а
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 04 серпня 2014 року Дата завершення: 27 лютого 2016 року
8. Країни, де проводилося	Японія

клінічне випробування	
9. Кількість досліджуваних	Загалом для скринінгу було заплановано 700 суб'єктів дослідження, а для рандомізації - 595 (170 суб'єктів дослідження у стратах дієтотерапії/лікувальної фізкультури та монотерапії СС (сульфонілсечовиною) та 85 суб'єктів дослідження у стратах іншої монотерапії ППП [глінід, α -GІ та ТЗД]). Загалом 665 та 601 суб'єктів дослідження були фактично відібрані та рандомізовані.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета: Порівняти безпеку дозування семаглутиду (0,5 та 1,0 мг) один раз на тиждень при монотерапії або в комбінації з одним пероральним протидіабетичним препаратом (ППП) (будь-яким із сульфонілсечовини [СС], глініду, інгібіторів альфа-глюкозидази [α-GІ] або тїазолідиндіонів [ТЗД]) проти терапії ППП протягом 56 тижнів лікування у японських суб'єктів дослідження із Д2Т, які недостатньо контролюються при дієтотерапії/лікувальній фізкультурі (ЛФК) або монотерапії ППП (чи СС, глінідом, α-GІ або ТЗД).</p> <p>Вторинні цілі: Порівняти ефективність дозування семаглутиду (0,5 та 1,0 мг) один раз на тиждень при монотерапії або в комбінації з одним ППП (чи СС, глінідом, α-GІ або ТЗД) проти терапії ППП через 56 тижнів лікування на:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Контроль глікемії - Індукування та підтримку схуднення - Інші параметри ефективності
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було 56-тижневе, рандомізоване, відкрите, активне контрольоване, з паралельними групами (3 режими лікування), багатоцентрове дослідження за участю однієї країни (Японії) для оцінки безпеки та ефективності лікування семаглутидом (0,5 та 1,0 мг) для підшкірного застосування один раз на тиждень в монотерапії або в комбінації з одним ППП (або СС, глінідом, α-GІ, або ТЗД) у японських суб'єктів дослідження із Д2Т. Суб'єктами дослідження були японці чоловічої або жіночої статі ≥ 20 років, у яких був діагностований Д2Т та які проходили стабільне лікування (визначається як незмінений препарат та незмінена доза). Випробовувані повинні були відповідати одному з наступних критеріїв попереднього лікування:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Дієта та ЛФК принаймні за 30 днів до візиту 1 (тиждень - 2). - монотерапія ППП (будь-що із СС, глініду, α-GІ або ТЗД) у межах затвердженого японського маркування на додаток до дієти та ЛФК принаймні за 60 днів до візиту 1 (тиждень - 2). <p>Випробувальний період складався з періоду скринінгу (тиждень -2 - тиждень 0), період лікування (тиждень 0 - тиждень 56) та період подальшого спостереження (тиждень 56 - тиждень 61). Загальна тривалість випробування для окремих суб'єктів дослідження, які брали участь у випробуванні, становила 63 тижні (тиждень -2 до 61 тиждень). Усі суб'єкти дослідження мали продовжувати лікування до початку дослідження під час скринінгу (дієта та ЛФК або монотерапія ППП на додаток до дієти та ЛФК) під час випробування. Протягом періоду лікування (від 0 до 56 тижня) суб'єкти дослідження мали отримувати або досліджуваний препарат (семаглутид 0,5 або 1,0 мг) або один додатковий ППП додатково до лікування до початку дослідження.</p>

Після скринінгового візиту пацієнти, які відповідали критеріям дослідження відвідали рандомізаційний візит і були рандомізовані 2:2:1 для лікування або семаглутидом 0,5 мг, семаглутидом 1,0 мг (обидва раз на тиждень) або одним додатковим ППП протягом 56 тижнів. Для пацієнтів, які отримували семаглутид, період лікування поділяли на період збільшення дози та період підтримання дози. Після рандомізації суб'єкти дослідження дотримувались фіксованої ескалації дози. Підтримуюча доза 0,5 мг була досягнута через 4 дози (4 тижні) 0,25 мг. Підтримуюча доза 1,0 мг була досягнута через 4 дози (4 тижні) 0,25 мг, а потім 4 дози (4 тижні) 0,5 мг. Після досягнення підтримуючої дози її не можна було змінювати протягом решти періоду дослідження. Тип та дозування додаткового ППП вибирались дослідником відповідно до затвердженого японського маркування, включаючи комбінації препаратів та протипоказання. Один вибір інгібітора DPP-4, СС, глініду, бігуаніду, α -GI або ТЗД застосовувався як додатковий ППП. Для суб'єктів дослідження, які отримували монотерапію ППП у якості лікування до початку дослідження, слід було вибрати тип та дозу додаткового ППП з іншим механізмом дії, ніж ППП, який застосовувався до початку клінічного дослідження. Дозу додаткового ППП слід було оптимізувати в рамках затвердженого японського маркування до візиту 6 (тиждень 8), після чого доза повинна була залишатися незмінною до візиту 18 (тиждень 56), якщо не потрібні засоби резервної терапії. Тип додаткового ППП не повинен був змінюватися під час клінічного дослідження. У разі необхідності з міркувань безпеки, при підозрі на виникнення НЯ через досліджуваний препарат, лікування могло бути припинено, і в таких випадках лікування не слід було відновлювати, за винятком випадків, коли підозра гострого панкреатиту була виключена. Лікування тривало до 18 візиту в кінці 56 тижня. Подальший контрольний візит, який відбувся через 5 тижнів після фактичної дати останнього візиту, був останнім запланованим візитом для кожного суб'єкта дослідження. Компанія «Ново Нордск» створила внутрішній комітет з безпеки семаглутиду, що здійснює постійний нагляд за безпекою засліплених показників безпеки. Комітет з безпеки семаглутиду відповідав за загальний нагляд за безпекою клінічного випробування. Зовнішній Комітет з моніторингу даних (КМД), створений для незалежної перевірки та оцінки незасліплених накопичувальних даних з безпеки з поточного дослідження СС результатів семаглутиду (NN9535-3744), оцінював усі важкі серцево-судинні небажані явища (МАСЕ) у цьому дослідженні.

Було створено незалежний експертний комітет щодо зовнішніх явищ (ЕАС), який здійснював постійну експертизу, стандартизацію та оцінку вибраних небажаних явищ. Метою експертизи було послідовно підтверджувати небажані явища незалежними зовнішніми медичними експертами відповідно до стандартизованих критеріїв.

12. Основні критерії включення

Чоловіки чи жінки, вік ≥ 20 років на момент підписання інформованої згоди; Гліколізований гемоглобін (HbA_{1c}) між 7,0% і 10,5% (53-91 ммоль/моль) (обидва включно); Японські суб'єкти дослідження з діагнозом цукровий діабет 2 типу, які знаходились на стабільному лікуванні (незмінені ліки або незмінені дози) і які: а) перебували на дієті та ЛФК принаймні за 30 днів до візиту 1 (тиждень -2), або б) на монотерапії ППП (будь-який із СС, глініду, α -GI або ТЗД) у межах

	затвердженого японського маркування на додаток до дієти та ЛФК принаймні за 60 днів до візиту 1 (тиждень -2).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Семаглутид розчин для ін'єкцій, 1,34 мг/мл у попередньо заповненій шприц-ручці PDS290 ємністю 1,5 мл, вводили у дозах 0,5 мг або 1,0 мг один раз на тиждень в якості підшкірних ін'єкцій у стегно, черевну порожнину або плече в будь-який час доби незалежно від прийому їжі. Номери партій семаглутиду (термін придатності): CV40206 (19 лютого 2016 року), CV40235 (21 лютого 2016 року) та DV40234 (07 травня 2017 року).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Додаткові ППП вважалися супутніми лікарськими засобами, що надаються дослідником (не «Ново Нордиск»), і не розглядалися як досліджуваний лікарський засіб.
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	HbA _{1c} , маса тіла, рівень глюкози в плазмі натще (РГПН), систолічний та діастолічний артеріальний тиск.
17. Критерії оцінки безпеки	Небажані явища, що виникли при лікуванні (НЯВЛ, включаючи заздалегідь визначені медичні явища, що становлять особливий інтерес, і які розглядаються незалежним зовнішнім експертним комітетом), епізоди гіпоглікемії, частота пульсу та лабораторні показники безпеки.
18. Статистичні методи	<p>Визначення обсягу вибірки</p> <p>Обсяг вибірки для цього дослідження визначався на підставі вимоги «Керівних принципів клінічної оцінки пероральних гіпоглікемічних засобів». Рандомізацію слід було стратифікувати за допомогою лікування до початку клінічного випробування при скринінгу (дієта та ЛФК, СС, глінід, α-ГІ або ТЗД), 170 суб'єктів дослідження у страхах дієти/ЛФК та монотерапії СС та 85 суб'єктів дослідження у страхах іншої монотерапії ППП (глінід, α-ГІ та ТЗД) були включені. Кількість суб'єктів дослідження у кожній страті визначали таким чином, щоб забезпечити щонайменше 100 учасників, які завершили дослідження у групі семаглутиду в монотерапії та при комбінації з СС та 50 учасників, які завершили дослідження у групі у комбінації з глінідом, α-ГІ та ТЗД, припускаючи, що показник дострокового припинення участі в дослідженні від рандомізованого лікування становить 25%. У цьому дослідженні в цілому 601 суб'єкт дослідження був рандомізований у формі 2:2:1, щоб отримати або дозу 0,5 або 1,0 мг семаглутиду, або додатковий ППП. З виключенням при скринінгу 15%, у цьому дослідженні мали взяти участь 700 суб'єктів дослідження.</p> <p>Визначення популяцій для аналізу</p> <p>Як популяція повного аналізу (ППА), так і популяція для аналізу безпеки (ПАБ) включали всіх рандомізованих суб'єктів дослідження, які отримували принаймні одну дозу рандомізованого семаглутиду або</p>

додатковий ППП, але суб'єкти ППА та ПАБ сприяли оцінці на основі лікування, призначеного при рандомізації та фактичного лікування, відповідно.

Періоди спостережень

У дослідженні: проміжок часу після рандомізації, протягом якого випробовуваного вважали учасником випробування і де систематично збирали дані. Цей період використовувався для допоміжних аналізів як ефективності, так і безпеки.

В ході лікування: Період спостереження під час дослідження, коли суб'єкта дослідження, як очікувалося, лікували та піддавали рандомізованому випробуванню. Цей період був первинним періодом спостереження для вивчення кінцевих точок безпеки, включаючи підтверджені явища, електрокардіограми (ЕКГ) та небажані явища (НЯ), включаючи епізоди гіпоглікемії.

В ході лікування без препаратів резервної терапії: Інформація, зібрана після ініціювання протидіабетичної резервної терапії, була виключена з цього періоду спостереження. Зокрема, цей період включав спостереження, записані на дату першої дози рандомізованого лікування або після неї, і не зафіксовані після настання дати закінчення періоду спостереження під час лікування або початку лікування препаратами резервної терапії. Цей період був первинним періодом спостереження для вивчення кінцевих точок ефективності.

Статистичний аналіз

Первинна кінцева точка

Кількість небажаних явищ, що виникли під час лікування, протягом 56 тижнів лікування:

НЯВЛ, разом з усіма іншими кінцевими точками безпеки, аналізували за допомогою ПАБ. НЯВЛ визначали як явище, яке мало дату початку (або збільшення ступеня тяжкості) протягом періоду спостереження під час лікування. НЯВЛ були узагальнені описово з точки зору кількості суб'єктів дослідження принаймні з одним явищем (N), відсотка суб'єктів дослідження принаймні з одним явищем (%), кількості явищ (Я) та частоти виникнення явищ (Ч) на 100 пацієнто-років впливу (ПРВ).

Ключові допоміжні вторинні кінцеві точки ефективності

Зміна від вихідного рівня до тижня 56 у:

- HbA_{1c}

- Масі тіла

- Рівні глюкози в плазмі натще (РГПН)

- Систолічному та діастолічному артеріальному тиску (САТ та ДАТ, відповідно)

Аналіз базувався на ППА. Ці кінцеві точки ефективності аналізували за допомогою стандартної змішаної моделі для повторних вимірювань (MMRM), де всі вимірювання після вихідного рівня, отримані під час запланованих візитів до відміни від рандомізованого лікування або початку резервного лікування, вводились як залежні змінні. Модель включала лікування та лікування до початку дослідження при скринінгу як фіксовані фактори та відповідне вихідне значення як коваріату, все згруповане в рамках візиту. Щодо відсутніх даних, цей підхід до аналізу спирався на припущення, що дані відсутні випадково (MAR). Були представлені розрахункові різниці між кожним рівнем дози семаглутиду та додатковим ППП на 56 тижні та відповідними двосторонніми р-значеннями та 95% довірчими інтервалами.

Аналіз чутливості

Для дослідження робастності основного аналізу було проведено 4 додаткових та окремих аналізи щодо зміни рівнів HbA_{1c} та зміни у масі тіла на 56 тижні з використанням ППА. Ці 4 попередньо визначені аналізи чутливості досліджували чутливість результатів через вплив відсутніх значень. MMRM використовували для завершених випадків, та аналіз даних методом переносу даних останнього спостереження вперед (LOCF) використовували для порівняння з попередніми клінічними випробуваннями щодо діабету. Для підходу, що базується на моделі, що враховує механізм вибування (PMM), ефект семаглутиду поступово усувався шляхом введення відсутніх даних у групи семаглутиду, припускаючи, що їхні траєкторії відповіді відповідали траєкторіям групи додаткового ППП. Цей аналіз перевіряв відхилення від припущення MAR, які, як правило, виступають не на користь семаглутиду. Нарешті, для всіх даних, зібраних після рандомізації, був використаний аналіз змішаної моделі для повторного вимірювання (MMRM), який проводився в ході випробування, незалежно від того, чи були пацієнти на або поза лікуванням, чи отримували резервні препарати.

Суб'єкти дослідження, які після 56 тижнів лікування досягають (так/ні):

- HbA_{1c} <7,0% (<53 ммоль/моль) ціль Американської діабетичної асоціації (ADA)
- HbA_{1c} ≤6,5% (48 ммоль/моль) Американської асоціації клінічних ендокринологів (AAACE)

Ці кінцеві точки аналізували окремо в одному і тому ж типі моделі логістичної регресії із співвідношенням шансів та 95% ДІ для співвідношення шансів та пов'язаним значенням р. Модель включала лікування, лікування до початку дослідження при скринінгу та вихідний рівень HbA_{1c} в якості коваріат. Дані про відсутність відповіді на 56 тижні були зараховані з MMRM, як використовувались для основного аналізу HbA_{1c}.

Основні допоміжні вторинні кінцеві точки безпеки

- Епізоди гіпоглікемії класифікували відповідно до класифікації гіпоглікемії компанії «Ново Нордск А/С» та ADA. Епізоди гіпоглікемії, що виникали під час лікування, були узагальнені описово та представлені як частота епізодів на 100 ПРВ.

- Заздалегідь визначені групи НЯ, що становлять особливий інтерес, були оцінені на основі пошукових запитів Медичного словника для регуляторної діяльності (MedDRA) (версія 18.0). Ці групи були визначені відділом загальної безпеки компанії «Ново Нордск А/С» і склалися із заздалегідь визначених бажаних термінів.

- Частоту пульсу аналізували за стандартом MMRM.

- Лабораторні дослідження були узагальнені та оцінені за допомогою описової статистики з використанням ПАБ.

Важливо, що для подання даних усіх кінцевих точок слово «значуще» використовується лише за умови статистичного аналізу.

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

	Сема 0,5 мг N (%)	Сема 1,0 мг N (%)	Додатковий ППП N (%)	Всього N (%)
Кількість суб'єктів дослідження	239	241	120	600
Стать				
Жінки	73 (30,5)	67 (27,8)	31 (25,8)	171 (28,5)
Чоловіки	166 (69,5)	174 (72,2)	89 (74,2)	429 (71,5)
Вік (років)				
Середнє (СВ)	58,0 (10,6)	58,7 (10,2)	59,2 (10,1)	58,5 (10,3)
Маса тіла (кг)				
Середнє (СВ)	71,02 (15,41)	71,71 (15,90)	72,17 (14,86)	71,53 (15,48)
Індекс маси тіла (кг/м ²)				
Середнє (СВ)	26,25 (4,80)	26,42 (4,71)	26,73 (4,56)	26,41 (4,71)
Раса				
Японці	239 (100,0)	241 (100,0)	120 (100,0)	600 (100,0)
Статус курця				
Поточний курець	67 (28,0)	64 (26,6)	28 (23,3)	159 (26,5)
Ніколи не палив	89 (37,2)	95 (39,4)	41 (34,2)	225 (37,5)
Колишній курець	83 (34,7)	82 (34,0)	51 (42,5)	216 (36,0)
Функція нирок				
Нормальна	160 (66,9)	164 (68,0)	88 (73,3)	412 (68,7)
Незначне порушення функції	76 (31,8)	70 (29,0)	30 (25,0)	176 (29,3)
Помірне порушення функції	3 (1,3)	7 (2,9)	2 (1,7)	12 (2,0)
Важка ниркова недостатність	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Термінальна стадія ниркової	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
HbA _{1c} (%)				
Середнє (СВ)	8,04 (0,89)	8,14 (0,96)	8,10 (0,89)	8,09 (0,92)
Рівень глюкози в плазмі натще (ммоль/л)				
Середнє (СВ)	8,87 (1,92)	8,90 (2,11)	8,97 (1,93)	8,90 (2,00)
Тривалість діабету (років)				
Середнє (СВ)	8,12 (6,01)	9,35 (6,50)	9,27 (6,99)	8,85 (6,43)
МДХН рШК (мл/хв/1,73 м ²)				
Середнє (СВ)	101,4 (21,66)	101,6 (24,04)	102,0 (22,54)	101,6 (22,78)

Скорочення: N: Кількість суб'єктів дослідження, %: Відсоток суб'єктів дослідження, ІМТ: Індекс маси тіла, МДХН: Модифікація лісти при хворобі нирок, рШК: розрахункова швидкість клубочкової фільтрації, HbA_{1c}: глікозильований гемоглобін, ППП: пероральний протидіабетичний препарат, сема: семаглутид, СВ: стандартне відхилення

20. Результати ефективності

Спостерігалась більша ефективність семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг порівняно з додатковим ППП щодо зміни показників HbA_{1c} та маси тіла від вихідного рівня на 56 тижні. Крім того, покращення кількох підтримуючих вторинних кінцевих точок було більшим при застосуванні обох доз семаглутиду порівняно з групою додаткового ППП.

Ключова підтримуюча вторинна кінцева точка ефективності - Зміна HbA_{1c}

- Значуще більше зниження рівнів HbA_{1c} від вихідного рівня до 56 тижня спостерігалось при застосуванні обох доз семаглутиду порівняно з групою додаткового ППП, при розрахунковій різниці в методах лікування (PRMJ) між семаглутидом 0,5 мг та додатковим ППП -1,08%-балів [-1,24; -0,91]_{95% дІ} та -1,37%-балів [-1,53; -1,20]_{95% дІ} між семаглутидом 1,0 мг та додатковим ППП. Більше зниження рівнів HbA_{1c} від вихідного рівня до 56 тижня спостерігалось при застосуванні семаглутиду в дозі 0,5 мг (-1,74%-балів) та 1,0 мг (-2,03%-балів) порівняно з додатковим ППП (-0,67%-балів).

- Робастність основного аналізу MMRM була підтверджена 4 аналізами чутливості, які показали значуще кращий глікемічний контроль із семаглутидом порівняно з групою додаткового ППП. 4 аналізи чутливості показали подібні показники РРМЛ в діапазоні від -1,00%-балів [-1,16; -0,83]_{95% ді} до -1,08%-балів [-1,24; -0,91]_{95% ді} із семаглутидом 0,5 мг проти додаткового ППП та -1,25%-балів [-1,44; -1,06]_{95% ді} до -1,31%-балів [-1,47; -1,14]_{95% ді} із семаглутидом 1,0 мг проти додаткового ППП, що підтримує значущу ефективність у глікемічному контролі.

- Тести щодо лікування взаємодією лікування до початку дослідження не мали статистично значущого значення ($p = 0,0820$ для семаглутиду 0,5 мг та $p = 0,0503$ для семаглутиду 1,0 мг). Незалежно від страт лікування до початку дослідження, розрахункові середні рівні HbA_{1c} та середня зміна на 56 тижні були нижчими у кожній із груп семаглутиду, ніж у групі додаткового ППП. Ключова допоміжна вторинна кінцева точка ефективності - Зміна у масі тіла

- Значуще більше зниження у масі тіла від вихідного рівня до 56 тижня спостерігалось при застосуванні обох доз семаглутиду порівняно з групою додаткового ППП з РРМЛ -1,84 кг [-2,67; -1,01]_{95% ді} між семаглутидом 0,5 мг та групою додаткового ППП, і -3,59 кг [-4,43; -2,75]_{95% ді} між семаглутидом 1,0 мг та групою додаткового ППП. Ці цифри представляють зміну у масі тіла на -1,43 кг (-2,29%) у групі семаглутиду 0,5 мг та -3,18 кг (-4,90%) у групі семаглутиду 1,0 мг, у порівнянні з +0,41 кг (+0,67%), що спостерігалось у групі додаткового ППП.

- Робастність результатів основного аналізу була підтверджена 4 аналізами чутливості, які показали значуще більшу втрату ваги за допомогою семаглутиду порівняно з групою додаткового ППП. 4 аналізи чутливості показали, що подібні РРМЛ складають від -1,69 кг [-2,55; -0,84]_{95% ді} до -1,84 кг [-2,63; -1,05]_{95% ді} із семаглутидом 0,5 мг проти додаткового лікування ППП та -3,15 кг [-3,96; -2,33]_{95% ді} до -3,35 кг [-4,14; -2,56]_{95% ді} із семаглутидом 1,0 мг проти додаткового ППП, що підтримує значущу втрату ваги.

- Тести щодо лікування взаємодією лікування до початку дослідження не були статистично значущими ($p = 0,1686$ для семаглутиду 0,5 мг та $p = 0,1092$ для семаглутиду 1,0 мг). Середня зміна у масі тіла на 56 тижні була нижчою в кожній із груп семаглутидів, ніж у групі додаткового ППП для всіх груп лікувань до початку дослідження, крім глініду.

Інші підтримуючі вторинні кінцеві точки ефективності

- Цілі лікування HbA_{1c} були досягнуті за рахунок більшої частки пацієнтів у групах семаглутиду порівняно з групою додаткового ППП:

- HbA_{1c} ≤6,5% (ціль AACE) досягнуто 71% пацієнтів у групі семаглутиду 0,5 мг, 80% у групі семаглутиду 1,0 мг та 15% у групі із додатковим ППП, із розрахунковим співвідношенням шансів 17,76 [9,64; 32,72]_{95% ді} та 35,76 [18,66; 68,50]_{95% ді} у групах семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг відповідно проти групи додаткового ППП.

- HbA_{1c} <7,0% (ціль ADA) досягнуто у 84% пацієнтів у групі семаглутиду 0,5 мг, 91% у групі семаглутиду 1,0 мг та 42% у групі додаткового ППП, з розрахунковим співвідношенням

	<p>шансів 9,42 [5,39; 16,46]_{95%} ді та 23,06 [11,99; 44,36]_{95%} ді у групах семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг відповідно проти групи додаткового ППП.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Рівень глюкози в плазмі натще значно зменшився при застосуванні семаглутиду порівняно з додатковим ППП з РРМЛ -1,66 ммоль/л [-1,94 -1,38]_{95%} ді та -2,03 ммоль/л [-2,32; -1,75]_{95%} ді у групах семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг відповідно проти групи з додатковим ППП. РРМЛ у РГПН у мг/дл становили -29,91 мг/дл [-35,02; -24,79]_{95%} ді та -36,63 мг/дл [-41,79; -31,46]_{95%} ді у групах семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг відповідно проти групи з додатковим ППП. - Рівень систолічного артеріального тиску на 56 тижні був значуще знижений при застосуванні семаглутиду 1,0 мг у порівнянні з групою додаткового ППП з РРМЛ -3,87 мм рт.ст. [-6,59; -1,15]_{95%} ді, хоча різниці в лікуванні між семаглутидом 0,5 мг та групою додаткового ППП не спостерігалось. - Рівень діастолічного артеріального тиску на 56 тижні був знижений у всіх групах, але не значуще відрізнявся між дозою семаглутиду та групою додаткового ППП.
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Первинна кінцева точка - кількість НЯВЛ</p> <ul style="list-style-type: none"> - Повідомлено про два (2) летальних явища: 1 із семаглутидом 0,5 мг («метастатичний рак молочної залози»; не пов'язаний з лікуванням) та 1 у групі додаткового ППП («утоплення»). - Порівняльна частка суб'єктів дослідження у всіх групах лікування повідомляла про серйозні НЯ (СНЯ) (7,9% у групі семаглутиду 0,5 мг, 5,0% у групі семаглутиду 1,0 мг та 6,7% у групі додаткового ППП). Не було послідовної закономірності у зареєстрованих СНЯ серед груп лікування або БТ. - НЯ спостерігались частіше при застосуванні обох доз семаглутиду, ніж у групі додаткового ППП (семаглутид 0,5 мг [86,2%, 335,5 явища на 100 років], семаглутид 1,0 мг [88,0%, 371,5 явища на 100 років] та група додаткового ППП [71,7%, 197,9 явищ на 100 років]). Відмінності в НЯ були здебільшого пов'язані з шлунково-кишковими НЯ (ШКНЯ), лабораторними та інструментальними даними, порушеннями зору, порушеннями обміну речовин та харчування, порушеннями зі сторони нервової системи та порушеннями зі сторони шкіри та підшкірної клітковини. - У всіх 3 групах лікування більшість повідомлених НЯ мали легкий або середній ступінь тяжкості (загалом 99,2% або 2114 явищ з 2132), що включало 897 явищ із 909 у групі семаглутиду 0,5 мг, 951 явище із 954 у групі семаглутиду 1,0 мг та 266 явищ з 269 у групу додаткового ППП. Загалом було повідомлено про декілька важких явищ у всіх групах (загалом 18 явищ з 2132). Більшість суб'єктів дослідження, що повідомляли про НЯ, одужали або одужували від більшості повідомлених НЯ в кінці дослідження (720 явищ із 909 у групі семаглутиду 0,5 мг, 764 явищ з 954 у групі семаглутиду 1,0 мг та 211 явищ із 269 у групі додаткового ППП). - НЯ, про які найчастіше повідомлялося у групах семаглутиду були у межах КСО «порушення з боку шлунково-кишкового тракту», тоді НЯ, про які найчастіше повідомляли у суб'єктів дослідження, які отримували додатковий ППП були у межах КСО «інфекції та інвазії».

- Частка пацієнтів з НЯ, що призвели до передчасного припинення лікування, була вищою при застосуванні семаглутиду 1,0 мг (10,8%), ніж при застосуванні семаглутиду 0,5 мг (5,9%). Зв'язок із рандомізованим лікуванням не встановлювали для додаткового ППП, оскільки він не вважався досліджуваним препаратом. Більша кількість НЯ, що призводили до передчасного припинення лікування в групі семаглутиду 1,0 мг, переважно зумовлена більшою частотою суб'єктів дослідження, які передчасно були виключені з дослідження через «шлунково-кишкові розлади» (15 з 26 суб'єктів дослідження) в порівнянні з групою семаглутиду 0,5 мг (6 з 14 суб'єктів дослідження).

- Незважаючи на вищу підтримуючу дозу семаглутиду 1,0 мг порівняно з семаглутидом 0,5 мг, загальний профіль безпеки НЯ не погіршувався у пацієнтів, які отримували високу підтримуючу дозу, за винятком ШКНЯ.

Гіпоглікемія

- Не повідомлялося про «важкі» епізоди гіпоглікемії (як визначено класифікацією ADA)

- 3 пацієнти (1,3%) у групі семаглутиду 0,5 мг, 6 пацієнти (2,5%) у групі семаглутиду 1,0 мг та 2 пацієнти (1,7%) у групі додаткового ППП повідомляли про «важкі або РГК-підтверджені симптоматичні» епізоди гіпоглікемії (за визначенням класифікації компанії «Ново Нордіск»).

- Суб'єкти дослідження, які перебували на фоновому лікуванні СС, повідомляли про «важкі або РГК-підтверджені симптоматичні» епізоди гіпоглікемії (13 із 14 всіх явищ).

Зони безпеки особливої уваги

- Шлунково-кишкові розлади

- Шлунково-кишкові розлади були НЯ про які найчастіше повідомляли у групах з семаглутидом. НЯ, про які найчастіше ($\geq 5\%$) повідомляли були: «запор», «нудота», «діарея», «дискомфорт у животі» та «блювота» в порядку зменшення. Повідомлялося про «запор», «нудоту» та «діарею» із більшою частотою та більшою часткою пацієнтів із кожною дозою семаглутиду, ніж у групі додаткового ППП, тоді як про «дискомфорт у животі» у групі додаткового ППП не повідомлялося.

- Повідомлялося про ШКНЯ частіше з обома дозами семаглутиду, ніж у групі додаткового ППП. Відповідні пропорції для семаглутиду 0,5 мг, семаглутиду 1,0 мг та групи додаткового ППП, що повідомляли про БТ, були такими: запор (18,8%, 14,9% та 4,2%), нудота (12,1%, 19,1% та 0,8%), діарея (10,0%, 15,8% та 6,7%), дискомфорт у животі (6,3%, 6,2% та 0,0%) та блювота (5,4%, 5,8% та 1,7%).

- Більшість явищ відбувалися протягом перших 16 тижнів лікування, а медіана тривалості ШКНЯ варіювалась залежно від лікування та типів явищ.

- Більшість ШКНЯ були в основному легкими або середніми за ступенем тяжкості, а 5 суб'єктів дослідження (3 у групі семаглутиду 0,5 мг та 2 у групі семаглутиду 1,0 мг) повідомили про шлунково-кишкові СНЯ.

- Серцево-судинні розлади

- Було 2 підтверджених ЕАС серцево-судинних явищ, серцева недостатність та черезшкірне коронарне втручання, відповідно,

у групах семаглутиду 0,5 мг та семаглутиду 1,0 мг. У цьому дослідженні не було підтверджених ЕАС медичних явищ, що представляють особливий інтерес (МАСЕ). Всього за допомогою пошуку MedDRA було зафіксовано 50 серцево-судинних явищ, про які повідомили 42 суб'єкти дослідження (23, 19 та 8 явищ, про які повідомили 19, 16 та 7 суб'єктів дослідження у групах семаглутиду 0,5 мг, семаглутиду 1,0 мг та додаткового ППП відповідно). Частота та інтенсивність виникнення серцево-судинних явищ були порівнянними серед 3 груп лікування.

- Було зареєстровано 10 серцево-судинних СНЯ у 6 суб'єктів дослідження (6, 2 та 2 явища, про які повідомляли 3, 1 та 2 суб'єкти дослідження у групах семаглутиду 0,5 мг, семаглутиду 1,0 мг та групі додаткового ППП). Одне (1) із цих СНЯ (серцева недостатність) було одним із двох, підтверджених ЕАС. Чотири (4) явища у 3 суб'єктів дослідження, яких усіх лікували семаглутидом 0,5 мг, призвели до передчасного припинення застосування досліджуваного препарату. Окрім «серцебиття», про яке повідомляли 4 особи у групі семаглутиду 0,5 мг та 2 особи у групі семаглутиду 1,0 мг, ніяких відмінностей не було виявлено у типі та частоті серцево-судинних СНЯ.
 - Після 56 тижнів лікування розрахункова середня частота пульсу зросла у всіх 3 групах лікування, хоча до більшого рівня при застосуванні семаглутиду (4,16 уд/хв у групі семаглутиду 0,5 мг, 4,94 уд/хв у групі семаглутиду 1,0 мг та 1,58 уд/хв у групі додаткового ППП). Збільшення частоти пульсу від вихідного рівня до кінця лікування було суттєво вищим для обох доз семаглутиду порівняно з групою додаткового ППП з РРМЛ в уд/хв 2,58 [0,70; 4,46]_{95% дІ} та 3,36 [1,46; 5,26]_{95% дІ} у групах семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг відповідно.
 - Загалом, частка пацієнтів з відхиленнями від норми у електрокардіограмах (ЕКГ) була подібною серед груп лікування для більшості категорій відхилень, і більшість вимірювань були «нормальними» на вихідному рівні та зберігалися на 30 тижні (94,2-97,0%) та 56 тижні (93,8-98,9%) без явної різниці між групами лікування. Повідомлялося про два (2) НЯ, пов'язані із ЕКГ, та 1 випадок «підвищення артеріального тиску»; всі вони були несерйозними, легкими та малоймовірно пов'язаними з досліджуваним препаратом.
- Панкреатит
- Жодні явища панкреатиту не були підтверджені експертним комітетом, а також жодні явища не були виявлені в результаті пошуку MedDRA.
 - Середня активність ліпази та амілази від початкового рівня до кінця лікування (56 тижнів) була значно вища для обох доз семаглутиду порівняно з групою додаткового ППП (відповідно на 32% та 18% у групі семаглутиду 0,5 мг; 39% та 21% у групі семаглутиду 1,0 мг; і 5% та 6% у групі додаткового ППП). Переважна більшість випробовуваних мали активність ферментів <2x верхньої межі норми (ВМН) протягом усього дослідження, і більшість пацієнтів з активністю ліпази > 5xВМН та активністю амілази > 2xВМН, мали лише поодинокі випадки

виходу за межі активності. Двоє (2) пацієнтів з підвищеною ліпазою (> 5xVMH) та 3 з підвищеною амілазою повідомляли про одночасні шлунково-кишкові НЯ та відсутність гепатобіліарних та панкреатитних НЯ.

- Жодні явища підвищеного рівня ферментів підшлункової залози не надсилались для експертної оцінки, визначені РТQ, і не вважалися такими, що підлягають оцінці.

- Гепатобіліарні розлади

- Порушення зі сторони жовчного міхура були зареєстровано 4 пацієнтами (1,7%) у групі семаглутиду 0,5 мг, 2 пацієнтами (0,8%) у групі семаглутиду 1,0 мг та жодним пацієнтом у групі додаткового ППП. Усі явища були ідентифіковані за допомогою пошуку MedDRA, і про них повідомляли в КСО «гепатобіліарні розлади» як «жовчнокам'яна хвороба» (БТ). Усі 6 явищ були несерйозними, легкого та середнього ступеня тяжкості, не призвели до зміни дозування лікування, були оцінені як малоймовірно пов'язані з досліджуванним препаратом, жоден із суб'єктів дослідження не вилікувався від цих явищ до кінця дослідження та жодне із цих явищ не призвели до передчасного припинення лікування.
- Загалом рівень печінкових проб коливався, але середнього збільшення не спостерігалось. Випадаючих показників загального білірубіну, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) та лужної фосфатази (ЛФТ) не виявлено. Середні зміни для всіх 4 параметрів від вихідного рівня були порівнянними між семаглутидом та групою додаткового ППП і не вважалися клінічно значущими.
- Жоден суб'єкт дослідження не відповідав критеріям біохімічного закону Хая.

- Новоутворення

- Загалом, частка пацієнтів, а також кількість підтверджених ЕАС злоякісних новоутворень були низькими (10 явищ у 10 пацієнтів) і порівнянними серед 3 груп лікування (4 пацієнти [1,7%] у групі семаглутиду 0,5 мг, 3 пацієнти [1,2 %] у групі семаглутиду 1,0 мг та 3 пацієнти [2,5%] у групі додаткового ППП). Загалом, частка пацієнтів із підтвердженими ЕАС доброякісними явищами була низькою у всіх 3 групах, хоча повідомлялося про вищу частку у групах семаглутиду, ніж у групі додаткового ППП (4,6% у 0,5 мг, 7,9% у дозі 1,0 мг порівняно з 2,5% з додатковим ППП). Крім того, 1 пре-злаякісна/ карцинома in situ/ граничне новоутворення було підтверджено ЕАС, про яке повідомлялось у групі семаглутиду 1,0 мг, і не спостерігалось аналогічних явищ в групі семаглутиду 0,5 мг або в групі додаткового ППП.
- За винятком явищ доброякісних колоректальних новоутворень, підтверджені ЕАС новоутворення в основному виникали як одиничні явища у окремих пацієнтів і, як правило, були розподілені порівну щодо типу (тканини або органу походження) серед усіх 3 груп лікування. Під час пошуку MedDRA у суб'єктів дослідження, які зазнали принаймні одного явища, повідомлялось, що обидві дози семаглутиду мали більшу частку явищ, пов'язаних з новоутвореннями, ніж група

додаткового ППП (11,3% у групі 0,5 мг, 12,9% у дозі 1,0 мг порівняно з 5,0% у групі додаткового ППП).

- У цьому дослідженні не було підтверджено ЕАС новоутворень щитовидної залози, тоді як 1 виявлено за допомогою пошуку MedDRA у групі семаглутиду 0,5 мг.
- Захворювання щитовидної залози
 - Не було підтверджених ЕАС явищ захворювань щитовидної залози, що вимагали тиреоїдектомії або новоутворень щитовидної залози. Чотири (4) з 5 НЯ, пов'язаних із захворюваннями щитовидної залози, зафіксованих заздалегідь визначеним пошуком MedDRA, також були зафіксовані в процесі експертної оцінки ЕАС і були оцінені як не підтвержені явища ЕАС. Про одне НЯ клінічної лабораторії (НЯКЛ) («підвищений рівень кальцитоніну у крові») повідомлялось одним пацієнтом, який отримував семаглутиду 0,5 мг, після чого пацієнт одужав. Інших клінічно значущих змін середнього та індивідуального рівнів кальцитоніну протягом періоду лікування в межах або між групами лікування.
- Порушення функції нирок:
 - Під час дослідження повідомлялося про декілька випадків НЯ, пов'язаних з широким стандартизованим пошуковим запитом MedDRA (SMQ) «гостра ниркова недостатність» (4 явища у 4 суб'єктів дослідження, розподілених по всіх 3 групах лікування). Усі явища були несерйозними НЯ легкого ступеня тяжкості, всі суб'єкти дослідження одужали або одужували від відповідних явищ, і жодне з них не призвело до передчасного припинення лікування.
 - Не було клінічно значущих змін будь-яких лабораторних показників нирок або аналізів сечі протягом часу в межах та між групами лікування, причому подібне зниження показника рШКФ спостерігалось у всіх групах.
- НЯ, пов'язані з імуногенністю та реакції на місці ін'єкції
 - Загалом про 46 випадків алергічної реакції повідомляли 38 суб'єктів дослідження (17 пацієнтів [7,1%] у групі семаглутиду 0,5 мг, 16 пацієнтів [6,6%] у групі семаглутиду 1,0 мг та 5 пацієнтів [4,2%] у групі додаткового ППП). Загалом 33 явища у 29 суб'єктів дослідження були пов'язані із розладами з боку шкіри; повідомлялося про 6 явищ «порушень з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння» у 6 суб'єктів дослідження та 6 явищ «порушення зору» у 5 суб'єктів дослідження. Усі явища були несерйозними, легкого та середнього ступеня тяжкості, повідомлялося лише про 2 (семаглутид 1,0 мг), які могли бути пов'язані з досліджуваним препаратом, жодні явища не призвели до зміни дозування препарату, і більшість суб'єктів дослідження одужали від цих явищ до кінця випробування.
 - Два (2) суб'єкти дослідження у групі семаглутиду 0,5 мг та 1 – у групі семаглутиду 1,0 мг мали позитивний тест на антисемаглутидні антитіла, а один зразок останнього суб'єкта дослідження перехресно реагував з ендогенним GLP-1. У одного пацієнта з антисемаглутид-позитивними антитілами під

час спостереження не було виявлено нейтралізуючих ефектів до семаглутиду. Для всіх 3 суб'єктів дослідження їхні знижені рівні HbA_{1c} протягом випробування припускали, що наявність антисемаглутидних антитіл не впливає на ефективність семаглутиду.

- Про сім (7) явищ імуннокомплексного захворювання повідомляли 7 суб'єктів дослідження: 4, 2 та 1 явища відповідно у групах семаглутиду 0,5 мг, семаглутиду 1,0 мг та групі додаткового ППП. Усі явища були несерйозними, легкого та середнього ступеня тяжкості, і всі суб'єкти дослідження, крім 1, одужали від явищ. Для суб'єкта дослідження, який не видужав, явище було оцінене як, можливо пов'язане з досліджуваним препаратом, і лікування було достроково припинене. Жодне з інших явищ не призвело до передчасного припинення лікування.
- Про п'ять (5) явищ реакцій у місці ін'єкції повідомляли 2 суб'єкти дослідження: 4 явища у 1 суб'єкта дослідження в групі семаглутиду 0,5 мг (по 2 кожні з «болем в місці ін'єкції» та «відчуттям тепла в місці ін'єкції») та 1 явище («індурація в місці ін'єкції») у групі семаглутиду 1,0 мг. Усі 5 явищ були несерйозними, легкого ступеня тяжкості, вважалися ймовірно пов'язаними із досліджуваним препаратом, не призвели до зміни дози, а також не призвели до передчасного припинення лікування.

Інші клінічні лабораторні дослідження, фізичний огляд та вагітність

- Для біохімічних або гематологічних лабораторних показників, не представлених у сферах безпеки, що представляють інтерес, не спостерігалось жодних клінічно значущих змін.
- Не виявлено клінічно значущих відмінностей у лікуванні у результатах фізичного огляду та фундоскопії.
- Повідомлялося про одну (1) вагітність після завершення лікування семаглутидом 1,0 мг. Пацієнтка повідомляла про «блювоту під час вагітності» (ранкова нудота) на 406-й день випробування, несерйозне явище легкого ступеня, від якої пацієнтка не одужала до кінця випробування, і не повідомлялося про наявність НЯ у плода протягом вагітності.

22. Висновок (заключення)

Семаглутид та додаткові методи лікування ППП були безпечними та добре переносились у японських суб'єктів дослідження із діабетом 2 типу

- НЯ, про які частіше повідомляли з обома дозами семаглутиду, ніж з додатковим ППП, в основному зумовленими ШКНЯ, і в меншій мірі в інших системах органів без видимого групування явищ
- Частка суб'єктів дослідження, які повідомляли про СНЯ, була схожою в групах лікування
- НЯ, що призвели до передчасного припинення лікування, про які повідомлялося найчастіше – ШКНЯ для обох доз семаглутиду.
- Під час фонового лікування (дієтотерапія/ЛФК, СС, глілід, α -GІ або ТЗД) спостерігалася стабільна безпека семаглутиду.

- Значно кращий ефект на глікемічний контроль спостерігався при застосуванні обох доз семаглутиду порівняно з групою додаткового ППП.

- Значно кращий ефект на втрату маси тіла спостерігався при застосуванні обох доз семаглутиду порівняно з групою додаткового ППП.

- Постійний ефект семаглутиду на HbA_{1c} та масу тіла спостерігався на тлі фонової ППП.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Генеральний Директор



(підпис)

Мороз Владислав Вадимович
(П. І. Б.)

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):	Оземпік/Ozempic
2. Заявник	А/Т Ново Нордск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордск
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 (автономним досьє, відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Безпека та ефективність семаглутиду один раз на тиждень порівняно із ситагліптіном один раз на день, обидва у якості монотерапії у японських суб'єктів дослідження із діабетом 2 типу
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3а
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 02 жовтня 2014 року Дата завершення: 11 листопада 2015 року
8. Країни, де проводилося	Японія

клінічне випробування	
9. Кількість досліджуваних	Всього для скринінгу було заплановано 360 суб'єктів дослідження, 306 планували рандомізувати. Загалом було фактично обстежено та рандомізовано 340 та 308 суб'єктів дослідження.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета: Порівняти безпеку дозування семаглутиду (0,5 та 1,0 мг) один раз на тиждень та ситагліптину (100 мг) один раз на день, обидва у якості монотерапії протягом 30 тижнів лікування у японських суб'єктів дослідження із діабетом 2 типу</p> <p>Вторинна мета: Порівняти ефективність дозування семаглутиду (0,5 та 1,0 мг) один раз на тиждень та ситагліптину (100 мг) один раз на день, обидва у якості монотерапії після 30 тижнів лікування на:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Контроль глікемії - Індукування та підтримку схуднення - Інші параметри ефективності
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було рандомізоване, відкрите, активне контрольоване, з паралельними групами, багатоцентрове дослідження за участю однієї країни для оцінки безпеки та ефективності дозування семаглутиду (0,5 та 1,0 мг) один раз на тиждень як монотерапії порівняно із ситагліптином (100 мг) один раз на день як монотерапії у японських суб'єктів дослідження із діабетом 2 типу. Суб'єктами дослідження були японці чоловічої або жіночої статі ≥ 20 років, у яких був діагностований цукровий діабет 2 типу, і на момент включення в дослідження вони отримували пероральну протидіабетичну монотерапію (ППП) на додаток до дієтотерапії та лікувальної фізкультури (ЛФК) або лише дієтотерапії чи ЛФК.</p> <p>Випробувальний період складався з скринінгового візиту (візит 1), 8-тижневого періоду вимивання для суб'єктів дослідження, які на момент включення в дослідження проходили лікування монотерапією ППП, або 2-тижневого періоду скринінгу для суб'єктів дослідження, які на момент включення в дослідження лікувались дієтотерапією та ЛФК, 30-тижневим періодом лікування та 5-тижневим періодом подальшого спостереження. Після скринінгового візиту суб'єкти дослідження, які відповідали критеріям дослідження відвідали рандомізаційний візит і були рандомізовані 1:1:1 для лікування або семаглутидом 0,5 мг, семаглутидом 1,0 мг (обидва раз на тиждень) або ситагліптином (один раз на день) протягом 30 тижнів. Для пацієнтів, які отримували семаглутид, період лікування поділяли на період збільшення дози та період підтримання дози. Після рандомізації суб'єкти дослідження дотримувались фіксованої ескалації дози. Підтримуюча доза 0,5 мг була досягнута через 4 дози (4 тижні) 0,25 мг. Підтримуюча доза 1,0 мг була досягнута через 4 дози (4 тижні) 0,25 мг, а потім 4 дози (4 тижні) 0,5 мг. Після досягнення підтримуючої дози, її не можна було змінювати протягом решти періоду дослідження. Ситагліптин пропонувався у вигляді таблеток і застосовувався перорально один раз на день у будь-який час доби незалежно від прийому їжі. У разі необхідності з міркувань безпеки, при підозрі на виникнення НЯ через досліджуваний препарат, лікування могло бути</p>

	<p>припинено, і в таких випадках лікування не слід було відновлювати, за винятком випадків, коли підозра гострого панкреатиту була виключена. Лікування тривало до 12 візиту в кінці 30-го тижня. Подальший контрольний візит, який відбувся через 5 тижнів після фактичної дати останнього візиту, був останнім запланованим візитом для кожного суб'єкта дослідження. Загальна тривалість випробування для окремих суб'єктів дослідження, які брали участь у випробуванні, становила 43 тижні для суб'єктів, які отримували лікування до початку дослідження монотерапією ППП, і 37 тижнів для суб'єктів дослідження, які отримували лікування до початку дослідження дієтою та ЛФК. Компанія «Ново Нордіск» створила внутрішній комітет з безпеки семаглутиду, що здійснює постійний нагляд за безпекою засліплених показників безпеки. Комітет з безпеки семаглутиду відповідав за загальний нагляд за безпекою клінічного випробування. Зовнішній Комітет з моніторингу даних (КМД), створений для незалежної перевірки та оцінки незасліплених накопичувальних даних з безпеки з поточного дослідження СС результатів семаглутиду (NN9535-3744), оцінював усі важкі серцево-судинні небажані явища (МАСЕ) у цьому дослідженні. Було створено незалежний експертний комітет щодо зовнішніх явищ (ЕАС), який здійснював постійну експертизу, стандартизацію та оцінку вибраних небажаних явищ. Метою експертизи було послідовно підтверджувати небажані явища незалежними зовнішніми медичними експертами відповідно до стандартизованих критеріїв.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Чоловіки чи жінки, вік ≥ 20 років на момент підписання інформованої згоди; Гліколізований гемоглобін (HbA_{1c}) від 6,5% до 9,5% (48-80 ммоль/моль) (обидва включно) для суб'єктів дослідження, які отримували монотерапію ППП, та від 7,0% до 10,5% (53-91 ммоль/моль) (обидва включно) для суб'єктів дослідження, які лікувались дієтою та ЛФК при скринінгу; Японські суб'єкти дослідження з діагнозом цукровий діабет 2 типу, які: а) перебували на стабільній монотерапії ППП у дозі половини максимальної дози або нижче відповідно до затвердженого японського маркування на додаток до дієти та ЛФК принаймні за 30 днів до скринінгу або б) на стабільній дієтотерапії та ЛФК принаймні за 30 днів до скринінгу.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Семаглутид розчин для ін'єкцій, 1,34 мг/мл у попередньо заповненій шприц-ручці PDS290 ємністю 1,5 мл, вводили у дозах 0,5 мг або 1,0 мг один раз на тиждень в якості підшкірних ін'єкцій у стегно, черевну порожнину або плече в будь-який час доби незалежно від прийому їжі. Номери партій семаглутиду (термін придатності): DV40009 (10 квітня 2016 року).</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Ситагліптин постачався у формі таблетки по 100 мг і застосовувався перорально один раз на день. Номер партії ситагліптину (термін придатності): A002009 (30 квітня 2016 року). Семаглутид плацебо, який використовувався лише для дослідної ручки, постачався у попередньо заповненій шприц-ручці PDS290 ємністю 1,5 мл і вводився в якості підшкірних ін'єкцій в однаковому обсязі, як семаглутид, у дозах 0,5 мг або 1,0 мг. Склад плацебо відповідав складу лікарського препарату семаглутиду, але за відсутності активного фармацевтичного інгредієнта. Номери партій плацебо (термін придатності): DV40008 (13 лютого 2016 року).</p>

15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	HbA _{1c} , маса тіла, рівень глюкози в плазмі натще (РГПН), систолічний та діастолічний артеріальний тиск.
17. Критерії оцінки безпеки	Небажані явища, що виникли при лікуванні (НЯВЛ, включаючи задалегідь визначені медичні явища, що становлять особливий інтерес, і які розглядаються незалежним зовнішнім експертним комітетом), епізоди гіпоглікемії, частота пульсу та лабораторні показники безпеки.
18. Статистичні методи	<p>Визначення обсягу вибірки Обсяг вибірки для цього дослідження визначався на підставі вимоги «Керівних принципів клінічної оцінки пероральних гіпоглікемічних засобів». Це керівництво вимагає, щоб 300 або більше японських суб'єктів дослідження лікувались досліджуванним препаратом принаймні 6 місяців. У цьому дослідженні загалом 306 випробовуваних мали бути рандомізовані способом 1:1:1, щоб отримати або дозу 0,5 або 1,0 мг семаглутиду або 100 мг ситагліптину. З урахуванням такої кількості суб'єктів дослідження та припущення про показник виключення з рандомізованого лікування у 20%, 81 суб'єкт дослідження у кожній групі лікування повинен закінчити 6 місяців лікування. Разом з іншими випробуваннями (NN9535-3623 та NN9535-4091), загалом 300 японських суб'єктів дослідження мали закінчити 6 місяців лікування із застосування семаглутиду в якості монотерапії. З виключенням при скринінгу 15%, загалом 360 суб'єктів дослідження повинні були бути залучені до цього дослідження.</p> <p>Визначення популяцій для аналізу</p> <p>Як популяція повного аналізу (ППА), так і популяція для аналізу безпеки (ПАБ) включали всіх рандомізованих суб'єктів дослідження, які отримували принаймні одну дозу рандомізованого семаглутиду або Ситагліптину. Суб'єкти ППА та ПАБ сприяли оцінці на основі лікування, призначеного при рандомізації та фактичного лікування, відповідно.</p> <p>Періоди спостережень</p> <p>У дослідженні: проміжок часу після рандомізації, протягом якого випробовуваного вважали учасником випробування і де систематично збирали дані. Цей період використовувався для допоміжних аналізів як ефективності, так і безпеки.</p> <p>В ході лікування: Період спостереження під час дослідження, коли суб'єкта дослідження, як очікувалося, лікували та піддавали рандомізованому випробуванню. Цей період був первинним періодом спостереження для вивчення кінцевих точок безпеки, включаючи підтверджені явища, електрокардіограми (ЕКГ) та небажані явища (НЯ), включаючи епізоди гіпоглікемії.</p> <p>В ході лікування без препаратів резервної терапії: Інформація, зібрана після ініціювання протидіабетичної резервної терапії, була виключена з цього періоду спостереження. Зокрема, цей період включав спостереження, записані на дату першої дози рандомізованого лікування або після неї, і не зафіксовані після настання дати закінчення</p>

періоду спостереження під час лікування або початку лікування препаратами резервної терапії. Цей період був первинним періодом спостереження для вивчення кінцевих точок ефективності.

Статистичний аналіз

Первинна кінцева точка

Кількість небажаних явищ, що виникли під час лікування, протягом 30 тижнів лікування:

НЯВЛ, разом з усіма іншими кінцевими точками безпеки, аналізували за допомогою ПАБ. НЯВЛ визначали як явище, яке мало дату початку (або збільшення ступеня тяжкості) протягом періоду спостереження під час лікування. НЯВЛ були узагальнені описово з точки зору кількості суб'єктів дослідження принаймні з одним явищем (N), відсотка суб'єктів дослідження принаймні з одним явищем (%), кількості явищ (Я) та частоти виникнення явищ (Ч) на 100 пацієнто-років впливу (ПРВ).

Ключові допоміжні вторинні кінцеві точки ефективності

Зміна від вихідного рівня до тижня 30 у:

- HbA_{1c}

- Масі тіла

- Рівні глюкози в плазмі натще (РГПН)

- Систолічному та діастолічному артеріальному тиску

Аналіз базувався на ППА. Ці кінцеві точки ефективності аналізували за допомогою стандартної змішаної моделі для повторних вимірювань (MMRM), де всі вимірювання після вихідного рівня, отримані під час запланованих візитів до відміни від рандомізованого лікування або початку резервного лікування, вводились як залежні змінні. Модель включала лікування та лікування до початку дослідження при скринінгу (дієта та ЛФК або монотерапія ППП) як фіксовані фактори та відповідне вихідне значення як коваріату, все згруповане в рамках візиту. Щодо відсутніх даних, цей підхід до аналізу спирався на припущення, що дані відсутні випадково (MAR). Були представлені розрахункові різниці між кожним рівнем дози семаглутиду та ситагліптином на 30 тижні та відповідними двосторонніми р-значеннями та 95% довірчими інтервалами.

Аналізи чутливості

Щоб дослідити робастність основних результатів, були проведені додаткові та окремі аналізи щодо зміни HbA_{1c} та зміни у масі тіла через 30 тижнів із використанням ППА. Ці 4 попередньо визначені аналізи чутливості досліджували чутливість результатів через вплив відсутніх значень. MMRM використовували для завершених випадків, та аналіз даних методом переносу даних останнього спостереження вперед (LOCF) використовували для порівняння з попередніми клінічними випробуваннями щодо діабету. Для підходу, що базується на моделі, що враховує механізм вибування (PMM), ефект семаглутиду поступово усувався шляхом введення відсутніх даних у групи семаглутиду, припускаючи, що їхні траєкторії відповіді відповідали траєкторіям групи ситагліптину. Цей аналіз перевіряв відхилення від припущення MAR, які, як правило, виступають не на користь семаглутиду. Нарешті, для всіх даних, зібраних після рандомізації, був використаний аналіз змішаної моделі для повторного вимірювання (MMRM), який проводився в ході випробування, незалежно від того, чи були пацієнти на або поза лікуванням, чи отримували резервні препарати.

Суб'єкти дослідження, які після 30 тижнів лікування досягають (так/ні):

- $HbA_{1c} < 7,0\%$ (< 53 ммоль/моль) ціль Американської діабетичної асоціації
- $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ (48 ммоль/моль) Американської асоціації клінічних ендокринологів

Ці кінцеві точки аналізували окремо в одному і тому ж типі моделі логістичної регресії із співвідношенням шансів та 95% ДІ. Модель включала лікування, лікування до початку дослідження при скринінгу як фіксовані фактори та вихідний рівень HbA_{1c} в якості коваріати. Дані про відсутність відповіді на 30 тижні були зараховані з MMRM, яка використовувалась для основного аналізу HbA_{1c} .

Основні допоміжні вторинні кінцеві точки безпеки

Епізоди гіпоглікемії класифікували відповідно до класифікації гіпоглікемії компанії «Ново Нордіск А/С» та ADA. Епізоди гіпоглікемії, що виникали під час лікування, були узагальнені описово та представлені як частота епізодів за 100 років спостереження. Заздалегідь визначені групи НЯ, що становлять особливий інтерес, були оцінені на основі пошукових запитів Медичного словника для регуляторної діяльності (MedDRA) (версія 18.0). Ці групи були визначені відділом загальної безпеки компанії «Ново Нордіск А/С» і складались із заздалегідь визначених бажаних термінів.

Частоту пульсу аналізували за допомогою стандартної MMRM. Усі лабораторні оцінки були узагальнені та оцінені за допомогою описової статистики з використанням ПАБ.

Важливо, що для подання даних усіх кінцевих точок слово «значуще» використовується лише за умови статистичного аналізу.

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

	Сема 0,5 мг N (%)	Сема 1,0 мг N (%)	Сітагліптин N (%)	Всього N (%)
Кількість суб'єктів дослідження	103	102	103	308
Стать				
Жінки	24 (23,3)	27 (26,5)	22 (21,4)	73 (23,7)
Чоловіки	79 (76,7)	75 (73,5)	81 (78,6)	235 (76,3)
ВІК (років)				
Середнє (СВ)	58,3 (10,4)	58,1 (11,6)	57,9 (10,1)	58,3 (10,7)
Маса тіла (кг)				
Середнє (СВ)	67,81 (11,74)	70,80 (16,38)	69,41 (12,85)	69,34 (13,80)
Індекс маси тіла (кг/м ²)				
Середнє (СВ)	25,11 (3,80)	26,05 (5,23)	25,14 (3,56)	25,43 (4,27)
Раса				
Японці	103 (100,0)	102 (100,0)	103 (100,0)	308 (100,0)
Статус курця				
Поточний курець	28 (27,2)	21 (20,6)	29 (28,2)	78 (25,3)
Ніколи не палив	38 (36,9)	43 (42,2)	37 (35,9)	118 (38,3)
Колишній курець	37 (35,9)	38 (37,3)	37 (35,9)	112 (36,4)
Функція нирок				
Нормальна	65 (63,1)	71 (69,6)	66 (64,1)	202 (65,6)
Незначне порушення функції нирок	38 (36,9)	31 (30,4)	37 (35,9)	106 (34,4)
Помірне порушення функції нирок	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Важка ниркова недостатність	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Термінальна стадія ниркової	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
HbA_{1c} (%)				
Середнє (СВ)	8,23 (1,02)	8,01 (0,85)	8,20 (0,89)	8,15 (0,93)
Рівень глюкози в плазмі натще (ммоль/л)				
N	102	102	102	306
Середнє (СВ)	9,22 (2,08)	9,15 (1,81)	9,52 (1,98)	9,30 (1,96)
Тривалість діабету (років)				
Середнє (СВ)	7,99 (5,22)	7,83 (6,87)	8,10 (6,67)	7,97 (6,28)
рШКФ (мл/хв/1,73 м ²)				
N	103	102	103	308
Середнє (СВ)	96,73 (19,67)	103,2 (21,97)	97,96 (18,62)	99,28 (20,2)

Скорочення: N: Кількість суб'єктів дослідження, %: Відсоток суб'єктів дослідження, ІМТ: Індекс маси тіла, рШКФ: Модифікація дісти при хворобі нирок, рШКФ: розрахункова швидкість клубочкової фільтрації, СВ: стандартне відхилення

20. Результати ефективності

Ключова підтримуюча вторинна кінцева точка ефективності - Зміна HbA_{1c}

- Значуще більше зниження рівнів HbA_{1c} від вихідного рівня до 30тижня спостерігалось при застосуванні семаглутиду в дозі 0,5 мг

(-1,87% бала) та 1,0 мг (-2,18% балів) порівняно з ситагліптином (-0,74% бала) з відповідними показниками РРМЛ від - 1,13% балів [-1,32; -0,94]_{95% ді} та -1,44% -балів [-1,63; -1,24]_{95% ді} порівняно з ситагліптином.

- Робастність результатів основного аналізу MMRM була підтверджена чотирма аналізами чутливості, які всі повернули значущі РРМЛ. Ключова допоміжна вторинна кінцева точка ефективності - Зміна у масі тіла

- Значуще більше зниження у масі тіла від вихідного рівня до 30 тижня спостерігалось при застосуванні семаглутиду в дозі 0,5 мг (-2,21 кг, - 3,30%) та 1,0 мг (-3,87 кг, -5,67%) порівняно із ситагліптином (0,02 кг, - 0,01 %) з РРМЛ -2,22 кг [-3,02; -1,42]_{95% ді} та -3,88 кг [-4,70; -3,07]_{95% ді} порівняно з ситагліптином. Ці цифри представляють втрату ваги у відсотках до -3,29% -балів [-4,39; -2,18]_{95% ді} та -5,66% балів [-6,79; -4,53]_{95% ді} у групах семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг відповідно у порівнянні з ситагліптином.

- Робастність результатів основного аналізу MMRM була підтверджена чотирма аналізами чутливості, які всі повернули значущі РРМЛ. 4 аналізи чутливості показали, що подібні РРМЛ складають від -1,69 кг [-2,55; -0,84]_{95% ді} до -1,84 кг [-2,63; -1,05]_{95% ді} із семаглутидом 0,5 мг проти додаткового лікування ППП та -3,15 кг [-3,96; -2,33]_{95% ді} до -3,35 кг [-4,14; -2,56]_{95% ді} із семаглутидом 1,0 мг проти додаткового ППП, що підтримує значущу втрату ваги.

Інші підтримуючі вторинні кінцеві точки ефективності
Цілі HbA_{1c}

- Цілі лікування HbA_{1c} були досягнуті за рахунок більшої частки пацієнтів у групах семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг у порівнянні із ситагліптином, і шанси досягти нижчих 2 цілей були значно вищими для обох доз семаглутиду порівняно із ситагліптином.

- Рівень HbA_{1c} ≤6,5% (ціль ААСЕ) був отриманий більшою часткою пацієнтів у групах семаглутиду 0,5 мг (71%) та 1,0 мг (87%) порівняно з ситагліптином (16%) із розрахунковим співвідношенням шансів 18,70 [8,73; 40,04]_{95% ді} та 45,19 [19,36; 105,47]_{95% ді} у групах семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг відповідно.

- Рівень HbA_{1c} <7% (цільовий показник ADA) був отриманий більшою часткою пацієнтів у групах семаглутиду 0,5 мг (84%) та 1,0 мг (95%) порівняно з ситагліптином (35%) з розрахунковим співвідношенням шансів 16,53 [7,39; 36,99]_{95% ді} та 43,66 [15,67; 121,62]_{95% ді} у групах семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг відповідно.

Метаболізм глюкози

- Рівень глюкози в плазмі натще значно зменшився при застосуванні семаглутиду порівняно з ситагліптином з РРМЛ -1,47 ммоль/л [-1,78; -1,16]_{95% ді} та -1,99 ммоль/л [-2,30; -1,67]_{95% ді} у групах семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг, відповідно. РРМЛ у РГПН у мг/дл становили -26,54 мг/дл [-32,13; -20,96]_{95% ді} та -35,83 мг/дл [-41,53; -30,13]_{95% ді} у групах семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг проти ситагліптину відповідно.

Кров'яний тиск

- Рівень діастолічного артеріального тиску на 30 тижні був знижений у всіх групах, але значуще не змінювався при застосуванні семаглутиду порівняно із ситагліптином. Рівень систолічного артеріального тиску на 30 тижні був значно знижений при застосуванні семаглутиду 1,0 мг

	з РРМЛ -6,01 [-9,16; -2,85] _{95%} ді у порівнянні з ситагліптином, хоча значущої різниці в дозі 0,5 мг не було.
21. Результати безпеки	<p>Протягом 30 тижнів лікування семаглутид та ситагліптин, як правило, були безпечними та добре переносились. Загалом, безпека та переносимість семаглутиду відповідала іншим показникам GLP-1RA. Первинна кінцева точка - кількість НЯВЛ</p> <ul style="list-style-type: none"> - Не повідомлялося про смертельні явища. - У період спостереження «в ході лікування» частка суб'єктів, які повідомляли про будь-яке НЯ під час дослідження, і частота виникнення НЯ була вищою з кожною дозою семаглутиду (0,5 мг: 74,8%, 331,8 явищ на 100 ПРВ; 1,0 мг: 71,6% , 312,6 явищ на 100 ПРВ), ніж у групі ситагліптину (66,0%, 267,4 явищ на 100 ПРВ). Різниця головним чином обумовлена більшою кількістю шлунково-кишкових НЯ, про які повідомлялося при застосуванні семаглутиду, ніж при застосуванні ситагліптину. У групах семаглутиду в інших КСО також повідомлялося про більше випадків НЯ, включаючи «лабораторні та інструментальні дані», «порушення обміну речовин та харчування» у порівнянні з групою ситагліптину. - Послідовно в 3 групах лікування більшість повідомлених НЯ мали легкий або середній ступінь тяжкості (226 явищ із 228 у групі семаглутиду 0,5 мг, 196 явищ із 197 у групі семаглутиду 1,0 мг та 181 явище із 186 у групі ситагліптину). Крім того, суб'єкти дослідження, які повідомляли про НЯ, одужали або одужували від більшості повідомлених НЯ в кінці дослідження (198 явищ із 228 у групі семаглутиду 0,5 мг, 173 явища із 197 у групі семаглутиду 1,0 мг та 135 явищ із 186 у групі ситагліптину). - НЯ, про які найчастіше повідомлялося у групах семаглутиду були у межах КСО «порушення з боку шлунково-кишкового тракту», тоді НЯ, про які найчастіше повідомляли у суб'єктів дослідження, які отримували ситагліптин, були у межах КСО «інфекції та інвазії». - Кількість зареєстрованих СНЯ була низькою та порівнянною серед 3 груп лікування: 7 та 2 явища у групах семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг відповідно та 3 явища у групі ситагліптину. Не було послідовної закономірності у повідомлених СНЯ серед груп лікування або бажаних термінів (БТ). - Частка пацієнтів з НЯ, що призвели до передчасного припинення лікування, була низькою для груп семаглутиду 0,5 мг та ситагліптину (2,9% та 1,9% відповідно), але вищою для групи семаглутиду 1,0 мг (10,8%). Більша кількість НЯ, що призвели до передчасного припинення лікування у групі із застосуванням семаглутиду в дозі 1,0 мг, переважно зумовлена більшою частотою припинення участі пацієнтів у дослідженні через «шлунково-кишкові розлади» (9 із 15 НЯ). <p>Гіпоглікемія</p> <ul style="list-style-type: none"> - Не повідомлялося про епізоди важкої гіпоглікемії. Про один (1) епізод «важкої або РГК-підтвердженої симптоматичної» гіпоглікемії повідомив 1 суб'єкт дослідження у групі, що приймала семаглутид 1,0 мг. <p>Зони безпеки особливої уваги</p> <ul style="list-style-type: none"> - Шлунково-кишкові розлади

- Шлунково-кишкові розлади були НЯ, про які найчастіше повідомляли у цьому дослідженні. Шлунково-кишкові НЯ (ШКНЯ), про які найчастіше ($\geq 5\%$) повідомляли були: «запор», «нудота», «діарея», «дискомфорт у животі» за спаданням, про які повідомлялось із більшою частотою та більшою часткою пацієнтів із кожною із доз семаглутиду, ніж із ситагліптином. Частка суб'єктів, які повідомляли про 3 БТ, які зустрічаються найбільше, були: «запор» (14,6%, 11,8% та 3,9% у групах семаглутиду 0,5 мг, семаглутиду 1,0 мг та ситагліптину відповідно), «нудота» (10,7%, 12,7% та 0% у групах семаглутиду 0,5 мг, семаглутиду 1,0 мг та ситагліптину відповідно) та «діарея» (6,8%, 8,8% та 1,9% у групах семаглутиду 0,5 мг, семаглутиду 1,0 мг та ситагліптину відповідно). Частота виникнення ШКНЯ зростала із збільшенням дози семаглутиду (91,7 та 130,1 явищ на 100 ПРВ у групах семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг відповідно).
- Більшість явищ відбувалися протягом перших 16 тижнів лікування, а медіана тривалості ШКНЯ варіювалась залежно від лікування та типів явищ.
- Більшість НЯ були легкими або середніми за ступенем тяжкості, і жоден суб'єкт не повідомляв про шлунково-кишкові СНЯ.
- Серцево-судинні розлади
 - Було 2 явища, підтверджені ЕАС, безсимптомний ІМ та черезшкірна реваскуляризація, обидва з яких були у груп семаглутиду 0,5 мг. Безсимптомний ІМ також класифікувався як медичне явище, що представляє особливий інтерес (МАСЕ). Загалом про 19 серцево-судинних явищ повідомляли 17 суб'єктів дослідження (6, 7 та 6 явищ, про які повідомляли 4, 7 та 6 суб'єктів дослідження у групах семаглутиду 0,5 мг, семаглутиду 1,0 мг та ситагліптину відповідно). Частота та інтенсивність виникнення серцево-судинних явищ були порівнянними серед 3 груп лікування. Всього було 3 СНЯ, і всі вони спостерігались у групі семаглутиду 0,5 мг; 1 з цих явищ (введення коронарного артеріального стента) було підтверджено ЕАС. Жодне з цих явищ не призвело до передчасного припинення застосування досліджуваного препарату, і не було виявлено відмінностей у типі та частоті явищ.
 - Суб'єкти дослідження у всіх 3 групах лікування повідомляли про збільшення частоти пульсу від початкового рівня до кінця лікування (4,54 уд/хв у групі семаглутиду 0,5 мг, 6,08 уд/хв у групі семаглутиду 1,0 мг та 1,14 уд/хв у групі ситагліптину). Збільшення частоти пульсу від вихідного рівня до кінця лікування значуще відрізнялося для обох доз семаглутиду порівняно із ситагліптином.
 - Загалом, частка пацієнтів з відхиленнями від норми у електрокардіограмах (ЕКГ) була подібною серед груп лікування для більшості категорій відхилень, і більшість (92,8-97,6%) вимірювань були «нормальними» на вихідному рівні та на 30 тижні, без явної різниці між групами лікування. У одного (1) суб'єкта дослідження в групі лікування ситагліптином відбувся зсув від «нормального» до «значення, яке відхилялось від

норми, клінічно значущого», який був виявлений в кінці лікування (30 тиждень).

- Панкреатит

- Жодні явища панкреатиту не були підтверджені експертним комітетом, а також жодні явища не були виявлені в результаті пошуку MedDRA.
- Середня активність ліпази та амілази від вихідного рівня до кінця лікування (30 тиждень) зросла у всіх 3 групах лікування (на 27% у групі семаглутиду 0,5 мг, на 34% у групі семаглутиду 1,0 мг та на 5% у групі ситагліптину для ліпази; на 16% у групі семаглутиду 0,5 мг, 17% у групі семаглутиду 1,0 мг та 5% у групі ситагліптину для амілази), і це збільшення було значущим для обох доз семаглутиду порівняно із ситагліптином. Переважна більшість випробовуваних мали активність ферментів <2x верхньої межі норми (ВМН) протягом усього дослідження, і більшість пацієнтів з активністю ліпази > 5xВМН та активністю амілази > 2xВМН, мали лише поодинокі випадки виходу за межі активності. Четверо (4) з 8 пацієнтів із підвищеною ліпазою (> 5xВМН) та 3 із 7 пацієнтів із підвищеною активністю амілази (> 2xВМН) повідомляли про одночасні шлунково-кишкові, гепатобіліарні або панкреатитні явища.

- Гепатобіліарні розлади

- Під час пошуку MedDRA було виявлено 4 явища, пов'язані з жовчним міхуром, у 4 суб'єктів, про 3 з яких було повідомлено в рамках КСО «гепатобіліарні розлади» як «холецистит», «жовчнокам'яна хвороба»; та «гіпербілірубінемія» у групі семаглутиду 1,0 мг та 1 явище, про яке повідомлялось в рамках КСО «лабораторні та інструментальні дані» як «підвищений рівень білірубіну крові» у групі семаглутиду 0,5 мг. З 4 явищ 1 було СНЯ (холецистит), і суб'єкт видужав після холецистектомії. Жодне з 3 несерйозних явищ або 1 СНЯ не призвели до передчасного припинення лікування. 4 явища відбулися приблизно протягом 12 - 27 тижнів.
- Загалом рівень печінкових проб коливався, але середнього збільшення не спостерігалось. Випадаючих показників загального білірубіну, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) та лужної фосфатази (ЛФТ) не виявлено. Середні зміни для всіх 4 параметрів від вихідного рівня були порівнянними між семаглутидом та ситагліптином і не вважались клінічно значущими. Жоден суб'єкт не відповідав критеріям біохімічного закону Хая.

- Новоутворення

- Загалом, кількість підтверджених ЕАС новоутворень була низькою та порівнянною серед 3 груп лікування: 2 явища у 2 пацієнтів у групі семаглутиду 0,5 мг, 3 явища у 2 пацієнтів у групі семаглутиду 1,0 мг та 5 явищ у 4 пацієнтів у групі ситагліптину. З 10 підтверджених ЕАС явищ 2 були злоякісними новоутвореннями (1 карцинома підшлункової залози IV стадії та 1 рак сечового міхура). Підтвержені ЕАС новоутворення в основному виникали як окремі явища в окремих суб'єктів дослідження і були розподілені порівну за

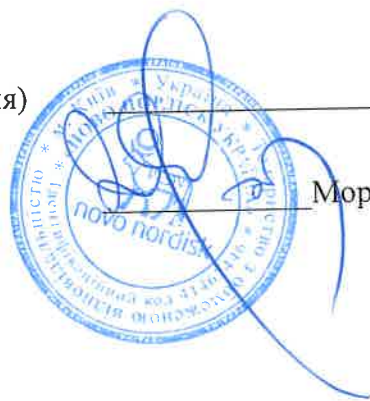
типом (тканина або орган походження) та класом (доброякісні та злоякісні) у всіх 3 групах лікування. Під час пошуку MedDRA група семаглутиду 0,5 мг повідомляла про дещо більшу кількість явищ, пов'язаних з новоутвореннями, ніж групи семаглутиду 1,0 мг та ситагліптину (11 явищ, про які повідомляли 7 суб'єктів дослідження у групі семаглутиду 0,5 мг; 4 явища, про які повідомляли 4 суб'єкти дослідження у групі семаглутиду 1,0 мг; 8 явищ, про які повідомляли 5 суб'єктів дослідження у групі ситагліптину).

- У цьому дослідженні не було підтверджено ЕАС новоутворень щитовидної залози, тоді як 1 виявлено за допомогою пошуку MedDRA у групі ситагліптину.
- Захворювання щитовидної залози
 - Не було підтверджених ЕАС явищ захворювань щитовидної залози, що вимагали тиреоїдектомії та новоутворень щитовидної залози.
 - Не було клінічно значущих змін середнього та індивідуального рівнів кальцитоніну протягом періоду лікування в межах або між групами лікування.
- Порушення функції нирок:
 - Під час дослідження повідомлялося про декілька випадків НЯ, пов'язаних з широким стандартизованим пошуковим запитом SMQ «гостра ниркова недостатність» (1 явище у групі семаглутиду 0,5 мг та 1 – у групі ситагліптину). Обидва явища були несерйозними, і жодне з них не призвело до припинення лікування.
 - Не спостерігалось клінічно значущих змін будь-яких лабораторних показників нирок або аналізів сечі протягом часу в межах групи групах та між групами лікування.
- НЯ, пов'язані з імуногенністю та реакції на місці ін'єкції
 - Загалом про 12 випадків алергічної реакції повідомили 12 суб'єктів дослідження. Дванадцять (12) явищ у 11 суб'єктів дослідження були пов'язані із розладами з боку шкіри: 2 явища у 2 суб'єктів дослідження у групі семаглутиду 0,5 мг, 3 явища у 3 суб'єктів дослідження у групі семаглутиду 1,0 мг та 7 явищ у 6 суб'єктів дослідження у групі ситагліптину. Повідомлялося про одне (1) явище «порушення зору» у 1 суб'єкта дослідження із застосуванням семаглутиду 0,5 мг. Усі явища були несерйозними, легкого та середнього ступеня тяжкості, і повідомлялося, що вони не пов'язані з досліджуваним препаратом.
 - Один (1) суб'єкт дослідження групи семаглутиду 1,0 мг мав позитивний результат на антисемаглутидні антитіла (3,47% В/Т) і перехресно не реагував з ендogenous GLP-1. Під час подальшого спостереження цей суб'єкт дослідження знову став негативним до антитіл, і тому нейтралізуючий ефект *in vitro* не оцінювався.
 - Про дві (2) явища імуннокомплексного захворювання повідомляли 2 суб'єкти дослідження, 1 у групі семаглутиду 0,5 мг та 1 у групі ситагліптину. Явище «присутності білку в сечі» сталося в групі ситагліптину, і його зв'язок із досліджуваним

	<p>препаратом було визначено як «ймовірний». Жодне явище не призвело до передчасного припинення лікування.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Про одне (1) явище реакції на місці ін'єкції повідомляв 1 суб'єкт дослідження у групі семаглутиду 0,5 мг. Це явище «синців у місці ін'єкції» була несерйозним, легкого ступеня тяжкості, і дослідник вважав його малоймовірно пов'язаним із досліджуваним препаратом. - Не повідомлялося про будь-які явища в зонах безпеки, пов'язаних з помилками щодо застосування лікарських засобів, передозуванням та підозрою щодо передачі інфекційного агента через досліджуваний препарат. Про відповідні клінічні висновки не повідомлялося в межах зони безпеки «рідкісні явища». <p>Інші клінічні лабораторні дослідження, фізичний огляд та вагітність</p> <ul style="list-style-type: none"> - Для біохімічних або гематологічних лабораторних показників, не представлених у сферах безпеки, що представляють інтерес, не спостерігалось жодних клінічно значущих змін. - Клінічно значущих відмінностей у лікуванні у результатах фізичного огляду не спостерігалось. - Про жодну вагітність не повідомлялося в жодній з груп лікування.
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Семаглутид та ситагліптин були безпечними та добре переносились у японських суб'єктів дослідження із діабетом 2 типу. - НЯ, про які частіше повідомляли з обома дозами семаглутиду, ніж при застосуванні ситагліптину, в основному зумовлені шлунково-кишковими НЯ. - Частка суб'єктів дослідження із СНЯ була низькою, без чітких відмінностей між групами лікування, і явища відбувались у багатьох класах систем органів без кластеризації. - Більше суб'єктів дослідження, що достроково припинили лікування через НЯ у групі семаглутиду 1,0 мг, ніж у групах семаглутиду 0,5 мг та ситагліптину, головним чином через шлунково-кишкові НЯ. - Значно кращий ефект на глікемічний контроль спостерігався при застосуванні обох доз семаглутиду порівняно з ситагліптином. - Значно кращий ефект на втрату маси тіла спостерігався при застосуванні обох доз семаглутиду порівняно з ситагліптином.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Генеральний Директор



(підпис)

Мороз Владислав Вадимович
(П. І. Б.)

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):	Оземпik/Ozempic
2. Заявник	А/Т Ново Нордiск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордiск
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 (автономним досьє, відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Ефективність і безпека семаглутиду у порівнянні з дулаглутидом в якості додатку до метформіну при застосуванні у пацієнтів з діабетом 2-го типу.
6, Фаза клінічного випробування	Фаза 3b
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 6 січня 2016 року Дата завершення: 19 травня 2017 року
8. Країни, де проводилося клінічне	Болгарія: 6 центрів; Хорватія: 6 центрів; Фінляндія: 6 центрів; Німеччина: 6 центрів; Греція: 8 центрів; Гонконг: 1 центр; Індія: 22 центри; Ірландія: 5 центрів; Латвія: 3 центри; Литва: 5 центрів; Португалія: 4 центри; Румунія: 7 центрів; Словачія: 6 центрів;

випробування	Іспанія: 8 центрів; Сполучене Королівство: 8 центрів; Сполучні Штати Америки: 95 центрів.
9. Кількість досліджуваних	Загалом планувалося здійснити скринінг 1994 пацієнтів і рандомізувати 1196 пацієнтів. Фактично було проведено скринінг 1663 пацієнтів та 1201 пацієнтів було рандомізовано.
10, Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Первинна мета.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Порівняти вплив семаглутиду при застосуванні під шкіру (п/ш) доз двох рівнів (0,5 мг та 1,0 мг) один раз на тиждень зі впливом дулаглутиду при п/ш застосуванні доз двох рівнів (0,75 мг та 1,5 мг) один раз на тиждень на глікемічний контроль у пацієнтів з діабетом 2-го типу (Д2Т) на тлі лікування метформіном. <p>Вторинні цілі.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Порівняти вплив семаглутиду при застосуванні п/ш доз двох рівнів (0,5 мг та 1,0 мг) один раз на тиждень зі впливом дулаглутиду при застосуванні п/ш доз двох рівнів (0,75 мг та 1,5 мг) один раз на тиждень у пацієнтів з Д2Т на тлі лікування метформіном в контексті таких характеристик: <ul style="list-style-type: none"> – контроль маси тіла; – артеріальний тиск і рівень ліпідів в крові натщесерце; – наслідки лікування, про які повідомляли пацієнти; – безпека і переносимість.
11, Дизайн клінічного випробування	<p>Це було багатоцентрове проведене у багатьох країнах рандомізоване з активним контролем у паралельних групах з чотирма групами лікування випробування відкритого типу тривалістю 40 тижнів з порівнянням застосування п/ш доз двох рівнів семаглутиду [0,5 мг (мала доза) та 1,0 мг (велика доза)] один раз на тиждень (ОРТ) із застосуванням дози відповідного рівня п/ш дулаглутиду [0,75 мг (мала доза) та 1,5 мг (велика доза)] ОРТ у пацієнтів з діагнозом Д2Т при недостатньому контролі шляхом застосування одного лише метформіну.</p> <p>Загальна тривалість випробування для кожного окремого пацієнта становила приблизно 47 тижнів. В цілому, період випробування складався з періоду скринінгу тривалістю 2 тижня, періоду рандомізованого лікування тривалістю 40 тижнів (включаючи період підвищення дози семаглутиду з наступним періодом підтримки) та періоду наступного спостереження тривалістю 5 тижнів. Після візиту, в ході якого проводився скринінг, пацієнти, які відповідали критеріям включення, були рандомізованим чином розподілені у співвідношенні 1:1:1:1 по групах лікування або 0,5 мг чи 1,0 мг семаглутиду ОРТ, або 0,75 мг чи 1,5 мг дулаглутиду ОРТ. Пацієнти, яких рандомізованим чином було розподілено до групи прийому семаглутиду, проходили фіксоване підвищення дози. Підтримуюча доза 0,5 мг була досягнута після застосування чотирьох доз 0,25 мг (4 тижні). Підтримуюча доза 1,0 мг була досягнута після застосування чотирьох доз 0,25 мг (4 тижні) з наступним застосуванням чотирьох доз 0,5 мг (4 тижні). Після досягнення підтримуючої дози дозу не змінювали протягом решти періоду випробування. Пацієнти, яких рандомізували до групи прийому дулаглутиду, отримували дозу або 0,75 мг, або 1,5 мг ОРТ</p>

	<p>без підвищення дози згідно з інструкцією до медичного застосування. Доза, яка була призначена пацієнтам при рандомізації, не повинна була змінюватися в ході випробування, за винятком ситуацій, пов'язаних з безпекою. Лікування можна було припинити, якщо це було необхідно з причин безпеки за підозрою наявності зв'язку з препаратом випробування; в таких випадках лікування не відновлювали, за винятком тих ситуацій, коли виключалась підозра наявності гострого панкреатиту. Лікування продовжували до Візиту 9 наприкінці 40-го тижня. Останнім запланованим візитом кожного пацієнта був завершальний візит, що відбувався через 5 тижнів після фактичної дати останнього візиту, призначеного для застосування ліків. Компанія "Ново Нордіск" створила внутрішній комітет з питань безпеки застосування семаглутиду для постійного спостереження за питаннями безпеки за "сліпими" даними щодо безпеки. Комітет з безпеки відповідав за загальне спостереження за безпекою в ході цього випробування, а також всіх інших випробувань із застосуванням семаглутиду. Було створено комітет незалежних зовнішніх експертів з вивчення випадків небажаних явищ (англ. "External Event Adjudication Committee", скор. "ЕАС") для оцінки "сліпих" даних, який здійснював постійну оцінку вибраних явищ на основі заздалегідь визначених критеріїв. Мета такої експертної оцінки полягала в тому, щоб незалежні зовнішні медичні експерти узгоджено оцінювали явища за стандартизованими критеріями.</p>												
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Чоловіки та жінки віком ≥ 18 років під час підписання інформованої згоди; пацієнти з діагнозом Д2Т протягом принаймні ≥ 90 днів перед скринінгом; пацієнти повинні були бути на стабільному лікуванні метформіном (≥ 1500 мг щоденно або максимальна переносима доза) протягом принаймні 90 днів перед скринінгом. Глікозильований гемоглобін (HbA1c): 7,0-10,5% (53-91 ммоль/моль) (включаючи обидві границі цього діапазону).</p>												
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Семаглутид розчин для ін'єкцій, 1,34 мг/мл у заздалегідь наповненій шприц-ручці PDS290 ємністю 1,5 мл вводили в дозах 0,5 мг або 1,0 мг один раз на тиждень шляхом ін'єкції п/ш або у стегно, або у живіт, або у верхню частину руки в будь-який час протягом дня, незалежно від прийому їжі. Номери серій семаглутиду і дати закінчення терміну придатності наведені нижче:</p> <table border="1" data-bbox="539 1570 1481 1738"> <thead> <tr> <th>Препарат випробування</th> <th>Доза</th> <th>Номер серії</th> <th>Дата закінчення терміну придатності</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Семаглутид 1,34 мг/мл</td> <td rowspan="3">0,5 мг або 1,0 мг на тиждень</td> <td>DV40174</td> <td>10 червня 2017 року</td> </tr> <tr> <td>EV40071</td> <td>27 жовтня 2017 року</td> </tr> <tr> <td>EV40078</td> <td>16 червня 2017 року</td> </tr> </tbody> </table>	Препарат випробування	Доза	Номер серії	Дата закінчення терміну придатності	Семаглутид 1,34 мг/мл	0,5 мг або 1,0 мг на тиждень	DV40174	10 червня 2017 року	EV40071	27 жовтня 2017 року	EV40078	16 червня 2017 року
Препарат випробування	Доза	Номер серії	Дата закінчення терміну придатності										
Семаглутид 1,34 мг/мл	0,5 мг або 1,0 мг на тиждень	DV40174	10 червня 2017 року										
		EV40071	27 жовтня 2017 року										
		EV40078	16 червня 2017 року										
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Дулаглутид розчин для ін'єкцій, 0,75 мг/0,5мл або 1,5 мг/0,5 мл у заздалегідь наповненій шприц-ручці вводили в дозах 0,75 мг або 1,5 мг один раз на тиждень ін'єкцією п/ш або у стегно, або у живіт, або у верхню частину руки в будь-який час протягом дня, незалежно від прийому їжі. Номери серій дулаглутиду і дати закінчення терміну придатності наведені нижче:</p>												

	Препарат випробування	Доза	Номер серії	Дата закінчення терміну придатності
	Дулаглютид 0,75 мг/0,5 мл	0,75 мг на тиждень	C417202AA C397008GA C613593 C510290CA C576347 C578959 C546797AA C499423AA	30 вересня 2016 року 30 листопада 2016 року 31 січня 2018 року 30 квітня 2017 року 30 червня 2017 року 31 жовтня 2017 року 31 грудня 2017 року 31 липня 2017 року
	Дулаглютид 1,5 мг/0,5мл	1,5 мг на тиждень	C410186DA C485752DA C610339 C549809 C469546AA C584099 C520253AA	31 грудня 2016 року 31 січня 2017 року 30 листопада 2017 року 30 червня 2017 року 31 травня 2017 року 30 серпня 2017 року 30 вересня 2017 року
15. Супутня терапія	-			
16. Критерії оцінки ефективності	HbA _{1c} , маса тіла, пацієнти, у яких досягнуто цільовий рівень HbA _{1c} ≤ 6,5%, рівень глюкози у плазмі крові натщесерце (ГПН), рівень ліпідів у крові натщесерце, систолічний та діастолічний артеріальний тиск (САТ та ДАТ) і результати, отримані при застосуванні анкети опитування, в якій пацієнти повідомляли про наслідки лікування (англ. "Patient-Reported Outcome", скор. "PRO"), "Анкета опитування щодо задоволення лікуванням від діабету" (англ. "Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire", скор. "DTSQs") (діюча версія; DTSQs)			
17. Критерії оцінки безпеки	Небажані явища, що виникли внаслідок лікування (НЯВЛ, включаючи заздалегідь визначені явища, особливо важливі з медичної точки зору, за експертною оцінкою незалежним ЕАС, що працює зі "сліпими" даними), епізоди гіпоглікемії, пульс і пов'язані з безпекою змінні параметри лабораторного аналізу.			
18. Статистичні методи	<p>Розрахунок статистичної потужності випробування.</p> <p>Розрахунок розміру вибірки базувався на одночасній відповідності всім вибраним чотирьом підтверджувальним припущенням, що наведені нижче. Для контролю загальної похибки типу I при номінальному двобічному рівні 5% застосовувалася закрита процедура тестування.</p> <ul style="list-style-type: none"> Показник HbA_{1c} при застосуванні семаглутиду 0,5 мг не гірший, ніж при застосуванні дулаглютиду 0,75 мг (границя 0,4%). Параметр щодо маси тіла у випадку застосування семаглутиду 0,5 мг кращий, ніж при застосуванні дулаглютиду 0,75 мг. Показник HbA_{1c} при застосуванні семаглутиду 1,0 мг не гірший, ніж при застосуванні дулаглютиду 1,5 мг (границя 0,4%). Параметр щодо маси тіла при застосуванні семаглутиду 1,0 мг 			

кращий, ніж при застосуванні дулаглютиду 1,5 мг.

Крім того, за даними, отриманими в ході випробування фази 2 для визначення дози семаглютиду (NN9535-1821), було прийняте стандартне відхилення (СВ) для HbA_{1c} величиною 1,1%, а СВ (стандартне відхилення) показника маси тіла – 4 кг.

Припускалося, що різниця HbA_{1c} при порівнянні лікування семаглютидом і дулаглютидом на 40-й тиждень для обох дозових рівнів становить "0". Припускалося, що різниця маси тіла при порівнянні лікування семаглютидом і дулаглютидом на 40-тиждень для обох дозових рівнів становить 1,5 кг. На 50% менший вплив на масу тіла припускався для 25% пацієнтів, які, як очікувалося, передчасно припинять лікування або розпочнуть приймати резервне допоміжне лікування одночасно із застосуванням препарату випробування. Це призвело б до відкоригованого показника впливу на масу тіла на рівні 1,35 кг, що є величиною, яка використовувалась при розрахунку розміру вибірки. Виходячи з результатів дослідження фаза 2 щодо перорального застосування семаглютиду (NN9924-3790), збереження ефективності 50% вважалось доцільним в світлі первинного аналізу, але менш доцільним для аналізу чутливості в ході випробування, в якому використовуються дані, отримані в ході випробування. При таких зазначених вище припущеннях включення 299 пацієнтів до кожної з груп лікування – семаглютидом і дулаглютидом (тобто разом 1196 пацієнтів), призводило до статистичної потужності 90% для підтвердження того, що при обох дозових рівнях семаглютиду показник HbA_{1c} є не гіршим, а маса тіла є кращою, ніж у випадку застосування дулаглютиду.

Визначення вибірок для аналізу.

Як вибірка для повного аналізу (англ. "Full Analysis Set", скор. "FAS"), так і вибірка для аналізу щодо безпеки (англ. "Safety Analysis Set", скор. "SAS") включали всіх рандомізованих пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу відповідного за рандомізацією препарату випробування – семаглютиду або дулаглютиду. Пацієнти FAS були включені до оцінки з врахуванням того лікування, яке було їм призначене при рандомізації; пацієнти SAS були включені до оцінки як такі, що "отримали лікування". Вибірка для аналізу даних за протоколом (англ. "per-protocol", скор. "PP") включала всіх пацієнтів FAS, хто не порушив жодного критерію включення, не відповідав жодному критерію виключення, мали всі, без пропусків результати вимірювання HbA_{1c} при скринінгу та/або при рандомізації, отримували препарат випробування на 28-й тиждень і мали принаймні один не пропущений результат вимірювання HbA_{1c} на 28-й тиждень або пізніше. Пацієнти вибірки аналізу PP були включені до оцінки як такі, що "отримали лікування". Загалом 42 пацієнта, які були рандомізованим чином включені до групи прийому семаглютиду 0,5 мг, 49 пацієнтів – до групи семаглютиду

1,0 мг, 21 пацієнт – до групи дулаглютиду 0,75 мг та 34 пацієнти – до групи дулаглютиду 1,5 мг, були виключені з вибірки аналізу РР.

Періоди спостереження.

В ході випробування. Період часу, протягом якого пацієнт вважався учасником випробування, а дані збиралися систематичним чином. Період спостереження "в ході випробування" включав результати спостереження, зареєстровані в процесі або після рандомізації та не після останнього контакту між пацієнтом і дослідником, що планувався на 5 тижень після введення останньої дози препарату випробування під час завершального візиту. Цей період був основним періодом спостереження, протягом якого вивчалися вибрані для експертної оцінки явища [випадки смерті, серцево-судинні (СС) явища, неоплазми і захворювання щитоподібної залози] та здійснювався пошук за MedDRA (скор. від "Medical Dictionary for Regulatory Activities" – Словник медичної термінології для регуляторної діяльності) для отримання даних стосовно діабетичної ретинопатії та протягом якого здійснювався також допоміжний аналіз з метою підтвердження як результатів ефективності, так і додаткових кінцевих точок щодо безпеки.

В ході лікування. Це був період спостереження, протягом якого вважалося, що пацієнт отримував призначене при рандомізації лікування і був експонований відповідному препарату. Це був основний період спостереження для вивчення кінцевих точок безпеки, включаючи результати електрокардіографічного (ЕКГ) обстеження, небажані явища (НЯ) та епізоди гіпоглікемії.

В ході лікування без застосування резервної терапії. Цей період спостереження був складовою періоду спостереження "в ході лікування". Для уникнення можливого впливу початку протидіабетичної резервної терапії на кінцеві точки ефективності, внаслідок якого ці кінцеві точки ефективності могли б бути викривленими, інформацію, яку збирали після початку протидіабетичної резервної терапії, виключали з масиву даних за цей період спостереження. Період спостереження "в ході лікування без застосування резервної терапії" використовується при аналізі кінцевих точок ефективності та був тим періодом спостереження, який використовувався для первісного аналізу.

Статистичний аналіз.

Первинна кінцева точка: зміна HbA_{1c} від часу перед початком випробування до 40-го тижня.

Аналіз проводили на основі даних FAS і в ньому застосовували стандартну змішану модель для повторного вимірювання (англ. "Mixed Model for Repeated Measurement", скор. "MMRM"); всі показники вимірювання HbA_{1c}, отримані після початку лікування, під час запланованих візитів до припинення призначеного при

рандомізації лікування або до початку застосування резервної терапії, були введені в якості залежних змінних; варіант лікування та країна були включені в якості фіксованих чинників, а початковий показник HbA_{1c} – як коваріата. Всі чинники по кожному окремому візиту групувалися. Було застосовано неструктуровану коваріантну матрицю для вимірювань HbA_{1c} в межах даних одного й того ж пацієнта. Відсутні дані вважалися за випадково пропущені на довільній основі (англ. "missing-at-random", скор. "MAR").

Підтверджувальна вторинна кінцева точка: зміна маси тіла від початку до 40-го тижня.

Цю кінцеву точку аналізували за допомогою моделі такого ж типу, що й первинну кінцеву точку, але замість початкового показнику HbA_{1c} в якості коваріати використовували початкову масу тіла.

Гіпотези.

Шість підтверджувальних гіпотез були перевірені шляхом зваженої закритої процедури перевірки із застосуванням поправки Бонферроні. Початкове призначення загального рівня значущості $\alpha = 0,05$ (двобічний) було порівну розподілено між даними меншої ефективності при дозах двох рівнів. Місцевий рівень значущості (α_{local}) був би переміщений, якщо б гіпотеза була підтверджена згідно з вагою, наданою зваженими ребрами між гіпотезами.

- Показник HbA_{1c} при застосуванні семаглутиду 0,5 мг не гірший, ніж при застосуванні дулаглутиду 0,75 мг.
- Параметр щодо маси тіла при застосуванні семаглутиду 0,5 мг кращий, ніж при застосуванні дулаглутиду 0,75 мг.
- Показник HbA_{1c} при застосуванні семаглутиду 0,5 мг кращий, ніж при застосуванні дулаглутиду 0,75 мг.
- Показник HbA_{1c} при застосуванні семаглутиду 1,0 мг не гірший, ніж при застосуванні дулаглутиду 1,5 мг.
- Параметр щодо маси тіла при застосуванні семаглутиду 1,0 мг кращий, ніж дулаглутиду 1,5 мг.
- Показник HbA_{1c} при застосуванні семаглутиду 1,0 мг кращий, ніж при застосуванні дулаглутиду 1,5 мг.

Аналіз чутливості.

З метою дослідження надійності результатів первинного аналізу стосовно, наприклад, відсутніх даних, був проведений аналіз чутливості як для первинної кінцевої точки, так і для

підтверджувальних вторинних кінцевих точок.

Ключові допоміжні вторинні кінцеві точки ефективності.

1. Частка пацієнтів, у яких на 40-й тиждень був досягнутий цільовий рівень $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ [≤ 48 ммоль/моль; цільовий показник лікування за рекомендацією Американської асоціації клінічних ендокринологів (англ. "American Association of Clinical Endocrinologists", скор. "AACE")].
2. Зміна ГПН від початку до 40-го тижня.
3. Зміна рівня ліпідів натщесерце від початку до 40-го тижня.
4. Зміна САТ та ДАТ від початку до 40-го тижня.
5. Зміна показників в балах за результатами відповіді на пункти анкети опитування DTSQs від початку до 40-го тижня.

Допоміжну кінцеву точку 1 аналізували шляхом моделі логістичної регресії, яка включала варіант лікування та регіон в якості фіксованих чинників, а початковий показник HbA_{1c} в якості коваріати. Відсутні відповіді на 40-й тиждень виключалися з даних моделі MMRM, що була застосована для первинного аналізу HbA_{1c} . Допоміжні кінцеві точки 2-5 аналізували шляхом застосування моделі такого ж типу, що й описана у випадку первинної кінцевої точки, але в якості коваріати використовували відповідний початковий показник. Кінцеві точки профілю рівня ліпідів в крові натщесерце були логарифмовані перед аналізом, що включало також відповідний логарифмований початковий показник, застосований в якості коваріати.

Допоміжні вторинні кінцеві точки щодо безпеки.

Всі кінцеві точки щодо безпеки були зведені разом і проаналізовані із застосуванням вибірки SAS. Дані щодо НЯВЛ представлені описовим чином. Важливі сфери безпеки були визначені заздалегідь і їх оцінювали за результатами зовнішньої експертної оцінки небажаних явищ і за даними, отриманими шляхом пошуку MedDRA за окремими заздалегідь заданими параметрами по всіх зареєстрованих НЯ. Важливі сфери безпеки визначалися спеціалістами компанії "Ново Нордиск А/С" з питань глобальної безпеки. Епізоди гіпоглікемії класифікувалися згідно з класифікаціями щодо гіпоглікемії, запропоновані компанією "Ново Нордиск А/С" та Американською діабетичною асоціацією (англ. "American Diabetes Association", скор. "ADA"). Кінцеві точки епізодів гіпоглікемії аналізували окремо на моделі негативної біноміальної регресії, яка включала варіанти лікування і регіон в якості фіксованих чинників, а початковий показник HbA_{1c} – в якості коваріати. Частоту пульсу аналізували окремо шляхом аналізу такого ж типу, що й у випадку аналізу первинної кінцевої точки, але в якості коваріати застосовували початкову частоту

	<p>пульсу. Всі результати лабораторних досліджень були зведені разом і їх оцінювали за допомогою описової статистики із застосуванням вибірки SAS. Важливо зауважити, що при представленні даних за всіма кінцевими точками слово "значущий" застосовується лише в тому випадку, коли це підтверджено результатами статистичного аналізу.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Взагалі, ці чотири групи лікування були добре збалансованими за демографічними параметрами і вихідними характеристиками. Середній вік пацієнтів становив приблизно 56 років при середньому індексі маси тіла (ІМТ) 34 кг/м². В цілому, в усіх групах частка жінок, які брали участь у випробуванні, була меншою, ніж чоловіків (45% у порівнянні з 55%). В усіх групах середній показник HbA_{1c} становив 8,2% (66,4 ммоль/моль) (середній діапазон: 8,2-8,3%); середній ГПН становив 9,71 ммоль/л (174,96 мг/дл). Середня тривалість діабету була схожою в чотирьох групах лікування (разом 7,4 років).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Первинна кінцева точка: зміна HbA_{1c}.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Перевага лікування семаглутидом з точки зору зниження рівнів HbA_{1c} від початку до 40-го тижня була продемонстрована при застосуванні семаглутиду в дозі 0,5 мг у порівнянні з дулаглутидом в дозі 0,75 мг, а також семаглутиду в дозі 1,0 мг у порівнянні з дулаглутидом в дозі 1,5 мг при розрахованій різниці між варіантами лікування (англ. "Estimated Treatment Difference", скор. "ETD") величиною -0,40 відсоткових пунктів (вп) (-0,55; -0,25)_{95%} ді та -0,41 вп (-0,57; -0,25)_{95%} ді відповідно. Зменшення показників HbA_{1c} від початку до 40-го тижня було більш суттєвим при застосуванні семаглутиду 0,5 мг (-1,51 вп) та семаглутиду 1,0 мг (-1,78 вп), ніж при застосуванні дулаглутиду 0,75 мг (-1,11% вп) та дулаглутиду 1,5 мг (-1,37% вп) відповідно. • Надійність результатів первинного аналізу була підтверджена п'ятьма серіями аналізу чутливості, всі з яких підтвердили значно кращий глікемічний контроль при застосуванні семаглутиду в дозі 0,5 мг у порівнянні із застосуванням дулаглутиду в дозі 0,75 мг та при застосуванні семаглутиду в дозі 1,0 мг у порівнянні із застосуванням дулаглутиду в дозі 1,5 мг. <p>Підтверджувальна вторинна кінцева точка – зміна маси тіла.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Перевага лікування семаглутидом з точки зору зменшення маси тіла від початку до 40-го тижня була продемонстрована при застосуванні семаглутиду 0,5 мг у порівнянні з дулаглутидом 0,75 мг, а також при застосуванні семаглутиду 1,0 мг у порівнянні з дулаглутидом 1,5 мг при ETD -2,26 кг (-3,02; -1,51)_{95%} ді та -3,55 кг (-4,32; -2,78)_{95%} ді відповідно. Розрахована втрата маси тіла на 40-й тиждень становила -4,56 кг (відносна зміна: -4,92%) при застосуванні семаглутиду в дозі 0,5 мг; -6,53 кг (-6,92%) – семаглутиду в дозі 1,0 мг; -2,30 кг (-2,38%) – дулаглутиду в дозі 0,75 мг та -2,98 кг (-3,26%) – дулаглутиду в дозі 1,5 мг. • Результати аналізу чутливості узгоджувалися з даними аналізу підтверджувальної вторинної кінцевої точки. <p>Допоміжні вторинні кінцеві точки ефективності.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Величина HbA_{1c} ≤ 6,5% (ціль за ААСЕ) була досягнута у 49-67% пацієнтів, які отримували семаглутид, та у 34-47% – дулаглутид, причому показник відношення шансів становив 2,18 (1,50; 3,17)_{95%}

	<p>дї та 2,18 (1,50; 3,18)_{95% дї} при застосуванні семаглутиду в дозах 0,5 мг та 1,0 мг у порівнянні із застосуванням дулаглутиду в дозах 0,75 мг та 1,5 мг відповідно.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Зниження рівня глюкози у плазмі крові натщесерце від початку до 40-го тижня було значно більшим при застосуванні семаглутиду в дозі 1,0 мг, ніж при застосуванні дулаглутиду в дозі 1,5 мг, причому ETD становила -0,58 ммоль/л (-0,91; -0,26)_{95%дї} або -10,53 мг/дл (-16,40; -4,65)_{95%дї}, тоді як зниження, що було зареєстроване при застосуванні малих доз, не було значуще відмінним (p = 0,0603). • В той час коли незначне покращення було виявлено з початку до 40го тижня по всіх параметрах ліпідів в крові натщесерце, не було значної різниці між семаглутидом у порівнянні з дулаглутидом за параметрами рівнів загального холестерину, холестерину високої щільності, холестерину низької щільності або тригліцеридів. • Систолічний артеріальний тиск на 40-й тиждень знизився в усіх групах, однак значуща різниця між групами застосування семаглутиду і дулаглутиду на виявлена. • Зниження діастолічного артеріального тиску на 40-й тиждень було суттєво більшим при застосуванні семаглутиду 1,0 мг у порівнянні з дулаглутидом 1,5 мг при ETD -2,02 мм рт. ст. (-3,35; -0,68)_{95%дї}, тоді як різниця між групами лікування семаглутидом 0,5 мг та дулаглутидом 0,75 мг виявлена не була (p = 0,7429). • Більшість (7 з 8) результатів за елементами анкети опитування DTSQs покращувалися на 40-й тиждень в усіх групах лікування без значущої різниці між групами семаглутиду і дулаглутиду. Результат за пунктом 2 ("частота усвідомлення наявності гіперглікемії") був значно кращим при обох дозах семаглутиду, причому показник ETD становив -0,32 (-0,60; -0,04)_{95% дї} при застосуванні семаглутиду 0,5 мг у порівнянні з дулаглутидом 0,75 мг та -0,40 (-0,68; -0,12)_{95% дї} при застосуванні семаглутиду 1,0 мг у порівнянні з дулаглутидом 1,5 мг.
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Протягом 40 тижнів лікування семаглутид і дулаглутид були, в цілому, безпечними і переносилися добре. Загальний профіль НЯ та переносимості, що спостерігався в цьому випробуванні, узгоджувався з результатами попередніх досліджень щодо семаглутиду у пацієнтів з Д2Т та порівняним з тим, що спостерігалось у випадку інших агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (АР ГПП).</p> <p>Загальний профіль безпеки НЯ.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Частка пацієнтів, які повідомляли про виникнення НЯ, була порівняною у групах семаглутиду і дулаглутиду, тоді як частота випадків НЯ була більшою при обох дозах семаглутиду [0,5 мг: 67,8%; 412,7 випадку на 100 пацієнто-років експозиції (англ. "Patient-Years of Exposure", скор. "PYE"); 1,0 мг: 69,0%; 439,7 випадку на 100 PYE] та дулаглутиду 1,5 мг (73,9%; 402,6 випадку на 100 PYE), ніж у випадку дулаглутиду 0,75 мг (62,2%; 326,2 випадків на 100 PYE). • В усіх групах лікування понад 90% всіх НЯ були легкого або помірного ступеня тяжкості і наприкінці випробування пацієнти видужали або видужували від НЯ у понад 85% випадків.

- Найчастіші НЯ, що були зареєстровані в усіх групах випробування, належали до класу систем та органів (КСО) "порушення з боку шлунково-кишкового тракту".
 - Шестеро (6) пацієнтів померли в період випробування: 1, 1, 2 та 2 отримували семаглутид 0,5 мг, 1,0 мг, дулаглутид 0,75 мг та 1,5 мг відповідно; смерть пацієнта, який отримував семаглутид 0,5 мг, трапилася після періоду спостереження "в ході лікування". Два (2) випадки смерті були підтверджені як смерть від серцево-судинних (СС) причин, три – як смерть не від СС причин (за експертним висновком – випадки, що пов'язані з процедурою або хірургічним втручанням не з СС причин, з іншою не серцево-судинною причиною та зі злоякісним захворюванням) та один випадок, причина смерті при якому не була визначена.
 - Частка пацієнтів, які повідомили про наявність серйозних небажаних явищ (СНЯ), була незначною в усіх чотирьох групах лікування: 5,6%, 7,7%, 8,0% та 7,4% пацієнтів, які отримували семаглутид 0,5 мг, 1,0 мг, дулаглутид 0,75 мг та 1,5 мг відповідно. Картина зареєстрованих СНЯ не засвідчила наявності будь-яких тенденцій по групах лікування або по термінах переважного користування (англ. "Preferred Term", скор. "РТ").
 - Частка пацієнтів з НЯ, які призвели до припинення лікування, була більшою при застосуванні семаглутиду, ніж дулаглутиду (8,0-9,7% у порівнянні з 4,7-6,7%); частота випадків при застосуванні семаглутиду 0,5 мг, 1,0 мг та дулаглутиду 1,5 мг була вищою, ніж у випадку застосування дулаглутиду 0,75 мг (19,7; 28,6 та 21,5 у порівнянні з 9,4 випадку на 100 PYE відповідно). Різниця між групами лікування була здебільшого наслідком того, що частота шлунково-кишкових НЯ (ШКНЯ), що призвели до передчасного припинення лікування, була більш високою при застосуванні семаглутиду 0,5 мг, 1,0 мг та дулаглутиду 1,5 мг, ніж при застосуванні дулаглутиду 0,75 мг.
 - Незважаючи на більш високу підтримуючу дозу семаглутиду 1,0 мг у порівнянні з дозою семаглутиду 0,5 мг, загальний профіль безпеки, в цілому, не відрізнявся від профілю, що спостерігався у пацієнтів, які отримували дозу семаглутиду 1,0 мг.
- Гіпоглікемія.
- В ході випробування у 4 пацієнтів було зареєстровано 4 тяжких епізоди гіпоглікемії: по одному випадку при застосуванні семаглутиду 1,0 мг та дулаглутиду 0,75 мг та 2 випадки при застосуванні дулаглутиду 1,5 мг; у 3 з 4 пацієнтів були чинники, що заважають правильній оцінці, в тому числі фізична активність/пропуск прийому їжі, нещодавня зміна резервного медикаментозного лікування і спроба суїциду із застосуванням інсуліну. Інший випадок не відповідав критеріям тяжкої гіпоглікемії, позаяк пацієнту лише була потрібна допомога для перевірки рівня глюкози в крові (ГК), але він був здатний самостійно лікуватися і тому цей випадок був класифікований як псевдогіпоглікемія.
 - Загалом 15 пацієнтів повідомили про 18 випадків епізодів "тяжкої або підтвердженої результатами аналізу ГК симптоматичної" гіпоглікемії, без помітної різниці між групами лікування.

- Шанси виникнення "тяжкої або підтвердженої результатами аналізу ГК симптоматичної гіпоглікемії" при лікуванні семаглутидом або дулаглутидом суттєво не відрізняються. Важливі сфери щодо безпеки.
- Порушення з боку шлунково-кишкового тракту.
 - ШКНЯ (клас КСО "Порушення з боку шлунково-кишкового тракту") були найчастішими зареєстрованими НЯ. ШКНЯ, про які повідомляли $\geq 5\%$ пацієнтів у будь-якій групі лікування, були НЯ "нудота", "діарея", "блювання" та "закреп" (що наведені тут у порядку зменшення частоти випадків). Частка пацієнтів, які повідомляли про такі НЯ, була порівнянною в групах пацієнтів, які отримували семаглутид 0,5 мг (5,3-22,6%), 1,0 мг (4,7-21,0%) та дулаглутид 1,5 мг (5,9-20,1%), але меншою при застосуванні дулаглутиду 0,75 мг (3,3-13,0%), за винятком діареї, про яку повідомлялося частіше тими, хто отримував дулаглутид 1,5 мг (17,7%), ніж пацієнтами інших груп лікування (7,7-14,3%).
 - НЯ були здебільшого легкого або помірного ступеня тяжкості. Дванадцять (12) пацієнтів повідомили про 14 серйозних ШКНЯ: 4 випадки у 3 пацієнтів, які отримували семаглутид 0,5 мг; 7 випадків у 6 пацієнтів, які отримували семаглутид 1,0 мг; 1 випадок у пацієнта, який отримував дулаглутид 0,75 мг та 2 випадки у 2 пацієнтів, які отримували дулаглутид 1,5 мг. СНЯ реєструвалися під різними діагнозами, без групування за РТ.
 - В цілому, про виникнення ШКНЯ повідомлялося переважно протягом перших 12 тижнів лікування.
- Порушення з боку серцево-судинної системи.
 - Експертним висновком у 16 пацієнтів було підтверджено шістнадцять (16) серцево-судинних НЯ: 3, 2, 5 та 6 в групах застосування семаглутиду 0,5 мг, 1,0 мг, дулаглутиду 0,75 мг та 1,5 мг відповідно. Три з цих підтверджених випадків були з летальним кінцем.
 - Посилення частоти пульсу від початку до кінця лікування було значно більшим при застосуванні семаглутиду 1,0 мг (3,96 уд./хв.), ніж дулаглутиду 1,5 мг (2,42 уд./хв.) при ETD 1,55 уд./хв. (0,15; 2,95)_{95%} ді. Таке посилення при застосуванні менших доз семаглутиду і дулаглутиду суттєво не відрізнялось (2,09 уд./хв. у порівнянні з 1,56 уд./хв. відповідно).
 - Протягом випробування частка пацієнтів з "клінічно важливим відхиленням від норми" результатів ЕКГ була невеликою в усіх групах лікування без значущої різниці між групами.
- Діабетична ретинопатія.
 - Загалом у 9 пацієнтів було зареєстровано дев'ять (9) НЯ діабетичної ретинопатії (2, 2, 2, та 3 випадки при застосуванні семаглутиду 0,5 мг, 1,0 мг, дулаглутиду 0,75 мг та 1,5 мг відповідно), про один з яких повідомлялося після періоду "в ході лікування". Всі ці випадки були несерйозними, з діагнозом, що був поставлений шляхом

звичайної перевірки зору, і повідомлення про них не було спричинене виникненням будь-яких симптомів; в жодному з цих випадків не було застосовано жодне лікування. Жодний з цих випадків не призвів до передчасного припинення застосування відповідного препарату.

• Панкреатит.

- Випадків панкреатиту, підтверджених експертним висновком ЕАС, не було.
- На 40 тиждень при всіх варіантах лікування середній рівень активності ліпази та амілази зростав на 16-22% та 22-32% відповідно, без статистично значущої різниці між групами лікування.
- Кількість пацієнтів, у яких принаймні один раз протягом випробування рівень активності амілази або ліпази був відповідно більш ніж в два рази або в п'ять разів вищим, ніж верхня границя діапазону норми (англ. "Upper Limit of Normal", скор. "ULN"), була невеликою і в різних групах лікування порівнянню.

• Порушення з боку печінки і жовчовивідних шляхів.

- Загалом у 18 пацієнтів було зареєстровано 20 пов'язаних із захворюванням жовчного міхура НЯ: 2, 5, 4 та 9 випадків при застосуванні семаглутиду 0,5 мг, 1,0 мг, дулаглутиду 0,75 мг та 1,5 мг відповідно. Шість (6) з них були СНЯ: 1 при застосуванні семаглутиду 1,0 мг та 5 – дулаглутиду 1,5 мг (2 СНЯ в одного того ж пацієнта). Більшість випадків були одноразовими, виникли в окремих пацієнтів і жоден з них не призвів до передчасного припинення лікування.
- Загалом у 32 пацієнтів було зареєстровано 35 пов'язаних із захворюванням печінки НЯ зі схожою частотою випадків в різних групах лікування: 7, 9, 11 та 8 випадків при застосуванні семаглутиду 0,5 мг, 1,0 мг, дулаглутиду 0,75 мг та 1,5 мг відповідно. Один (1) випадок ("цироз печінки" при застосуванні дулаглутиду 0,75 мг) був СНЯ, що призвів до передчасного припинення прийому препарату лікування. Жодні інші НЯ не призвели до передчасного припинення лікування.
- Взагалі, картина показників, виміряних в ході печінкових проб, була мінливою: у двох пацієнтів показник активності аспартатамінотрансферази (АСТ) перевищував ULN у понад п'ять разів, а в одного пацієнта рівень загального білірубину (англ. "total bilirubin", скор. "TBIL") – у понад три рази, тоді як відхилення від норми рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ) або алкалінфосфатази (ALP) не спостерігалися. Протягом випробування не спостерігалось випадків, коли АЛТ або АСТ перевищували би ULN у понад три рази при одночасних рівнях TBIL у понад 2 рази вищих, як і не було випадків, які відповідали б критеріям за законом Хая.

• Неоплазми.

- Загалом у 11 пацієнтів експертами ЕАС було підтверджено 11 випадків в якості випадків злоякісного новоутворення (в тому числі один випадок неоплазми щитоподібної залози): 3, 3, 1 та 4 випадки при застосуванні семаглутиду 0,5 мг;

1,0 мг та дулаглютиду 0,75 мг та 1,5 мг відповідно. В одному (1) з чотирьох випадків неоплазми в групі застосування дулаглютиду 1,5 мг підтверджена експертами ЕАС дата виникнення явища припадала на період після завершення періоду спостереження "в ході випробування". Більшість випадків виникнення неоплазм були одиничними, зареєстрованими в окремих пацієнтів і не належали до групових категорій КСО/термінів переважного користування, тканин або органів походження.

• Захворювання щитоподібної залози.

- Було зареєстровано 2 підтверджених експертами ЕАС випадки захворювання щитоподібної залози (обидва – неоплазма щитоподібної залози): один випадок при застосуванні семаглутиду 0,5 мг та один – дулаглютиду 1,5 мг (злоякісна). Випадок неоплазми щитоподібної залози при застосуванні семаглутиду 0,5 мг був виявлений експертами ЕАС випадково в ході розгляду іншого випадку неоплазми (пухлина шиї). В ході резекції великої пухлини у лівій частині шиї у пацієнта була здійснена тиреоїдектомія і вузли, що були виявлені у щитоподібній залозі, були визнані неоплазмою щитоподібної залози неklasифікованої категорії злоякісної пухлини.
- Жодний із зареєстрованих випадків не був пов'язаний із С-клітинною патологією або МРЩЗ [медулярний рак щитоподібної залози (англ. "Medullary Thyroid Cancer", скор. "МТС")].
- Протягом періоду лікування ані в межах окремих груп, ані поміж групами не спостерігалось клінічно важливих змін показників кальцитоніну.

• Порушення функції нирок.

- Загалом у 7 пацієнтів було зареєстровано 7 випадків явищ з боку нирок: 2, 3, 1 та 1 випадок при застосуванні семаглутиду 0,5 мг, 1,0 мг, дулаглютиду 0,75 мг та 1,5 мг відповідно. Всі випадки були несерйозними і жодний з них не призвів до передчасного припинення лікування.
- Протягом періоду лікування ані в межах окремих груп, ані поміж групами не спостерігалось клінічно важливих змін параметрів лабораторного дослідження функції нирок.

• Алергічні реакції та реакції в місці ін'єкції.

- Загалом у 37 пацієнтів було зареєстровано 50 алергічних реакцій: 12, 9, 22 та 7 випадків при застосуванні семаглутиду 0,5 мг, 1,0 мг, дулаглютиду 0,75 мг та 1,5 мг відповідно. Один (1) з них ("гіперчутливість" при застосуванні семаглутиду 1,0 мг) був СНЯ і призвів до передчасного припинення лікування; результати тесту на антитіла до семаглутиду у цього пацієнта були негативними. Крім того, 7 несерйозних НЯ (у 4 пацієнтів) призвели до передчасного припинення лікування: по одному випадку при застосуванні семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг та 5 випадків у двох пацієнтів, які отримували дулаглютид 0,75 мг.
- Загалом у 22 пацієнтів було зареєстровано 37 випадків

реакцій в місці ін'єкції: 5, 6, 9 та 17 випадків при застосуванні семаглутиду 0,5 мг, 1,0 мг, дулаглутиду 0,75 мг та 1,5 мг відповідно. Всі випадки були несерйозними і жодний з них не призвів до передчасного припинення лікування.

- Медичні помилки і передозування.

- Загалом у 13 пацієнтів було зареєстровано 15 НЯ, пов'язаних з медичною помилкою та з передозуванням: 4, 5, 2 та 4 випадки при застосуванні семаглутиду 0,5 мг, 1,0 мг, дулаглутиду 0,75 мг та 1,5 мг відповідно. Одне (1) СНЯ ("спроба суїциду") було зареєстровано при застосуванні дулаглутиду 0,75 мг і дослідник оцінив його як навряд чи пов'язане з препаратом випробування. Одне (1) несерйозне НЯ при застосуванні семаглутиду 1,0 мг ("ненавмисне передозування") призвело до передчасного припинення лікування.

- Випадки у сфері безпеки щодо передачі збудників інфекції із препаратом випробування не зареєстровані.

- Рідкі явища.

- Загалом у 42 пацієнтів було виявлено 49 рідких явищ із частотою від 3,5-4,7 випадку на 100 РУЕ при застосуванні семаглутиду та 6,1-6,3 випадку на 100 РУЕ при застосуванні дулаглутиду, три з яких були летальними. Жодний з випадків рідких явищ не призвів до передчасного припинення лікування.
- Було 5 категорій РТ небажаних явищ, за якими було зареєстровано понад 1-2 випадки; НЯ "миготлива аритмія", "шлуночкова екстрасистолія" та "атріовентрикулярна блокада 1 ступеня" розглядалися в контексті групового терміну високого рівня (ГТВР) (англ. "High-Level Group Term", скор. "HLGT") "серцеві аритмії", причому кількість випадків при застосуванні дулаглутиду (загалом 21 випадок у 18 пацієнтів) була більшою, ніж при застосуванні семаглутиду (10 випадків у 10 пацієнтів). Три (3) випадки виникли після періоду "в ході лікування", а для багатьох СНЯ існували вірогідні альтернативні варіанти етіології. Крім того, 3 НЯ "синкопе" були зареєстровані при застосуванні семаглутиду 1,0 мг; всі вони були несерйозними. Один (1) випадок був зареєстрований як пов'язаний з вазовагальною реакцією, а ще два – при одночасному ШКНЯ; протягом випробування жодний з цих пацієнтів не повідомляв про виникнення СНЯ. Три (3) несерйозні НЯ "лейкопенія" були зареєстровані у двох пацієнтів, які отримували семаглутид 0,5 мг.

Інші клінічні лабораторні обстеження, фізичне обстеження і вагітність.

- Клінічно важливі зміни результатів біохімічних або гематологічних параметрів лабораторних досліджень, які не входять до важливих сфер безпеки, не спостерігалися.

- В результатах фізичного обстеження не виявлено клінічно важливих відмінностей між групами лікування.

- Один випадок вагітності був зареєстрований в групі застосування

22. Висновок (заключення)	<p>дулаглютиду 1,5 мг.</p> <p>Ефективність і безпеку застосування семаглютиду в дозах 0,5 мг та 1,0 мг один раз на тиждень оцінювали через 40 тижнів у пацієнтів з Д2Т у порівнянні із застосуванням дулаглютиду в дозах 0,75 мг або 1,5 мг один раз на тиждень:</p> <ul style="list-style-type: none"> - в контексті глікемічного контролю підтверджено перевагу застосування обох доз семаглютиду у порівнянні з обома дозами дулаглютиду; - в контексті втрати маси тіла підтверджено перевагу застосування обох доз семаглютиду у порівнянні з обома дозами дулаглютиду; - клінічно важливі відмінності артеріального тиску або рівня ліпідів в крові натщесерце між групами лікування не спостерігалися; - за результатами оцінки анкет опитування PRO, пов'язана зі здоров'ям загальна якість життя пацієнтів та їхнє задоволення лікуванням були порівнянними між групами лікування; - загальний профіль безпеки семаглютиду був схожим з профілем безпеки дулаглютиду: <ul style="list-style-type: none"> – частка пацієнтів, які повідомляли про СНЯ, в усіх групах лікування була схожою; – найчастішими зареєстрованими НЯ в усіх групах лікування були ШКНЯ; частка пацієнтів, у яких виникали ШКНЧ, була схожою при застосуванні обох доз семаглютиду і дози 1,5 мг дулаглютиду, однак була меншою при застосуванні дози дулаглютиду 0,75 мг; – кількість пацієнтів, які передчасно припинили лікування через НЯ, при застосуванні всіх доз семаглютиду була більшою, ніж при застосуванні відповідних доз дулаглютиду, що, головним чином, було спричинене різницею частоти випадків ШКНЯ.
---------------------------	---

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Генеральний Директор



(підпис)

Мороз Владислав Вадимович
(П. І. Б.)