

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

ЗВІТ про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Фіасп ФлексТач Fiasp FlexTouch
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє, відома діюча речовина)
2) проведені дослідження	х так ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	Фізіологія та фармакологія інсуліну добре відомі та детально вивчені і вважаються подібними до інсуліну людини. У аспарті швидкої дії інсулін аспарт має більш швидке всмоктування з підшкірної клітини порівняно з препаратом NovoRapid®/NovoLog®. Після всмоктування інсулін аспарт має таку ж відому фармакодинамічну дію на рецептор інсуліну.
1) первинна фармакодинаміка	Було проведено дослідження первинної фармакодинаміки у свиней з веденням аспарту швидкої дії. Профілі вимірювання глюкози крові відображають підвищене раннє всмоктування інсуліну аспарт з більш швидшим початком ефекту зниження глюкози порівняно з NovoRapid®/NovoLog®.
2) вторинна фармакодинаміка	Дослідження вторинної фармакодинаміки не проводились з NovoRapid®/NovoLog® та з аспартом швидкої дії. Усі ефекти інсуліну аспарт розглядаються як прямі, тобто всі ефекти інсуліну аспарту опосередковуються рецепторами інсуліну.
3) фармакологія безпеки	Додаткові дослідження не проводилося, оскільки даний препарат - це нова формула препарату інсуліну аспарт, що вже є на ринку - NovoRapid®/NovoLog®.
4) фармакодинамічні взаємодії	Додаткові дослідження не проводились, оскільки даний препарат - це нова формула препарату інсуліну аспарт, що вже є на ринку - NovoRapid®/NovoLog®. Дослідження фармакодинамічних взаємодій проводились при

	взаємодії інсуліну аспарт з гексобарбіталом та етанолом з NovoRapid®/NovoLog®. Не спостерігалось значущої взаємодії інсуліну аспарт з гексобарбіталом чи етанолом.
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	В дослідженні на свинях зразки плазми аналізували на інсулін аспарт, використовуючи люмінесцентний киснево-каналізаційний імуноаналіз (LOCI), AlphaLISA, гомогенну технологію сендвіч-імуноаналізу на основі гранул. Вимірюваний сигнал залежить від близькості двох видів гранул. Донорські гранули покриті стрептавідином, а акцепторні гранули в цьому випадку кон'югуються з моноклональним антитілом (HUI-018), що розпізнає людський інсулін. Друге антитіло в сендвічі - це біотинільоване моноклональне антитіло (X14-6-F34A6B4), спрямоване проти заміщення B28D в інсуліні аспарт. Під час аналізу три реагенти об'єднуються з аналітом, утворюючи імунокомплексний агрегат, що відповідає агрегату. Освітлення комплексу за допомогою лазера вивільняє синглетний кисень з донорських гранул, тим самим направляючи в акцепторні гранули і запускаючи хемілюмінесценцію, яку вимірюють. Кількість виділеного світла пропорційна концентрації інсуліну аспарт. Нижня межа кількісного визначення (LLOQ) інсуліну аспарт у плазмі свині становила 5 мкМ. Специфічність (перехресна реактивність) свинячого інсуліну становила <1 %.
2) всмоктування	Профілі фармакокінетики/фармакодинаміки інсуліну аспарт вивчались у свиней LYD (Landrace×Yorkshire×Duroc) після підшкірного введення у порівнянні з NovoRapid®/NovoLog®. Кожен препарат дозували двічі кожній тварині. Раннє всмоктування інсуліну аспарт, що оцінюється як співвідношення між площею під кривою (AUC) між 0-15 хв та 0-60 хв (AUC0-15 хв/AUC0-60 хв) було статистично достовірно більшим для аспарту швидкої дії в порівнянні з NovoRapid®/NovoLog®. AUC0-15 хв/AUC0-60 хв (інсулін аспарт) було визначено як 27 % для аспарту швидкої дії та 15 % для NovoRapid®/NovoLog® (p<0.001, ANOVA). В результаті більш швидкого поглинання інсуліну аспарт спостерігається більш швидке зниження рівня глюкози в плазмі крові. Загальна експозиція інсуліну аспарт (AUC _{inf}) була подібною між аспартом швидкої дії та NovoRapid®/NovoLog®.
3) розподіл	Жодних досліджень з аспартом швидкої дії не проводилося, оскільки аспарт швидкої дії - це нова формула реалізованого на ринку інсуліну аспарту (NovoRapid®/NovoLog®). Дослідження in vivo показали, що інсуліну аспарт має низьке зв'язування з білками плазми (<10 %), подібне до того, що спостерігається зі звичайним інсуліном людини.
4) метаболізм	Жодних досліджень з аспартом швидкої дії не проводилося, оскільки аспарт швидкої дії - це нова формула реалізованого на ринку інсуліну аспарту (NovoRapid®/NovoLog®). Інсулін аспарт подібно до інсуліну людини, швидко метаболізується до менших пептидів. Через те, що аспарт інсуліну має дуже схожу послідовність амінокислот з людським інсуліном, можна вважати, що він розкладається протеазами подібно до інсуліну людини.

5) виведення	Жодних досліджень з аспартом швидкої дії не проводилося, оскільки аспарт швидкої дії - це нова формула реалізованого на ринку інсуліну аспарту (NovoRapid®/NovoLog®)
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Жодних досліджень з аспартом швидкої дії не проводилося, оскільки аспарт швидкої дії - це нова формула реалізованого на ринку інсуліну аспарту (NovoRapid®/NovoLog®). Не було проведено досліджень <i>in vitro</i> з препаратом NovoRapid®/NovoLog®, оскільки не повідомлялося про фармакокінетичні взаємодії лікарських засобів з інсуліном людини, і малоімовірно, що при одночасному застосуванні з іншими лікарськими засобами буде виникати взаємодія з основними ферментами метаболізму інсуліну аспарту та виникати зміна в його елімінації. Спорідненість зв'язування з білками плазми низька і подібна до такої, що спостерігається при звичайному інсуліні людини, і тому взаємодія лікарських засобів малоімовірна.
7) інші фармакокінетичні дослідження	<p>1. <i>In vitro</i> - вплив нікотинаміду на поглинання інсуліну аспарту в ендотеліальних клітинах</p> <p>Було проведено дослідження <i>in vitro</i>, щоб дослідити вплив нікотинаміду на проникність інсуліну аспарту в моношарі людських мікросудинних ендотеліальних клітин шкіри (HDMEC). Дослідження проводилося із інсуліном аспарт в комплексі з цинком та нікотинамідом або без нього, та без цинку з інсуліном аспарт з нікотинамідом або без нього. Безпосередньо перед експериментом з транспортуванням суміш розводили 1:1 у транспортному буфері, імітуючи концентрації, що спостерігаються у місці ін'єкції одразу після підшкірного введення.</p> <p>У цинковмісних комплексах інсуліну аспарт наявність нікотинаміду спричинило збільшення швидкості транс-ендотеліального транспортування інсуліну аспарт. Більш того, він збільшив раннє всмоктування у порівнянні з комплексом, що не містить нікотинамід. Однак швидкість транспортування інсуліну аспарт у комплексах без цинку була помітно вищою (до 134%), ніж у присутності цинку і додавання нікотинаміду не впливало на комплекс без цинку.</p> <p>2. Вимірювання самостійної збірки інсуліну аспарту за допомогою малокутового рентгенівського розсіювання (SAXS)</p> <p>Технологія SAXS була використана для оцінки самозбірки молекул інсуліну аспарт в транспортному аналізі. Початкове розщеплення гексамерів інсуліну аспарту на димери, а згодом на мономери можна було задовільно моделювати за допомогою моделі мономер-гексамер, що свідчить про незначну присутність димерів у цих умовах низької концентрації (0,3 мМ після розведення у HBSS).</p> <p>Відповідно до загальноприйнятого уявлення про вплив фенольних речовин на самозбірку інсуліну аспарт, у зразках без фенолу та м-крезолу була присутня значно більша кількість мономерного інсуліну аспарт. Однак, порівнюючи зразки в парі, було очевидно, що присутність нікотинаміду призвела до збільшення приблизно 35 % фракції мономерів незалежно від того, чи містили зразки фенольні наповнювачі чи ні. Результати дослідження ілюструють, що після підшкірного введення нікотинамід впливає на самоасоціацію інсуліну аспарт, тим самим сприяючи більшій частці більш високопроникної фракції інсуліну аспарт.</p> <p>3. <i>In vivo</i> - вплив нікотинаміду на підшкірний кровотік у місці</p>

	<p>ін'єкції (вимивання ^{133}Xe)</p> <p>Було проведено дослідження in vivo у свиней, щоб перевірити, чи впливає нікотинамід на місцевий підшкірний кровотік. Обґрунтуванням для перевірки цієї гіпотези було те, що в деяких моделях було показано, що нікотинамід впливає на кровотік.</p> <p>Вплив на місцевий підшкірний кровотік носіїв з/без нікотинамїду та інсуліну аспарт досліджувався у трьох окремих випадках. В останньому випадку було включено позитивний контроль із простагландином E1. Використовуваний метод ґрунтувався на зникненні (вимиванні) ^{133}Xe на місці підшкірної ін'єкції. Загалом, не було чіткого впливу тільки нікотинамїду на вимивання ^{133}Xe, оцінене протягом 30 хв та 120 хв після підшкірного введення; проте існував явний ефект простагландину E1. Тому вважається, що прямий вплив нікотинамїду на місце підшкірної ін'єкції не відіграє великої ролі у збільшенні раннього всмоктування інсуліну аспарт після введення аспарту швидкої дії.</p>
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	<p>Жодних досліджень з аспартом швидкої дії не проводилося, оскільки аспарт швидкої дії - це нова формула реалізованого на ринку інсуліну аспарту (NovoRapid®/NovoLog®).</p>
2) токсичність у разі повторних введень	<p>Профіль безпеки при застосуванні в людини активного інгредієнта інсуліну аспарт добре відомий в рамках лікування цукрового діабету з великим досвідом перебування на ринку більше десяти років (NovoRapid®/NovoLog®).</p>
3) генотоксичність: in vitro	<p>Оцінка безпеки доклінічного періоду аспарту швидкої дії базується на 1) первинній реєстраційній документації на інсулін аспарт 2) дослідженнях місцевої переносимості 3) огляді літератури щодо додаткових допоміжних речовин, нікотинамїду та L-аргініну, 4) оцінці безпеки домішок та 5) додатковому огляді доклінічної літератури інсуліну аспарт, опублікованої в рецензованих журналах з моменту отримання дозволу на продаж.</p>
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	<p>Дослідження токсичності інсуліну аспарт</p>
4) канцерогенність:	<p>Повна доклінічна програма безпеки для інсуліну аспарт була проведена до реєстрації NovoRapid®/NovoLog®. Вона включала дослідження токсичності при повторних підшкірних введеннях</p>
довгострокові дослідження	<p>тривалістю до 52 тижнів у щурів та собак, стандартний основний набір фармакологічних досліджень безпеки та дослідження репродуктивної токсичності у щурів та кролів, а також основна батарея досліджень генетичної токсичності та місцевої переносимості.</p>
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	<p>Стандартні 2-річні біологічні аналізи канцерогенності не вважаються придатними для фармацевтичних препаратів, отриманих біотехнологією (ICH S6 (R1): Доклінічна оцінка безпеки фармацевтичних препаратів, отриманих з біотехнологій); тому канцерогенний потенціал був оцінений на основі двох 52-тижневих</p>
додаткові дослідження	

5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	<p>досліджень на щурах (одне ключове 52-тижневе дослідження та одне дослідницьке 52-тижневе дослідження тільки у самок). Висновки в доклінічній програмі безпеки переважно були пов'язані з фармакологічною дією інсуліну або надмірною фармакологією інсуліну. Вони включали клінічні ознаки гіпоглікемії, зміни рівня глюкози в крові, споживання їжі та маси тіла.</p> <p>Доклінічний експертний звіт препаратів NovoRapid®/NovoLog® містить висновок: «Інсуліну аспарт - це інсулін, який, як було показано, відносно швидко вивільняється з місця підшкірного введення. В іншому, він ідентичний розчинному інсуліну людини. Інсулін аспарт та інсулін людини, які використовуються в якості порівняння в багатьох експериментах, були пов'язані лише з токсичними діями, пов'язаними з їх потужним фармакодинамічним гіпоглікемічним ефектом. Ці ефекти, що виникли після введення високих доз обох інсулінів, були очікуваними на основі відомого впливу будь-якого інсуліну на глюкозу крові. Ні інсулін аспарт, ні інсулін людини не асоціювалися з типовою токсичністю для органів-мішеней, канцерогенністю чи репродуктивною токсичністю, що свідчить про ризик для пацієнтів, які отримують звичайне лікування».</p>																				
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток																					
ембріотоксичність																					
пренатальна і постнатальна токсичність																					
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія																					
б) місцева переносимість	<p>Огляд доклінічних досліджень місцевої переносимості для аспарту швидкої дії наведено у Таблиці 1 Усі дослідження проводилися згідно з принципами GLP (OECD).</p> <p>Таблиця 1 Огляд доклінічних досліджень місцевої переносимості</p> <table border="1" data-bbox="515 1361 1481 2045"> <thead> <tr> <th data-bbox="515 1361 710 1507">Тип дослідження</th> <th data-bbox="710 1361 885 1507">Види</th> <th data-bbox="885 1361 1153 1507">Шлях введення</th> <th data-bbox="1153 1361 1353 1507">Формулювання</th> <th data-bbox="1353 1361 1481 1507">ID Дослідження</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="515 1507 710 1731">Одно- та мультидозове місцевої переносимості</td> <td data-bbox="710 1507 885 1731">Щури</td> <td data-bbox="885 1507 1153 1731">підшкірно</td> <td data-bbox="1153 1507 1353 1731">Аспарт швидкої дії</td> <td data-bbox="1353 1507 1481 1731">212251</td> </tr> <tr> <td data-bbox="515 1731 710 1977">Однодозове місцевої переносимості</td> <td data-bbox="710 1731 885 1977">Кролі</td> <td data-bbox="885 1731 1153 1977">внутрішньоартеріально, внутрішньом'язово, внутрішньовенно</td> <td data-bbox="1153 1731 1353 1977">Аспарт швидкої дії</td> <td data-bbox="1353 1731 1481 1977">212147</td> </tr> <tr> <td data-bbox="515 1977 710 2045">Однодозове</td> <td data-bbox="710 1977 885 2045">Карликові</td> <td data-bbox="885 1977 1153 2045">підшкірно</td> <td data-bbox="1153 1977 1353 2045">FIA (A, B,</td> <td data-bbox="1353 1977 1481 2045">209322</td> </tr> </tbody> </table>	Тип дослідження	Види	Шлях введення	Формулювання	ID Дослідження	Одно- та мультидозове місцевої переносимості	Щури	підшкірно	Аспарт швидкої дії	212251	Однодозове місцевої переносимості	Кролі	внутрішньоартеріально, внутрішньом'язово, внутрішньовенно	Аспарт швидкої дії	212147	Однодозове	Карликові	підшкірно	FIA (A, B,	209322
Тип дослідження	Види	Шлях введення	Формулювання	ID Дослідження																	
Одно- та мультидозове місцевої переносимості	Щури	підшкірно	Аспарт швидкої дії	212251																	
Однодозове місцевої переносимості	Кролі	внутрішньоартеріально, внутрішньом'язово, внутрішньовенно	Аспарт швидкої дії	212147																	
Однодозове	Карликові	підшкірно	FIA (A, B,	209322																	

	місцевої переносимості	свині		C, D)*	
	<p>*FIA (A, B, C і D) містить 5,23-14,81 мг/мл L-аргініну та 4,88-14,66 мг/мл нікотинаміду. Аспарт швидкої дії містить 3,48 мг/мл L-аргініну та 20,8 мг/л нікотинаміду.</p> <p>Місцеву переносимість одноразового та багаторазового введення оцінювали у щурів, яким щодня вводили підшкірні ін'єкції аспарту швидкої дії протягом чотирьох тижнів з наступним двотижневим періодом відновлення. Крім того, місцева переносимість одноразових доз після підшкірного введення була розглянута у карликових свиней з використанням різних концентрацій нікотинаміду та L-аргініну. Реакції тканин, що спостерігаються після підшкірного введення у двох дослідженнях були подібними, якщо порівнювати введення аспарту швидкої дії та FIA (A, B, C та D) з введенням інсуліну аспарту у формі препарату NovoRapid®. Місцеву переносимість одноразової дози оцінювали після внутрішньоартеріального, внутрішньом'язового, внутрішньовенного введення кролям. Локальні тканинні реакції, що спостерігалися при введенні аспарту швидкої дії, були подібними за характером та тяжкістю для всіх трьох шляхів введення порівняно з контролем (0,9 % натрію хлорид).</p>				
7) додаткові дослідження токсичності:	<p>Дві додаткові допоміжні речовини (вітамін B3 (нікотинамід) та природна амінокислота L-аргінін) присутні в аспарті швидкої дії порівнювались до NovoRapid®/NovoLog®. І нікотинамід, і L-аргінін широко застосовуються в раціоні, і обидва мають добре відомий профіль безпеки у людини.</p> <p>Порівняно з NovoRapid®/NovoLog®, також спостерігається заміна хлориду цинку на ацетат цинку та невелике зниження рН з 7,4 до 7,1 в аспарті швидкої дії. І нікотинамід, і L-аргінін, і ацетат цинку перераховані у базі даних FDA «Перелік неактивних інгредієнтів для зареєстрованих лікарських засобів» у продуктах для парентерального введення у концентраціях, вищих за ті, що використовуються в аспарті швидкої дії (Таблиця 2).</p> <p>Таблиця 2 Дані з бази даних FDA «Перелік неактивних інгредієнтів для зареєстрованих лікарських засобів» щодо нікотинаміду, L-аргініну (HCl) та ацетату цинку</p>				
	Допоміжна речовина	Максимальна концентрація в зареєстрованому продукті		Шлях введення	
	Нікотинамід (ніацинамід)	2.5%		Внутрішньовенно, внутрішньом'язово (внутрішньосуглобовий, внутрішньосиновіальний, внутрішньоутробний)	
	L-аргінін HCl	88%		Внутрішньовенно (внутрішньом'язово)	
антигенність	Ацетат цинку/ ацетат ^{a)}	- 59.4% (натрію ацетат) 0.23% (цинк ацетат) 0.65% (натрію ацетат)		Внутрішньовенно Підшкірно (порошок) Підшкірно (рідина)	

(утворення антитіл)	а) Ацетат цинку дисоціюється у рецептурі, тому для порівняння концентрацій включаються інші солі ацетату (натрію). Концентрація ацетату цинку в аспарті швидкої дії становить 19,6 мкг/мл ~ 0,002 %.
імунотоксичність	Незначні зміни рН і солі також не вважаються пов'язаними з будь-яким ризиком для безпеки людини. Решта допоміжних речовин, що використовуються в аспарті швидкої дії, ідентичні по складу NovoRapid®/NovoLog® і присутні в тих самих або менших концентраціях.
дослідження механізмів дії	Оцінка безпеки нікотинаміду та L-аргініну у аспарті швидкої дії була проведена на основі опублікованої літератури та інших загальнодоступних даних.
лікарська залежність	Нікотинамід
токсичність метаболітів	<p>Нікотинамід міститься у дозі 20,76 мг/мл (~ 2,1 % розчин) у аспарті швидкої дії. Це дорівнює загальній дозі приблизно 42 мг/добу (~ 0,5 мг/кг/добу) для пацієнта з високою інсулінорезистентністю, який отримує 200 ОД на добу. Існує велика кількість даних щодо безпеки використання нікотинаміду у людей, і ретельний огляд наявної літератури свідчить про те, що нікотинамід не викликає загальної токсичності та не є тератогенним, генотоксичним чи канцерогенним. Нікотинамід загалом визнається безпечним (GRAS) для використання як харчова добавка, нутрієнт або дієтична добавка як вітамін В3 (21 CFR 184.1535, 21 CFR 182.5535). Середня та максимальна добова норма споживання нікотинаміду з їжею дорівнює відповідно 34 та 57 мг/особу на добу.</p> <p>Пероральні харчові добавки нікотинаміду для щоденного вживання існують у вільному доступі. Максимальні пероральні дози знаходяться в діапазоні 560-1500 мг/особу/добу, і існує значна кількість клінічних даних, що підтверджують безпечне застосування нікотинаміду в якості пероральної харчової добавки. Пероральна біодоступність нікотинаміду у людей наближається до 85 %, про що свідчить наявна література, що відповідає системно доступним дозам від 476 до 1275 мг/особу/добу при вищезгаданих рекомендованих рівнях.</p> <p>Таким чином, експозиція нікотинаміду в аспарті швидкої дії навіть у дозі 200 ОД інсуліну на добу у пацієнтів з високою інсулінорезистентністю буде незначною (3,3-8,8 %), тобто в 11-30 разів нижчою у порівнянні з максимальними рекомендованими рівнями. Усі побічні явища, пов'язані з нікотинамідом у літературних даних, пов'язані з пероральним введенням кількох г/особу/добу. Повторні пероральні дози до 3 г/особу/добу добре переносяться. Були пацієнти з діабетом 1 типу (віком 5-35 років), яким призначався нікотинамід перорально протягом 1 року по 1500 мг/особу/добу і переносився без побічних ефектів. Подібним чином дітям (у віці 3-12 років) дозували перорально протягом 2,1 року в середньому по 1260 мг/особу на добу без побічних ефектів. Огляд найбільш актуальних доклінічних досліджень безпеки та клінічні випробування нікотинаміду наведені в Таблиці 3. Співвідношення доз нікотинаміду ґрунтується на тому, що пацієнт з високою стійкістю до інсуліну отримує 200 ОД аспарту швидкої дії щодня. NOAEL/NOEL в доклінічних дослідженнях перетворюються на еквівалентну дозу для людини (HED) на основі нормалізації площі</p>

поверхні тіла (BSA).

Таблиця 3 Огляд найбільш відповідних доклінічних досліджень безпеки, опубліковані рівні вказівок на людях та клінічні випробування щодо нікотинаміду

Дослідження (джерело)	Доза	Відношення дози ¹⁾
4-тижневе дослідження ротового зонду на щурах	NOAEL = 215 мг/кг/добу = 35 мг/кг/добу базуються на HED	70 ²⁾
Ембріофетальне дослідження розвитку кролів через ротовий зонд	NOEL = 50 мг/кг/добу = 16 мг/кг/добу базуються на HED	32 ²⁾
In-vitro та in-vivo тести генотоксичності	Всі тести негативні	Не застосовано
Дослідження канцерогенності (тривалість життя) в миші (питна вода)	Відсутній канцерогенний вплив при застосуванні 3330 мг/кг/добу (чоловіча стать) та 2640 мг/кг/добу (жіноча стать) = 270 мг/кг/добу (чоловіча стать) та 215 мг/кг/добу (жіноча стать) базуються на HED	540 (чоловіча стать) 430 (жіноча стать)
Рівні вказівок на людях (оральні)	560-1500 мг/добу	11-30 ³⁾
Клінічні стадії на людях (оральні)	Підвищення перорального дозування до 3000 мг/особа/добу здається, добре переносяться	61 ³⁾

HED = еквівалентна доза для людини

¹⁾ Співвідношення доз розраховане на пацієнтів з високою стійкістю до інсуліну, які отримують 200 ОД на добу, що призводить до отримання 42 мг нікотинаміду на добу та припускаючи 100 % біодоступність нікотинаміду після підшкірного введення

²⁾ Значення базуються на HED

³⁾ Значення коригуються для пероральної біодоступності нікотинаміду у людей (85%)

L-аргінін

L-аргінін присутній у складі аспарту швидкої дії при концентрації 3,48 мг/мл (~ 0,35% розчин) у вигляді L-аргініну гідрохлориду (HCl). Це дорівнює максимальній загальній дозі L-аргініну для пацієнта, що становить приблизно 7 мг/добу (~ 0,1 мг/кг/добу) у пацієнта з

високою інсулінорезистентністю, який отримує 200 ОД/добу. Ретельний огляд наявної літератури свідчить про те, що L-аргінін не викликає загальної токсичності та не є тератогенним. Крім того, L-аргінін не є генотоксичним і не вважається канцерогенним, оскільки він є природною амінокислотою, що щодня вживається у великих кількостях. L-амінокислоти є GRAS (визнані повністю нешкідливими) як прямі харчові добавки для споживання людьми, схвалені FDA. L-аргінін має примітку GRAS для конкретного використання харчових продуктів до 0,6 % і схвалений FDA (21CFR172,320) як харчова добавка до 6,6 % від загальної маси білка.

Наявні опубліковані дані про дослідження впливу у людей за період від 7 днів до 3 років визначили спостережуваний безпечний рівень L-аргініну 20 000 мг/добу для перорального застосування здоровим дорослим добровольцям. Люди піддаються впливу L-аргініну через дієту з розрахунковими рівнями 4000-6000 мг/добу, а L-аргінін використовується як діагностичний засіб або у складі лікарських препаратів приблизно до 500 мг/кг для внутрішньовенного введення.

Пероральна біодоступність L-аргініну у людини вимірювалася в діапазоні 21-68 %. Вплив L-аргініну після підшкірного введення разом з аспартом швидкої дії буде у 100 разів нижчою за експозицію, що випливає із звичайного раціону. У людей L-аргінін, як правило, добре переноситься при пероральному введенні, внутрішньовенно та внутрішньоартеріально в разових дозах до 30000 мг на людину.

Огляд найважливіших доклінічних досліджень безпеки, ендогенних рівнів у плазмі крові людини та клінічних випробувань щодо L-аргініну наведено у Таблиці 4. Співвідношення доз для L-аргініну ґрунтується на щоденному введенні пацієнтам з високою стійкістю до інсуліну 200 ОД аспарту швидкої дії. NOAEL/NOEL в доклінічних дослідженнях перетворюються на еквівалентну дозу для людини (HED) на основі нормалізації площі поверхні тіла (BSA).

Таблиця 4 Огляд найбільш актуальних доклінічних досліджень безпеки, ендогенних рівнів у плазмі крові людини та клінічних випробувань на L-аргінін

Дослідження (джерело)	Доза	Відношення дози ¹⁾
13-тижневе дослідження ротового зонду на щурах	NOAEL = 3318-3879 мг/кг/добу = 535-626 мг/кг/добу базуються на HED	5350-6260 ²⁾
Ембріофетальне дослідження розвитку кролів через ротовий зонд	NOEL = 1040 мг/кг/добу = 168 мг/кг/добу базуються на HED	1680 ²⁾
In-vitro тести генотоксичності	Всі тести негативні	Не застосовано
Дослідження канцерогенності	Немає доступних досліджень. Не очікується канцерогенного потенціалу для L-аргініну як ендогенної амінокислоти	

Ендогенні рівні аргініну в плазмі у людини Розрахований вплив плазми L-аргініну на швидкість аспарту ³⁾	13-16 мкг/мл 2,8 мкг/мл	Експозиція L-аргініну від аспарту швидкої дії в 5 разів нижча, ніж ендогенні рівні L-аргініну в плазмі (13 мкг/мл/2,8 мкг/мл)
Вплив на людину через дієту	4000-6000 мг/добу	120-180 ⁴⁾
Дотримання безпечного рівня	20,000 мг/добу	600 ⁴⁾

НED = еквівалентна доза для людини

¹⁾ Співвідношення доз розраховане на пацієнтів з високою стійкістю до інсуліну, які отримують 200 ОД на добу, що призводить до отримання 7 мг L-аргініну на добу та припускаючи 100 % біодоступність L-аргініну після підшкірного введення

²⁾ Значення базуються на НED

³⁾ Розрахунок ґрунтується на тому, що вся добова доза аргініну на 200 ОД аспарту швидкої дії вводиться пацієнту з високою стійкістю до інсуліну як разова доза і є 100 % системно доступною та розподіляється лише у плазмі (об'єм плазми 2,5 л)

³⁾ Значення коригуються для пероральної біодоступності L-аргініну у людей (вимірюється в діапазоні 21 % - 68 %; 21 % було використано як найбільш консервативну оцінку для розрахунку)

Токсичність домішок	<p>Профіль домішок аспарту швидкої дії можна порівняти з NovoRapid®/NovoLog® без жодних нових домішок, пов'язаних з лікарськими засобами, що перевищують граничну межу кваліфікації відповідно до керівництва щодо домішок у нових лікарських препаратах, ICH Q3B (R2) (29). Запропоновані межі терміну придатності препарату аспарт швидкої дії для продуктів розпаду інсуліну аспарту ідентичні межах специфікацій, затвердженим для NovoRapid®/NovoLog® з чотирма групами продуктів розкладання: інсуліном аспарт B28isoAsp інсуліну аспарт, дезаміно інсулін аспарт та пов'язані з інсуліном аспарт домішки та високомолекулярні білки (HMWP). Критерії прийнятності цих продуктів розпаду аспарту швидкої дії також визначаються доклінічними токсикологічними дослідженнями з NovoRapid®/NovoLog®.</p> <p>Було проведено токсикологічну оцінку домішки, пов'язаної з допоміжними речовинами. Домішка, що походить від нікотинаміду, 2-бутендіамід, викликала попередження щодо потенційної канцерогенності в аналізі DEREK/Leadscope на основі його структурної подібності з акриламідом. Однак щоденне споживання</p>
---------------------	--

	<p>2-бутендіаміду навіть у клінічній дозі 200 ОД/добу для людини з високою інсулінорезистентністю буде <1,5 мкг/людину/добу, що є нижчим порогом токсикологічної тривожності (ТТК) на тривалий період введення (> 10 років), визначене настановою з оцінки та контролю ДНК-реактивних (мутагенних) домішок, ІСН М7 (30). Тому цей рівень домішок вважається прийнятним.</p> <p>Токсикологічна оцінка також була проведена для вилуговування з систем закриття контейнерів. Системи закриття контейнерів для лікарського засобу аспарту швидкої дії складаються або зі скляної ампули об'ємом 10 мл, і з гумового диска з ламінату у вигляді кришки, або зі скляного картриджа об'ємом 3 мл, а також у вигляді кришок з ламінованого гумового диска та гумового плунжера. Після тривалого зберігання (12-29 місяців) з наступними умовами використання (1 місяць при 30 °С) спостерігали два органічних вилуговування: 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенол (ВНТ) та реакційний продукт (ВНТ-QM-Arg) між 2,6-ди-трет-бутил-4-метиленцикло-2,5дієноном (ВНТ-QM) та аргініном (Arg).</p> <p>Потенційний клінічний вплив цих вилуговуваних речовин розраховували на основі дослідження пацієнта з високою стійкістю до інсуліну, який щодня отримував 200 ОД аспарту швидкої дії. Для ВНТ був встановлений коефіцієнт експозиції до допустимої добової експозиції (PDE), як зазначено у ІСН Q3С (31). PDE для ВНТ базується на NOAEL 25 мг/кг/добу, отриманому з дослідження токсичності для репродуктивної системи та розвитку на щурах. Цей NOAEL був найнижчим спостережуваним NOAEL, включаючи оцінку канцерогенності. Потенційна клінічна експозиція ВНТ при застосуванні 200 ОД аспарту швидкої дії в 12 500 разів нижча встановленої PDE. Для ВНТ-QM-Arg ТТК (1,5 мкг/особа/добу), встановлений ІСН М7, використовувався для встановлення коефіцієнта експозиції, оскільки в науковій літературі не вдалося знайти токсикологічних даних. Спостережуваний рівень ВНТ-QM-Arg у 3,75 рази нижче ТТК (1,5 мкг/особа/добу) для флакона 10 мл та в 7,5 разів нижче ТТК (1,5 мкг/особа/добу) для картриджа 3 мл відповідно. Тому обидва вилуговування не вважаються токсичними.</p> <p>На закінчення, домішки, присутні в аспарті швидкої дії, не вважаються пов'язаними з будь-яким ризиком безпеки для пацієнтів.</p>
інше	Не застосовано
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>Аспарт швидкої дії - це нова формула інсуліну аспарту, розроблена з метою досягнення підвищеного раннього всмоктування інсуліну аспарту і тим самим швидшого початку дії інсуліну порівняно з препаратом, що існує на ринку на даний момент (NovoRapid®/NovoLog®). Аспарт швидкої дії застосовується для покращення глікемічного контролю у пацієнтів з цукровим діабетом 1 та 2 типу (ЦД). Інсулін аспарт має більш ніж десятирічний досвід перебування на ринку з відомим профілем клінічної ефективності та безпеки в лікуванні діабету. Як і NovoRapid®/NovoLog®, аспарт швидкої дії призначений для підшкірного хронічного введення під час їжі або шляхом безперервної інфузії у пацієнтів із ЦД 1-го та 2 -</p>

го типу, а також може застосовуватися внутрішньовенно, якщо це необхідно.

Виявлено, що раннє всмоктування, оцінене як AUC0-15 хв/AUC0-60 хв інсуліну аспарту у свиней, статистично достовірно збільшується для аспарту швидкої дії порівняно з NovoRapid®/NovoLog®. Це збільшення швидкості раннього всмоктування супроводжувалося більш раннім зниженням рівня глюкози в плазмі крові.

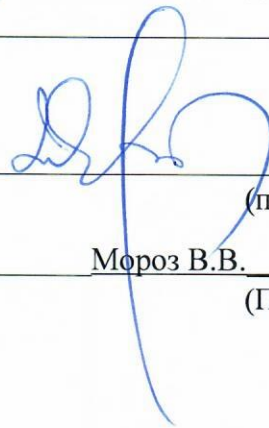
Пошукові механістичні дослідження показують, що нікотинамід збільшує частку мономерів інсуліну аспарту, доступних для раннього всмоктування після підшкірного введення. Результати інших експериментів свідчать про те, що значний вплив нікотинамиду на місцевий підшкірний кровотік малоімовірний.

Повна доклінічна програма безпеки для інсуліну аспарт була проведена до реєстрації NovoRapid®/NovoLog®. Висновки були переважно пов'язані з фармакологічною дією інсуліну або збільшеною фармакологією інсуліну. Вони включали клінічні ознаки гіпоглікемії, зміни рівня глюкози в крові, споживання їжі та маси тіла. Не було виявлено жодних токсикологічних висновків. Ретельний огляд літератури доклінічних досліджень інсуліну аспарт, опублікованого в рецензованих журналах з моменту отримання дозволу на продаж у 1999 році, не передбачає будь-яких змін у описаних фармакологічних та токсикологічних властивостях інсуліну аспарту.

У формі аспарту швидкої дії присутні дві додаткові допоміжні речовини порівняно з NovoRapid®/NovoLog®, а саме нікотинамід та L-аргініну гідрохлорид. Вважається, що додані допоміжні речовини не впливають на безпеку аспарту швидкої дії. L-аргінін є природною амінокислотою, а нікотинамід - вітаміном B3. Нікотинамід міститься у дозі 20,76 мг/мл, а L-аргінін-3,48 мг/мл у вигляді L-аргініну, HCl. Це дорівнює загальним дозам нікотинамиду та L-аргініну (HCl) приблизно 42 мг (~ 0,5 мг/кг/добу) та 7 мг/добу (~ 0,1 мг/кг/добу) відповідно при введенні інсулінорезистентним пацієнтам 200 ОД інсуліну аспарту на добу. Обидві допоміжні речовини містяться у базі даних FDA: «Перелік неактивних інгредієнтів для зареєстрованих лікарських засобів» у лікарських засобах для ін'єкцій та містяться у європейській (Ph. Eur.), США (USP) та японській (JP) фармакопеях. Дані клінічної безпеки при пероральному та внутрішньовенному введенні підтримують системну безпеку на запропонованих рівнях. Крім того, L-аргінін є в достатній кількості в раціоні (4000-6000 мг/добу), що призводить до значно більшого добового споживання, ніж очікувалося при прийомі аспарту швидкої дії. Щодо нікотинамиду, максимальні рекомендовані рівні перорального застосування 560-1500 мг/особу/добу та оціночна висока біодоступність для перорального застосування (85 %) також підтримують безпеку максимальної експозиції для аспарту швидкої дії. Більш того, дітям (віком 3-12 років) дозували (перорально) протягом 2,1 року в середньому по 1260 мг нікотинамиду на добу без побічних ефектів. Ретельний огляд наявної доклінічної літератури свідчить про те, що нікотинамід та L-аргінін не викликають загальної токсичності і не є тератогенними, генотоксичними чи канцерогенними. Тому безпека нікотинамиду та L-аргініну вважається адекватно оціненою для підтримки

безпечного застосування аспарту швидкої дії.
Місцеву переносимість до одноразової дози після підшкірного введення оцінювали у карликових свиней з використанням різних концентрацій L-аргініну та нікотинаміду. Місцеву переносимість одноразової та багаторазової дози оцінювали у щурів із введенням аспарту швидкої дії у вигляді щоденних підшкірних ін'єкцій протягом чотирьох тижнів. Обидва дослідження показали реакції в місці ін'єкції, подібні до реакцій при застосуванні NovoRapid®/NovoLog®. Крім того, місцеву переносимість до одноразової дози оцінювали після внутрішньовенного, внутрішньом'язового внутрішньоартеріального введення аспарту швидкої дії кролям. Реакції в місці ін'єкції для аспарту швидкої дії та 0,9 % хлориду натрію були подібними за характером та тяжкістю для всіх трьох шляхів введення.
Межі специфікації лікарського засобу для продуктів деградації інсуліну аспарту у аспарту швидкої дії ідентичні з препаратами NovoRapid®/NovoLog® та визначені як доклінічними токсикологічними дослідженнями, так і великим клінічним досвідом. Усі домішки мають належну кваліфікацію щодо безпеки відповідно до ICH 3QB (R2), ICH Q3C та ICH M7.
Отже, раннє всмоктування інсуліну аспарту було значно збільшено для аспарту швидкої дії порівняно з NovoRapid®/NovoLog® у свиней і супроводжувалося більш раннім зниженням глюкози в плазмі крові. Величезний досвід застосування активного інгредієнта інсуліну аспарту, такого як NovoRapid®/NovoLog® у лікуванні цукрового діабету, огляд літератури щодо доданих допоміжних речовин, місцеві дослідження переносимості та оцінка безпеки профілю домішок аспарту швидкої дії - все це показує безпечне застосування аспарту швидкої дії для хронічного лікування цукрового діабету.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



(підпис)

Мороз В.В.

(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):	Фіасп ФлексТач/Fiasp FlexTouch
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб, за повним досьє (Відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження для порівняння фармакокінетичних властивостей інсуліну аспарт швидкої дії при введенні дітям, підліткам та дорослим з діабетом 1 типу. NN1218-4371
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 08 січня 2018 Дата повного завершення: 05 липня 2018
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	В цілому, було заплановано рандомізувати 47 пацієнтів (16 дорослих, 16 підлітків, 15 дітей або принаймні 12 дітей, якщо залучення у відповідні часові рамки було неможливим). В цілому, був проведений скринінг 55 пацієнтів, з яких 46 були рандомізовані (13 дітей, 16 підлітків та 17 дорослих). Через труднощі із залученням дітей, було рандомізовано 13 дітей. В цілому, дев'ять пацієнтів були відсіяні за результатами скринінгу. З 46 рандомізованих пацієнтів три пацієнти (одна дитина та двоє дорослих) були відсторонені від участі в дослідженні до отримання препарату, їм

	<p>досліджуваний препарат не вводили. З цих трьох пацієнтів один був відсторонений через відповідність критерію не включення в день введення (гіпоглікемія менше ніж за 24 години до введення), один пацієнт відкликав поінформовану згоду та ще один пацієнт був відсторонений через труднощі встановлення венозного доступу. Решта 43 пацієнти отримали і аспарт швидкої дії, і препарат НовоРапід® та завершили участь в дослідженні. Дані усіх 43 пацієнтів були включені до повного набору даних для аналізу та набір даних для оцінки безпеки. З цих 43 пацієнтів один пацієнт був рандомізований помилково.</p>
<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Первинна задача: <input type="checkbox"/> Порівняння показників загальної експозиції при введенні аспарту швидкої дії дітям, підліткам та дорослим пацієнтам з діабетом 1 типу. Вторинні задачі: <input type="checkbox"/> Порівняння максимальної концентрації аспарту швидкої дії при введенні пацієнтам трьох вікових груп. <input type="checkbox"/> Порівняння фармакокінетичних та фармакодинамічних властивостей аспарту швидкої дії та препарату НовоРапід® при введенні пацієнтам трьох вікових груп. <input type="checkbox"/> Порівняння впливу віку на фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості аспарту швидкої дії та впливу віку на фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості препарату НовоРапід®. <input type="checkbox"/> Порівняння фармакокінетичних та фармакодинамічних властивостей аспарту швидкої дії та препарату НовоРапід® при введенні дітям та підліткам з діабетом 1 типу. <input type="checkbox"/> Оцінка безпеки та переносимості аспарту швидкої дії при введенні дітям, підліткам та дорослим з діабетом 1 типу.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Проведене рандомізоване, одноцентрове, подвійне сліпе, з введенням однією дозою, в два періоди, перехресне дослідження, для оцінки ФК властивостей аспарту швидкої дії та препарату НовоРапід® дітям (віком 6 – 11 років), підліткам (12–17 років) та дорослим (18–64 роки) з діабетом 1 типу. На додаток, оцінювали ФД властивості, для чого проводили тестування з прийомом їжі. Дослідження складалось з чотирьох візитів - візиту на етапі скринінгу (візит 1), двох візитів для введення (візити 2–3) та візиту на етапі наступного спостереження (візит 4). Інформацію щодо дослідження надавали та отримували поінформовану згоду до будь-якої діяльності, пов'язаної з участю в дослідженні, під час візиту на етапі скринінгу. Кожний візит для введення передбачав два дні перебування в дослідницькому центрі. Скринінг відбувався за 3–22 дні до візиту 2, день 2, а візит на етапі наступного спостереження – через 7–22 днів після візиту 3, день 2. Візити для введення препарату були розділені періодом для виведення раніше отриманого препарату (3–22 дні між візитом 2, день 2, та візитом 3, день 2), протягом якого пацієнти відновлювали введення інсуліну в звичному</p>

	<p>режимі. Рандомізація була проведена під час візиту 2, в день 1. Кожний пацієнт був рандомізований для отримання препаратів у певній послідовності, тобто, отримання аспарту швидкої дії чи препарату НовоРапід® в два періоди, під час окремих візитів для введення препарату.</p> <p>Під час візитів для введення препарату пацієнти прибували до дослідницького центру ввечері попереднього дня перед дозуванням (день 1). Для забезпечення стабільної концентрації глюкози в плазмі крові проводили інфузії розчинного інсуліну людини (Актрапід®) та / або інфузію глюкози протягом ночі. Інфузію припиняли вранці перед введенням препарату. Доза, і аспарту швидкої дії, і препарату НовоРапід®, становила 0,2 ОД/кг маси тіла, обидва досліджуваних препарати вводили підшкірно. Масу тіла реєстрували під час візиту 2, день 1, та візиту 3, день 1, і розраховували відносну дозу (фактична доза / кг маси тіла) для кожного з візитів, з метою оцінки різниці відносної дози при двох візитах. Дані щодо маси тіла, вимірної при першому візиті для введення препарату (візит 2), до введення, використовували для розрахунку фактичної дози для введення під час обох візитів для введення; таким чином, фактична доза (в Од.) була однаковою для кожного з пацієнтів під час обох візитів.</p> <p>Введення препарату пацієнтам здійснювали вранці дня 2, негайно перед прийомом стандартизованої їжі для проведення тестування. Прийом їжі слід було починати не пізніше, ніж через дві хвилини після введення досліджуваного лікарського препарату, їжу слід було з'їсти якомога скоріше, бажано, не більше ніж за 8 хвилин. Кількість їжі коригували з урахуванням маси тіла пацієнта, визначену під час візиту 2 в день 1. Для оцінки ФК властивостей аспарту швидкої дії та препарату НовоРапід® брали зразки крові, для аналізу вмісту аспарту швидкої дії, протягом 12 годин після введення досліджуваного лікарського препарату. ФД відповідь оцінювали за вмістом глюкози в плазмі крові, зразки для аналізу брали протягом 6 годин після введення.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p><input type="checkbox"/> Пацієнти чоловічої та жіночої статі, віком 6–64 років (включно) на час підписання документа про поінформовану згоду.</p> <p><input type="checkbox"/> Діабет 1 типу, діагностований за ≥ 12 місяців до візиту на етапі скринінгу.</p> <p><input type="checkbox"/> Індекс маси тіла дітей та підлітків (чоловічої та жіночої статі) – в діапазоні від 3-го до 97-го процента (за розрахунком Кромайєра-Хаусчайлда) та для дорослих $\leq 28,0$ кг/м².</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Аспарт швидкої дії, 100 Од/мл, в 3 мл заздалегідь заповнених шприцах-ручках PDS290, дозою 0,2 ОД/кг маси тіла, для підшкірного введення. Номер серії FP53116.</p>
<p>14. Препарат порівняння,</p>	<p>Інсулін аспарт (НовоРапід®), 100 Од/мл, розчин для</p>

доза, спосіб застосування, сила дії	ін'єкцій, по 3 мл в заздалегідь заповнених шприцах-ручках PDS290, для підшкірного введення. Номер серії GP51088.
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Результати оцінки ФК характеристик, проведеної в цьому дослідженні, ґрунтуються на показниках і концентрації вільного інсуліну аспарт, і концентрації загального інсуліну аспарт.</p> <p>Первинний кінцевий критерій:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> $AUC_{IAsp,0-12 \text{ год.}}$, площа під кривою концентрація інсуліну аспарт в сироватці крові – час за період від 0 до 12 годин. <p>Вторинними кінцевими критеріями в цьому дослідженні були:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> $AUC_{IAsp,0-15 \text{ хв.}}$, площа під кривою концентрація інсуліну аспарт в сироватці крові – час за період від 0 до 15 хвилин. <input type="checkbox"/> $AUC_{IAsp,0-30 \text{ хв.}}$, площа під кривою концентрація інсуліну аспарт в сироватці крові – час за період від 0 до 30 хвилин. <input type="checkbox"/> $AUC_{IAsp,0-1 \text{ год.}}$, площа під кривою концентрація інсуліну аспарт в сироватці крові – час за період від 0 до 1 години. <input type="checkbox"/> $AUC_{IAsp,0-1\frac{1}{2}h}$, площа під кривою концентрація інсуліну аспарт в сироватці крові – час за період від 0 до 1½ годин. <input type="checkbox"/> $AUC_{IAsp,0-2h}$, площа під кривою концентрація інсуліну аспарт в сироватці крові – час за період від 0 до 2 годин. <input type="checkbox"/> $C_{\max, IAsp}$, максимальна спостережена концентрація інсуліну аспарт в сироватці крові. <input type="checkbox"/> $t_{\max, IAsp}$, час до досягнення максимальної спостереженої концентрації інсуліну аспарт в сироватці крові. <input type="checkbox"/> Час до виявлення$_{IAsp}$, час від введення досліджуваного лікарського препарату до досягнення концентрації інсуліну аспарт в сироватці крові \geq LLOQ (нижня межа кількісного визначення). <input type="checkbox"/> Тривалість експозиції$_{IAsp}$, час від введення досліджуваного лікарського препарату до досягнення концентрації інсуліну аспарт в сироватці крові, що дорівнює LLOQ, на термінальній ділянці кривої. <input type="checkbox"/> Час до досягнення 50 % $C_{\max, IAsp}$, перша часова точка, коли концентрація інсуліну аспарт досягає рівня 50 % of $C_{\max, IAsp}$ <input type="checkbox"/> Час до останнього 50 % $C_{\max, IAsp}$, остання часова точка, коли концентрація інсуліну аспарт дорівнює 50 % of $C_{\max, IAsp}$ <p>Фармакодинамічні кінцеві критерії</p> <p>Для оцінки вторинних фармакодинамічних показників були використані наступні допоміжні кінцеві критерії:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> $\Delta PG_{av,0-1 \text{ год.}}$, середня зміна концентрації глюкози в плазмі крові за період 0 – 1 година після рандомізації. <input type="checkbox"/> $\Delta PG_{av,0-2 \text{ год.}}$, середня зміна концентрації глюкози в плазмі крові за період 0–2 години після введення. <input type="checkbox"/> $\Delta PG_{av,0-6 \text{ год.}}$, середня зміна концентрації глюкози в плазмі крові за період 0–6 годин після рандомізації. <input type="checkbox"/> $\Delta PG_1 \text{ год.}$, зміна, в порівнянні з показником до введення, концентрації глюкози в плазмі крові через 1 годину після введення.

	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> $\Delta PG_{2 \text{ год.}}$, зміна, в порівнянні з показником до введення, концентрації глюкози в плазмі крові через 2 години після введення. <input type="checkbox"/> $PG_{1 \text{ год.}}$, концентрація глюкози в плазмі крові через 1 годину після введення. <input type="checkbox"/> $PG_{2 \text{ год.}}$, концентрація глюкози в плазмі крові через 2 години після введення. <input type="checkbox"/> ΔPG_{max}, максимальне відхилення вмісту глюкози в плазмі крові після введення (0–6 годин). <input type="checkbox"/> PG_{max}, максимальна концентрація глюкози в плазмі крові після введення (0–6 годин). <input type="checkbox"/> tPG_{max}, час до досягнення максимальної концентрації глюкози в плазмі крові після введення (0–6 годин). <input type="checkbox"/> PG_{min}, мінімальна концентрація глюкози в плазмі крові після введення (0–6 годин).
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Кінцеві критерії оцінки безпеки</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Кількість побічних реакцій <input type="checkbox"/> Кількість гіпоглікемічних епізодів
18. Статистичні методи	<p>Об'єм вибірки:</p> <p>З урахуванням труднощів із залученням дітей для участі в дослідженні, очікуваний 95 % довірчий інтервал та сила були включені в розрахунок об'єму вибірки і для 12, і 15 пацієнтів в кожній з груп. Розрахунок статистичної сили ґрунтувався на порівнянні даних за первинним кінцевим критерієм. На додаток, було розглянуто також і силу за вторинним кінцевим критерієм, $AUC_{\text{IAsp},0-30 \text{ хв.}}$, для порівняння результатів введення аспарту швидкої дії та препарату НовоРапід®, для об'єму вибірки 12 та 15 пацієнтів.</p> <p>Набори даних для аналізу:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Повний набір даних для аналізу (FAS): до нього були включені дані усіх рандомізованих пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу одного з досліджуваних лікарських препаратів. У виняткових випадках дані рандомізованих пацієнтів могли бути виключені з FAS. В таких випадках повинне було бути наведене обґрунтування причини виключення та належне документальне оформлення. Пацієнти, дані яких були включені до FAS, були класифіковані, як «рандомізовані». <input type="checkbox"/> Набір даних для аналізу безпеки (SAS): до нього були включені дані усіх пацієнтів, що отримали принаймні одну дозу одного з досліджуваних лікарських препаратів. Пацієнти, дані яких були включені до SAS, були класифіковані, як такі, що «отримали лікування». <p>В цілому, дані 43 пацієнтів, які отримали і аспарт швидкої дії, і препарат НовоРапід®, були включені в набори FAS та SAS.</p> <p>Статистичний аналіз, описаний в протоколі, та план статистичного аналізу:</p> <p>Первинний кінцевий критерій, $AUC_{\text{IAsp},0-12 \text{ год.}}$, був</p>

визначений і за вмістом вільного, і загального інсуліну аспарт. Значення $AUC_{IAsp,0-12 \text{ год.}}$ було розраховане, як площа під кривою концентрація інсуліну-час, за методом лінійний трапецій. За період від 0 до t_{first} , AUC_{IAsp} ґрунтувалось на згладженій кривій, побудованій за точками, відповідними компартаментної моделі, а за період від t_{first} до 12 годин – на спостережених значеннях. Якщо значення часу t_z для останньої концентрації, що надавалась кількісному визначенню, становило менше 12 годин, значення AUC_{IAsp} за період від 0 до 12 годин розраховували, як суму площі під кривою концентрація інсуліну-час за період від 0 до t_z ($AUC_{IAsp,0-t_z}$), та площі під кривою концентрація інсуліну-час за період від t_z до 12 годин ($AUC_{IAsp,t_z-12 \text{ год.}}$), де значення $AUC_{IAsp,t_z-12 \text{ год.}}$ розраховували наступним чином:

$\hat{C}(t_z)/\lambda_{z,IAsp} - \exp(\alpha + \beta \cdot 12)/\lambda_{z,IAsp}$, де α та β є очікуваною точкою перетину вісі та очікуваним кутом нахилу кривої, а $\hat{C}(t_z)$ є концентрацією в час t_z , прогнозованою за лінійною частиною логарифмічно трансформованої кривої, використаною для розрахунку значення $\lambda_{z,IAsp}$.

Дані за первинним кінцевим критерієм, $AUC_{IAsp,0-12 \text{ год.}}$, а також за вторинними ФК/ФД критеріями, $AUC_{IAsp, 0-15 \text{ хв.}}$, $AUC_{IAsp, 0-30 \text{ хв.}}$, $AUC_{IAsp, 0-1 \text{ год.}}$, $AUC_{IAsp,0-90 \text{ хв.}}$, $AUC_{IAsp, 0-2 \text{ год.}}$, C_{max} аналізували за логарифмічно трансформованими значеннями, з використанням лінійної змішаної моделі з урахуванням вікової групи, препарату, взаємодії вікова група - препарат та періоду в якості фіксованих ефектів та пацієнта в якості рандомного ефекту. Розраховані середні значення при введенні кожного з препаратів та розраховану різницю при введенні кожного з препаратів, з відповідними 95 % ДІ, надавали зворотній трансформації до оригінальних одиниць, завдяки чому отримували розрахункові геометричні середні, розрахункове співвідношення при введенні кожного з препаратів, та 95 % ДІ для співвідношення при введенні кожного з препаратів.

Дані за кінцевими показниками t_{max} , час до 50 % C_{max} , час до останнього 50 % C_{max} та тривалості експозиції аналізували з використанням лінійної змішаної моделі, з урахуванням вікової групи, препарату, взаємодії вікова група - препарат та періоду в якості фіксованих ефектів та пацієнта в якості рандомного ефекту. Метод Філлера був застосований для розрахунку 95 % ДІ співвідношення середніх значень.

Оскільки первинна задача цього дослідження полягала в оцінці загальної експозиції при введенні аспарту швидкої дії дітям, підліткам та дорослим, був проведений додатковий аналіз з коригуванням на вміст антитіл до інсуліну аспарт (надалі – вміст антитіл), для оцінки того, чи впливає рівень вмісту антитіл на результати порівняння вмісту загального інсуліну аспарт, за усіма кінцевими

	<p>показниками ФК оцінки вмісту загального інсуліну аспарт, при введенні пацієнтам різних вікових груп.</p> <p>З урахуванням результатів аналізу маскованих даних ФК та ФД профілів, було схвалено рішення коригувати профілі вмісту загального інсуліну за значеннями, отриманими до введення, оскільки значення за усіма ФК показниками були вищими за LLOQ і завишались підвищеними. Після віднімання значення до введення, від'ємні значення та значення, отримані безпосередньо перед введенням, вважали рівними 0. Коригування даних за значеннями, отриманими до введення, було проведене після впровадження правил щодо LLOQ.</p> <p>ФД кінцеві показники, $\Delta PG_{\text{середн.},0-1 \text{ год.}}$, $\Delta PG_{\text{середн.},0-2 \text{ год.}}$, $\Delta PG_1 \text{ год.}$, $\Delta PG_2 \text{ год.}$, $\Delta PG_{\text{середн.},0-6 \text{ год.}}$, ΔPG_{max} та PG_{min} аналізували з використанням лінійної змішаної моделі, з урахуванням вікової групи, препарату, взаємодії вікова група - препарат та періоду в якості фіксованих ефектів, значення $PG_{\text{перед введенням}}$ – в якості коваріати, та пацієнта в якості рандомного ефекту. Метод Філлера був застосований для розрахунку 95% ДІ співвідношення середніх значень.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Середній вік групи дітей становив 10,0 років (діапазон віку: 7–11 років), групи підлітків – 14,9 років (діапазон: 12–17 років) та групи дорослих – 19,7 років (діапазон: 18–23 роки).</p> <p>З 12 пацієнтів з групи дітей 11 пацієнтам було проведене тестування на статеву зрілість, 1 пацієнт від тестування відмовився. З них семеро дітей були визнані такими, що не досягли статевої зрілості (стадія 1 за Таннером). Четверо (4) дітей та усі підлітки, включені в дослідження, досягли пубертатного віку (стадія 2 та вище за Таннером). Середня маса тіла до етапу введення препаратів була меншою у дітей (41,5 кг) та підлітків (62,8 кг), ніж у дорослих (74,8 кг). Середній рівень вмісту антитіл до етапу введення препаратів у дітей (30,3 % В/Т) та підлітків (36,0 % В/Т) був вищим, ніж у дорослих (18,9 % В/Т). Середня тривалість діабету становила 4,9, 8,0 та 11,4 року для дітей, підлітків та дорослих, відповідно, що відповідає молодому віку пацієнтів з групи дорослих.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Висновки щодо фармакокінетичних характеристик, порівняння даних, отриманих для різних вікових груп, що ґрунтуються на результатах вимірювання вмісту вільного інсуліну аспарт ($IAsp_{\text{free}}$)</p> <p>Аспарт швидкої дії ($IAsp_{\text{free}}$)</p> <p>Початок експозиції інсуліну:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Початок виявлення вільного інсуліну аспарт у дітей та підлітків статистично вірогідно не відрізнявся від значень, встановлених для дорослих: 0,6 [-2,5; 3,7]_{95%} дї; підлітки-дорослі: 0,7 [-1,3; 2,7]_{95%} дї). <input type="checkbox"/> Час до досягнення 50 % C_{max} вільного інсуліну аспарт у дітей та у підлітків статистично вірогідно не відрізнявся від

такого у дорослих (різниця між віковими групами: діти-дорослі: 1,1 [-5,3; 7,6]_{95%} ДІ; підлітки-дорослі: 2,3 [-2,1; 6,7]_{95%} ДІ).

□ Час до досягнення максимальної концентрації (t_{max}) вільного інсуліну аспарт у дітей та у підлітків статистично вірогідно не відрізнявся від такого у дорослих (різниця між віковими групами: діти-дорослі: -7,7 [-28,5; 13,1]_{95%} ДІ; підлітки-дорослі: 2,0 [-13,7; 17,8]_{95%} ДІ).

Показники експозиції інсуліну на ранньому етапі:

□ Показники експозиції, AUCs, на ранньому етапі, за перші 90 хвилин ($AUC_{IAsp, 0-15 \text{ хв.}}$, $AUC_{IAsp, 0-30 \text{ хв.}}$, $AUC_{IAsp, 0-1 \text{ год.}}$, $AUC_{IAsp, 0-90 \text{ хв.}}$), за результатами вимірювання вмісту вільного інсуліну аспарт у дітей та підлітків статистично вірогідно не відрізнялись від таких у дорослих.

□ Статистично вірогідна нижча Показники експозиції через 2 години ($AUC_{IAsp, 0-2 \text{ год.}}$) у дітей (співвідношення між віковими групами: 0,72 [0,57; 0,92]_{95%} ДІ) та у підлітків (0,82 [0,69; 0,97]_{95%} ДІ) були статистично вірогідно нижчими за такі у дорослих.

Тривалість експозиції:

□ Час до останнього виявлення 50 % C_{max} вільного інсуліну аспарт у дітей та підлітків статистично вірогідно не відрізнялось від такого у дорослих (різниця між віковими групами: діти-дорослі -24,6 [-58,1; 8,9]_{95%} ДІ; підлітки-дорослі -2,8 [-25,2; 19,5]_{95%} ДІ).

Загальна та максимальна експозиція інсуліну:

□ Загальна експозиція ($AUC_{IAsp, free, 0-12 \text{ год.}}$, первинний кінцевий критерій, за результатами вимірювання вмісту вільного інсуліну аспарт була на 29 % нижчою у дітей (співвідношення між віковими групами: 0,71 [0,61; 0,83]_{95%} ДІ) та 13% нижчою у підлітків (співвідношення між віковими групами: 0,87 [0,78; 0,98]_{95%} ДІ) ніж у дорослих.

□ Максимальна спостережена концентрація (C_{max}) вільного інсуліну аспарт при введенні аспарту швидкої дії була 12 % нижчою у дітей (співвідношення між віковими групами: 0,88 [0,67; 1,17]_{95%} ДІ) та на 13 % нижчою у підлітків (співвідношення між віковими групами: 0,87 [0,73; 1,03]_{95%} ДІ) ніж у дорослих. Визначена різниця не досягала рівня статистичної вірогідності.

Щодо препарату НовоРapid®, за результатами порівняння показників, визначених для вікових груп, за вмістом вільного інсуліну аспарт, була отримана картина, подібна до такої при введенні аспарту швидкої дії. Цей висновок підтверджений результатами перевірки взаємодії між віковою групою та препаратом, яка показала, що вплив вікової групи статистично вірогідно не розрізнявся при введенні обох препаратів за усіма оціненими ФК кінцевими точками.

Висновки щодо фармакокінетичних характеристик, порівняння даних, отриманих для різних вікових груп, що ґрунтуються на результатах вимірювання вмісту загального інсуліну аспарт ($IAsp_{total}$)

При введенні аспарту швидкої дії ($I_{Asp_{total}}$)
Висновки, наведені в цьому розділі, щодо вмісту загального інсуліну аспарт, ґрунтуються на результатах аналізу даних, скоригованих за рівнем антитіл.

Початок експозиції інсуліну:

□ Початок виявлення загального інсуліну аспарт у дітей та у підлітків статистично вірогідно не відрізнявся від такого у дорослих (різниця між віковими групами: діти-дорослі: -0,9 [-2,8; 1,0]_{95% ДІ}; підлітки-дорослі: -0,1 [-1,9; 1,7]_{95% ДІ}).

□ Час до досягнення 50 % C_{max} загального інсуліну аспарт у дітей та у підлітків статистично вірогідно не відрізнявся від такого у дорослих (різниця між віковими групами: діти-дорослі: -1,9 [-9,5; 5,7]_{95% ДІ}; підлітки-дорослі: -1,5 [-7,4; 4,4]_{95% ДІ}).

□ Час до досягнення максимальної концентрації (t_{max}) загального інсуліну аспарт у дітей та у підлітків не відрізнявся від такого у дорослих (різниця між віковими групами: діти-дорослі: -16,4 [-34,4; 1,5]_{95% ДІ}; підлітки-дорослі: -1,2 [-17,7; 15,3]_{95% ДІ}).

Експозиція інсуліну на ранньому етапі:

□ Усі значення експозиції, AUCs, на ранньому етапі, за перші 2 години ($AUC_{I_{Asp}, 0-15 \text{ хв.}}$, $AUC_{I_{Asp}, 0-30 \text{ хв.}}$, $AUC_{I_{Asp}, 0-1 \text{ год.}}$, $AUC_{I_{Asp}, 0-90 \text{ хв.п.}}$, $AUC_{I_{Asp}, 0-2 \text{ год.}}$), за результатами вимірювання вмісту загального інсуліну аспарт, у дітей та статистично вірогідно не відрізнялись від таких у дорослих.

Тривалість експозиції:

□ Час до останнього 50 % C_{max} загального інсуліну аспарт у дітей та у підлітків статистично вірогідно не відрізнявся від такого у дорослих (різниця між віковими групами: діти-дорослі -20,5 [-65,1; 24,0]_{95% ДІ}; підлітки-дорослі 0,1 [-36,1; 36,2]_{95% ДІ}).

Загальна та максимальна експозиція:

□ Значення загальної експозиції ($AUC_{I_{Asp, total}, 0-12 \text{ год.}}$, первинний кінцевий показник), за результатами вимірювання вмісту загального інсуліну аспарт, були порівняними у дітей та дорослих (співвідношення між віковими групами: 0,97 [0,80; 1,17]_{95% ДІ}) та у підлітків та дорослих (співвідношення між віковими групами: 1,07 [0,85; 1,34]_{95% ДІ}).

□ Максимальна спостережена концентрація (C_{max}) загального інсуліну аспарт у дітей, при введенні аспарту швидкої дії, статистично вірогідно не відрізнялась від такої у дорослих (співвідношення між віковими групами: 1,12 [0,82; 1,53]_{95% ДІ}) а також у підлітків в порівнянні з такою у дорослих (співвідношення між віковими групами: 1,04 [0,77; 1,40]_{95% ДІ}). Визначена різниця не досягала рівня статистичної вірогідності.

Щодо препарату НовоРapid®, за результатами порівняння показників, визначених для вікових груп, за вмістом загального інсуліну аспарт, була отримана картина, подібна до такої при введенні аспарту швидкої дії. Цей висновок підтверджений результатами перевірки взаємодії між

віковою групою та препаратом, яка показала, що вплив вікової групи статистично вірогідно не розрізнявся при введенні обох препаратів за усіма оціненими ФК кінцевими точками.

Висновки щодо фармакодинамічних характеристик, порівняння даних, отриманих для різних вікових груп

При введенні аспарту швидкої дії

Вплив на зниження вмісту глюкози в плазмі крові через одну годину (ΔPG_1 год.) при введенні аспарту швидкої дії статистично вірогідно не відрізнявся у дітей та дорослих (різниця між віковими групами: 1,13 [-1,63; 3,88]_{95% ДІ}) та у підлітків та дорослих (різниця між віковими групами: 1,52 [-0,05; 3,09]_{95% ДІ}).

Вплив на зниження вмісту глюкози в плазмі крові через дві години (ΔPG_2 год.) при введенні аспарту швидкої дії статистично вірогідно не відрізнявся у дітей та дорослих (різниця між віковими групами: 1,93 [-0,92; 4,79]_{95% ДІ}), але був статистично вірогідно нижчим у підлітків в порівнянні з таким у дорослих (різниця між віковими групами: 3,06 [0,83; 5,29]_{95% ДІ}).

Аналіз даних за кінцевими показниками середньої зміни глюкози в плазмі крові ($\Delta PG_{\text{середн.},0-1}$ год. та $\Delta PG_{\text{середн.},0-2}$ год.) свідчить про подібні результати.

Щодо препарату НовоРапід®, за результатами порівняння ФД показників, визначених для вікових груп, була отримана картина, подібна до такої при введенні аспарту швидкої дії. Цей висновок підтверджений результатами перевірки взаємодії між віковою групою та препаратом, яка показала, що вплив вікової групи статистично вірогідно не розрізнявся при введенні обох препаратів за усіма оціненими ФК кінцевими точками.

Висновки щодо фармакокінетичних характеристик, порівняння результатів при введенні препаратів, на підґрунті даних щодо вмісту вільного інсуліну аспарт ($IAsp_{\text{free}}$)

Перше виявлення:

Для усіх вікових груп, при введенні аспарту швидкої дії вільний інсулін аспарт виявляли раніше, ніж при введенні препарату НовоРапід®. Різниця при введенні двох препаратів була статистично вірогідною:

Діти: -5,0 [-8,2; -1,7]_{95% ДІ}

Підлітки: -2,4 [-3,7; -1,0]_{95% ДІ}

Дорослі: -4,6 [-6,7; -2,4]_{95% ДІ}

Час до досягнення 50 % C_{max} :

Для усіх вікових груп, при введенні аспарту швидкої дії час до досягнення 50 % C_{max} вільного інсуліну аспарт, в порівнянні з результатами при введенні препарату НовоРапід®, був меншим. Різниця при введенні двох препаратів була статистично вірогідною:

Діти: -6,4 [-12,5; -0,3]_{95% ДІ}

Підлітки: -6,6 [-9,5; -3,7]_{95% ДІ}

Дорослі: -10,3 [-13,8; -6,9]_{95% ДІ}

Час до досягнення максимальної концентрації (t_{max}):

□ Для усіх вікових груп, при введенні аспарту швидкої дії час до досягнення t_{max} , за вмістом вільного інсуліну аспарт, був коротшим, ніж при введенні препарату НовоРапід®. Різниця при введенні двох препаратів не досягала рівня статистичної вірогідності:

□ Діти: -11,8 [-28,8; 5,1]_{95% ДІ}

□ Підлітки: -1,2 [-14,0; 11,7]_{95% ДІ}

□ Дорослі: -10,9 [-22,9; 1,1]_{95% ДІ}

Експозиція інсуліну на ранньому етапі:

□ На підставі вимірювань вмісту вільного інсуліну аспарт, усі значення AUCs на ранньому етапі були вищими при введенні аспарту швидкої дії в порівнянні з такими при введенні препарату НовоРапід® протягом перших двох годин, за значенням, отриманим для дітей через дві години ($AUC_{IAsp, 0-2 \text{ год.}}$); співвідношення при введенні двох препаратів: 1,00 [0,87; 1,15]_{95% ДІ}).

□ Протягом перших 15 хвилин ($AUC_{IAsp 0-15 \text{ хв.}}$), при введенні аспарту швидкої дії показники експозиції були статистично вірогідно вищими, за результатами вимірювання вмісту вільного інсуліну аспарт, протягом перших 30 хвилин у дітей ($AUC_{IAsp 0-15 \text{ хв.п}}$ та $AUC_{IAsp, 0-30 \text{ хв.}}$) та у підлітків, і протягом першої години у дорослих ($AUC_{IAsp, 0-15 \text{ хв.}}$ та $AUC_{IAsp, 0-30 \text{ хв.}}$ та $AUC_{IAsp, 0-1 \text{ год.}}$) в порівнянні з результатами при введенні препарату НовоРапід®. Різниця між групами різних препаратів була найбільшою протягом перших 15 хвилин; співвідношення при введенні двох препаратів становило:

□ Діти: 3,62 [1,44; 9,09]_{95% ДІ}

□ Підлітки: 2,28 [1,67; 3,12]_{95% ДІ}

□ Дорослі: 3,94 [2,34; 6,61]_{95% ДІ}

Тривалість експозиції:

□ Для усіх вікових груп, при введенні аспарту швидкої час до останнього 50 % S_{max} вільного інсуліну аспарт був коротшим в порівнянні з результатами при введенні препарату НовоРапід®. Різниця при введенні двох препаратів не досягала рівня статистичної вірогідності:

□ Діти: -13,8 [-44,6; 16,9]_{95% ДІ}

□ Підлітки: -14,4 [-40,1; 11,3]_{95% ДІ}

□ Дорослі: -8,1 [-14,5; -1,6]_{95% ДІ}

Загальна та максимальна експозиція інсуліну:

□ У дітей та дорослих, показники загальної експозиції ($AUC_{IAsp, 0-12 \text{ год.}}$), на підставі виміряних значень вмісту вільного інсуліну аспарт, були порівняними при введенні аспарту швидкої дії та препарату НовоРапід®. У підлітків показники загальної експозиції були на 7 % нижчими при введенні аспарту швидкої дії в порівнянні з такими при введенні препарату НовоРапід®. Співвідношення при введенні двох препаратів становило:

□ Діти: 0,99 [0,88; 1,11]_{95% ДІ}

□ Підлітки: 0,93 [0,87; 1,00]_{95% ДІ}

□ Дорослі: 1,00 [0,94; 1,07]_{95% ДІ}

□ Для усіх вікових груп, максимальна спостережена концентрація (C_{max}) вільного інсуліну аспарт була порівняною при введенні аспарту швидкої дії та препарату НовоРапід®. Співвідношення при введенні двох препаратів становило:

□ Діти: 1,01 [0,83; 1,23]_{95% ДІ}

□ Підлітки: 0,99 [0,85; 1,16]_{95% ДІ}

□ Дорослі: 1,00 [0,93; 1,07]_{95% ДІ}

Висновки щодо фармакокінетичних характеристик, порівняння результатів при введенні препаратів, на підґрунті даних щодо вмісту загального інсуліну аспарт ($IAsp_{total}$)

Перше виявлення:

□ Для усіх вікових груп, при введенні аспарту швидкої дії загальний інсулін аспарт виявляли раніше, ніж при введенні препарату НовоРапід®. Різниця при введенні двох препаратів була статистично вірогідною:

□ Діти: -2,9 [-4,4; -1,5]_{95% ДІ}

□ Підлітки: -1,8 [-3,2; -0,5]_{95% ДІ}

□ Дорослі: -3,0 [-4,9; -1,1]_{95% ДІ}

Час до досягнення 50 % C_{max} :

□ Для усіх вікових груп, при введенні аспарту швидкої дії час до досягнення 50 % C_{max} загального інсуліну аспарт, в порівнянні з результатами при введенні препарату НовоРапід®, був меншим. Різниця при введенні двох препаратів була статистично вірогідною, за винятком показників у дітей:

□ Діти: -6,3 [-13,1; 0,6]_{95% ДІ}

□ Підлітки: -6,3 [-10,1; -2,5]_{95% ДІ}

□ Дорослі: -8,3 [-12,7; -4,0]_{95% ДІ}

Час до досягнення максимальної концентрації (t_{max}):

□ У дітей та дорослих, при введенні аспарту швидкої дії, час до досягнення t_{max} загального інсуліну аспарт був коротшим, ніж при введенні препарату НовоРапід®. Різниця при введенні двох препаратів не досягала рівня статистичної вірогідності:

□ Діти: -16,7 [-33,9; 0,6]_{95% ДІ}

□ Підлітки: 2,3 [-13,2; 17,8]_{95% ДІ}

□ Дорослі: -8,5 [-17,2; 0,2]_{95% ДІ}

Експозиція інсуліну на ранньому етапі:

□ На підставі вимірювань вмісту загального інсуліну аспарт, усі значення AUCs на ранньому етапі були вищими при введенні аспарту швидкої дії в порівнянні з такими при введенні препарату НовоРапід® протягом перших двох годин.

□ Протягом перших 30 хвилин, при введенні аспарту швидкої дії показники експозиції були статистично вірогідно вищими, за результатами вимірювання вмісту загального інсуліну аспарт у дітей та підлітків ($AUC_{IAsp, 0-15}$ хв.п та $AUC_{IAsp, 0-30}$ хв.), та протягом першої години у дорослих ($AUC_{IAsp, 0-15}$ хв. та $AUC_{IAsp, 0-30}$ хв. та $AUC_{IAsp, 0-1}$ год.) в порівнянні з результатами при введенні препарату

НовоРапід®. Різниця між групами різних препаратів була найбільшою протягом перших 15 хвилин; співвідношення при введенні двох препаратів становило:

□ Діти: співвідношення при введенні двох препаратів: 2,86 [1,45; 5,64]_{95% ДІ})

□ Підлітки: співвідношення при введенні двох препаратів: 2,38 [1,66; 3,43]_{95% ДІ})

□ Дорослі: співвідношення при введенні двох препаратів: 3,29 [2,14; 5,07]_{95% ДІ})

Тривалість експозиції:

□ У дітей час до останнього 50 % C_{max} загального інсуліну аспарт був порівняним при введенні аспарту швидкої дії та препарату НовоРапід®. У підлітків та дорослих, при введенні аспарту швидкої дії час до останнього 50 % C_{max} був коротшим, ніж при введенні препарату НовоРапід®. Різниця при введенні двох препаратів досягала рівня статистичної вірогідності у дорослих:

□ Діти: -0,5 [-34,1; 33,1]_{95% ДІ}

□ Підлітки: -12,3 [-39,0; 14,5]_{95% ДІ}

□ Дорослі: -15,5 [-30,1; -0,9]_{95% ДІ}

Загальна та максимальна експозиція інсуліну:

□ У дітей та дорослих, загальна експозиція ($AUC_{IAsp,0-12}$ год.), на підставі вимірних значень вмісту загального інсуліну аспарт, була порівняною при введенні аспарту швидкої дії and препарату НовоРапід®. У дорослих значення загальної експозиції було на 5 % нижчим при введенні аспарту швидкої дії в порівнянні з результатами при введенні препарату НовоРапід®. Співвідношення при введенні двох препаратів становило:

□ Діти: 1,02 [0,95; 1,10]_{95% ДІ}

□ Підлітки: 1,01 [0,96; 1,06]_{95% ДІ}

□ Дорослі: 0,95 [0,90; 1,00]_{95% ДІ}

□ Для усіх вікових груп максимальна спостережена концентрація (C_{max}) загального інсуліну аспарт була порівняною при введенні аспарту швидкої дії and Препарату НовоРапід®. Співвідношення при введенні двох препаратів становило:

□ Діти: 1,00 [0,76; 1,33]_{95% ДІ}

□ Підлітки: 1,03 [0,88; 1,20]_{95% ДІ}

□ Дорослі: 1,02 [0,91; 1,14]_{95% ДІ}

Висновки щодо фармакодинамічних показників, порівняння результатів при введенні двох препаратів

□ Вплив на зниження вмісту глюкози в плазмі крові через одну годину (ΔPG_{1h}) у пацієнтів усіх вікових груп був більшим при введенні аспарту швидкої дії в порівнянні з результатами при введенні препарату НовоРапід®. Ця різниця досягала рівня статистичної вірогідності для підлітків та дорослих:

□ Діти: -1,38 [-3,66; 0,89]_{95% ДІ}

□ Підлітки: -1,72 [-2,78; -0,65]_{95% ДІ}


□ Дорослі: -2,13 [-3,76; -0,50]_{95% ДІ}

Вплив на зниження вмісту глюкози в плазмі крові через дві

	<p>години (ΔPG_{2h}) Для усіх вікових груп у пацієнтів усіх вікових груп був більшим при введенні аспарту швидкої дії в порівнянні з результатами при введенні препарату НовоРапід®. Ця різниця досягала рівня статистичної вірогідності лише для підлітків:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Діти: -0,13 [-2,01; 1,74]_{95% ДІ} <input type="checkbox"/> Підлітки: -1,48 [-2,70; -0,25]_{95% ДІ} <input type="checkbox"/> Дорослі: -0,97 [-3,09; 1,14]_{95% ДІ} <p>Аналіз даних щодо зміни середніх показників вмісту глюкози в плазмі крові ($\Delta PG_{\text{середн.},0-1 \text{ год.}}$ та $\Delta PG_{\text{середн.},0-2 \text{ год.}}$) свідчить про однаковість результатів.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> А В цілому, про 13 побічних реакцій в період участі в дослідженні (TEAEs) повідомили 12 пацієнтів: 5 у дітей (3 після введення аспарту швидкої дії та 2 після введення препарату НовоРапід®), 6 у підлітків (5 3 після введення аспарту швидкої дії та 1 після введення препарату НовоРапід®), і 2 у дорослих (1 після введення аспарту швидкої дії та 1 після введення препарату НовоРапід®). <input type="checkbox"/> Системою органів та класів, за якою було повідомлено про найбільшу кількість побічних реакцій в період участі в дослідженні, була «інфекції та паразитарні інвазії» (5 TEAEs). Про два (2) терміни переважного вжитку було повідомлено частіше, ніж по одному разу; двічі про реакції на ділянці ін'єкції та двічі про інфекції верхніх дихальних шляхів. <input type="checkbox"/> Усі побічні реакції в період участі в дослідженні були низького або середнього ступеня тяжкості. <input type="checkbox"/> Дві (2) побічні реакції в період участі в дослідженні були класифіковані дослідником, як такі, що мають ймовірний або можливий причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваними препаратами. Обидві були реакції в місці ін'єкції (1 у дитини після введення препарату НовоРапід®, яка була класифікована як така, що має ймовірний причинно-наслідковий зв'язок, та 1 у підлітка після введення аспарту швидкої дії, класифікована як така, що має можливий причинно-наслідковий зв'язок). <input type="checkbox"/> Випадки смерті, серйозних ПР (СПР) або відсторонення від подальшої участі в дослідженні внаслідок ПР були відсутні. <input type="checkbox"/> Клінічно значущі патології за результатами клінічних лабораторних аналізів, вимірювання головних показників життєдіяльності організму або лікарських обстежень виявлені не були. <input type="checkbox"/> Було повідомлено про 25 гіпоглікемічних епізодів в період участі в дослідженні (12 супроводжуваних симптомами та 11 безсимптомних) у 14 пацієнтів: 8 у дітей (3 після введення аспарту швидкої дії та 5 після введення препарату НовоРапід®), 1 у підлітка (після введення препарату НовоРапід®) та 16 у дорослих (6 після введення аспарту швидкої дії та 10 після введення препарату НовоРапід®). Більшість епізодів відбулась після завершення двогодинного періоду після введення

	<p>досліджуваного препарату.</p> <p><input type="checkbox"/> Жоден з гіпоглікемічних епізодів не був тяжким.</p>
<p>22. Висновок</p>	<p>Порівняння вікових груп – ФК та ФД</p> <p><input type="checkbox"/> При введенні аспарту швидкої дії, за результатами вимірювання концентрації вільного інсуліну аспарт, показники загальної експозиції були нижчими, також виявлена і тенденція до нижчої максимальної спостереженої концентрації у дітей та підлітків в порівнянні з показниками, визначеними для дорослих.</p> <p><input type="checkbox"/> При введенні аспарту швидкої дії, за результатами вимірювання концентрації загального інсуліну аспарт, показники загальної експозиції були порівняними у дітей та підлітків в порівнянні з показниками, визначеними для дорослих, після коригування за вмістом антитіл на етапі до введення препаратів, також виявлена і тенденція до вищої максимальної спостереженої концентрації у дітей та порівняної у підлітків та дорослих.</p> <p><input type="checkbox"/> При введенні аспарту швидкої дії, вплив на зниження вмісту глюкози в плазмі крові через одну годину був порівняним у дітей, підлітків та дорослих.</p> <p><input type="checkbox"/> Різниця між групами за віком була однаковою при введенні аспарту швидкої дії та препарату НовоРапід®.</p> <p>Порівняння препаратів – ФК та ФД</p> <p><input type="checkbox"/> В цілому, при введенні аспарту швидкої дії початок експозиції виявляли раніше, показники експозиції на ранньому етапі були вищими, але показники загальної експозиції та максимальної спостереженої концентрації були порівняними в порівнянні з показниками при введенні препарату НовоРапід® у пацієнтів усіх вікових груп.</p> <p><input type="checkbox"/> Для усіх вікових груп, вплив на зниження вмісту глюкози в плазмі крові через одну годину був більшим при введенні аспарту швидкої дії в порівнянні з результатами при введенні препарату НовоРапід®, хоча у дітей ця різниця не досягала рівня статистичної вірогідності.</p> <p>Безпека</p> <p>Аспарт швидкої дії та препарат НовоРапід® добре переносились пацієнтами, нові проблеми безпеки в дослідженні ідентифіковані не були.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



 (підпис)

 Мороз В.В.
 (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):	Фіасп ФлексТач/Fiasp FlexTouch
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (Відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване дослідження для оцінки результатів постійного підшкірного введення препаратів NN1218 та НовоЛог® пацієнтам з діабетом 1 типу. NN1218-3930
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 05 вересня 2012 Дата завершення: 12 березня 2013
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість	В цілому, був проведений скринінг 45 пацієнтів (було

досліджуваних	заплановано 40), з яких 43 були рандомізовані (заплановано 36) та отримували досліджуваний препарат. Одного (1) пацієнта було відсторонено від подальшої участі в дослідженні внаслідок недотримання режиму протягом третього періоду. Решта 42 пацієнти завершили участь в дослідженні (було заплановано 30). У випадку одного (1) пацієнта була зроблена помилка протягом одного повного періоду він не отримав препарат НовоЛог®, замість цього він отримував препарат [FIA (R)] в обидва періоди. Дані усіх 43 пацієнтів, що отримували препарати, були включені до повного набору даних для аналізу та до набору даних для аналізу безпеки.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Первинна задача:</p> <p><input type="checkbox"/> Порівняння результатів інфузії через насосну систему препаратів FIA (Q), FIA (R) та НовоЛог® після 14 днів терапії за показниками відповіді вмісту глюкози протягом двох годин після прийому стандартизованої їжі.</p> <p>Вторинні задачі:</p> <p><input type="checkbox"/> Порівняння результатів інфузії через насосну систему препаратів FIA (Q), FIA (R) та НовоЛог® після 14 днів терапії за показниками загальної відповіді вмісту глюкози після прийому стандартизованої їжі.</p> <p><input type="checkbox"/> Порівняння результатів інфузії через насосну систему препаратів FIA (Q), FIA (R) та НовоЛог® після 14 днів терапії за показниками ефективності, безпеки, а також показниками, пов'язаними з використанням насосної системи.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Дослідження було проведене, як пошукове, подвійне сліпе, рандомізоване, в три періоди по 14 днів, перехресне, одноцентрове, з активним контролем, для оцінки результатів постійної підшкірної інсуліну аспарт (CSII) в формі трьох різних препаратів інсуліну дорослим пацієнтам з діабетом 1 типу. Тривалість участі в дослідженні становила приблизно дев'ять тижнів, дослідження складалось з двотижневого періоду скринінгу, трьох періодів по 14 днів терапії, і надалі один тиждень для наступного спостереження. Могли взяти участь в дослідженні пацієнти, які вже отримували CSII з використанням інсулінового насосу MiniMed Paradigm® (515/715, 522/722 або 523/723) протягом принаймні шести місяців до візиту для скринінгу. В період участі в дослідженні пацієнти продовжували користуватись власним насосом. Пацієнтам були надані інструкції змінювати інфузійний набір та резервуар кожні 72 години або при наявності ознаки оклюзії чи протікання, а також в день напередодні наступного візиту. Оцінюваними досліджуваними лікарськими препаратами (ДЛП) були FIA (Q), FIA (R) та НовоЛог® (інсулін аспарт), кожний по 100 Од/мл в 3 мл картриджах Penfills®. Представлений наразі на ринку препарат інсулін аспарт НовоЛог® (інсулін аспарт) застосовували в якості активного препарату порівняння з препаратами FIA (Q) та FIA (R). Пацієнти були рандомізовані в співвідношенні 1:1:1. Кожному з пацієнтів була рандомізовано призначена послідовність введення трьох препаратів інсуліну аспарт, FIA (Q), FIA (R) та НовоЛог®.</p>

	<p>Комітет для моніторингу даних не брав участі в цьому дослідженні. Спонсор, компанія Ново Нордск А/С, створив внутрішній комітет з безпеки, який здійснював оцінку безпеки постійно. На додаток дослідникам слід було оцінювати дотримання рекомендованого режиму при кожному візиті, за показниками глікемічного контролю, дотримання графіку візитів, ведіння щоденника пацієнта, включно з профілем вмісту глюкози в плазмі крові за результатами самостійного вимірювання (SMPG) та інформації з інсулінового насосу.</p>
12. Основні критерії включення	<p><input type="checkbox"/> Наявність цукрового діабету 1 типу (клінічно підтверджений діагноз) протягом принаймні 12 місяців до візиту на етапі скринінгу (Візит 1).</p> <p><input type="checkbox"/> Терапія із застосуванням подібного аналога інсуліну методом CSII протягом попередніх трьох місяців до візиту на етапі скринінгу (Візит 1).</p> <p><input type="checkbox"/> Використання насосу MiniMed Paradigm® (515/715, 522/722 або 523/723) протягом попередніх шести місяців до візиту на етапі скринінгу (Візит 1).</p> <p><input type="checkbox"/> Вміст гліколізованого гемоглобіну (HbA1c) не перевищує 9,0 %, за результатом аналізу, проведеного центральною лабораторією.</p> <p><input type="checkbox"/> Індекс маси тіла (ІМТ) не вищий за 35,0 кг/м².</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджуваними лікарськими засобами, застосованими в дослідженні, були FIA (Q), по 100 Од/мл в 3 мл картриджах Penfills® та FIA (R), по 100 Од/мл в 3 мл картриджах Penfills®.</p> <p>ДЛП вводили згідно з інструкцією із застосування, наданою виробником CSII, бажано в шкіру стінки живота. Коригування дози інсуліну здійснювали на підставі результатів частих вимірювань вмісту глюкози в плазмі крові в період контакту з дослідником. Швидкість базальної інфузії встановлювали в перший тиждень кожного з періодів терапії, а протягом другого тижня коригували болюсну дозу. Номери партій FIA (Q та R) (в 3 мл картриджах Penfills®) – BW54114 та BW54109, відповідно.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Для терапії порівняння (активний препарат порівняння) в цьому дослідженні використовували препарат НовоЛог® (інсулін аспарт). Препарат був наданий в 3 мл картриджах Penfills, по 100 Од/мл, і підлягав введенню в такий же спосіб, що і ДЛП. Детальна інформація наведена вище. Номер партії препарату НовоЛог® – ACQ0030.</p>
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Середня концентрація глюкози в плазмі крові ($\Delta P G_{\text{середній},0-2\text{год}}$) за період 0–2 години після прийому стандартизованої їжі після завершення кожного з 14-денних періодів терапії.</p> <p><input type="checkbox"/> Вміст глюкози в плазмі крові за результатами самостійного контролю (SMPG), профіль за 7 та 9 вимірюваннями після кожного 14-денного періоду:</p> <p>– вміст глюкози в плазмі крові через дві години після їжі (PPG) та збільшення вмісту глюкози в плазмі крові (PG) під час їжі</p>

	<p>(середнє, під час сніданку, обіду та вечері);</p> <ul style="list-style-type: none"> – вміст глюкози в плазмі крові (PG) до їжі (середнє, перед сніданком, перед обідом та перед вечерею); – зміна значень, виміряних в межах SMPG, вночі (у випадку SMPG з дев'ятьма вимірюваннями) <p><input type="checkbox"/> Середні характеристики профілю вмісту глюкози в інтерстиціальній рідині.</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p><input type="checkbox"/> Кількість побічних реакцій (ПР) (включно з реакціями / інфекціями на ділянці введення) протягом кожного з 14-денних періодів терапії.</p> <p><input type="checkbox"/> Кількість гіпоглікемічних епізодів протягом кожного з 14-денних періодів терапії.</p> <p><input type="checkbox"/> Кількість повідомлень про епізоди гіпоглікемії або гіперглікемії (підтверджених даними SMPG) протягом кожного з 14-денних періодів терапії.</p> <p><input type="checkbox"/> Кількість епізодів оклюзії інфузійного набору протягом кожного з 14-денних періодів терапії.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p><input type="checkbox"/> Було заплановано, що у випадку завершення участі в дослідженні 30 пацієнтами, включеними в дослідження, 95 % довірчий інтервал (ДІ) різниці показників при введенні препаратів FIA (Q) та НовоЛог®; і FIA (R) та НовоЛог®, $\Delta PG_{0-2\text{год.}}$, коливатиметься в діапазоні $\pm 0,8$ ммоль/л від спостереженої середньої різниці. З урахуванням можливого 15% вибуття пацієнтів слід було рандомізувати 36 пацієнтів.</p> <p><input type="checkbox"/> Наступні набори даних були визначені в протоколі, до розкриття інформації щодо рандомізації, а також згідно з вимогами ICH-E9 (Міжнародна конференція з гармонізації).</p> <p>– Повний набір даних для аналізу (FAS): до нього були включені дані усіх рандомізованих пацієнтів. У виняткових випадках дані пацієнтів могли бути виключені з FAS. В таких випадках повинне було бути наведене обґрунтування причини виключення та належне документальне оформлення. Оскільки дослідження було проведене, як пошукове, пацієнти, дані яких були включені до FAS, були класифіковані, як такі, що «отримали лікування».</p> <p><input type="checkbox"/> Значення за первинним критерієм, $\Delta PG_{\text{середн.},0-2\text{год.}}$, було розраховане, як $AUC_{PG,0-2\text{год.}/2\text{год.}} - PG_{\text{до введення}}$, де $AUC_{PG,0-2\text{год.}}$ є площею під кривою концентрація глюкози в плазмі крові – час, побудованої за спостереженими значеннями та фактичним часом отримання зразків після ін'єкції за період від 0 до 2 годин, за правилом трапецій, а значення $PG_{\text{до введення}}$ відповідає концентрації глюкози в плазмі крові безпосередньо перед введенням препарату.</p> <p><input type="checkbox"/> Порівняння значень $\Delta PG_{\text{середн.},0-2\text{ год.}}$, розрахованих за даними, отриманими при введенні препаратів FIA (Q) та НовоЛог® і препаратів FIA (R) та НовоЛог® здійснювали з використанням моделі змішаних ефектів, з урахуванням препарату та періоду в якості фіксованих факторів, а пацієнта – як рандомного фактору, а також значення $PG_{\text{до введення}}$, як визначено в пункті вище, в якості</p>

	<p>коваріати. Адитивна модель була використана для розрахунку середніх значень при введенні кожного з препаратів та різниці, а також 95 % довірчого інтервалу. На додаток метод Філлера був застосований для розрахунку співвідношення при введенні препаратів FIA (Q) та НовоЛог® і препаратів FIA (R) та НовоЛог® з відповідними 95 % довірчими інтервалами.</p> <p><input type="checkbox"/> Були проведені два аналізи чутливості, один – без урахування значення $PG_{до\ введення}$, в якості коваріати, а другий – без урахування специфічних профілів, ідентифікованих при перевірці профілів, з урахуванням екстрених втручань, профілактичного вживання вуглеводнів, глюкози або інфузії інсуліну в період перших двох годин отримання зразків при проведенні тесту з прийомом їжі.</p> <p><input type="checkbox"/> Пацієнтами були зареєстровані два профілі SMPG за сімома точками та один – за дев'ятьма точками, в три дні поспіль, що передували візиту, в послідовності 7:7:9. Для оцінки кінцевих критеріїв, значень, отриманих після їжі, використовували усі три профілі.</p> <p><input type="checkbox"/> Значення PG, визначені до та після їжі (середні та для кожного прийому їжі) аналізували з використанням моделі змішаних ефектів, з урахуванням препарату та періоду в якості фіксованих факторів, а пацієнта – як рандомного фактору.</p> <p>Кінцеві критерії безпеки</p> <p><input type="checkbox"/> ПР кодували за останньою редакцією Медичного словника для регуляторної діяльності (MedDRA 15.1). Усі ПР представлені за системною класів органів та термінам переважного вжитку.</p> <p><input type="checkbox"/> Дані за кінцевим критерієм, пов'язаним з насосом, кількість та відсоток пацієнтів з принаймні одним епізодом оклюзії інфузійного набору, наведені в таблицях, з урахуванням препарату. Через дуже малу кількість випадків виникнення підозри на оклюзію, статистичний аналіз, для порівняння даних за цим показником при застосуванні різних препаратів, не проводили.</p> <p><input type="checkbox"/> Дані щодо кількості епізодів гіпо- та гіперглікемії підсумовували окремо для кожної з груп, методами дескриптивної статистики.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>З 43 рандомізованих пацієнтів, що отримували препарати, 22 (51,2 %) були чоловіками та 21 (48,8 %) були жінками. Більшість пацієнтів були білої раси (88,4 %). Середній вік пацієнтів становив 48,0 років, а середнє значення ІМТ – 26,97 кг/м². Середня тривалість діабету становила 24,2 роки, а середнє значення HbA_{1c} – 7,5 %.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Тест з прийомом їжі</p> <p><input type="checkbox"/> Первинний кінцевий критерій $\Delta PG_{середн.,0-2год.}$: обидва препарати, FIA (Q) та FIA (R), забезпечували статистично вірогідно більше зниження концентрації глюкози, ніж препарат НовоЛог®, протягом перших двох годин після введення. Різниця при введенні препаратів FIA (Q) та НовоЛог® становила -0,99 ммоль/л (95% ДІ [-1,95; -0,03]), а при введенні препаратів FIA (R)</p>

та НовоЛог® різниця становила -1,21 ммоль/л (95% ді [-2,17; 0,25]). Результати аналізу чутливості за цим первинним критерієм (з виключенням даних щодо $PG_{до}$ введення в якості коваріати) збігаються з результатами первинного аналізу. За результатами другого аналізу чутливості (з виключенням профілів пацієнтів, яким були потрібні екстрені втручання – профілактичне вживання вуглеводнів, глюкози або інфузія інсуліну в період перших двох годин отримання зразків при проведенні тесту з прийомом їжі), різниця показників при введенні препаратів FIA (R) та НовоЛог® була статистично вірогідною [різниця становила -1,42 ммоль/л (95% ді [-2,50; -0,33])], а при введенні препаратів FIA (Q) та НовоЛог® різниця не досягала рівня статистичної вірогідності [різниця при введенні препаратів -0,96 ммоль/л (95% ді [-2,05; 0,12])].

SMPG

□ Після сімох днів CSII терапії результати SMPG при введенні обох препаратів, і FIA (Q), і FIA (R), були подібними до зареєстрованих при введенні препарату НовоЛог® в більшості часових точок. Після 14 днів CSII терапії результати SMPG при введенні препарату FIA (Q), але не FIA (R), перевищували зареєстровані при введенні препарату НовоЛог® в більшості часових точок.

□ Середні значення PG перед прийомом їжі були статистично вірогідно більшими при введенні FIA (Q) ніж при введенні препарату НовоЛог®, переважно, внаслідок різниці значень, отриманих перед сніданком та перед обідом. Різниця результатів при введенні препаратів FIA (Q) та НовоЛог® становила 0,66 (95% ді [0,03; 1,30]). При введенні препаратів FIA (R) та НовоЛог®, статистично вірогідна різниця була відсутня.

□ Була відсутня і статистично вірогідна різниця показників збільшення після їжі (наявні дані щодо різниці значень PG за період 2 годин до та після прийому їжі) при введенні препаратів FIA (Q) та FIA (R) в порівнянні із такими при введенні препарату НовоЛог®.

□ Середні значення PPG при введенні препарату FIA (Q) були чисельно вищими, ніж при введенні препарату НовоЛог®, хоча ця різниця і не досягала статистично вірогідної різниці. Середні значення PPG після сніданку та після обіду при введенні препарату FIA (Q) були статистично вірогідно більшими, ніж при введенні препарату НовоЛог®. Різниця після введення препаратів FIA (Q) та НовоЛог® після сніданку становила 1,47 (95% ді [0,19; 2,75]), а після обіду – 1,34 (95% ді [0,32; 2,36]). Порівняння результатів при введенні препаратів FIA (R) та НовоЛог® свідчить про відсутність статистично вірогідної різниці.

□ Була відсутня статистично вірогідна різниця зміни вмісту PG вночі при введенні препаратів FIA (Q) та FIA (R) в порівнянні із такими при введенні препарату НовоЛог®.


CGM

□ Середнє збільшення значення IG після їжі, через 1 та 2 години

	<p>були статистично вірогідно нижчими при введенні препаратів FIA (Q) та FIA (R) ніж при введенні препарату НовоЛог®. Різниця через одну годину після введення препаратів FIA (Q) та FIA (R), в порівнянні із такими при введенні препарату НовоЛог® становила -0,66 (95% ДІ [-0,95; -0,37]) та -0,62 (95% ДІ [-0,92; -0,33]), відповідно, а через дві години після введення препаратів FIA (Q) та FIA (R), в порівнянні із такими при введенні препарату НовоЛог® становила -0,58 (95% ДІ [-0,97; 0,19]) та -0,49 (95% ДІ [-0,88; -0,10]) відповідно</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Побічні реакції</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> В цілому, частота ПР при введенні препаратів FIA (Q) (0,367 реакцій на день експозиції) та FIA (R) (0,324 реакцій на день експозиції) була вищою, ніж при введенні препарату НовоЛог® (0,286 реакцій на день експозиції). Частково це зумовлено вищою кількістю гіперглікемічних епізодів при застосуванні FIA (Q) та FIA (R). <input type="checkbox"/> Про дві (2) реакції в місці інфузії було повідомлено при введенні препарату FIA (R), про один випадок при введенні препарату НовоЛог®, та про один випадок в місці інфузії та один випадок в місці ін'єкції при введенні препарату FIA (Q). <input type="checkbox"/> Повідомлення про серйозні побічні реакції (СПР) були відсутні. <input type="checkbox"/> Кількість ПР, класифікованих як такі, що мають можливий причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваним препаратом, була більшою при введенні препаратів FIA (Q) (0,014 реакцій на день експозиції) та FIA (R) (0,008 реакцій на день експозиції), ніж при введенні препарату НовоЛог® (0,007 реакцій на день експозиції). Одна з реакцій, зареєстрованих при застосуванні препарату FIA (Q), була класифікована, як тяжка («грип»). <p>Гіперглікемічні епізоди</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Кількість гіперглікемічних епізодів, що мають пояснення, при введенні препаратів FIA (Q) та FIA (R) була чисельно більшою, ніж при введенні препарату НовоЛог® (0,095, 0,079 та 0,067 епізодів на один пацієнто-день при введенні препаратів FIA (Q), FIA (R) та НовоЛог®, відповідно). Також при введенні препаратів FIA (Q) та FIA (R) кількість гіперглікемічних епізодів, що не мають пояснення, була більшою, ніж при введенні препарату НовоЛог® (0,088, 0,097 та 0,063 епізодів на один пацієнто-день при введенні препаратів FIA (Q), FIA (R) та НовоЛог®, відповідно), отже, і загальна кількість гіперглікемічних епізодів при введенні препаратів FIA була більшою (0,249, 0,225 та 0,199 гіперглікемічних епізодів на один пацієнто-день при введенні препаратів FIA (Q), FIA (R) та НовоЛог®, відповідно). <p>Гіпоглікемічні епізоди</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Частота зареєстрованих симптоматичних епізодів при введенні препаратів FIA (Q) та FIA (R) була чисельно меншою, ніж при введенні препарату НовоЛог® (епізодів на один пацієнто-день при введенні препаратів FIA (Q), FIA (R) та НовоЛог®, відповідно: 0,872, 0,837 та 0,972; зареєстрованих симптоматичних: 0,449, 0,397 та 0,550. Менше з тим, статистично вірогідна різниця індивідуальної частоти будь-яких явищ, відповідних ADA, та

	<p>незначних епізодів була відсутня.</p> <p><input type="checkbox"/> Кількість зареєстрованих симптоматичних епізодів, що не мають пояснення, була чисельно меншою (статистичний аналіз не проводили), при введенні препаратів FIA (Q) та FIA (R) ніж при введенні препарату НовоЛог® (епізодів на один пацієнто-день при введенні препаратів FIA (Q), FIA (R) та НовоЛог®: 0,275, 0,249 та 0,296 відповідно).</p> <p>Кінцевий критерій, пов'язаний з насосом: кількість епізодів оклюзії інфузійного набору.</p> <p><input type="checkbox"/> Зареєстровано 0,021, 0,018 та 0,021 епізод на день експозиції «підозри на оклюзію» інфузійного набору при введенні препаратів FIA (Q) та FIA (R) та НовоЛог®, відповідно.</p>
22. Висновок	<p><input type="checkbox"/> Продемонстрований статистично вірогідно більший вплив на зниження вмісту глюкози при введенні препаратів FIA (Q) та FIA (R) в порівнянні із таким препаратом НовоЛог® протягом перших двох годин тесту із стандартизованою їжею.</p> <p><input type="checkbox"/> Середні проміжні зростання вмісту глюкози в інтерстиціальній рідині через 60 та 120 хвилин після усіх прийомів їжі були статистично вірогідно нижчими при введенні обох препаратів, FIA (Q) та FIA (R), в порівнянні із такими при введенні препарату НовоЛог®.</p> <p><input type="checkbox"/> Профілі SMPG в день 7 та в день 14 були порівняними при застосуванні усіх препаратів, за винятком FIA (Q), при введенні якого вони були вищими після сніданку та обіду в день 14, статистично вірогідна різниця зростання SMPG після їжі в день 14 була відсутня.</p> <p><input type="checkbox"/> В цілому, результати введення препаратів FIA (R) та FIA (Q) були порівняними за більшістю усіх інших критеріїв, пов'язаних з контролем вмісту глюкози.</p> <p><input type="checkbox"/> FIA (Q), FIA (R) та НовоЛог® добре переносились, характеризувались подібними профілями безпеки, проблеми безпеки в цьому дослідженні ідентифіковані не були.</p>

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):	Фіасп ФлексТач/Fiasp FlexTouch
2. Заявник	А/Т Ново Нордск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордск
4. Проведені дослідження	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб, за повним досьє (Відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Ефективність та безпека препарату ФІАсп ^а у порівнянні з інсуліном аспарт, обидва у поєднанні з інсуліном детемір у дорослих із діабетом 1 типу (настання®1). ^а ФІАсп – це більш рання аббревіатура для швидкодіючого інсуліну аспарт, що використовується в протоколі. NN1218-3852 - 26w
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3а
7. Період проведення	Дата початку: 26 серпня 2013 року Дата завершення (група після прийому їжі): 16 грудня 2014 року

клінічного випробування	Дата завершення для початкового 26-тижневого періоду (група під час прийому їжі): 13 грудня 2014 року							
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Випробування проводилось у 165 центрах у 9 країнах, а саме: Бельгія: 5 центрів, Канада: 12 центрів, Чеська Республіка: 5 центрів; Фінляндія: 6 центрів; Німеччина: 25 центрів; Угорщина: 5 центрів; Польща: 6 центрів; Великобританія: 9 центрів; США: 92 центри.							
9. Кількість досліджуваних	Всього було заплановано 1424 пацієнтів з діабетом 1 типу для проходження скринінгу і 1153 пацієнтів планувалося ввести у вступний період, з яких 1095 передбачалось, що будуть отримувати рандомізоване лікування. Фактична кількість учасників дослідження, які проходили скринінг та були рандомізовані в групи, була трохи більшою за заплановану кількість; див. розподіл суб'єктів дослідження в таблиці 1.							
	Швидкодійчий аспарт (прийом їжі)		Швидкодійчий аспарт (після)		НовоРapid® (прийом їжі)		Всього	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Пройшли скринінг							1692	
Відсіяні при скринінгу							402	
Відсіяні у вступний період							147	
Рандомізовані	381	(100,0)	382	(100,0)	380	(100,0)	1143	(100,0)
Зазнали впливу*	386		377		380		1143	
Виключені при/після рандомізації	30	(7,9)	27	(7,1)	24	(6,3)	81	(7,1)
Побічна реакція	5	(1,3)	4	(1,0)	2	(0,5)	11	(1,0)
Критерії вилучення	7	(1-8)	10	(2,6)	8	(2,1)	25	{ 2,2}
Втрачені для подальшого спостереження	0		3	(0,8)	2	(0,5)	5	(0,4)
Вагітність	0		1	(0,3)	2	(0,5)	3	(0,3)
Припинення участі самим пацієнтом	17	(4,5)	7	(1,8)	10	(2,6)	34	(3,0)
Інше	1	(0,3)	2	(0,5)	0		3	(0,3)
Завершене клінічне дослідження	351	(92,1)	355	(92,9)	356	(93,7)	1062	(92,9)
Популяція повного аналізу	381	(100,0)	382	(100,0)	380	(100,0)	1143	(100,0)
Популяція аналізу за протоколом*	367		357		375		1099	
Популяція для аналізу безпеки*	386		377		380		1143	

	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="464 136 683 248">Популяція для аналізу чутливості</td> <td data-bbox="683 136 778 248">284</td> <td data-bbox="778 136 890 248">(74,5)</td> <td data-bbox="890 136 986 248">285</td> <td data-bbox="986 136 1098 248">(74,6)</td> <td data-bbox="1098 136 1193 248">310</td> <td data-bbox="1193 136 1305 248">(81,6)</td> <td data-bbox="1305 136 1401 248">879</td> <td data-bbox="1401 136 1466 248">(76,9)</td> </tr> <tr> <td colspan="9" data-bbox="464 248 1466 297">N: Кількість суб'єктів дослідження, %: Відсоток суб'єктів дослідження; *: Включає пацієнтів, які отримали лікування відповідно до протоколу</td> </tr> </table>	Популяція для аналізу чутливості	284	(74,5)	285	(74,6)	310	(81,6)	879	(76,9)	N: Кількість суб'єктів дослідження, %: Відсоток суб'єктів дослідження; *: Включає пацієнтів, які отримали лікування відповідно до протоколу								
Популяція для аналізу чутливості	284	(74,5)	285	(74,6)	310	(81,6)	879	(76,9)											
N: Кількість суб'єктів дослідження, %: Відсоток суб'єктів дослідження; *: Включає пацієнтів, які отримали лікування відповідно до протоколу																			
<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Основна мета:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Підтвердити ефективність лікування швидкодіючим аспартом під час прийому їжі з точки зору контролю рівня глюкози в крові, виміряного при зміні від вихідного рівня у показниках HbA_{1c} після 26 тижнів рандомізованого лікування, порівнюючи його із НовоРапідом[®]/ НовоЛогом[®], який застосовували під час прийому їжі, обидва у поєднанні з інсуліном детемір, використовуючи підхід не меншої ефективності. <p>Вторинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Підтвердити перевагу швидкодіючого аспарту під час прийому їжі порівняно з НовоРапідом[®]/ НовоЛогом[®], під час прийому їжі обидва у комбінації з інсуліном детемір після 26 тижнів рандомізованого лікування щодо: <ul style="list-style-type: none"> - Регулювання рівня постпрандіальної глюкози (ППГ) - Кількість епізодів гіпоглікемії - Регулювання маси тіла <input type="checkbox"/> Підтвердити ефективність лікування швидкодіючим аспартом після прийому їжі з точки зору контролю глікемії, виміряного при зміні від вихідного рівня у показниках HbA_{1c} після 26 тижнів рандомізованого лікування, порівнюючи його із НовоРапідом[®]/ НовоЛогом[®], який застосовували під час прийому їжі, обидва у поєднанні з інсуліном детемір, використовуючи підхід не меншої ефективності. <input type="checkbox"/> Підтвердити перевагу швидкодіючого аспарту після прийому їжі порівняно з НовоРапідом[®]/ НовоЛогом[®], під час прийому їжі обидва у комбінації з інсуліном детемір після 26 тижнів рандомізованого лікування щодо: <ul style="list-style-type: none"> - Кількості епізодів гіпоглікемії - Регулювання маси тіла <p>Порівняти інші кінцеві точки ефективності та безпеки після лікування швидкодіючим аспартом під час прийому їжі, швидкодіючим аспартом після прийому їжі та НовоРапідом[®]/ НовоЛогом[®], під час прийому їжі, всіх у поєднанні з інсуліном детемір після 26 тижнів рандомізованого лікування.</p> <p>ПРИМІТКА: У протоколі швидкодіючий аспарт було скорочено «ФІАсп», а НовоРапід[®]/ НовоЛог[®] було визначено як «інсулін аспарт»).</p>																		
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це дослідження було 26 + 26-тижневим, рандомізованим (1:1:1), багатоцентровим, багатонаціональним, активно контрольованим дослідженням з паралельними групами у дорослих пацієнтів з діабетом 1 типу. Метою випробування було порівняти ефективність та безпеку швидкодіючого аспарту під час прийому їжі з НовоРапідом[®]/ НовоЛогом[®], під час прийому їжі, обидва у комбінації з інсуліном детемір, один раз чи два рази на день в режимі подвійного сліпого базально-болюсного режиму введення. Був включений 8-тижневий підготовчий період, протягом якого лікування базальним інсуліном було оптимізовано з використанням підходу лікування до досягнення цілі. Випробування також включало 26-тижневий відкритий режим</p>																		

	<p>лікування швидкодіючим аспартом після прийому їжі в комбінації із застосуванням інсуліну детемір один раз або двічі на день. Ця група не включала додатковий 26-тижневий період лікування. Початковий 26-тижневий частково подвійний сліпий період дослідження з трьома паралельними групами лікування був призначений для первинного аналізу ефективності та безпеки. Додаткове 26-тижнє подвійне сліпе дослідження двома режимами лікування під час прийому їжі було для подальшої оцінки довготривалої безпеки та ефективності. Результати первинного 26-тижневого випробувального періоду описані у цьому резюме звіту про клінічне випробування. Суб'єкти дослідження з гліколізованим гемоглобіном A1c (HbA_{1c}) $\leq 9,5$ % (80 ммоль/моль), вимірним на 7-му тижні 8-тижневого підготовчого періоду, були рандомізовані для продовження використання НовоРапід[®]/НовоЛог[®], під час прийому їжі в умовах подвійного сліпого дослідження (введення за 0-2 хвилини до основного прийому їжі), або для отримання швидкодіючого аспарту під час прийому їжі в умовах подвійного сліпого дослідження (введення за 0-2 хвилини до основного прийому їжі), або швидкодіючого аспарту після прийому їжі в умовах відкритого дослідження (застосування через 20 хвилин після початку прийому основних страв), усі на додаток до інсуліну детемір. Додаткове болюсне дозування було дозволено за рекомендацією дослідника.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Жінки чи чоловіки віком ≥ 18 років на момент скринінгу <input type="checkbox"/> Діабет 1 типу (діагностований клінічно) протягом ≥ 12 місяців на момент скринінгу <input type="checkbox"/> В даний час лікується базально-болюсною схемою інсуліну принаймні за 12 місяців до скринінгу <input type="checkbox"/> В даний час лікується базальним аналогом інсуліну (будь-яка схема інсуліну детемір або інсулін гларгін) принаймні протягом 4 місяців до скринінгу <input type="checkbox"/> HbA_{1c} 7,0–9,5 % (53-80 ммоль/моль) (обидва включно) за оцінкою центральної лабораторії <input type="checkbox"/> Індекс маси тіла (ІМТ) $\leq 35,0$ кг/м²
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Досліджуваний препарат був швидкодіючим аспартом, 100 од/мл у 3 мл попередньо заповненій шприц-ручці PDS290; серія CP50884, CP51067 та CP51078. Швидкодіючий аспарт потрібно було вводити підшкірно (п.ш.) у стінку черевної порожнини. Під час рандомізованого лікування дозу швидкодіючого аспарту титрували до глікемічного цільового рівня перед їжею або перед сном 4,0-6,0 ммоль/л (71-108 мг/дл), використовуючи або заздалегідь визначений алгоритм болюсного дозування, або використовуючи принципи гнучкого дозування на основі вмісту вуглеводів у їжі. Додаткове не введення було дозволено за рекомендацією дослідника.</p> <p>Швидкодіючий аспарт застосовували у комбінації з інсуліном детемір один або два рази на день (Левемір[®] 100 од/мл, розчин для п.ш. введення у стегно або плече, 3 мл ФлексПен[®]; серії CP50477, CP50847, CP51044, CP51246, CP51416A, DP50541, DP51112 та DP52192) в базально-болюсному режимі.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб</p>	<p>Активним компаратором був НовоРапід[®]/НовоЛог[®], 100 од/мл у 3 мл попередньо заповненій шприц-ручці PDS290; серія CP50922, CP51105 та DP50532. НовоРапід[®]/НовоЛог[®] мали вводити підшкірно у стінку черевної порожнини. Під час рандомізованого лікування дозу НовоРапід[®]/НовоЛог[®], титрували до глікемічного цільового рівня</p>

застосування, сила дії	<p>перед їжею або перед сном 4,0-6,0 ммоль/л (71-108 мг/дл), використовуючи або заздалегідь визначений алгоритм болюсного дозування, або використовуючи принципи гнучкого дозування на основі вмісту вуглеводів у їжі. Додаткове не введення було дозволено за рекомендацією дослідника.</p> <p>НовоРапід®/ НовоЛог® застосовували у комбінації з інсуліном детемір один або два рази на день (Левемір® 100 од/мл, розчин для п.ш. введення, 3 мл ФлексПен®; серії CP50477, CP50847, CP51044, CP51246, CP51416A, DP50541, DP51112 та DP52192) у базально-болюсному режимі.</p>
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Ключовими оцінками для оцінки ефективності були:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> HbA_{1c} <input type="checkbox"/> Лабораторно вимірний рівень глюкози в плазмі крові під час стандартизованого тестового прийому їжі <input type="checkbox"/> Вага тіла <input type="checkbox"/> 1,5-ангідроглюцитол <input type="checkbox"/> Рівень глюкози в плазмі натще (РГПН) <input type="checkbox"/> Доза болюсного інсуліну <input type="checkbox"/> Доза базального інсуліну
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Кількість побічних реакцій, що виникли при лікуванні (ПР) <input type="checkbox"/> Кількість серйозних небажаних серцево-судинних явищ (СНССЯ) <input type="checkbox"/> Кількість важких епізодів гіпоглікемії або підтверджених рівнем глюкози в крові (РГК), що виникли при лікуванні <input type="checkbox"/> Лабораторні параметри безпеки, життєві показники та фізичний огляд
18. Статистичні методи	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Повний набір аналізу (FAS) включав усіх рандомізованих досліджуваних. У виняткових випадках рандомізованих випробовуваних можна було виключити з FAS. У таких випадках причина виключення мала бути обґрунтована та задокументована. Статистична оцінка FAS дотримувалася принципу аналізу в залежності від призначеного лікування, і суб'єкти дослідження сприяли оцінці «як рандомізовані». <input type="checkbox"/> Повний набір аналізу безпеки включала усіх суб'єктів дослідження, які отримували принаймні одну дозу досліджуваного препарату або його препарату порівняння. Суб'єкти дослідження з популяції для аналізу безпеки сприяли оцінці «як рандомізовані». <p>Первинна кінцева точка: Зміна від вихідного рівня у показниках HbA_{1c} після 26 тижнів рандомізованого лікування.</p> <p>Підтверджуючі вторинні кінцеві точки:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Зміна від вихідного рівня у 2-годинному прирості ППГ після 26 тижнів рандомізованого лікування (стандартизований тестовий прийом їжі) <input type="checkbox"/> Кількість важких епізодів гіпоглікемії, що виникли при лікуванні, або підтверджених рівнем глюкози в крові (РГК), від початкового рівня до 26 тижня <input type="checkbox"/> Зміна від вихідного рівня у масі тіла після 26 тижнів рандомізованого лікування

Якщо ефективність швидкодіючого аспарту під час прийому їжі була підтверджена, за оцінками порівняння зміни від вихідного рівня у показниках HbA_{1c} через 26 тижнів різниці в лікуванні до межі меншої ефективності 0,4 %, дослідження також мало на меті порівняти групи лікування щодо ряду підтверджуючих вторинних кінцевих точок. Групова ймовірність помилки I типу контролювалась в сильному сенсі за допомогою ієрархічної (фіксованої послідовності) процедури тестування. Це базувалося на пріоритетному впорядкуванні нуль-гіпотез і тестуванні їх у такому порядку з використанням підходу двостороннього 95 % довірчого інтервалу, поки не з'явився незначний результат. Ефект полягав у тому, що відхилення нульової гіпотези було підтверджено лише для кінцевих точок, де всі попередні нульові гіпотези були відхилені на користь швидкодіючого аспарту.

Етапи процедури ієрархічного тестування:

Етап 1. Первинний аналіз: зміна від вихідного рівня у показниках HbA_{1c} після 26 тижнів рандомізованого лікування (не менша ефективність швидкодіючого аспарту під час прийому їжі порівняно з НовоРапід®/НовоЛог®)

Етап 2. Зміна від вихідного рівня з кроком 2-годинного ППГ після 26 тижнів рандомізованого лікування (тестовий прийом їжі) (перевага швидкодіючого аспарту під час прийому їжі порівняно з НовоРапід®/НовоЛог®)

Етап 3. Зміна від вихідного рівня у показниках HbA_{1c} після 26 тижнів рандомізованого лікування (не менша ефективність швидкодіючого аспарту після прийому їжі порівняно з НовоРапід®/НовоЛог®)

Етап 4. Кількість важких епізодів гіпоглікемії, що виникли при лікуванні, або підтверджених РК від початкового рівня до 26 тижня (перевага швидкодіючого аспарту під час прийому їжі у порівнянні з НовоРапід®/НовоЛог®)

Етап 5. Зміна у вазі тіла від вихідного рівня після 26 тижнів рандомізованого лікування (перевага швидкодіючого аспарту під час прийому їжі порівняно з НовоРапід®/НовоЛог®)

Етап 6. Кількість важких епізодів гіпоглікемії, що виникли при лікуванні, або підтверджених РК від початкового рівня до 26 тижня (перевага швидкодіючого аспарту при застосуванні після прийому їжі порівняно з НовоРапід®/НовоЛог®)

Етап 7. Зміна у вазі тіла від вихідного рівня після 26 тижнів рандомізованого лікування (перевага швидкодіючого аспарту при застосуванні після прийому їжі порівняно з НовоРапід®/НовоЛог®)

- Первинна кінцева точка (етап 1) була проаналізована за допомогою моделі змішаних ефектів для повторних вимірювань (MMRM). Ця модель включала лікування, регіон, стратифікацію (включаючи вісім страт, що базувались на поєднанні методу регулювання дози інсуліну від рандомізації і далі (принципи гнучкого дозування на основі вмісту вуглеводів у їжі або використання алгоритмів болісного дозування), включення (так чи ні) постійного моніторингу глюкози (ПМГ) та режим базального дозування (дозування один або два рази на день)) як фіксовані ефекти, суб'єкт дослідження як випадковий ефект, HbA_{1c} на вихідному рівні як коваріата та взаємодії між усіма фіксованими ефектами та візитом, а також між коваріатою та візитом.

- Зміна порівняно з вихідним рівнем у 2-годинному прирості ППГ після 26 тижнів рандомізованого лікування (тестовий прийом їжі) (етап 2): перевірено на перевагу швидкодіючого аспарту, який застосовували під час прийому їжі порівняно з НовоРапідом®/НовоЛогом® під час прийому їжі, використовуючи модель дисперсійного аналізу (ANOVA) включаючи лікування, стратифікацію та регіон як фактори та з 2-годинним приростом ППГ на вихідному рівні як коваріата.
- Зміна від вихідного рівня показників HbA_{1c} після 26 тижнів рандомізованого лікування (етап 3): тестували на не меншу ефективність швидкодіючого аспарту після прийому їжі порівняно з НовоРапідом®/НовоЛогом® точно так само, як і для первинного аналізу.
- Кількість важких епізодів гіпоглікемії, що виникли при лікуванні, або підтверджених РГК від вихідного рівня до 26 тижня (етапи 4 та 6): На етапі 4 швидкодіючий аспарт під час прийому їжі тестували на перевагу у порівнянні з НовоРапідом®/НовоЛогом® під час прийому їжі, а на етапі 6 – швидкодіючий аспарт після прийому їжі тестували на перевагу порівняно з НовоРапідом®/НовоЛогом® під час прийому їжі. Аналізи базувались на FAS із використанням негативної біноміальної регресійної моделі з функцією логарифмічного зв'язку, а також логарифм періоду часу, в якому епізод гіпоглікемії вважався наслідком лікування, що виник. Модель включала лікування, стратифікацію та регіон як фактори.
- Зміна у вазі тіла від вихідного рівня після 26 тижнів рандомізованого лікування (етапи 5 та 7): На етапі 5 швидкодіючий аспарт під час прийому їжі перевіряли на перевагу порівняно з НовоРапідом®/НовоЛогом® під час прийому їжі, а на етапі 7 – швидкодіючий аспарт після прийому їжі тестували на перевагу порівняно з НовоРапідом®/НовоЛогом® під час прийому їжі, використовуючи MMRM для повторних вимірювань, подібну до моделі, що використовується для аналізу первинної кінцевої точки, за винятком маси тіла як базової коваріати.

Основні допоміжні вторинні аналізи:

Приріст постпрандіальної глюкози під час стандартизованого тестового прийому їжі: Зміна від вихідного рівня в 1-годинному та 2-годинному прирості ППГ після 26 тижнів рандомізованого лікування (тестовий прийом їжі) аналізували точно так само, як і на етапі 2 підтверджуючих вторинних аналізів. Зміна від вихідного рівня в 1,5-ангідроглюцитолі після 26 тижнів рандомізованого лікування: Проаналізовано за допомогою MMRM для повторних вимірювань, подібно до моделі, що використовується для аналізу первинної кінцевої точки, за винятком вихідного 1,5-ангідроглюцитолу як коваріати. Зміна порівняно з вихідним рівнем РГПН після 26 тижнів лікування: Проаналізовано за допомогою повторних вимірювань MMRM, подібних до моделі, яка використовувалась для аналізу первинної кінцевої точки, за винятком вихідного рівня РГПН як коваріати. Доза інсуліну (базального, загального та індивідуального середнього болюсного інсуліну) після 26 тижнів рандомізованого лікування: Підсумовано описово за тижнем лікування відповідно до режиму, як за часом застосування, так і як загальна добова доза в Од та Од/кг.

Кінцеві точки безпеки:

Побічна реакція, яка виникала при лікуванні, визначалася як реакція, яка мала початок у перший день або після першого дня впливу рандомізованого лікування, і не пізніше 7 днів після останнього дня рандомізованого лікування. Побічні реакції, пов'язані з СНССЯ, збирали з першої дати прийому препарату в період лікування до другого візиту подальшого спостереження. Для пацієнтів, які вживали швидкодіючий аспарт під час прийому їжі та НовоРapid®/ НовоLog®, які продовжували лікування протягом додаткового періоду, лише ПР з датою початку до або на дату візиту 36 суб'єкта дослідження були включені як ті, що виникали при лікуванні, і всі СНССЯ, що виникали до 30 днів після дати візиту 36 суб'єкта дослідження були представлені при звітуванні про перші 26 тижнів лікування.

Гіпоглікемічний епізод визначали як епізод, що виник під час лікування, якщо початок епізоду відбувся в перший день або після першого дня застосування випробуваного препарату після рандомізації, і не пізніше ніж через 1 день після останнього дня отримання випробуваного препарату. Для суб'єктів дослідження, які приймали швидкодіючий аспарт під час прийому їжі та НовоРapid®/ НовоLog®, які продовжували лікування протягом додаткового періоду, лише епізоди гіпоглікемії з датою початку до або на дату візиту 36 суб'єкта дослідження були включені як епізоди, які виникли при лікуванні, коли повідомляли про перші 26 тижнів лікування. Епізоди гіпоглікемії визначали як нічні, якщо час початку був між 00:01 та 05:59 включно. Важка або підтверджена РГК гіпоглікемія визначалася як: «епізод, який є важким за класифікацією ADA, або підтверджений рівнем глюкози в плазмі крові <3,1 ммоль/л (56 мг/дл) із симптомами, що відповідають гіпоглікемії, або без них».

Кількість важких епізодів гіпоглікемії, що виникали при лікуванні, або підтверджених РГК (всі, денні, нічні), що виникали протягом 26 тижнів рандомізованого лікування, аналізували за тим самим методом, що описаний для підтверджуючих вторинних аналізів (етапи 4 та 6). Епізоди також узагальнювались в цілому та за категоріями стосовно часу з початку прийому їжі, як це відбувалося протягом перших 1, 2, 4 та 6 годин після їжі.

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

Популяція складалася з чоловіків (58,8 %) та жінок (41,2 %) дорослих з діабетом 1 типу. Загалом 7,5 % були людьми похилого віку (≥ 65 років) та 21,2 % - з ожирінням ($IMT \geq 30$ кг/м²). Більшість випробовуваних були представниками білої раси (93,3 %). Загалом три групи лікування були подібними за демографічними показниками та базовими характеристиками (див. таблицю 2).

	Швидкодіючий аспарт (прийом їжі)	Швидкодіючий аспарт (після)	НовоРapid® (прийом їжі)	Всього
Кількість суб'єктів дослідження	381	382	380	1143
Вік(років)				
N	381	382	380	1143
Середнє (СВ)	46,1 (13,8)	43,5 (13,7)	43,7 (14,0)	44,4 (13,9)
Медіана	47,0	44,0	43,0	44,0
Мін ; Макс	18,0 ; 83,0	18,0 ; 77,0	19,0 ; 78,0	18,0 ; 83,0

ІМТ (кг/м ²)				
N	381	382	380	1143
Середнє (СВ)	26,4 (3,8)	26,9 (4,1)	26,7 (3,7)	26,7 (3,9)
Медіана	26,2	26,6	26,4	26,4
Мін ; Макс	18,1 ; 35,8	17,0 ; 37,9	17,1 ; 36,8	17,0 ; 37,9
Тривалість діабету (років)				
N	381	382	380	1143
Середнє (СВ)	20,9 (12,9)	19,5 (12,1)	19,3 (11,8)	19,9 (12,3)
Медіана	19,6	17,3	16,7	17,7
Мін ; Макс	1,3 ; 65,4	1,2 ; 59,2	1,2 ; 57,4	1,2 ; 65,4
HbA _{1c} (%)				
N	381	382	380	1143
Середнє (СВ)	7,62 (0,71)	7,63 (0,72)	7,58 (0,68)	7,61 (0,70)
Медіана	7,60	7,55	7,50	7,50
Мін ; Макс	6,0 ; 9,8	6,1 ; 9,8	5,6 ; 9,6	5,6 ; 9,8

Попіляція повного аналізу. N: Кількість суб'єктів дослідження. ІМТ: Індекс маси тіла, РГПН: Рівень глюкози в плазмі натщесерце. СВ: стандартне відхилення.

Базовий рівень при рандомізації (тиждень 0). Зверніть увагу, що скринінг на основі критерію включення ІМТ ≤ 35 кг/м² відбувся під час скринінгового візиту (тиждень -10), а критерій рандомізації, HbA_{1c} $\leq 9,5$ %, базувався на значеннях HbA_{1c}, виміряних під час останнього візиту перед рандомізацією (тиждень -1).

20. Результати ефективності

Після 26 тижнів рандомізованого лікування із застосуванням швидкодіючого аспарту під час прийому їжі або після прийому їжі, обидва у поєднанні інсуліном детемір один раз чи два рази на день, можна зробити висновок про наступне:

Покрокова ієрархічна процедура тестування:

- Було підтверджено, що швидкодіючий аспарт під час прийому їжі не поступається в ефективності НовоРапід®/ НовоЛог® щодо зміни від вихідного рівня у показниках HbA_{1c}. Було підтверджено, що швидкодіючий аспарт під час прийому їжі перевершує НовоРапід®/ НовоЛог® щодо зміни від вихідного рівня у 2-годинному прирості ППГ. Було підтверджено, що швидкодіючий аспарт після прийому їжі мав не меншу ефективність, ніж НовоРапід®/ НовоЛог® щодо зміни від вихідного рівня в показниках HbA_{1c}. Перевага швидкодіючого аспарту під час прийому їжі щодо кількості важких епізодів гіпоглікемії, що виникали при лікуванні, або підтверджених РГК від початкового рівня до 26 тижня, не могла бути підтверджена, і ієрархічна процедура статистичного тестування була припинена.

HbA_{1c}:

- Швидкодіючий аспарт під час прийому їжі ефективно покращував глікемічний контроль, оскільки підтверджена не гірша ефективність, ніж у НовоРапіда®/ НовоЛога® щодо зниження рівня HbA_{1c}.
 - Середнє значення спостережуваного рівня HbA_{1c} через 26 тижнів становило 7,31 % при застосуванні швидкодіючого аспарту під час прийому їжі та 7,42 % при застосуванні НовоРапіда®/ НовоЛога®.
 - Розрахункове зниження рівня HbA_{1c} від вихідного рівня становило 0,32 %-балу для швидкодіючого аспарту під час прийому їжі та 0,17 %-бала для НовоРапіда®/ НовоЛога®.
 - Розрахункова різниця в лікуванні (швидкодіючим аспартом – НовоРапідом®/ НовоЛогом® під час прийому їжі) становила -0,15%-балів [-0,23; -0,07] 95% дп. Розрахункова різниця в лікуванні була

статистично значущою (верхня межа 95 % ДІ <0). Однак, оскільки цей статистичний аналіз не був частиною статистичної ієрархії, перевагу не можна вважати підтвердженою.

- Застосування швидкодіючого аспарту після прийому їжі ефективно покращувало глікемічний контроль, оскільки було підтверджено його не меншу ефективність в порівнянні з НовоРapid®/ НовоЛогом® під час прийому їжі щодо зниження рівня HbA_{1c}.

- Середнє значення спостережуваного рівня HbA_{1c} через 26 тижнів становив 7,51 %. Розрахункове зниження рівня HbA_{1c} від вихідного рівня становило 0,13 %-бала для швидкодіючого аспарту після прийому їжі.

- Розрахункова різниця між методами лікування (швидкодіючий аспарт – НовоРapid®/ НовоЛог® після прийому їжі) становила 0,04 %-балів [-0,04; 0,12] 95% ДІ.

Приріст ППГ (тестовий прийом їжі):

- Застосування швидкодіючого аспарту під час прийому їжі зменшив приріст ППГ протягом 2 годин під час тестового прийому їжі, і було підтверджено його перевагу над НовоРapid®/ НовоЛогом®

- Розрахункова зміна від вихідного рівня у 2-годинному прирості ППГ становила -0,29 ммоль/л (-5,19 мг/дл) при застосуванні швидкодіючого аспарту під час прийому їжі та +0,38 ммоль/л (+6,83 мг/дл) при застосуванні НовоРapid®/ НовоЛога® через 26 тижнів.

- Розрахункова різниця між методами лікування (швидкодіючий аспарт під час прийому їжі – НовоРapid®/ НовоЛог®) становила -0,67 ммоль/л [-1,29; -0,04]95% ДІ; -12,01 мг/дл [-23,33; -0,70]95% ДІ.

- Зниження 1-годинного приросту ППГ було статистично достовірно більшим для швидкодіючого аспарту під час прийому їжі порівняно з НовоРapid®/ НовоЛогом®.

- Розрахункова зміна від вихідного рівня в 1-годинному прирості ППГ становила -0,84 ммоль/л (-15,10 мг/дл) при застосуванні швидкодіючого аспарту під час прийому їжі та +0,34 ммоль/л (+6,12 мг/дл) при застосуванні НовоРapid®/ НовоЛогу® через 26 тижнів.

- Розрахункова різниця між методами лікування (швидкодіючий аспарт під час прийому їжі – НовоРapid®/ НовоЛог®) становила -1,18 ммоль/л [-1,65; -0,71]95% ДІ; -21,21 мг/дл [-29,65; -12,77]95% ДІ.

- Не було статистично значущої різниці в лікуванні для швидкодіючого аспарту після прийому їжі порівняно з НовоРapid®/ НовоЛогом® у 2-годинному прирості ППГ.

- Розрахункова зміна від вихідного рівня в 2-годинному прирості ППГ становила +0,67 ммоль/л (+12,14 мг/дл) через 26 тижнів.

- Розрахункова різниця між методами лікування (швидкодіючий аспарт після прийому їжі – НовоРapid®/ НовоЛог®) становила 0,30 ммоль/л [-0,34; 0,93]95% ДІ (5,32 мг/дл [-6,05; 16,68]95% ДІ).

- Збільшення 1-годинного приросту ППГ було статистично достовірно більшим для швидкодіючого аспарту під час прийому їжі, порівняно з НовоРapid®/ НовоЛогом®.

- Розрахункова зміна від вихідного рівня в 1-годинному прирості ППГ становила +1,27 ммоль/л (+22,87 мг/дл) при застосуванні швидкодіючого аспарту після прийому їжі через 26 тижнів.

- Розрахункова різниця між методами лікування (швидкодіючий аспарт після прийому їжі – НовоРапід®/ НовоЛог®) становила 0,93 ммоль/л [0,46; 1,40]_{95% ді}; 16,75 мг/дл [8,26; 25,24]_{95% ді}.

Вага тіла:

• Не було статистично значущої різниці в лікуванні у зміні від вихідного рівня у масі тіла при застосуванні швидкодіючого аспарту під час прийому їжі порівняно з НовоРапідом®/ НовоЛогом® або при застосуванні швидкодіючого аспарту після прийому їжі порівняно з НовоРапідом®/ НовоЛогом®.

- Розрахункова зміна у масі тіла від вихідного рівня становила +0,67 кг при застосуванні швидкодіючого аспарту під час прийому їжі, +0,70 кг при застосуванні швидкодіючого аспарту після прийому їжі та +0,55 кг при застосуванні НовоРапиду®/ НовоЛогу® через 26 тижнів.

1,5-ангідроглюцитол:

• Для швидкодіючого аспарту під час прийому їжі зміна від вихідного рівня у 1,5-ангідроглюцитолу була статистично достовірно більшою порівняно з НовоРапідом®/ НовоЛогом®

- Розрахункова зміна від вихідного рівня у 1,5-ангідроглюцитолу становила +0,85 мкг/мл при застосуванні швидкодіючого аспарту під час прийому їжі та + 0,35 мкг/мл при застосуванні НовоРапиду®/ НовоЛогу® через 26 тижнів.

- Розрахункова різниця між методами лікування (швидкодіючий аспарт під час прийому їжі – НовоРапід®/ НовоЛог®) 0,50 мкг/мл [0,24; 0,76]_{95% ді}.

Щодо швидкодіючого аспарту після прийому їжі не було статистично значущої різниці у зміні від вихідного рівня у 1,5-ангідроглюцитолу порівняно з НовоРапідом®/ НовоЛогом®.

- Розрахункова зміна від вихідного рівня у 1,5-ангідроглюцитолу становила + 0,19 мкг/мл застосуванні швидкодіючого аспарту після прийому їжі через 26 тижнів.

Рівень глюкози в плазмі натще:

Не було статистично значущої різниці у зміні РГПН між швидкодіючим аспартом під час прийому їжі та НовоРапідом®/ НовоЛогом® або між швидкодіючим аспартом після прийому їжі та НовоРапідом®/ НовоЛогом® через 26 тижнів.

Доза інсуліну (базального, загального та окремо взятого середнього значення болосного інсуліну):

Медіанна добова доза болосного інсуліну (у всіх прийомах їжі) була подібною у трьох групах лікування через 26 тижнів: 29,7 Од (0,387 Од/кг) у групі, яка застосовувала швидкодіючий аспарт під час прийому їжі, 31,0 Од (0,392 Од/кг) у групі, яка застосовувала швидкодіючий аспарт після прийому їжі та 30,0 Од (0,379 Од/кг) у групі НовоРапиду®/ НовоЛогу®.

Медіанна добова доза базального інсуліну становила 30,0 Од (0,388 Од/кг) у групі, яка застосовувала швидкодіючий аспарт під час прийому їжі, 34,0 Од (0,417 Од/кг) у групі, яка застосовувала швидкодіючий аспарт після прийому їжі і 32,0 Од (0,425 Од/кг) у групі НовоРапиду®/ НовоЛогу® через 26 тижнів.

Медіана загальної добової дози інсуліну становила 61,3 Од (0,801 Од/кг) у групі, яка застосовувала швидкодіючий аспарт під час прийому

	<p>їжі, 66,3 Од (0,842 Од/кг) у групі, яка застосовувала швидкодіючий аспарт після прийому їжі та 65,8 Од (0,833 Од/кг) у групі НовоРапіду®/НовоЛогу® через 26 тижнів.</p> <p>Середній базально-болусний коефіцієнт розділення через 26 тижнів становив 49:51 при застосовуванні швидкодіючого аспарту під час прийому їжі, 52:48 при застосовуванні швидкодіючого аспарту після прийому їжі та 51:49 при застосовуванні НовоРапіду®/НовоЛогу®.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>У цьому дослідженні загальний профіль безпеки швидкодіючого аспарту (під час та після прийому їжі) та НовоРапіду®/НовоЛогу® був подібним протягом 26 тижнів лікування (у поєднанні з інсуліном детемір один або два рази на добу) у пацієнтів із діабетом 1 типу. Детальні висновки щодо безпеки наведені нижче.</p> <p>Побічні реакції</p> <p>Загалом, не було клінічно значущих відмінностей у профілях ПР серед груп лікування.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Загальний показник ПР на 100 пацієнто-років впливу (ПРВ) був подібним при застосовуванні швидкодіючого аспарту під час прийому їжі (478,6), при застосовуванні швидкодіючого аспарту після прийому їжі (441,0) та при застосовуванні НовоРапіду®/НовоЛогу® (458,5). Частка суб'єктів, які повідомляли про ПР, також була подібною при застосовуванні швидкодіючого аспарту під час прийому їжі (73,6 %), при застосовуванні швидкодіючого аспарту після прийому їжі (70,0 %) та при застосовуванні НовоРапіду®/НовоЛогу® (75,0 %). • Переважна більшість ПР були несерйозними (97 %), легкого або середнього ступеня тяжкості (97 %), і дослідник вважав їх такими, що мало ймовірно пов'язані з досліджуваними препаратами (95 %). Більшість ПР (87 %) зникли наприкінці 26-тижневого періоду лікування. • Спостережувані показники тяжких ПР та ПР, які дослідник визнав можливо або ймовірно пов'язаними із досліджуваним препаратом, не показали клінічно значущих відмінностей між групами лікування. • Загалом, найчастіше повідомлялося про таку ПР як назофарингіт, який спостерігався у 21,2 % пацієнтів із частотою 55 подій на 100 ПРВ. Іншими ПР, про які часто повідомляли (що спостерігалися у ≥ 5 % пацієнтів у будь-якій групі лікування) були головний біль, інфекція верхніх дихальних шляхів, грип, нудота, діарея, неправильне введення препарату та біль у спині. <p>Смерть, серйозні побічні реакції та інші статистично значимі побічні реакції</p> <ul style="list-style-type: none"> • У цьому дослідженні було зареєстровано 1 смерть (аритмія) (група швидкодіючого аспарту після прийому їжі); пізніше смерть була підтверджена експертною оцінкою і класифікована як серцево-судинна смерть. Дослідник та спонсор прийняли рішення, що смертельне явище було мало ймовірно пов'язаним з досліджуваним препаратом. • Частота серйозних побічних реакцій (СПР) на 100 ПРВ становила 13,4 для застосування швидкодіючого аспарту під час прийому їжі, 19,7 для застосування швидкодіючого аспарту після прийому їжі та 12,7 для застосування НовоРапіду®/НовоЛогу®. Більше 5 % випробовуваних не спостерігали СПР (переважний термін). Загалом дослідник оцінив 28 СПР у 26 суб'єктів дослідження як можливо або ймовірно пов'язані з досліджуваним препаратом; ці СПР в основному включали

гіпоглікемію та гіпоглікемічну непритомність; не було клінічно значущих відмінностей між групами лікування щодо частоти виникнення цих реакцій.

- 3 явища були підтверджені як СНССЯ після винесення експертного рішення: 1 серцево-судинна смерть (застосування швидкодіючого аспарту після прийому їжі), 1 інфаркт міокарда, без підвищення ST-сегменту (застосування швидкодіючого аспарту після прийому їжі) та 1 інсульт (НовоРапід®/ НовоЛог®). Усі 3 явища дослідник визначив як малоймовірно пов'язані із досліджуваним препаратом.

- 11 суб'єктів дослідження припинили участь у дослідженні або були виключені з дослідження через побічні реакції; застосування швидкодіючого аспарту під час прийому їжі (5 суб'єктів дослідження), застосування швидкодіючого аспарту після прийому їжі (4 суб'єкти дослідження) та застосування НовоРапиду®/ НовоЛогу® (2 суб'єкти дослідження). 4 з 11 суб'єктів дослідження були виключені через СПР гіпоглікемії або гіпоглікемічної непритомності у всіх трьох групах лікування.

- Загалом, за результатами пошуку NNMQ було виявлено 79 помилок прийому лікарського засобу у 67 суб'єктів дослідження. Більшість помилок прийому лікарського засобу повідомлялося як неправильне застосування препарату; 2 з цих явищ були зареєстровані як серйозні (група швидкодіючого аспарту під час прийому їжі та група швидкодіючого аспарту після прийому їжі). Частота помилок прийому лікарського засобу була однаковою у всіх групах лікування.

Епізоди гіпоглікемії

- Для всіх важких або підтверджених РГК епізодів гіпоглікемії після 26 тижнів лікування розрахункове співвідношення ризиків становило 1,01 [0,88; 1,15] 95% дІ (група швидкодіючого аспарту під час прийому їжі порівняно з НовоРапідом®/ НовоЛогом®) та 0,92 [0,81; 1,06] 95% дІ (група швидкодіючого аспарту після прийому їжі порівняно з НовоРапідом®/ НовоЛогом®), не показуючи статистично значущих відмінностей між групами лікування. Спостережувані показники становили 5899, 5443 та 5865 епізодів на 100 ПРВ при застосуванні швидкодіючого аспарту під час прийому їжі, швидкодіючого аспарту після прийому їжі та при застосуванні НовоРапиду®/ НовоЛогу®, відповідно.

- Денні та нічні епізоди гіпоглікемії: статистичні аналізи також не показали різниці в розрахункових показниках денних та нічних (00:01 05:59 годин включно) епізодів гіпоглікемії між групами лікування. Спостережувані показники нічних гіпоглікемічних епізодів становили 695, 713 та 800 епізодів на 100 ПРВ при застосуванні швидкодіючого аспарту під час прийому їжі, швидкодіючого аспарту після прийому їжі та при застосуванні НовоРапиду®/ НовоЛогу®, відповідно.

Гіпоглікемічні епізоди в моменти часу після прийому їжі (1–6 годин): спостерігався вищий рівень епізодів гіпоглікемії при застосуванні швидкодіючого аспарту під час прийому їжі, протягом першої 1 години після початку їжі; розрахункове співвідношення ризиків (швидкодіючий аспарт під час прийому їжі порівняно з НовоРапідом®/ НовоЛогом®) становило 1,48 [1,11; 1,96] 95% дІ. Щодо швидкодіючого аспарту після прийому їжі не було статистично значущої різниці порівняно з НовоРапідом®/ НовоЛогом®; розрахункове

співвідношення ризиків становило 0,75 [0,55; 1,02]_{95%} д. Спостережувані показники епізодів гіпоглікемії протягом першої 1 години після прийому їжі становили 148, 72 та 96 епізодів на 100 ПРВ при застосуванні швидкодіючого аспарту під час прийому їжі, швидкодіючого аспарту після прийому їжі та при застосуванні НовоРапіду®/ НовоЛогу®, відповідно. Різниця між групами швидкодіючим аспартом під час прийому їжі та НовоРапідом®/ НовоЛогом® у частоті виникнення епізодів гіпоглікемії протягом 1 години після прийому їжі відповідала приблизно 0,5 епізоду на ПРВ. Статистично значущих відмінностей між групами лікування протягом 2, 4 та 6 годин після прийому їжі не спостерігалось.

- Спостережувані показники тяжких гіпоглікемічних епізодів, згідно з критеріями ADA, на 100 ПРВ були подібними при застосуванні швидкодіючого аспарту під час прийому їжі (25 епізодів), при застосуванні швидкодіючого аспарту після прийому їжі, (26 епізодів) та застосуванні НовоРапіду®/ НовоЛогу® (27 епізодів) і відповідали приблизно 0,25 епізоду на ПРВ.

Фізичний огляд, фундоскопія, ЕКГ, основні показники стану організму, лабораторні дослідження та антитіла

- Не було клінічно значущих відмінностей від вихідного рівня до 26 тижня між групами лікування у фізичному обстеженні, основних показниках стану організму, фундоскопії, ЕКГ, розвитку антитіл чи інших лабораторних оцінках.

Вагітності

- 3 випробувані були виключені під час дослідження через вагітність; 2 у групі НовоРапід®/ НовоЛог® та 1 у групі швидкодіючого аспарту після прийому їжі. Жодних ускладнень вагітності не повідомлялось для цих пацієнток.

Реакції в місці ін'єкції

- Загалом, 22 ПР у 19 суб'єктів дослідження були визначені як реакції на місці ін'єкції на основі пошуку за запитом Ново Нордіск MedDRA (NNMQ). Частота реакцій становила 4,8, 5,5 та 1,6 події на 100 ПРВ при застосуванні швидкодіючого аспарту під час прийому їжі, швидкодіючого аспарту після прийому їжі та при застосуванні НовоРапіду®/ НовоЛогу®, відповідно. Крім того, дослідник повідомив про 6 ПР у 6 суб'єктів дослідження як реакції в місці ін'єкції, але їх не було зафіксовано при пошуку NNMQ; вони були розподілені рівномірно між групами лікування. Всі ПР були несерйозними та легкого або середнього ступеня тяжкості.

Алергічні реакції

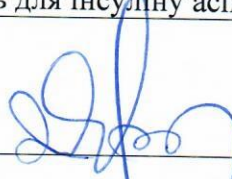
- Загалом, 123 ПР у 107 суб'єктів дослідження були визначені як алергічні реакції на основі пошуку NNMQ. Частота реакцій становила 22,5, 19,7 та 23,8 реакції на 100 при застосуванні швидкодіючого аспарту під час прийому їжі, швидкодіючого аспарту після прийому їжі та при застосуванні НовоРапіду®/ НовоЛогу®, відповідно. Крім того, дослідник повідомив про 3 ПР у 2 суб'єктів дослідження як алергічні реакції, але їх не було зафіксовано при пошуку NNMQ. Не було клінічно значущих відмінностей між групами лікування щодо типу алергічних реакцій. Усі ПР були несерйозними, і більшість ПР були легкого або середнього ступеня тяжкості.

22. Висновок
(заключення)

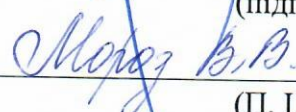
Результати цього підтверджуючого, 26-тижневого рандомізованого, частково подвійного сліпого, дослідження з паралельними групами продемонстрували ефективність та безпеку лікування при застосуванні швидкодіючого аспарту та після прийому їжі порівняно з застосуванням НовоРапіду®/ НовоЛогу®, під час прийому їжі; всі вони вводились у базально-болусному режимі разом з інсуліном детемір в якості базального інсуліну у пацієнтів з діабетом 1 типу. Дані підтверджують такі висновки:

- Швидкодіючий аспарт ефективно покращує глікемічний контроль. Не менша ефективність щодо НовоРапіду®/ НовоЛогу® стосовно зміни від вихідного рівня у показниках HbA_{1c} була підтверджена як під час прийому їжі, так і після прийому їжі.
- Зниження рівня HbA_{1c} при застосуванні швидкодіючого аспарту під час прийому їжі було статистично достовірно більшим, ніж при застосуванні НовоРапіду®/ НовоЛогу®. Оскільки цей статистичний аналіз не входив до статистичної ієрархії, перевагу не можна було вважати підтвердженою.
- Швидкодіючий аспарт під час прийому їжі забезпечував кращий контроль постпрандіальної глюкози (ППГ) порівняно з НовоРапідом®/ НовоЛогом® на основі 2-годинного приросту ППГ під час тестового прийому їжі. Статистично значуща різниця була також продемонстрована для 1-годинного приросту ППГ (тестовий прийом їжі) на користь швидкодіючого аспарту під час прийому їжі.
- Не виявлено статистично значущої різниці у вазі тіла між швидкодіючим аспартом під час прийому їжі та НовоРапідом®/ НовоЛогом® або між швидкодіючим аспартом після прийому їжі та НовоРапідом®/ НовоЛогом®.
- Не виявлено статистично значущої різниці в загальній частоті важких або підтверджених РГК епізодів гіпоглікемії між швидкодіючим аспартом під час прийому їжі та НовоРапідом®/ НовоЛогом® або між швидкодіючим аспартом після прийому їжі та НовоРапідом®/ НовоЛогом®. Частота протягом першої 1 години після початку прийому їжі, що складає невелику частку всіх важких або підтверджених РГК епізодів гіпоглікемії, була статистично достовірно вищою для швидкодіючого аспарту під час прийому їжі порівняно з НовоРапідом®/ НовоЛогом®.
- Жодних проблем безпеки не піднімалось. Загальний профіль безпеки для швидкодіючого аспарту та НовоРапіду®/ НовоЛогу® був подібним, як і очікувалось для інсуліну аспарту.

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):	Фіасп ФлексТач/Fiasp FlexTouch
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 (Відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Ефективність та безпека препарату ФІАсп ^а у порівнянні з інсуліном аспарт, обидва у поєднанні з інсуліном детемір у дорослих із діабетом 1 типу (настання®1). ^а ФІАсп – це більш рання аббревіатура для швидкодіючого інсуліну аспарт, що використовується в протоколі. NN1218-3852 - 52w
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3а
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 26 серпня 2013 року Дата завершення: 11 червня 2015 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Випробування проводилось у 165 центрах у 9 країнах, а саме: Бельгія: 5 центрів, Канада: 12 центрів, Чеська Республіка: 5 центрів; Фінляндія: 6 центрів; Німеччина: 25 центрів; Угорщина: 5 центрів; Польща: 6 центрів; Великобританія: 9 центрів; США: 92 центри.

9. Кількість досліджуваних

Всього було заплановано 1424 пацієнтів з діабетом 1 типу для проходження скринінгу і 1153 пацієнтів планувалося ввести у вступний період, з яких 1095 передбачалось, що будуть отримувати рандомізоване лікування (включаючи суб'єктів дослідження рандомізованих у групу застосування швидкодіючого інсуліну аспарт після прийому їжі). Фактична кількість учасників дослідження, які проходили скринінг та були рандомізовані в групи, була трохи більшою за заплановану кількість; див. розподіл суб'єктів дослідження в таблиці 1.

	Швидкодіючий аспарт (прийом їжі) N (%)		НовоРapid® (прийом їжі) N (%)	
Прошли скринінг		1692		
Відсіяні при скринінгу		402		
Відсіяні у вступний період		147		
Рандомізовані	381	(100,0)	380	(100,0)
Зазнавали впливу*	386		380	
Виключені при/після рандомізації	44	(11,5)	42	(11,1)
Побічна реакція	5	(1,3)	4	(1,1)
Критерії вилучення				
Відсутність ефективності	1	(0,3)	0	
Втрачені для подальшого спостереження	2	(0,5)	3	(0,8)
Вагітність	1	(0,3)	2	(0,5)
Припинення участі самим пацієнтом	22	(5,8)	17	(4,)
Інше	1	(0,3)	0	
Завершено початкові 26 тижнів	351	(92,1)	356	(93,7)
Завершено 52 тижні	337	(88,5)	338	(88,9)
Популяція повного аналізу	381	(100,0)	380	(100,0)
Популяція для аналізу безпеки*	386		380	
Популяція для аналізу чутливості	280	(73,5)	293	(77,1)

N: Кількість суб'єктів дослідження, %: Відсоток рандомізованих суб'єктів дослідження; *: Включає пацієнтів, які отримали лікування відповідно до протоколу

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування

Результати початкового 26-тижневого періоду лікування були представлені в окремому звіті про клінічне випробування, що охоплює основну мету, підтверджуючі вторинні цілі та цілі для безперервного моніторингу глікемії (БМГ) та підгрупу тестування їжі, що часто відбирається, описану у протокол та поправці. Цілі на 26-тижневий період додаткового лікування Порівняти безпеку та ефективність лікування швидкодіючим аспартом під час прийому їжі та НовоРapid®/ НовоЛогом®, який застосовували під час прийому їжі, обидва у поєднанні з інсуліном детемір, після 52 тижнів рандомізованого лікування. ПРИМІТКА: У протоколі швидкодіючий аспарт було скорочено «ФІАсп», а НовоРapid®/ НовоЛог® було визначено як «інсулін аспарт»).

11. Дизайн клінічного випробування

Це дослідження було 26 + 26-тижневим, багатоцентровим, багатонаціональним, активно контрольованим дослідженням з корекцією до цільової величини та з паралельними групами у дорослих пацієнтів з діабетом 1 типу. Метою випробування було порівняти ефективність та безпеку швидкодіючого аспарту під

	<p>час прийому їжі з НовоРапідом®/ НовоЛогом®, під час прийому їжі, обидва у комбінації з інсуліном детемір, один раз чи два рази на день в базально-болосному режимі введення. Лікування двох груп під час прийому їжі було подвійним сліпим. Був включений 8-тижневий підготовчий період, протягом якого лікування базальним інсуліном було оптимізовано з використанням підходу лікування до досягнення цілі. Випробування також включало 26-тижневий відкритий режим лікування швидкодіючим аспартом після прийому їжі в комбінації із застосуванням інсуліну детемір один раз або двічі на день.</p> <p>Суб'єкти дослідження з гліколізованим гемоглобіном A1c (HbA_{1c}) ≤9,5 % (80 ммоль/моль), вимірним на 7-му тижні 8-тижневого підготовчого періоду, були рандомізовані для продовження використання НовоРапиду®/ НовоЛогу® під час прийому їжі в умовах подвійного сліпого дослідження (введення за 0-2 хвилини до основного прийому їжі) або для отримання швидкодіючого аспарту під час прийому їжі в умовах подвійного сліпого дослідження (введення за 0-2 хвилини до основного прийому їжі), або швидкодіючого аспарту після прийому їжі в умовах відкритого дослідження (застосування через 20 хвилин після початку прийому основних страв), усі на додаток до інсуліну детемір. Додаткове болосне дозування було дозволено за рекомендацією дослідника. Інформована згода на весь період лікування була отримана на початку випробування, перш ніж починати будь-які заходи, пов'язані з випробуванням. Результати початкового 26-тижневого періоду лікування були повідомлені в окремому звіті про клінічне випробування. Цей звіт охоплює результати за весь 52-тижневий період лікування у двох групах лікування.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Жінки чи чоловіки віком ≥18 років на момент скринінгу <input type="checkbox"/> Діабет 1 типу (діагностований клінічно) протягом ≥12 місяців на момент скринінгу <input type="checkbox"/> В даний час лікується базально-болосною схемою інсуліну принаймні за 12 місяців до скринінгу <input type="checkbox"/> В даний час лікується базальним аналогом інсуліну (будь-яка схема інсуліну детемір або інсуліну гларгін) принаймні протягом 4 місяців до скринінгу <input type="checkbox"/> HbA_{1c} 7,0–9,5 % (53-80 ммоль/моль) (обидва включно) за оцінкою центральної лабораторії <input type="checkbox"/> Індекс маси тіла (ІМТ) ≤35,0 кг/м²
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Досліджуваний препарат був швидкодіючим аспартом, 100 од/мл у 3 мл попередньо заповненій шприц-ручці PDS290; серія CP50884, CP51067 та CP51078. Швидкодіючий аспарт потрібно було вводити підшкірно (п.ш.) у стінку черевної порожнини. Під час рандомізованого лікування дозу швидкодіючого аспарту титрували до глікемічного цільового рівня перед їжею або перед сном 4,0-6,0 ммоль/л (71-108 мг/дл), використовуючи або заздалегідь визначений алгоритм болосного дозування, або використовуючи принципи гнучкого дозування на основі вмісту вуглеводів у їжі. Додаткове не введення було дозволено за рекомендацією дослідника.</p>

	Швидкодіючий аспарт застосовували у комбінації з інсуліном детемір один або два рази на день (Левемір® 100 од/мл, розчин для п.ш. введення у стегно або плече, 3 мл ФлексПен®; серії CP50477, CP50847, CP51044, CP51246, CP51416A, DP50541, DP51112 та DP52192) в базально-боліосному режимі.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Активним препаратом порівняння був НовоРapid®/ НовоLog®, 100 од/мл у 3 мл попередньо заповненій шприц-ручці PDS290; серія CP50922, DP50532 та CP51105. НовоРapid®/ НовоLog® мали вводити підшкірно у стінку черевної порожнини. Під час рандомізованого лікування дозу НовоРapid®/ НовоLog® титрували до глікемічного цільового рівня перед їжею або перед сном 4,0-6,0 ммоль/л (71-108 мг/дл), використовуючи або заздалегідь визначений алгоритм боліосного дозування, або використовуючи принципи гнучкого дозування на основі вмісту вуглеводів у їжі. Додаткове боліосне введення було дозволено за рекомендацією дослідника. НовоРapid®/ НовоLog® застосовували у комбінації з інсуліном детемір один або два рази на день (Левемір® 100 од/мл, розчин для п.ш. введення, 3 мл ФлексПен®; серії CP50477, CP50847, CP51044, CP51246, CP51416A, DP50541, DP51112 та DP52192) у базально-боліосному режимі.
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Ключовими оцінками для оцінки ефективності були: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> HbA_{1c} <input type="checkbox"/> Лабораторно виміряний рівень глюкози в плазмі крові під час стандартизованого тестового прийому їжі <input type="checkbox"/> 1,5-ангідроглюцитол <input type="checkbox"/> 7-9-7 бальний профіль самоконтролю рівня глюкози в плазмі крові <input type="checkbox"/> Рівень глюкози в плазмі натще (РГПН) <input type="checkbox"/> Маса тіла <input type="checkbox"/> Доза боліосного інсуліну <input type="checkbox"/> Доза базального інсуліну
17. Критерії оцінки безпеки	Ключовими змінними/оцінками для оцінки безпеки були: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Кількість побічних реакцій, що виникли при лікуванні (ПР) <input type="checkbox"/> Кількість серйозних небажаних серцево-судинних явищ (СНССЯ) <input type="checkbox"/> Кількість важких епізодів гіпоглікемії або підтверджених рівнем глюкози в крові (РГК), що виникли при лікуванні <input type="checkbox"/> Лабораторні параметри безпеки, основні показники стану організму та фізичний огляд
18. Статистичні методи	<input type="checkbox"/> Повний набір аналізу (FAS) включав усіх рандомізованих досліджуваних. У виняткових випадках рандомізованих випробовуваних можна було виключити з FAS. У таких випадках причина виключення мала бути обґрунтована та задокументована. Статистична оцінка FAS дотримувалася принципу аналізу в залежності від призначеного лікування, і суб'єкти дослідження сприяли оцінці «як рандомізовані».

- Набір для аналізу безпеки включав усіх суб'єктів дослідження, які отримували принаймні одну дозу досліджуваного препарату або його препарату порівняння. Суб'єкти дослідження з набору для аналізу безпеки сприяли оцінці «як ті, що отримали лікування».

Первинна кінцева точка:

Первинна кінцева точка була проаналізована в окремому звіті про клінічне випробування, який охоплював перші 26 тижнів рандомізованого лікування.

Основні вторинні кінцеві точки ефективності:

Зміна від вихідного рівня у показниках HbA_{1c} через 52 тижні рандомізованого лікування: була проаналізована за допомогою моделі змішаних ефектів для повторних вимірювань (MMRM). Ця модель включала лікування, регіон, стратифікацію (включаючи вісім страт, що базувались на поєднанні методу регулювання дози інсуліну від рандомізації і далі [принципи гнучкого дозування на основі вмісту вуглеводів у їжі або використання алгоритмів болісного дозування], включення (так чи ні) безперервного моніторингу глікемії (БМГ) та режим базального дозування [дозування один або два рази на день]) як фіксовані ефекти, суб'єкт дослідження як випадковий ефект, HbA_{1c} на вихідному рівні як коваріату та взаємодії між усіма фіксованими ефектами та візитом, а також між коваріатою та візитом. Рівень постпрандіальної глюкози та прирости постпрандіальної глюкози під час стандартизованого тестового прийому їжі: Зміна від вихідного рівня в 1-годинному та 2-годинному ППГ та приростах ППГ після 52 тижнів рандомізованого лікування (тестовий прийом їжі) була проаналізована, використовуючи MMRM, подібно до моделі, що використовувалась для аналізу HbA_{1c} , за винятком 1-годинного та 2-годинного ППГ та приросту ППГ на вихідному рівні як коваріати. Зміна від вихідного рівня у показниках 1,5-ангідроглюцитола після 52 тижнів рандомізованого лікування: Проаналізована за допомогою повторних вимірювань MMRM, подібних до моделі, яка використовувалась для аналізу HbA_{1c} , за винятком показників 1,5-ангідроглюцитола на вихідному рівні як коваріати.

7-9-7 бальні профілі самоконтролю рівня глюкози в плазмі крові (СКРГ): Зміну від вихідного рівня до 52 тижнів у середніх показниках 7-9-7 бального профіля СКРГ та показниках ППГ та приросту ППГ через 2 години після кожного основного прийому їжі (після сніданку, після обіду, після основного вечірнього прийому їжі) аналізували, використовуючи MMRM, подібну до моделі, яка застосовувалась для аналізу HbA_{1c} , використовуючи відповідне значення вихідного рівня як коваріату. Коливання 7-9-7 бального профіля СКРГ було логарифмічно трансформовано та проаналізовано на основі всіх запланованих вимірювань після вихідного рівня до 52 тижнів, використовуючи MMRM, подібну до моделі, яку застосовували для аналізу HbA_{1c} , за винятком відповідного логарифмічно трансформованого значення

вихідного рівня як коваріати. Розрахункові засоби лікування та розрахункова різниця в методах лікування із відповідними 95 % ДІ були обернено перетворені до початкової шкали, в результаті чого отримані розрахункові геометричні середні, коефіцієнт лікування та 95 % ДІ для коефіцієнта лікування. Зміну показників нічного РГК оцінювали, враховуючи різницю між значеннями РГК, доступними перед сном, о 04:00 та значенням перед сніданком наступного дня: (значення РГК о 04:00 за мінусом значення РГК перед сном), (значення РГК перед сніданком мінус значення РГК перед сном) і (значення РГК перед сніданком мінус значення РГК о 04:00). Зміну від вихідного рівня у відмінностях між нічними вимірами СКРГ аналізували, використовуючи MMRM, подібну до моделі, яку застосовували для аналізу HbA_{1c}, за винятком відповідного значення вихідного рівня як коваріати. Зміна від вихідного рівня в РГПН після 52 тижнів лікування: аналізувалась за допомогою MMRM, подібної до моделі, що застосовувалась для аналізу HbA_{1c}, за винятком РГПН вихідного рівня як коваріати. Зміна від вихідного рівня у масі тіла після 52 тижнів лікування: аналізувалась за допомогою MMRM, подібної до моделі, що застосовувалась для аналізу HbA_{1c}, за винятком маси тіла вихідного рівня як коваріати. Доза інсуліну (базального, загального та індивідуального середнього болусного інсуліну) після 52 тижнів рандомізованого лікування: підсумовано описово за тижнем лікування відповідно до режиму, як за часом застосування, так і як загальна добова доза в од та од/кг. Дані з групи після прийому їжі були включені в статистичний аналіз, де використовували MMRM, але представлені лише оцінки та показники ДІ для групи, яка приймала швидкодіючий аспарт під час прийому їжі, та групи НовоРапиду®/НовоЛогу®.

Кінцеві точки безпеки:

Побічна реакція, яка виникала при лікуванні, визначалася як реакція, яка мала початок у перший день або після першого дня впливу рандомізованого лікування, і не пізніше 7 днів після останнього дня рандомізованого лікування. Побічні реакції, пов'язані з СНССЯ, збирали з першої дати прийому препарату в період лікування до другого візиту подальшого спостереження. Гіпоглікемічний епізод визначали як епізод, що виник під час лікування, якщо початок епізоду відбувався в перший день або після першого дня застосування випробуваного препарату після рандомізації, і не пізніше ніж через 1 день після останнього дня отримання випробуваного препарату. Епізоди гіпоглікемії визначали як нічні, якщо час початку був між 00:01 та 05:59 включно. Важка або підтверджена РГК гіпоглікемія визначалася як: «епізод, який є важким за класифікацією ADA, або підтверджений рівнем глюкози в плазмі крові <3,1 ммоль/л (56 мг/дл) із симптомами, що відповідають гіпоглікемії, або без них». Кількість важких епізодів гіпоглікемії, що виникали при лікуванні, або підтверджених РГК (всі, денні, нічні), що виникали протягом 52 тижнів рандомізованого лікування, були проаналізовані за допомогою негативної біноміальної

	<p>регресійної моделі з логарифмічною функцією та логарифму періоду часу в якому епізод гіпоглікемії вважався наслідком лікування, як зміщення. Модель включала лікування, стратифікацію та регіон як фактори. Епізоди також узагальнювались в цілому та за категоріями стосовно часу з початку прийому їжі, як це відбувалося протягом перших 1, 2, 4 та 6 годин після прийому їжі.</p>																																																						
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Популяція складалася з дорослих з діабетом 1 типу. Більшість випробовуваних (застосування швидкодіючого аспарту під час прийому їжі: 90,8 % та застосування НовоРапіду®/НовоЛогу®: 92,6 %) були віком від 18 до 64 років; решта були літніми людьми (≥ 65 років). Трохи більше половини випробовуваних були чоловіками (застосування швидкодіючого аспарту під час прийому їжі: 56,4 % та застосування НовоРапіду®/НовоЛогу®: 62,6%), а більшість – представниками білої раси (застосування швидкодіючого аспарту під час прийому їжі: 95,3 % та застосування НовоРапіду®/НовоЛогу®: 91,6 %). Загалом, дві групи лікування під час прийому їжі були подібними за демографічними показниками та базовими характеристиками (див. Таблицю 2).</p> <table border="1" data-bbox="568 891 1457 1563"> <thead> <tr> <th></th> <th>Швидкодіючий аспарт (прийом їжі)</th> <th>НовоРапід® (прийом їжі)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Кількість суб'єктів дослідження</td> <td>381</td> <td>380</td> </tr> <tr> <td>Вік(років)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Середнє (СВ)</td> <td>46,1 (13,8)</td> <td>43,7 (14,0)</td> </tr> <tr> <td> Медіана</td> <td>47,0</td> <td>43,0</td> </tr> <tr> <td> Мін ; Макс</td> <td>18,0; 83,0</td> <td>19,0; 78,0</td> </tr> <tr> <td>ІМТ (кг/м²)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Середнє (СВ)</td> <td>26,4 (3,8)</td> <td>26,7 (3,7)</td> </tr> <tr> <td> Медіана</td> <td>26,2</td> <td>26,4</td> </tr> <tr> <td> Мін ; Макс</td> <td>18,1 ; 35,8</td> <td>17,1 ; 36,8</td> </tr> <tr> <td>Тривалість діабету (років)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Середнє (СВ)</td> <td>20,9 (12,9)</td> <td>19,3 (11,8)</td> </tr> <tr> <td> Медіана</td> <td>19,6</td> <td>16,7</td> </tr> <tr> <td> Мін ; Макс</td> <td>1,3 ; 65,4</td> <td>1,2; 57,4</td> </tr> <tr> <td>НbA1c (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Середнє (СВ)</td> <td>7,62 (0,71)</td> <td>7,58 (0,68)</td> </tr> <tr> <td> Медіана</td> <td>7,60</td> <td>7,50</td> </tr> <tr> <td> Мін ; Макс</td> <td>6,0; 9,8</td> <td>5,6; 9,6</td> </tr> </tbody> </table> <p>Базовий рівень при рандомізації (тиждень 0). Зверніть увагу, що скринінг на основі критерію включення $ІМТ \leq 35$ кг/м² відбувся під час скринінгового візиту (тиждень -10), а критерій рандомізації, $НbA_{1c} \leq 9,5\%$, базувався на значеннях $НbA_{1c}$, виміряних під час останнього візиту перед рандомізацією (тиждень -1).</p>		Швидкодіючий аспарт (прийом їжі)	НовоРапід® (прийом їжі)	Кількість суб'єктів дослідження	381	380	Вік(років)			Середнє (СВ)	46,1 (13,8)	43,7 (14,0)	Медіана	47,0	43,0	Мін ; Макс	18,0; 83,0	19,0; 78,0	ІМТ (кг/м ²)			Середнє (СВ)	26,4 (3,8)	26,7 (3,7)	Медіана	26,2	26,4	Мін ; Макс	18,1 ; 35,8	17,1 ; 36,8	Тривалість діабету (років)			Середнє (СВ)	20,9 (12,9)	19,3 (11,8)	Медіана	19,6	16,7	Мін ; Макс	1,3 ; 65,4	1,2; 57,4	НbA1c (%)			Середнє (СВ)	7,62 (0,71)	7,58 (0,68)	Медіана	7,60	7,50	Мін ; Макс	6,0; 9,8	5,6; 9,6
	Швидкодіючий аспарт (прийом їжі)	НовоРапід® (прийом їжі)																																																					
Кількість суб'єктів дослідження	381	380																																																					
Вік(років)																																																							
Середнє (СВ)	46,1 (13,8)	43,7 (14,0)																																																					
Медіана	47,0	43,0																																																					
Мін ; Макс	18,0; 83,0	19,0; 78,0																																																					
ІМТ (кг/м ²)																																																							
Середнє (СВ)	26,4 (3,8)	26,7 (3,7)																																																					
Медіана	26,2	26,4																																																					
Мін ; Макс	18,1 ; 35,8	17,1 ; 36,8																																																					
Тривалість діабету (років)																																																							
Середнє (СВ)	20,9 (12,9)	19,3 (11,8)																																																					
Медіана	19,6	16,7																																																					
Мін ; Макс	1,3 ; 65,4	1,2; 57,4																																																					
НbA1c (%)																																																							
Середнє (СВ)	7,62 (0,71)	7,58 (0,68)																																																					
Медіана	7,60	7,50																																																					
Мін ; Макс	6,0; 9,8	5,6; 9,6																																																					
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Після 52 тижнів рандомізованого лікування із застосуванням швидкодіючого аспарту під час прийому їжі у поєднанні інсуліном детемір один раз чи два рази на день, можна зробити висновок про наступне:</p> <p>$НbA_{1c}$:</p>																																																						

- Зміна у показниках HbA_{1c} від вихідного рівня статистично значуще відрізнялася для швидкодіючого аспарту під час прийому їжі порівняно з НовоРапідом®/ НовоЛогом®.
- Середнє значення спостережуваного рівня HbA_{1c} через 52 тижні становило 7,51% при застосуванні швидкодіючого аспарту під час прийому їжі та 7,58 % при застосуванні НовоРапиду®/ НовоЛогу®.
- Розрахункова зміна у показниках HbA_{1c} від вихідного рівня становила -0,08 %-балу для швидкодіючого аспарту під час прийому їжі та +0,01 %-балу для НовоРапиду®/ НовоЛогу®.
- Розрахункова різниця у методах лікування (швидкодіючим аспартом під час прийому їжі проти НовоРапиду®/ НовоЛогу®) становила -0,10 %-балів [-0,19; -0,00] 95% ді після 52 тижнів лікування.

ППГ (тестовий прийом їжі):

- Зміна від вихідного рівня у показниках 1-годинного ППГ статистично значуще відрізнялася для швидкодіючого аспарту під час прийому їжі у порівнянні із застосуванням НовоРапиду®/ НовоЛогу®.
- Розрахункова зміна від вихідного рівня в 1-годинному ППГ становила -0,79 ммоль/л (-14,28 мг/дл) для швидкодіючого аспарту під час прийому їжі та +0,14 ммоль/л (+2,45 мг/дл) для НовоРапиду®/ НовоЛогу® через 52 тижні.
- Розрахункова різниця у методах лікування (швидкодіючим аспартом під час прийому їжі проти НовоРапиду®/ НовоЛогу®) становила -0,93 ммоль/л [-1,58; -0,27]95% ді (-16,72 мг/дл [-28,49; -4,95]95% ді) після 52 тижнів лікування.
- Через 2 години розрахункова різниця у методах лікування (швидкодіючим аспартом під час прийому їжі проти НовоРапиду®/ НовоЛогу®) вказувала в тому ж напрямку, що і через 1 годину після початку тестового прийому їжі, але не була статистично значущою. Статистично значущих відмінностей у методах лікування (швидкодіючим аспартом під час прийому їжі проти НовоРапиду®/ НовоЛогу®) у ППГ не було через 3 та 4 години після початку тестового прийому їжі.

Приріст ППГ (тестовий прийом їжі):

- Зміна від вихідного рівня у показниках 1-годинного приросту ППГ статистично значуще відрізнялася для швидкодіючого аспарту під час прийому їжі у порівнянні із застосуванням НовоРапиду®/ НовоЛогу®.
- Розрахункова зміна від вихідного рівня в 1-годинному приросту ППГ становила -1,05 ммоль/л для швидкодіючого аспарту під час прийому їжі та -0,14 ммоль/л для НовоРапиду®/ НовоЛогу® через 52 тижні.
- Розрахункова різниця у методах лікування (швидкодіючим аспартом під час прийому їжі проти НовоРапиду®/ НовоЛогу®) становила -0,91 ммоль/л [-1,40; -0,43]95% ді (-16,48 мг/дл [-25,17; -7,80]95% ді) після 52 тижнів лікування.

- Через 2 години розрахункова різниця у методах лікування (швидкодійним аспартом під час прийому їжі проти НовоРapidу®/ НовоЛогу®) вказувала в тому ж напрямку, що і через 1 годину після початку тестового прийому їжі, але не була статистично значущою. Статистично значущих відмінностей у методах лікування (швидкодійним аспартом під час прийому їжі проти НовоРapidу®/ НовоЛогу®) у приростах ППГ не було через 3 та 4 години після початку тестового прийому їжі.

1,5-ангідроглюцитол:

- Зміна від вихідного рівня у показниках 1,5-ангідроглюцитолу статистично значуще відрізнялася для швидкодійного аспарту під час прийому їжі порівняно з НовоРapidом®/ НовоЛогом®.
- Розрахункова зміна від вихідного рівня у показниках 1,5-ангідроглюцитолу становила +0,50 мкг/мл для швидкодійного аспарту під час прийому їжі та +0,15 мкг/мл для НовоРapidу®/ НовоЛогу® через 52 тижні.
- Розрахункова різниця у методах лікування (швидкодійним аспартом під час прийому їжі проти НовоРapidу®/ НовоЛогу®) становила 0,35 мкг/мл [0,05; 0,65]_{95%} ді після 52 тижнів лікування.

Рівень глюкози в плазмі натще:

Не було статистично значущої різниці у зміні РГПН між швидкодійним аспартом під час прийому їжі та НовоРapidом®/ НовоЛогом® через 52 тижні лікування (розрахункова різниця в лікуванні: 0,07 ммоль/л [-0,39; 0,53]; 1,18 мг/дл [-7,11; 9,46]).

Профілі самоконтролю рівня глюкози в плазмі крові:

- Були статистично значущі відмінності у середніх значеннях 7-9-7 бального профілю, ППГ після сніданку, основного вечірнього прийому їжі та між усіма прийомами їжі, а також приріст ППГ після сніданку та основного вечірнього прийому їжі для швидкодійного аспарту під час прийому їжі порівняно з НовоРapidом®/ НовоЛогом® після 52 тижнів лікування.
- Розрахункова різниця в методах лікування для середніх значень 7-9-7 бального профілю -0,23 ммоль/л [-0,46; -0,00]_{95%} ді (-4,14 мг/дл [-8,23; -0,06]_{95%} ді) після 52 тижнів лікування було статистично значущими на користь швидкодійного аспарту під час прийому їжі.
- Для ППГ розрахункові різниці в методах лікування були статистично значущими на користь швидкодійного аспарту під час прийому їжі після 52 тижнів лікування для:

сніданку (-0,62 ммоль/л [-1,04; -0,20]_{95%} ді; -11,23 мг/дл [-18,79; -3,67]_{95%} ді),

основного вечірнього прийому їжі (-0,42 ммоль/л [-0,80; -0,03]_{95%} ді; -7,49 мг/дл [-14,47; -0,51]_{95%} ді) та

ППГ для всіх прийомів їжі (-0,40 ммоль/л [-0,68; -0,11]_{95% ДІ}; -7,12 мг/дл [-12,27; -1,98]_{95% ДІ}).

Не було статистично значущої різниці в лікуванні для

основного вечірнього прийому їжі (-0,47 ммоль/л [-0,89; -0,05]_{95% ДІ}; -8,49 різниці для ППГ під час обіду.

Для приросту ППГ розрахункові різниці в методах лікування були статистично значущими на користь швидкодіючого аспарту під час прийому їжі після 52 тижнів лікування для:

сніданку (-0,44 ммоль/л [-0,87; -0,01]_{95% ДІ}; -7,87 мг/дл [-15,62; -0,13]_{95% ДІ}) і мг/дл [-16,01; -0,97]_{95% ДІ}).

Не було статистично значущих різниць у методах лікування щодо приросту ППГ після обіду та у всіх прийомах їжі.

Після 52 тижнів лікування не було статистично значущих різниць у методах лікування у коливанні 7-9-7 бального профілю або нічного СКРГ.

Маса тіла:

Не було статистично значущої різниці у методах лікування у зміні маси тіла від вихідного рівня до 52 тижнів для швидкодіючого аспарту під час прийому їжі порівняно з НовоРапідом®/ НовоЛогом®.

Розрахункова зміна маси тіла від вихідного рівня до 52 тижнів становила +1,18 кг при застосуванні швидкодіючого аспарту під час прийому їжі та +1,05 кг при застосуванні НовоРапіду®/ НовоЛогу®.

Розрахункова різниця в методах лікування становила 0,13 кг [-0,38; 0,65].

Ліпіди та ліпопротеїни:

Ніяких помітних змін від вихідного рівня в спостережуваних середніх значеннях ЛПВЩ, ЛПНЩ, загального холестерину чи тригліцеридів у жодній із груп лікування не спостерігалось, і не було виявлено статистично значущих відмінностей у методах лікування між швидкодіючим аспартом під час прийому їжі та НовоРапідом®/ НовоЛогом® через 52 тижні.

Доза інсуліну (базального, загального та окремо взятого середнього значення болюсного інсуліну):

Медіанна добова доза болюсного інсуліну (у всіх прийомах їжі) була 29,8 од (0,38 од/кг) у групі, яка застосовувала швидкодіючий аспарт під час прийому їжі та 30,8 од (0,39 од/кг) у групі НовоРапіду®/ НовоЛогу® через 52 тижнів лікування.

Медіанна добова доза базального інсуліну становила 30,0 од (0,39 Од/кг) у групі, яка застосовувала швидкодіючий аспарт під час прийому їжі і 32,0 од (0,42 од/кг) у групі НовоРапіду®/ НовоЛогу® через 52 тижнів лікування.

	<p>Медіана загальної добової дози інсуліну становила 61,3 од (0,79 Од/кг) у групі, яка застосовувала швидкодіючий аспарт під час прийому їжі та 68,5 од (0,84 од/кг) у групі НовоРапіду®/НовоЛогу® через 52 тижнів лікування.</p> <p>Середній базально-болусний коефіцієнт розділення через 52 тижні лікування становив 52:48 при застосовуванні швидкодіючого аспарту під час прийому їжі та 50:50 при застосовуванні НовоРапіду®/НовоЛогу®.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>У цьому дослідженні загальний профіль безпеки швидкодіючого аспарту під час прийому їжі та НовоРапіду®/НовоЛогу® був подібним протягом 52 тижнів лікування (у поєднанні з інсуліном детемір один або два рази на добу) у пацієнтів із діабетом 1 типу. Детальні висновки щодо двох груп лікування наведені нижче.</p> <p>Побічні реакції:</p> <p>Загалом, не було клінічно значущих відмінностей у профілях ПР серед двох груп лікування.</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Загальний показник ПР був подібним при застосовуванні швидкодіючого аспарту під час прийому їжі (445,8 реакцій на 100 пацієнто-років впливу [ПРВ]) та при застосовуванні НовоРапіду®/НовоЛогу® (411,0 реакцій на 100 ПРВ). Частка суб'єктів дослідження, які повідомляли про ПР, також була подібною при застосовуванні швидкодіючого аспарту під час прийому їжі (83,9 %) та при застосовуванні НовоРапіду®/НовоЛогу® (84,2 %). <input type="checkbox"/> Переважна більшість ПР були несерйозними (97 %), легкого або середнього ступеня важкості (97 %), і дослідник вважав їх такими, що мало ймовірно пов'язані з досліджуваними препаратами (96 %). Більшість ПР (89 %) зникли наприкінці 52-тижневого періоду лікування. <input type="checkbox"/> Спостережувані показники важких ПР, які дослідник визнав можливо або ймовірно пов'язаними із досліджуваним препаратом, не показали клінічно значущих відмінностей між групами лікування. <input type="checkbox"/> Загалом, найчастіше повідомлялося про таке ПР як назофарингіт, який спостерігався у 33,2 % та у 31,6 % пацієнтів із частотою виникнення 59,9 та 48,1 реакцій на 100 ПРВ при застосовуванні швидкодіючого аспарту під час прийому їжі та при застосовуванні НовоРапіду®/НовоЛогу® відповідно. Іншими ПР, про які часто повідомляли (що спостерігалися у ≥ 5 % пацієнтів у будь-якій групі лікування) були інфекція верхніх дихальних шляхів, головний біль, грип, інфекція сечовивідних шляхів, синусит, гастроентерит, нудота, діарея, блювота, біль у ротоглотці, кашель, неправильне введення препарату та біль у спині. <p>Смерть, серйозні побічні реакції та інші статистично значимі побічні реакції:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Повідомлялося про 1 смерть (інфаркт міокарда) (група НовоРапіду®/НовоЛогу®) протягом 52 тижнів рандомізованого лікування; пізніше смерть була

підтверджена експертною оцінкою і класифікована як серцево-судинна смерть. Крім того, у вступний період сталася 1 смерть (аутодеструктивна поведінка). Дослідник та спонсор прийняли рішення, що обидва смертельних явища були малоймовірно пов'язаним з досліджуваним препаратом.

- Частота серйозних побічних реакцій (СПР) біла трохи вищою для застосування швидкодіючого аспарту під час прийому їжі (14,0 явищ на 100 ПРВ) ніж для застосування НовоРапіду®/ НовоЛогу® (10,8 реакцій на 100 ПРВ). Різниця в основному приписувалась декільком суб'єктам дослідження з декількома СПР в групі швидкодіючого аспарту. Ніяку СПР (бажаний термін) не спостерігали у більше ніж 5 % випробовуваних. Частота СПР, яку дослідник вважав можливо або ймовірно пов'язаними із досліджуваним препаратом, становила 5,0 та 3,3 епізодів на 100 ПРВ для швидкодіючого аспарту під час прийому їжі та НовоРапіду®/ НовоЛогу® відповідно; ці СПР в основному включали гіпоглікемію та гіпоглікемічну непритомність.
- 2 реакції були підтверджені як СНССЯ після винесення експертного рішення, обидва в групі НовоРапіду®/ НовоЛогу®: 1 серцево-судинна смерть та 1 інсульт. Обидва явища дослідник визначив як малоймовірно пов'язані із досліджуваним препаратом.
- 9 суб'єктів дослідження припинили участь у дослідженні або були виключені з дослідження через побічні реакції; 5 (1,3 %) суб'єктів дослідження в групі застосування швидкодіючого аспарту під час прийому їжі та 4 (1,1 %) суб'єкти дослідження в групі застосування НовоРапіду®/ НовоЛогу®.
- Загалом, за результатами пошуку Ново Нордіск MedDRA (NNMQ) було виявлено 73 помилки прийому лікарського засобу у 55 суб'єктів дослідження. Більшість помилок прийому лікарського засобу повідомлялися як неправильне застосування препарату; 1 з цих явищ було зареєстроване як серйозне (група швидкодіючого аспарту під час прийому їжі). Частота помилок прийому лікарського засобу була схожою у двох групах лікування.

Епізоди гіпоглікемії

- Частота виникнення важких епізодів гіпоглікемії, згідно з критеріями ADA, становила 18 та 23 епізоди на 100 ПРВ для швидкодіючого аспарту під час прийому їжі та групі НовоРапіду®/ НовоЛогу® відповідно, що відповідає приблизно 0,18 та 0,23 епізоду на ПРВ, відповідно. Розрахункове співвідношення ризиків становило 0,79 [0,46; 1,36]_{95% ді} (група швидкодіючого аспарту під час прийому їжі у порівнянні з НовоРапідом®/ НовоЛогом®), не показуючи статистично значущих відмінностей між двома групами лікування після 52 тижнів лікування.
- Для всіх важких або підтверджених РГК епізодів гіпоглікемії після 52 тижнів лікування розрахункове співвідношення ризиків становило 1,01 [0,88; 1,15]_{95% ді} (група швидкодіючого аспарту під час прийому їжі порівняно з

НовоРапідом®/ НовоЛогом®), не показуючи статистично значущих відмінностей між групами лікування. Спостережувані показники становили 5329 та 5319 епізодів на 100 ПРВ при застосуванні швидкодіючого аспарту під час прийому їжі та при застосуванні НовоРапідум®/ НовоЛогум®, відповідно.

- Денні та нічні епізоди гіпоглікемії: статистичні аналізи також не показали різниці в розрахункових показниках денних та нічних (00:01 05:59 годин включно) епізодів гіпоглікемії між групами лікування. Спостережувані показники нічних гіпоглікемічних епізодів становили 637 та 748 епізодів на 100 ПРВ при застосуванні швидкодіючого аспарту під час прийому їжі та при застосуванні НовоРапідум®/ НовоЛогум®, відповідно.

- Гіпоглікемічні епізоди в моменти часу після прийому їжі (1–6 годин): спостерігався вищий рівень епізодів гіпоглікемії при застосуванні швидкодіючого аспарту під час прийому їжі, протягом першої 1 години після початку їжі; розрахункове співвідношення ризиків (швидкодіючий аспарт під час прийому їжі порівняно з НовоРапідом®/ НовоЛогом®) становило 1,37 [1,06; 1,76]_{95%} д. Спостережувані показники епізодів гіпоглікемії протягом першої 1 години після прийому їжі становили 124 та 86 епізодів на 100 ПРВ при застосуванні швидкодіючого аспарту під час прийому їжі та при застосуванні НовоРапідум®/ НовоЛогум®, відповідно. Кількість епізодів гіпоглікемії через 1 годину становила лише невелику частку (2,6 % та 1,6 %) від загальної кількості епізодів (24 години) для швидкодіючого аспарту під час прийому їжі та НовоРапідум®/ НовоЛогум®, відповідно.

Різниця у методах лікування щодо епізодів гіпоглікемії протягом 1 години після прийому їжі була невеликою; протягом року між усіма прийомами їжі різниця відповідала менш ніж 1 додатковому епізоду гіпоглікемії у групі швидкодіючого аспарту під час прийому їжі порівняно з НовоРапідом®/ НовоЛогом®. Статистично значущих відмінностей у частоті виникнення епізодів гіпоглікемії між двома групами лікування протягом 2, 4 та 6 годин після їжі не спостерігалось.

Фізичний огляд, офтальмоскопія, ЕКГ, основні показники стану організму, лабораторні дослідження та антитіла

- Результати фізичного огляду, основних показників стану організму, офтальмоскопії, ЕКГ, розвитку антитіл та інших лабораторних оцінок були стабільними протягом всього дослідження в обох групах лікування.

Вагітності

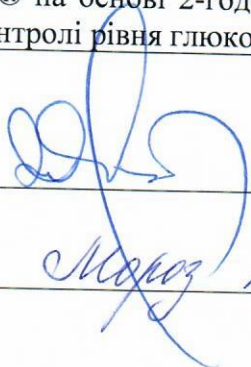
- 3 випробувані були виключені під час дослідження через вагітність під час 52-тижневого періоду лікування: 2 у групі НовоРапідум®/ НовоЛогум® та 1 у групі швидкодіючого аспарту після прийому їжі. Одна (1) пацієнтка у групі НовоРапідум®/ НовоЛогум® завагітніла протягом подальшого періоду спостереження. Жодних ускладнень вагітності не повідомлялось для цих пацієнток.

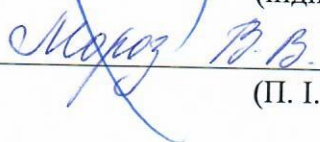
Реакції в місці ін'єкції

	<ul style="list-style-type: none"> • Загалом, 20 ПР у 13 суб'єктів дослідження були визначені як реакції на місці ін'єкції на основі пошуку за запитом NNMQ. Частота явищ становила 4,2 та 1,4 події на 100 ПРВ при застосуванні швидкодіючого аспарту під час прийому їжі та при застосуванні НовоРапиду®/ НовоЛогу®, відповідно. Крім того, дослідник повідомив про 7 ПР у 7 суб'єктів дослідження (3-4 ПР на кожну групу) як реакції в місці ін'єкції, але їх не було зафіксовано при пошуку NNMQ. Усі 27 ПР були несерйозними та легкого або середнього ступеня важкості, а 7 ПР були оцінені дослідником як можливо або, ймовірно пов'язані з болусним інсуліном (5 ПР при застосуванні швидкодіючого аспарту під час прийому їжі та 2 ПР при застосуванні НовоРапиду®/ НовоЛогу®). <p>Алергічні реакції</p> <ul style="list-style-type: none"> • Загалом, не було клінічно значущих відмінностей між групами лікування щодо алергічних реакцій. Дослідник повідомив про 12 ПР, пов'язаних з алергічними реакціями (8 ПР у 7 пацієнтів із застосуванням швидкодіючого аспарту під час прийому їжі та 4 ПР у 4 пацієнтів, які отримували НовоРапід®/ НовоЛог®); усі несерйозні, і вважалися такими, що мало ймовірно пов'язані з досліджуваним препаратом. Широкий пошук NNMQ виявив 142 потенційні алергічні реакції у 109 суб'єктів дослідження. Дві (2) потенційно алергічні реакції дослідник визнав можливо або ймовірно пов'язані з досліджуваним препаратом: 1 ПР висипу (група НовоРапиду®/ НовоЛогу®) та 1 ПР периферичного набряку (група швидкодіючого аспарту під час прийому їжі), обидва несерйозні, та легкого ступеня тяжкості. Не було виявлено відмінностей між суб'єктами дослідження з потенційними алергічними реакціями або без них щодо рівня антитіл до інсуліну аспарт – в жодній з двох груп лікування.
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Результати цього 52-тижневого рандомізованого, подвійного сліпого дослідження з паралельними групами продемонстрували ефективність та безпеку лікування при застосуванні швидкодіючого аспарту під час прийому їжі порівняно з застосуванням НовоРапиду®/ НовоЛогу® під час прийому їжі; обидва вони вводились у базально-болусному режимі разом з інсуліном детемір в якості базального інсуліну у пацієнтів з діабетом 1 типу. Дані підтверджують такі висновки:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Жодних довгострокових проблем безпеки не було виявлено при застосуванні швидкодіючого аспарту. Загальний профіль безпеки, включаючи побічні реакції, імуногенність та стандартні параметри безпеки, для швидкодіючого аспарту під час прийому їжі та для НовоРапиду®/ НовоЛогу® був подібним та очікуваним для інсуліну аспарт. <input type="checkbox"/> Не виявлено статистично значущої різниці в загальній частоті важких або підтверджених РГК епізодів гіпоглікемії між швидкодіючим аспартом під час прийому їжі та НовоРапідом®/ НовоЛогом®. Частота протягом першої 1 години після початку прийому їжі, що складає невелику частку всіх важких або підтверджених РГК епізодів

	<p>гіпоглікемії, була статистично достовірно вищою для швидкодіючого аспарту під час прийому їжі порівняно з НовоРапідом®/ НовоЛогом®.</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Швидкодіючий аспарт під час прийому їжі ефективно покращував довготривалий глікемічний контроль порівняно з НовоРапідом®/ НовоЛогом®, вимірними показниками HbA_{1c} протягом перших 26 тижнів лікування. Статистично значуща різниця була продемонстрована на користь швидкодіючого аспарту під час прийому їжі щодо зміни від вихідного рівня у показниках HbA_{1c} через 52 тижні, незважаючи на те, що рівень HbA_{1c} збільшувався протягом додаткових 26 тижнів лікування в обох групах лікування. <input type="checkbox"/> Статистично значуща різниця була продемонстрована для 1-годинного ППГ та приросту ППГ (тестовий прийом їжі) на користь швидкодіючого аспарту під час прийому їжі. Статистично значущої різниці не спостерігалось у 2-, 3-, 4-годинному ППГ та прирості ППГ (тестовий прийом їжі). <input type="checkbox"/> Швидкодіючий аспарт під час прийому їжі забезпечував кращий контроль рівня постпрандіальної глюкози для більшості прийомів їжі у порівнянні з НовоРапідом®/ НовоЛогом® на основі 2-годинного ППГ та прирості ППГ при самоконтролі рівня глюкози в плазмі крові.
--	--

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



 (підпис)


 (П. І. Б.)