

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 у поєднанні з інсуліном гларгіном та метформіном у дорослих із діабетом 2 типу (початок® 2). ^а ФіАсп – це більш рання аббревіатура для швидкодіючого інсуліну аспарт, що використовується в протоколі. NN1218-3853
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3а
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 09 вересня 2013 року Дата завершення: 22 січня 2015 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	У 9 країнах було 128 центрів, які включали пацієнтів у дослідження у вступний період, з яких пізніше у 123 центрах розподіляли суб'єктів дослідження на рандомізоване лікування: Канада: 9 центрів; Хорватія: 6 центрів; Індія: 6 центрів; Ізраїль: 6 м; Росія: 12 центрів; Сербія: 9 центрів; Словаччина: 5 центрів; Великобританія: 7 центрів; США: 63 центри.

9. Кількість досліджуваних

Всього було заплановано 1074 пацієнти для проходження скринінгу і 752 пацієнти планувалося ввести у вступний період, з яких 676 пацієнтів 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 1-1.

	Швидкодіючий аспарт		НовоРапід®		Всього	
	N	(%)	N	(%)	N	%
Пройшли скринінг					1367	
Відсіяні при скринінгу					486	
Відсіяні у вступний період					192	
Рандомізовані	345 (100,0)		344 (100,0)		689 (100,0)	
Зазнавали впливу	341 (98,8)		341 (99,1)		682 (99,0)	
Виключені при/після рандомізації	44 (12,8)		39 (11,3)		83 (12,0)	
Побічна реакція	2 (0,6)		5 (1,5)		7 (1,0)	
Відсутність ефективності	0 (0,0)		1 (0,3)		1 (0,1)	
Втрачені для подальшого спостереження	5 (1,4)		2 (0,6)		7 (1,0)	
Припинення участі самим пацієнтом	15 (4,3)		15 (4,4)		30 (4,4)	
Критерії вилучення						
Інше	2 (0,6)		1 (0,3)		3 (0,4)	
Завершене клінічне дослідження	301 (87,2)		305 (88,7)		606 (88,0)	
Популяція повного аналізу	345 (100,0)		344 (100,0)		689 (100,0)	
Популяція аналізу за протоколом	307 (89,0)		314 (91,3)		621 (90,1)	
Популяція для аналізу безпеки	341 (98,8)		341 (99,1)		682 (99,0)	
Популяція для аналізу чутливості	255 (73,9)		266 (77,3)		521 (75,6)	

®: відсоток рандомізованих суб'єктів дослідження; N: кількість суб'єктів дослідження. НовоРапід® відомий як НовоЛог® в США.

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування

Основна мета:

- Підтвердити ефективність лікування швидкодіючим аспартом під час прийому їжі з точки зору глікемічного контролю, виміряного 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 гларгін та метформіном один раз на день, використовуючи підхід не меншої ефективності.

Вторинні цілі:

Підтвердити перевагу швидкодіючого аспарту під час прийому їжі порівняно з НовоРапідом®/ НовоЛогом®, під час прийому їжі обидва у комбінації з інсуліном гларгін та метформіном один раз на день після 26 тижнів рандомізованого лікування щодо:

- Регулювання рівня постпрандіальної глюкози
- Кількості епізодів гіпоглікемії
- Регулювання маси тіла

Порівняти інші кінцеві точки ефективності та безпеки швидкодіючого аспарту під час прийому їжі з НовоРапідом®/ НовоЛогом® під час прийому їжі, обох у поєднанні з інсуліном

	<p>гларгін та метформіном один раз на день 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 було 26-тижневе багатоцентрове, багатонаціональне, рандомізоване (1:1), подвійне сліпе, активне контрольоване, дослідження до досягнення цільової величини з паралельними групами, з 8-тижневим вступним періодом (орієнтація на титрування базального інсуліну), яке порівнювало ефективність та безпеку швидкодіючого аспарту під час прийому їжі порівняно з НовоРапідом®/НовоЛогом® під час прийому їжі, обидва у поєднанні з інсуліном гларгіном один раз на добу, і метформіном у базально-болусному режимі. Протягом 8-тижневого вступного періоду суб'єкти дослідження отримували інсулін гларгін один раз на день у вигляді базального інсуліну (титрованого до досягнення 4–5 ммоль/л при самоконтролі рівня глюкози в плазмі крові до сніданку (SMPG)) та лікування метформіном початкової фази дослідження. Суб'єкти дослідження з глікозильованим гемоглобіном (HbA_{1c}) 7,0 % - 9,5% (53-80 ммоль/моль) після завершення вступного періоду були рандомізовані для отримання або швидкодіючого аспарту під час прийому їжі, або НовоРапід®/ НовоЛог® під час прийому їжі на додаток до інсуліну гларгіну та метформіну. Починаючи з рандомізації і далі, основна увага приділялася титруванню болусного інсуліну.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Жінки чи чоловіки віком ≥ 18 років на момент підписання інформованої згоди <input type="checkbox"/> Цукровий діабет 2 типу (ЦД2Т) (діагностований клінічно) протягом ≥ 6 місяців на момент скринінгу (візит 1) <input type="checkbox"/> Лікувався базальним інсуліном щонайменше 6 місяців до скринінгу (візит 1) <input type="checkbox"/> Поточне лікування інсуліном нейтрального протаміну Хагедорна (НПХ), інсуліном детеміром або гларгіном протягом щонайменше 3 місяців до скринінгового візиту (візит 1) <input type="checkbox"/> Поточне лікування: <ul style="list-style-type: none"> - метформіном із незмінним дозуванням принаймні за 3 місяці до скринінгу (візит 1). Доза метформіну повинна бути не менше 1000 мг або - метформіном у комбінації з інгібіторами сульфонілсечовини (СС) або глініду або дипептидилпептидази-4 (ДПП-IV) та/або інгібіторами альфа-глюкозидази (АГИ) із незмінним дозуванням протягом щонайменше 3 місяців перед скринінгом (візит 1). Доза метформіну повинна бути не менше 1000 мг <input type="checkbox"/> HbA_{1c} центральної лабораторії:

	<p>- 7,0 - 9,5 % (53 - 80 ммоль/моль) (обидва включно) у групі метформіну під час скринінгового візиту (візит 1)</p> <p>або</p> <p>- 7,0 - 9,0 % (53 - 75 ммоль/моль) (обидва включно) у комбінованій групі метформіну та інших пероральних протидіабетичних препаратів (ППДП) (СС, глілід, інгібітори ДПП-IV, АГІ) під час скринінгового візиту (візит 1)</p> <p><input type="checkbox"/> Індекс маси тіла (ІМТ) $\leq 40,0 \text{ кг/м}^2$</p>
<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; номери партій CP50884 та CP51078. Швидкодіючий аспарт потрібно було вводити підшкірно (п.ш.) у стінку черевної порожнини. При рандомізації (візит 10) суб'єкти дослідження починали з 4 одиниць швидкодіючого аспарту за 0-2 хвилини до кожного основного прийому їжі (тобто сніданку, обіду та основного вечірнього прийому їжі), надалі болусний інсулін слід було титрувати до допрандіальних цільових значень глікемії 4,0-6,0 ммоль/л (71-108 мг/дл) використовуючи спосіб корекції до цільового значення відповідно до рекомендацій щодо титрування. Додаткове болусне дозування було дозволено за рекомендацією дослідника.</p> <p>Швидкодіючий аспарт застосовували у комбінації з інсуліном гларгіном один раз на добу (Лантус® 100 од/мл, розчин для п.ш. введення, 3 мл у шприц-ручці СолоСтар®; номери серій 2F363A, 3F072A, 3F216A, 3F217A, 3F218A та 3F256A) в базально-болусному режимі. Інсулін гларгін вводили п.ш. відповідно до місцевого маркування, уникаючи стінки черевної порожнини.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Препаратом порівняння був НовоРапід®/НовоЛог®, 100 од/мл у 3 мл попередньо заповненій шприц-ручці PDS290; номери серій CP50922 та CP51105. НовоРапід®/ НовоЛог® мали вводити підшкірно у стінку черевної порожнини. При рандомізації (візит 10) суб'єкти дослідження починали з 4 одиниць НовоРапиду®/ НовоЛогу®, за 0-2 хвилини до кожного основного прийому їжі (тобто сніданку, обіду та основного вечірнього прийому їжі), надалі болусний інсулін слід було титрувати до допрандіальних цільових значень глікемії 4,0-6,0 ммоль/л (71-108 мг/дл) використовуючи спосіб корекції до цільового значення відповідно до рекомендацій щодо титрування. Додаткове болусне дозування було дозволено за рекомендацією дослідника.</p> <p>НовоРапід®/ НовоЛог® застосовували у комбінації з інсуліном гларгіном один раз на добу (Лантус® 100 од/мл, розчин для п.ш. введення, 3 мл у шприц-ручці СолоСтар®; номери серій 2F363A, 3F072A, 3F216A, 3F217A, 3F218A та 3F256A) в базально-болусному режимі. Інсулін гларгін вводили п.ш. відповідно до місцевого маркування, уникаючи стінки черевної порожнини.</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>-</p>

16. Критерії оцінки ефективності

Первинна кінцева точка ефективності:

- Зміна від вихідного рівня у показниках HbA_{1c} після 26 тижнів рандомізованого лікування (етап 1)

Вторинні підтверджуючі кінцеві точки ефективності:

- Зміна від вихідного рівня у 2-годинному прирості ППГ після 26 тижнів рандомізованого лікування (тестовий прийом їжі) (етап 2)
- Кількість важких епізодів гіпоглікемії, що виникли при лікуванні, або підтверджених рівнем глюкози в крові (РГК), від початкового рівня до 26 тижня (етап 3).
- Зміна від вихідного рівня у масі тіла після 26 тижнів рандомізованого лікування (етап 4).

Вторинні підтримуючі кінцеві точки ефективності:

- Зміна від вихідного рівня у рівні глюкози в плазмі натщесерце (РГПН) після 26 тижнів рандомізованого лікування
- Зміна від вихідного рівня у 1,5-ангідроглюцитолу після 26 тижнів рандомізованого лікування
- Кінцеві точки відповіді на HbA_{1c} після 26 тижнів рандомізованого лікування
 - HbA_{1c} <7 %
 - HbA_{1c} ≤6,5 %
 - HbA_{1c} <7 % без важкої гіпоглікемії
 - HbA_{1c} ≤6,5 % без важкої гіпоглікемії
 - HbA_{1c} <7 % без важких епізодів гіпоглікемії та з мінімальним збільшенням ваги (<3,0 %)
 - HbA_{1c} ≤6,5 % без важких епізодів гіпоглікемії та з мінімальним збільшенням ваги (<3,0 %).
- Зміна від вихідного рівня у ППГ та прирості ППГ (тестовий прийом їжі) після 26 тижнів рандомізованого лікування
- 7- та 9-бальний профіль СКРГ після 26 тижнів рандомізованого лікування:
 - Зміна від вихідного рівня у середньому значенні 7-9-7-бального профілю СКРГ
 - Зміна від вихідного рівня у ППГ та прирості ППГ (7-9-7-бальний профіль СКРГ)
 - Коливання у 7-9-7-бальному профілі СКРГ
 - Зміна від вихідного рівня у змінах між нічними показниками СКРГ (9-бальний профіль)
- Респондент щодо ППГ (загальне середнє значення щоденних вимірювань ППГ при СКРГ) після 26 тижнів рандомізованого лікування.
 - Загальний 2-годинний рівень ППГ ≤7,8 ммоль/л
 - Загальний 2-годинний рівень ППГ ≤7,8 ммоль/л (СКРГ) без важкої гіпоглікемії.
 - Загальний 2-годинний рівень ППГ ≤7,8 ммоль/л (СКРГ), HbA_{1c} <7,0 % та мінімальний приріст маси (збільшення маси тіла <3,0 %) без важких епізодів гіпоглікемії.

	<p>- Загальний 2-годинний рівень ППГ $\leq 7,8$ ммоль/л (СКРГ), $HbA_{1c} \leq 6,5$ % та мінімальне збільшення маси (збільшення маси тіла $< 3,0$ %) без вираженої гіпоглікемії.</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Ліпідно-ліпопротеїновий профіль (тригліцериди, загальний холестерин, холестерин ліпопротеїнів високої щільності [ЛПВЩ] і холестерин ліпопротеїнів [ЛПНЩ] низької щільності) після 26 тижнів рандомізованого лікування <input type="checkbox"/> Доза інсуліну (базальна доза інсуліну, загальна та індивідуальна доза інсуліну під час прийому їжі)
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Вторинні підтримуючі кінцеві точки безпеки:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Кількість побічних реакцій (ПР) під час дослідження <input type="checkbox"/> Кількість реакцій у місці ін'єкції, пов'язаних з базальним або болісним інсуліном протягом 26 тижнів рандомізованого лікування <input type="checkbox"/> Кількість епізодів гіпоглікемії під час дослідження, класифікованих відповідно до визначення ADA та з додатковою класифікацією компанії «Ново Нордіск» після 26 тижнів рандомізованого лікування. <p>- Загалом - Денні та нічні епізоди гіпоглікемії (00:01-05:59 годин включно) - епізоди гіпоглікемії від початку прийому їжі до 1, 2, 4 та 6 годин після початку прийому їжі</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Зміна від вихідного рівня в оцінюванні безпеки в центральних лабораторіях (гематологія, біохімія, аналіз сечі та маркери серцево-судинного ризику) після 26 тижнів рандомізованого лікування <input type="checkbox"/> Зміна від вихідного рівня у оцінках клінічної безпеки (фізичний огляд, основні показники стану організму, електрокардіограма [ЕКГ] та офтальмоскопії /огляд очного дна) після 26 тижнів рандомізованого лікування.
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Визначення розміру вибірки</p> <p>Розмір вибірки визначали на основі сукупної потужності аналізу первинної кінцевої точки (зміна від вихідного рівня у показниках HbA_{1c} після 26 тижнів рандомізованого лікування) та аналізу першої вторинної кінцевої точки (зміна від вихідного рівня в 2-годинному прирості постпрандіальної глюкози (ППГ) після 26 тижнів рандомізованого лікування [тестовий прийом їжі]); першого і другого етапу у процедурі ієрархічного тестування. Межа неменшої ефективності в 0,4 % (абсолютний) була обрана відповідно до керівництва Управління з контролю за продуктами та ліками США (FDA) та відповідно до наукових рекомендацій Європейського агентства з лікарських засобів (EMA). Розмір/потужність вибірки визначали для первинної кінцевої точки, використовуючи t-статистику, припускаючи односторонній критерій розміру 2,5 % та нульову середню різницю в методах лікування (тобто $D = 0$ %). Для зміни від вихідного рівня у показниках HbA_{1c} використовували стандартне відхилення (СВ) 1,2 % (консервативна оцінка СВ на основі досвіду попередніх досліджень щодо ІД2Т, при лікуванні НовоРапідом®/НовоЛогом®). Для визначення потужності на другому етапі використовували t-статистику з двостороннім критерієм розміром 5,0 %, очікуючи, що різниця в</p>

методах лікування буде не менше 1,0 ммоль/л. СВ у зміні від вихідного рівня у 2-годинному прирості ППГ після 26 тижнів рандомізованого лікування на основі лабораторного аналізу рівня глюкози в плазмі крові у стандартизованому тесті прийому їжі не було відомим. З попередніх випробувань, де прандіальні прирости отримували на основі СКРГ, було знайдено, що СВ = 4,0 ммоль/л, яке було використано при розрахунку.

Вибірки, що підлягають аналізу

- Набір повного 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 (Етап 1):

Зміна від вихідного рівня у показниках HbA_{1c} після 26 тижнів рандомізованого лікування була проаналізована за допомогою моделі змішаних ефектів для повторних вимірювань (MMRM). Ця модель включала лікування, регіон та страти безперервного моніторингу глікемії (БМГ) (так/ні) 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. За цією моделлю було отримано розрахункову різницю в методах лікування та 95 % довірчий інтервал (ДІ).

Якщо ефективність швидкодіючого аспарту була підтверджена, за оцінкою порівняння різниці з НовоРапідом®/НовоЛогом® у зміні від вихідного рівня у показниках HbA_{1c} після 26 тижнів лікування до межі неменшої ефективності 0,4 %, то дослідження також мало на меті показати перевагу швидкодіючого аспарту над НовоРапідом®/НовоЛогом® для 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 перевагу було б 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 НовоРапідом®/ НовоЛогом®)

Етап 2. Зміна від вихідного рівня у 2-годинному прирості ППГ після 26 тижнів рандомізованого лікування (тестовий прийом їжі)

Етап 3. Кількість важких епізодів гіпоглікемії, що виникли при лікуванні, або підтверджених РГК від початкового рівня до 26 тижня

Етап 4. Зміна у масі тіла від вихідного рівня після 26 тижнів рандомізованого лікування

Підтверджуючі вторинні кінцеві точки:

Зміна від вихідного рівня у 2-годинному прирості ППГ після 26 тижнів рандомізованого лікування (тестовий прийом їжі) (етап 2)

Перевага швидкодіючого аспарту, який застосовували під час прийому їжі порівняно з НовоРапідом®/ НовоЛогом® під час прийому їжі була перевірена, використовуючи модель дисперсійного аналізу (ANOVA) включаючи лікування, страти безперервного моніторингу глікемії (БМГ) та регіон як фактори та з 2-годинним приростом ППГ на вихідному рівні як коваріату. Кількість важких епізодів гіпоглікемії, що виникли при лікуванні, або підтверджених РГК від вихідного рівня до 26 тижня (етап 3)

Ця кінцева точка була проаналізована на основі FAS для тестування переваги швидкодіючого аспарту порівняно з НовоРапідом®/ НовоЛогом® з використанням негативної біноміальної регресійної моделі з функцією логарифмічного зв'язку та логарифму періоду часу, в якому епізод гіпоглікемії вважався наслідком лікування як зміщення.

Зміна від вихідного рівня у масі тіла після 26 тижнів рандомізованого лікування (етап 4)

Перевага швидкодіючого аспарту під час прийому їжі порівняно з НовоРапідом®/ НовоЛогом® під час прийому їжі була перевірена, використовуючи MMRM, подібну до моделі, що використовується для аналізу первинної кінцевої точки, але з масою тіла на вихідному рівні, як коваріати.

Підтримуючі кінцеві точки ефективності:

Зміни від вихідного рівня у РГПН та 1,5-ангідроглюцитоли після 26 тижнів рандомізованого лікування були проаналізовані, використовуючи MMRM, подібний до моделі, що використовувалась для аналізу первинної кінцевої точки, за винятком відповідного вихідного рівня РГПН або 1,5-ангідроглюцитоли як коваріати. Для процентної частки пацієнтів, які досягали рівнів $HbA_{1c} < 7\%$ та $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ після 26 тижнів рандомізованого лікування «з або без важких епізодів гіпоглікемії» та «без важких епізодів гіпоглікемії та з мінімальним збільшенням ваги ($< 3,0\%$)», 6 кінцевих точок респондерів аналізували окремо, використовуючи логістичну регресійну модель, з лікуванням, БМГ стратами та регіоном як факторами та вихідним рівнем HbA_{1c} як коваріату. Зміна від

вихідного рівня після 26 тижнів рандомізованого лікування в кінцевих точках ППГ та приросту ППГ (тест на прийом їжі) аналізували окремо, використовуючи модель ANOVA, включаючи лікування, БМГ страти та регіон в якості факторів та відповідний вихідний ППГ або приріст ППГ як коваріату. Зміна від вихідного рівня у середньому значенні 7-9-7-бального профілю СКРГ та зміна від вихідного рівня у кінцевих точках ППГ та приросту ППГ (СКРГ) (середнє значення та кожний окремий прийом їжі) були проаналізовані за допомогою MMRM, подібної до моделі, що використовується для аналізу первинної кінцевої точки, за винятком відповідного вихідного значення як коваріати. Коливання у 7-9-7-бальному профілі СКРГ було логарифмічно трансформовано та проаналізовано на основі вимірювань під час візитів 22 та 36 з використанням MMRM, подібного до моделі, що використовується для аналізу первинної кінцевої точки, за винятком відповідного логарифмічно трансформованого вихідного значення, як коваріати. Зміни від вихідного рівня у змінах між нічними вимірами СКРГ були проаналізовані так само, як аналізували середнє значення профілю. Для процентної частки пацієнтів, які досягли загального середнього 2-годинного ППГ $\leq 7,8$ ммоль/л (СКРГ) із серйозними гіпоглікемічними епізодами або без них, дві реагуючі кінцеві точки були проаналізовані окремо на основі моделі логістичної регресії з використанням лікування, страти БМГ та регіону як факторів та вихідного рівня загального середнього 2-годинного ППГ як коваріати. Для процентної частки пацієнтів, які досягають загального середнього 2-годинного ППГ $\leq 7,8$ ммоль/л (СКРГ), $HbA_{1c} < 7,0$ % або $HbA_{1c} \leq 6,5$ % і з мінімальним збільшенням ваги (збільшення маси тіла $< 3,0$ %) після 26 тижнів рандомізованого лікування без важких епізодів гіпоглікемії, дві реагуючі кінцеві точки були проаналізовані окремо на основі моделі логістичної регресії, використовуючи лікування, страти БМГ та регіон як фактори, а вихідний середній 2-годинний ППГ, вихідний HbA_{1c} та вихідну масу тіла як коваріати. Кінцеві точки ліпідів були проаналізовані окремо, використовуючи MMRM, подібну до моделі, використовуючої для аналізу первинної кінцевої точки, але з відповідною вихідною величиною як коваріати. Дози інсуліну описово підсумовували за тижнем лікування відповідно до режиму, як за часом прийому, так і як загальна добова доза в одиницях і одиницях/кг (загальна добова доза та окремо для кожної дози під час їжі).

Кінцеві точки безпеки:

Побічна реакція, яка виникала при лікуванні (ПРВЛ), 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, які були підозрювані як серйозні небажані серцево-судинні явища (СНССЯ) між першим днем прийому препарату в період рандомізованого лікування та другим

	<p>візитом подальшого спостереження (30-денний період спостереження) підлягали процесу експертної оцінки.</p> <p>Гіпоглікемічний епізод визначали як епізод, що виник під час лікування, якщо початок епізоду відбувся в перший день застосування рандомізованого лікування, і не пізніше ніж через 1 день після останнього дня отримання рандомізованого лікування. Епізоди гіпоглікемії визначали як нічні, якщо час початку був між 00:01 та 05:59 включно. Кількість важких епізодів гіпоглікемії, що виникали при лікуванні, або підтверджених РГК від вихідного рівня до 26 тижня, аналізували так само як описано для підтверджуючого вторинного аналізу (етап 3).</p> <p>Дані про епізоди гіпоглікемії, що виникли при лікуванні, були представлені з точки зору кількості суб'єктів дослідження з принаймні однією реакцією, процентної частки пацієнтів із принаймні однією реакцією, кількості реакцій та частоти виникнення реакцій на 100 років. ПРВЛ були узагальнені описово, тоді як ПР, які не визначені як ті що виникають під час лікування, були представлені у списках, включаючи ПР, про які повідомлялося спонтанно протягом 30-денного періоду подальшого спостереження. Вся інформація про реакції у місці ін'єкції була узагальнена та перерахована. Вимірювання основних показників стану організму та їх зміна від вихідного рівня були узагальнені описово, використовуючи фактичні значення як середню зміну. Показники фізичного обстеження, а також результати ЕКГ та офтальмоскопії/дослідження очного дна були узагальнені, а їх зміна від вихідного рівня узагальнена за допомогою класифікації значень як нормальних /таких, що не відповідають нормі клінічно незначущих/ таких, що не відповідають нормі клінічно значущих в таблицях зсувів. Окремі дані лабораторних аналізів порівнювали з контрольними діапазонами та позначали як такі, що знаходяться нижче або вище діапазону; зміна від вихідного рівня була підсумована з використанням як фактичних значень, так і низької/нормальної/високої категоризації в таблицях зсувів. Маркери серцево-судинного ризику після 26 тижнів рандомізованого лікування: високочутливий С-реактивний білок (вчСРБ), N-кінцевий натрійуретичний пептид типу В (NT-proBNP) аналізували окремо, використовуючи модель дисперсійного аналізу з лікуванням, стратами БМГ та регіоном як фактори та відповідне вихідне значення як коваріату. Усі кінцеві точки безпеки були зведені за допомогою набору для аналізу безпеки та проаналізовані за допомогою FAS.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Популяція дослідження складалася з чоловіків (48,8 %) та жінок (51,2 %) з цукровим діабетом 2 типу (ЦД2Т) із середнім віком 59,5 років, середнім ІМТ 31,2 кг/м² та середньою тривалістю діабету 12,7 років. Більшість випробовуваних були представниками білої раси (81 %). В цілому, демографія та вихідні характеристики суб'єктів дослідження у групах швидкодіючого аспарту та НовоРапіду®/НовоЛогу®, були подібними. Детальніше про демографію та вихідні характеристики популяції дослідження див. у таблиці 1-2.</p>

Таблиця 1-2 Вихідні та діабетичні характеристики - описова статистика – популяція повного аналізу

	Швидкодійний аспарт	НовоРапід®	Всього
Кількість суб'єктів дослідження	345	344	689
Вік(років)			
N	345	344	689
Середнє (СВ)	59,6 (9,3)	59,4 (9,6)	59,5 (9,4)
Медіана	60,0	61,0	60,0
Мін ; Макс	33,0 ; 82,0	21,0 ; 83,0	21,0 ; 83,0
ІМТ (кг/м ²)			
N	345	344	689
Середнє (СВ)	31,5 (4,7)	31,0 (4,5)	31,2 (4,6)
Медіана	31,6	31,1	31,2
Мін ; Макс	20,6 ; 42,4	20,6 ; 40,9	20,6 ; 42,4
Тривалість діабету (років)			
N	345	344	689
Середнє (СВ)	13,2 (6,7)	12,3 (6,3)	12,7 (6,5)
Медіана	13,0	11,0	12,0
Мін ; Макс	2,0 ; 39,0	1,0 ; 38,0	1,0 39,0
HbA _{1c} (%)			
N	345	344	689
Середнє (СВ)	7,96 (0,68)	7,89 (0,71)	7,92 (0,70)
Медіана	7,90	7,80	7,80
Мін ; Макс	6,7 ; 10,6	5,3 ; 10,0	5,3 ; 10,6

ІМТ: індекс маси тіла, N: кількість суб'єктів дослідження, СВ: стандартне відхилення, р: років, Дані в цій таблиці відображають вихідні характеристики, зібрані при рандомізації (візит 10). Деякі суб'єкти дослідження мали високі значення ІМТ на початку дослідження, але не були виключені з дослідження, оскільки включення суб'єктів ґрунтувалося на значеннях ІМТ під час скринінгу (візит 1). Деякі суб'єкти дослідження мали значення HbA_{1c} вище або нижче визначених критеріїв рандомізації, але не були виключені з дослідження, оскільки включення суб'єктів ґрунтувалося на значеннях HbA_{1c} під час візиту 9, НовоРапід® відомий як НовоЛог® у США.

20. Результати ефективності

Результати ефективності після 26 тижнів рандомізованого лікування із застосуванням швидкодійного аспарту під час прийому їжі або НовоРапиду®/НовоЛогу® під час прийому їжі (обидва в комбінації з інсуліном гларгін один раз на день та метформіном) у пацієнтів з ЦД2Т були:

Покрокова ієрархічна процедура тестування:

- Було підтверджено, що швидкодійний аспарт під час прийому їжі не поступається в ефективності НовоРапиду®/НовоЛогу® щодо зміни від вихідного рівня у показниках HbA_{1c} після 26 тижнів рандомізованого лікування.
- Перевага щодо зміни від вихідного рівня у 2-годинному прирості ППГ для швидкодійного аспарту під час прийому їжі над групою НовоРапиду®/ НовоЛогу® не була підтверджена, і ієрархічне статистичне тестування для подальших підтверджуючих кінцевих точок було припинено. Отже, ніякі подальші підтверджуючі заяви не могли бути зроблені щодо вторинних підтверджуючих кінцевих точок (кількість важких або підтверджених РГК епізодів гіпоглікемії [Етап 3] та зміни від вихідного рівня в масі тіла [Етап 4]) на основі результатів цього дослідження.

HbA_{1c}:

- Рівень HbA_{1c} знизився в обох групах лікування після 26 тижнів рандомізованого лікування. Спостережуване зниження рівня HbA_{1c} становило від 7,96 % до 6,63 % у групі швидкодіючого аспарту та від 7,89% до 6,59 % у групі НовоРапиду®/ НовоЛогу® (розрахункова зміна від вихідного значення -1,38 % та -1,36 %-балу, відповідно).
- Розрахункова різниця в лікуванні становила -0,02 %-балу [-0,15; 0,10]_{95% ДІ}; не менша ефективність була підтверджена, оскільки верхня межа двостороннього 95 % ДІ була нижче або дорівнювала 0,4 %.
- Процентна частка учасників дослідження, які досягли HbA_{1c} <7 %, становила 74,8 % у групі швидкодіючого аспарту та 75,9 % у групі НовоРапиду®/ НовоЛогу®.
- Процентна частка учасників дослідження, які досягли HbA_{1c} ≤ 7 % без тяжких епізодів гіпоглікемії, склала 71,9 % у групі швидкодіючого аспарту та 72,7 % у групі НовоРапиду®/ НовоЛогу®.
- Не було статистично значущої різниці у процентній частці респондентів HbA_{1c} між групами швидкодіючого аспарту та НовоРапиду®/ НовоЛогу® для будь -якого аналізу респондентів:
 - учасники дослідження, які досягають цілей HbA_{1c} (<7 % і ≤ 6,5 %),
 - учасники дослідження, які досягають цілей HbA_{1c} без важких епізодів гіпоглікемії
 - учасники дослідження, які досягають цілей HbA_{1c} без важких епізодів гіпоглікемії та з мінімальним збільшенням ваги (<3 %)

Приріст ППГ (тестовий прийом їжі)

- Приріст ППГ зменшився в обох групах лікування після 26 тижнів рандомізованого лікування.
- Спостережуваний середній 2-годинний приріст ППГ був зменшений з 7,57 ммоль/л (136,37 мг/дл) до 4,55 ммоль/л (81,95 мг/дл) у групі швидкодіючого аспарту та з 7,34 ммоль/л (132,31 мг/дл) до 4,90 ммоль/л (88,38 мг/дл) у групі НовоРапиду®/ НовоЛогу®. Розрахункова різниця в методах лікування становила -0,36 ммоль/л [-0,81; 0,08]_{95% ДІ} (-6,57 мг/дл [-14,54; 1,41]_{95% ДІ}); не було статистично значущої різниці у зміні від вихідного рівня у 2-годинному прирості ППГ між групами швидкодіючого аспарту та НовоРапиду®/ НовоЛогу®.
- Спостережуваний середній 1-годинний приріст ППГ зменшився з 6,03 ммоль/л (108,73 мг/дл) до 4,07 ммоль/л (73,33 мг/дл) у групі швидкодіючого аспарту та з 5,93 ммоль/л (106,86 мг/дл) до 4,61 ммоль/л (83,07 мг/дл) у групі НовоРапиду®/ НовоЛогу®. Розрахункова різниця в методах лікування становила -0,59 ммоль/л [-1,09; -0,09]_{95% ДІ} (-10,63 ммоль/л [-19,56; -1,69] _{95% ДІ}). Статистично значуща різниця була продемонстрована для зміни від вихідного рівня в 1-годинному прирості ППГ на користь швидкодіючого аспарту.

Маса тіла:

- Маса тіла збільшилася в обох групах лікування після 26 тижнів рандомізованого лікування (2,68 кг при застосуванні швидкодіючого аспарту і 2,67 кг у групі НовоРapidу®/НовоЛогу®); не було статистично значущої різниці між групами швидкодіючого аспарту та НовоРapidу®/НовоЛогу®.

7-9-7 профілі самоконтролю рівня глюкози в плазмі крові (СКРГ)

- ППГ та приріст ППГ (виміряний як СКРГ) був зменшений в обох групах лікування після 26 тижнів рандомізованого лікування.
- Зменшення приросту ППГ послідовно виступало на користь швидкодіючого аспарту, а в обідній період, зменшення приросту ППГ було статистично достовірно більшим при розрахунковій різниці в методах лікування у зміні від вихідного рівня -0,35 ммоль/л [-0,65; -0,05]_{95%ДІ} (-6,36 мг/дл [-11,81; -0,92]_{95%ДІ})
- Спостерігалася тенденція до вищої процентної частки респондентів, які досягали цілей ППГ у групі швидкодіючого аспарту; однак різниці в методах лікування не були статистично значущими.

1,5-ангідроглюцитол

- 1,5-ангідроглюцитол покращився (збільшився) в обох групах лікування. Не було статистично значущої різниці в покращенні рівня 1,5-ангідроглюцитолу між групами швидкодіючого аспарту та НовоРapidу®/НовоЛогу®.

Рівень глюкози в плазмі натще:

- РГПН дуже мало змінювався в обох групах лікування після 26 тижнів рандомізованого лікування. Не було статистично значущої різниці у зміні від вихідного рівня у показниках РГПН між групами швидкодіючого аспарту та НовоРapidу®/НовоЛогу®.

Ліпіди-ліпопротеїди

- Рівні загального холестерину, ЛПВЩ, ЛПНЩ та тригліцеридів дуже мало змінився в обох групах лікування після 26 тижнів рандомізованого лікування. Статистично значущої різниці у зміні від вихідного рівня у показниках загального холестерину, ЛПВЩ, ЛПНЩ та тригліцеридів не було між групами швидкодіючого аспарту та НовоРapidу®/НовоЛогу®.

Доза інсуліну

- Медіанна добова доза болусного інсуліну збільшилася для обох груп лікування і була схожою після 26 тижнів рандомізованого лікування: 0,49 од/кг (43 од) у групі швидкодіючого аспарту та 0,51 од/кг (45,5 од) у групі НовоРapidу®/НовоЛогу®

	<ul style="list-style-type: none"> □ Медіанна загальна добова доза інсуліну збільшилася для обох груп лікування і була подібною після 26 тижнів рандомізованого лікування: 1,02 од/кг (95,0 од) у групі швидкодіючого аспарту та 1,02 од/кг (91,5 од) у групі НовоРапіду®/ НовоЛогу®. □ Для обох груп лікування частка загального добового інсуліну, що доставлялася у вигляді болусу, порівняно з базальною, становила 56 % після 26 тижнів рандомізованого лікування.
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Результати безпеки після 26 тижнів рандомізованого лікування із застосуванням швидкодіючого аспарту під час прийому їжі або НовоРапіду®/ НовоЛогу® під час прийому їжі (обидва в поєднанні з інсуліном гларгін один раз на день та метформіном) у пацієнтів з ЦД2Т були наступними:</p> <p>Побічні реакції</p> <ul style="list-style-type: none"> □ Частка суб'єктів дослідження, які повідомляли про ПРВЛ, а також показники ПРВЛ були подібними у двох групах лікування. Частота виникнення реакцій та частка суб'єктів дослідження, які повідомляли про ПР, становили 302,9 реакції на 100 пацієнто-років впливу (ПРВ) та 51,0 % суб'єктів дослідження у групі швидкодіючого аспарту та 292,1 реакції на 100 ПРВ та 54,5% суб'єктів дослідження у групі НовоРапіду®/ НовоЛогу®. □ ПР, про які повідомлялося найчастіше (≥ 1 % суб'єктів дослідження) у обох групах лікування були назофарингіт, інфекція верхніх дихальних шляхів та інфекція сечовивідних шляхів. □ Більшість побічних реакцій були несерйозними, легкого ступеня тяжкості і оцінені дослідником як малоймовірно пов'язані з досліджуваними препаратами. □ Частота випадків реакцій на місці ін'єкції була низькою у цьому дослідженні; 1,9 реакції на 100 ПРВ у групі швидкодіючого аспарту та 2,5 реакції на 100 ПРВ у групі НовоРапіду®/ НовоЛогу®. Всього було зареєстровано 7 реакцій на місці ін'єкцій у 5 (0,7 %) суб'єктів дослідження (на основі пошуку NNMQ): 3 ПР у 3 (0,9 %) суб'єктів дослідження у групі швидкодіючого аспарту та 4 ПР у 2 (0,6 %) суб'єктів дослідження у групі НовоРапіду®/ НовоЛогу®. Усі ПР були несерйозними. □ Частота випадків алергічних реакцій становила 16,3 реакції на 100 ПРВ у групі швидшого прийому аспарту та 19,7 реакцій на 100 ПРВ у групі НовоРапіду®/ НовоЛогу®. Всього було зареєстровано 58 алергічних реакцій у 51 (7,5 %) суб'єктів дослідження (на основі пошуку за NNMQ): 26 НЯ у 23 (6,7 %) суб'єктів дослідження у групі швидкодіючого аспарту та 32 ПР у 28 (8,2 %) суб'єктів дослідження у групі НовоРапіду®/ НовоЛогу®. Більшість ПР були серйозними. <p>Смерть, серйозні побічні реакції та інші статистично значущі побічні реакції</p>

- У цьому дослідженні було зареєстровано два (2) смертельні випадки, що виникли при лікуванні: 1 смерть у групі швидкодіючого аспарту (легенева емболія) та 1 смерть у групі НовоРапіду®/ НовоЛогу® (гострий інфаркт міокарда). Протягом 30-денного періоду подальшого спостереження була зареєстрована одна смерть, що виникла не під час лікування. Усі 3 смерті були класифіковані експертами як серцево-судинні смерті після винесення експертного рішення.
- Частка суб'єктів дослідження, які повідомляють про серйозні побічні реакції (СПР), а також частота виникнення СПР були нижчими у групі швидкодіючого аспарту, ніж у групі НовоРапіду®/ НовоЛогу®. Частота реакцій для СПР становила 12,5 реакцій на 100 ПРВ у групі швидкодіючого аспарту та 19,1 реакцій на 100 ПРВ у групі НовоРапіду®/ НовоЛогу®.
- СПР, про які повідомлялося найчастіше, були гіпоглікемією в обох групах лікування.
- Загалом 7 (≥ 1 %) суб'єктів дослідження вийшли з дослідження через ПР: 5 (0,7 %) суб'єктів дослідження через ПРВЛ та 2 (0,3 %) суб'єкти дослідження через не-ПРВЛ:
 - Виключення з дослідження через ПРВЛ: 2 (0,6 %) суб'єкти дослідження у групі швидкодіючого аспарту, та 3 (0,9 %) суб'єкти дослідження у групі НовоРапіду®/ НовоЛогу®.
 - Виключення з дослідження через не-ПРВЛ: 2 (0,6 %) суб'єкти дослідження у групі НовоРапіду®/ НовоЛогу®.
- Всього 18 ПР, зареєстрованих у 13 (3,8 %) суб'єктів дослідження у групі швидкодіючого аспарту, та 10 ПР, зареєстрованих у 9 (2,6 %) суб'єктів дослідження у групі НовоРапіду®/ НовоЛогу® призвели до зменшення дози у цьому дослідженні.
- Загалом було повідомлено про 9 помилок у прийомі лікарського засобу у 8 (1,2 %) суб'єктів дослідження (на основі пошуку NMQ): 5 реакцій у 4 (1,2 %) суб'єктів дослідження у групі швидкодіючого аспарту та 4 реакції у 4 (1,2 %) суб'єктів дослідження у групі НовоРапіду®/ НовоЛогу®.
- Загалом 12 ПР (5 у групі швидкодіючого аспарту та 7 у групі НовоРапіду®/ НовоЛогу®) були підтверджені експертною комісією з оцінки небажаних явищ як серцево-судинні явища. З них 6 ПР були ідентифіковані як СНССЯ (2 у групі швидкодіючого аспарту та 4 у групі НовоРапіду®/ НовоЛогу®).

Гіпоглікемія

- Розрахункове співвідношення ризиків (швидкодіючого аспарту проти НовоРапіду®/ НовоЛогу®) для важких або підтверджених РГК епізодів гіпоглікемії становило 1,09 [0,88; 1,36]_{95%ДІ} після 26 тижнів рандомізованого лікування, і статистично значущої різниці між 2 групами лікування не спостерігалось. Спостережувані показники становили 1787,8

епізодів на 100 ПРВ у групі швидкодіючого аспарту та 1659,1 епізодів на 100 ПРВ у групі НовоРapidу®/ НовоLogу®.

- Денні та нічні епізоди гіпоглікемії: не було виявлено статистично значущих відмінностей між групами лікування у розрахункових показниках денних або нічних (00:01-05:59 годин включно) важких або підтверджених РГК гіпоглікемічних епізодів. Спостережувані показники важких або підтверджених РГК денних епізодів гіпоглікемії становили 1609,5 епізодів на 100 ПРВ у групі швидкодіючого аспарту та 1525,3 епізодів на 100 ПРВ у групі НовоРapidу®/НовоLogу®. Спостережувані показники нічних (00:01-05:59 годин включно) важких або підтверджених РГК епізодів гіпоглікемії становили 178,3 епізодів на 100 ПРВ у групі швидкодіючого аспарту та 133,7 епізодів на 100 ПРВ у групі НовоРapidу®/ НовоLogу®.

- Епізоди гіпоглікемії в моменти часу після прийому їжі (1-6 годин): не спостерігалось статистично значущої різниці між групами швидкодіючого аспарту та НовоРapidу®/НовоLogу® протягом перших 1 години, 4 годин та 6 годин після початку прийому їжі. Розрахункове співвідношення ризиків (швидкодіючого аспарту проти НовоРapidу®/ НовоLogу®) для важких або підтверджених РГК епізодів гіпоглікемії протягом 2 годин після основного прийому їжі становило 1,60 [1,13; 2,27]_{95%} ді після 26 тижнів рандомізованого лікування та статистично значуще вищий показник спостерігався для швидкодіючого аспарту проти НовоРapidу®/ НовоLogу®. Спостережувані показники тяжких або підтверджених епізодів гіпоглікемії, що підтверджуються через 2 години після прийому їжі, становили 226,5 та 148,5 епізодів на 100 ПРВ для швидкодіючого аспарту та НовоРapidу®/НовоLogу® відповідно, що відповідає приблизно 2,27 та 1,49 епізодів на 1 ПРВ, відповідно. Різниця між групами швидкодіючого аспарту та НовоРapidу®/ НовоLogу® у спостережуваній частоті виникнення епізодів гіпоглікемії протягом 2 годин після прийому їжі відповідала приблизно 1 епізоду на 1 ПРВ.

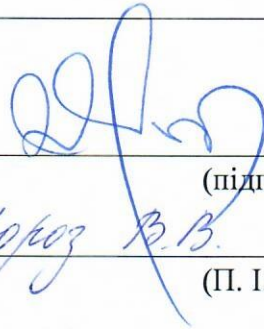
Подібна частка пацієнтів повідомляла про вяжку гіпоглікемію у групі, яка отримувала швидкодіючий аспарт (3,2 % суб'єктів дослідження), та у групі НовоРapidу®/НовоLogу® (3,8 % суб'єктів дослідження). Спостережувані показники епізодів тяжкої гіпоглікемії, згідно з критеріями АДА, становили 16,9 та 10,5 епізодів на 100 ПРВ у групі швидшого прийому аспарту та НовоРapidу®/НовоLogу® відповідно, що відповідає приблизно 0,17 та 0,11 епізоду на 1 ПРВ відповідно. Різниця між групами швидкодіючого аспарту та НовоРapidу®/НовоLogу® у спостережуваній частоті виникнення епізодів важкої гіпоглікемії відповідала 0,06 епізоду на 1 ПРВ. Розрахункове співвідношення ризиків (швидкодіючого аспарту проти НовоРapidу®/НовоLogу®) для епізодів важкої гіпоглікемії, відповідно до критеріїв АДА, становив 1,25 [0,44; 3,55]_{95%} ді після 26 тижнів рандомізованого лікування, і статистично значущої різниці між 2 групами лікування не спостерігалось.

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

	<p>Не було клінічно значущих відмінностей від вихідного рівня до кінця випробування або між групами лікування у фізичному обстеженні, основних показниках стану організму, офтальмоскопії, ЕКГ чи лабораторних дослідженнях.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Результати цього 26-тижневого рандомізованого, подвійного сліпого, дослідження до досягнення цільової величини з паралельними групами продемонстрували ефективність та безпеку лікування при застосуванні швидкодіючого аспарту під час прийому їжі порівняно з застосуванням НовоРапіду®/НовоЛогу®, під час прийому їжі; обидва у поєднанні з інсуліном гларгіном один раз на добу і метформіном у пацієнтів з діабетом 2 типу. Дані підтримують наступні висновки:</p> <ul style="list-style-type: none"> □ Швидкодіючий аспарт ефективно покращив глікемічний контроль у суб'єктів дослідження з ЦД2Т: не менша ефективність щодо НовоРапіду®/НовоЛогу® стосовно зміни від вихідного рівня у показниках HbA_{1c} була підтверджена □ Статистично значуща користь у 2-годинному прористі ППГ (тест прийому їжі) не могла бути підтверджена для швидкодіючого аспарту порівняно з НовоРапідом®/НовоЛогом®. Статистично значуща різниця була продемонстрована для 1-годинного приросту ППГ (тест на прийом їжі) на користь більш швидкодіючого аспарту порівняно з НовоРапідом®/НовоЛогом®. □ Статистично значущої різниці в загальних показниках важких або підтверджених РГК епізодів гіпоглікемії не виявлено. Частота протягом перших 2 годин після початку прийому їжі, що становить невелику частку всіх важких епізодів гіпоглікемії, підтверджених РГК, була статистично значуще вищою для швидкодіючого аспарту порівняно з НовоРапідом®/НовоЛогом®. • Не було виявлено статистично значущої різниці у збільшенні маси тіла між більш швидкодіючим аспартом та НовоРапідом®/НовоЛогом®. • Не було висловлено жодних побоювань щодо безпеки. Загальний профіль безпеки для швидкодіючого аспарту та НовоРапіду®/НовоЛогу® був подібним у суб'єктів дослідження із ЦД2Т та очікуваним для інсуліну аспарту. ▪ 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

	<p>НовоРapidом®/ НовоЛогом® або між швидкодіючим аспартом після прийому їжі та НовоРapidом®/ НовоЛогом®</p> <ul style="list-style-type: none">■ Не виявлено статистично значущої різниці в загальній частоті важких або підтверджених РГК епізодів гіпоглікемії між швидкодіючим аспартом під час прийому їжі та НовоРapidом®/ НовоЛогом® або між швидкодіючим аспартом після прийому їжі та НовоРapidом®/ 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 НовоРapidом®/ НовоЛогом®.□ • Жодних проблем безпеки не піднімалось. Загальний профіль безпеки для швидкодіючого аспарту та НовоРapidу®/ НовоЛогу® був подібним, як і очікувалось для інсуліну аспарту.
--	--

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)

Шороз 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 <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 безперервної підшкірної інсулінової інфузії швидкодіючого інсуліну аспарт* порівняно з НовоРапідом® у дорослих з діабетом 1 типу (початок® 5) *У протоколі вживається експериментальна назва швидкодіючого інсуліну аспарт, яке далі називається «швидкодіючим аспартом» NN1218-3854
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3б
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 6 липня 2016 року Дата первинного завершення: 20 червня 2017 р. (Остаточна дата збору даних для вимірювання первинних результатів) Глобальна дата завершення: 21 липня 2017 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Бельгія, Канада, Франція, Німеччина, Нідерланди, Російська Федерація, Словенія, Об'єднане Королівство, Сполучені Штати

9. Кількість досліджуваних

Всього було заплановано 666 пацієнтів з діабетом 1 типу для проходження скринінгу і 506 пацієнтів планувалося ввести у вступний період, з яких 450 передбачалось, що будуть отримувати рандомізоване лікування. Фактична кількість рандомізованих учасників дослідження була трохи більшою за заплановану кількість.

Розподіл учасників клінічного дослідження						
	Швидкодійчий		НовоРапід®		Всього	
	N	(%)	N (%)	N (%)	N	(%)
Пройшли скринінг					658	
Відсіяні при скринінгу					162	
Відсіяні у вступний період					24	
Рандомізовані	236	(100,0)	236	(100,0)	472	(100,0)
Зазнавали впливу*	236	(100,0)	236	(100,0)	472	(100,0)
Передчасне припинення рандомізованого	7	(3,0)	10	(4,2)	17	(3,6)
Побічна реакція	2	(0,8)	1	(0,4)	3	(0,6)
Епізод гіпоглікемії	0		0		0	
Порушення протоколу	2	(0,8)	2	(0,8)	4	(0,8)
Включено до дослідження з порушенням критеріїв	2	(0,8)	2	(0,8)	4	(0,8)
Намір завагітніти	0		0		0	
Участь у інших клінічних випробуваннях	0		0		0	
Інше порушення протоколу	0		0		0	
Вагітність	0		1	(0,4)	1	(0,2)
Рішення учасника дослідження	3	(1,3)	6	(2,5)	9	(1,9)
Інше	0		0		0	
Виключення з дослідження	3	(1,3)	6	(2,5)	9	(1,9)
Побічна реакція	0		1	(0,4)	1	(0,2)
Втрачені для подальшого спостереження	0		1	(0,4)	1	(0,2)
Припинення участі самим пацієнтом	1	(0,4)	4	(1,7)	5	(1,1)
Інше	2	(0,8)	0		2	(0,4)
Завершений період лікування	229	(97,0)	226	(95,8)	455	(96,4)
Завершений період клінічного дослідження	233	(98,7)	230	(97,5)	463	(98,1)

%. Відсоток рандомізованих суб'єктів, N: Кількість суб'єктів дослідження, *: Включає пацієнтів, які отримали лікування відповідно до протоколу. Період лікування: період від візиту 6 (тиждень 0) до відвідування 22 (тиждень 16) без передчасного припинення рандомізованого

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування

Основна мета:

- Підтвердити ефект ППШ терапії інсуліновою помпою (постійної підшкірної інфузії інсуліну) з швидкодійчим аспартом щодо глікемічного контролю, порівнявши його з ППШ терапією за допомогою НовоРапиду®/НовоЛогу®, у дорослих з цукровим діабетом 1 типу (ЦД1Т), використовуючи підхід не меншої ефективності.

Вторинні цілі:

- Підтвердити перевагу ППШ терапії з швидкодійчим аспартом порівняно з НовоРапідом®/ НовоЛогом® у дорослих з ЦД1Т щодо:
 - Регулювання рівня постпрандіальної глюкози (тестовий прийом їжі)
 - Загальний глікемічний контроль (HbA_{1c})

	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Постпрандіальний приріст рівня глюкози в крові (1,5-ангідроглюцитол) ◦ Час, витрачений на низький рівень інтерстиціальної глюкози (БМГ) ◦ Кількість епізодів гіпоглікемії □ Порівняти ефект та безпеку ПППІ терапії з швидкодіючим аспартом порівняно з НовоРапідом®/ НовоЛогом® у дорослих з ЦД1Т.
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було подвійне сліпе, рандомізоване, багатокентрове, багатонаціональне, активне контрольоване з корекцією до цільової величини та з паралельними групами у дорослих пацієнтів з діабетом 1 типу. Метою дослідження було порівняти ефект та безпеку постійної підшкірної інфузії інсуліну (ППІ) швидкодіючого аспарту та НовоРапиду®/НовоЛогу®. Випробування включало 4-тижневий підготовчий період, 16-тижневий період подвійного сліпого лікування та 30-денний період подальшого спостереження. 4-тижневий підготовчий період був насамперед для посилення навчання учасників дослідження щодо процедур випробування, навчання хворих на діабет та збору оцінок вихідного рівня. У період лікування дослідники прагнули досягти глікемічного цільового значення рівня глюкози натщесерце та допрандіального рівня глюкози в крові між 4,0-6,0 ммоль/л [71-108 мг/дл] з корекцією до цільової величини на основі частих профілів СКРГ та безпеки. Максимальна доза інсуліну не вказана.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<ul style="list-style-type: none"> □ Жінки чи чоловіки віком ≥ 18 років на момент підпису інформованої згоди □ Діагностовано ЦД1Т (цукровий діабет 1 типу) (на підставі клінічного судження та/або підтвердженого лабораторним аналізом відповідно до місцевих рекомендацій) рівно за 1 рік або більше до дня скринінгу □ Використання однакової помпи Medtronic (Minimed 530G (551/751), Paradigm Veo (554/754), Paradigm Revel (523/723), Paradigm (522/722)) для ПППІ у режимі базально-болісного введення з швидкодіючим аналогом інсуліну принаймні за шість місяців до скринінгу і готовність залишатися на одній моделі насоса протягом усього випробування (якщо модель змінюється, зміна не повинна перевищувати 7 днів поспіль.) □ HbA_{1c} (глікозильований гемоглобін) 7,0–9,0% (53–75 ммоль/моль) за оцінкою центральної лабораторії під час скринінгу □ Індекс маси тіла (ІМТ) нижче або дорівнює 35,0 кг/м² під час скринінгу □ Можливість і готовність приймати щонайменше 3 щоденні болісні ін'єкції під час їжі протягом усього періоду дослідження
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Досліджуваний препарат був розчином швидкодіючого аспарту 100 ОД/мл у флаконах по 10 мл; серія EW5H089. Швидкодіючий аспарт слід було вводити підшкірно за допомогою інсулінової помпи пацієнта. Під час рандомізованого лікування дослідник</p>

	переглядав і при необхідності коригував болюсну дозу та швидкість базальної інфузії та інші параметри помпи.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Референтною терапією був інсулін аспарт (НовоРапід®/НовоЛог®) 100 ОД/мл розчин у флаконах по 10 мл; серія EW5H087. НовоРапід®/НовоЛог® слід було вводити підшкірно за допомогою власної інсулінової помпи пацієнта. Під час рандомізованого лікування дослідник переглядав і при необхідності коригував болюсну дозу та швидкість базальної інфузії та інші параметри помпи.
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Ключовими оцінками для оцінки ефективності були: HbA _{1c} Рівень постпрандіальної глюкози (ППГ) на основі тестового прийому їжі Рівень глюкози в плазмі натще (РГПН) 1,5-ангідроглюцитол Самоконтроль рівня глюкози в плазмі (СКРГ) Доза інсуліну Безперервний моніторинг глікемії (БМГ) інтерстиціальної глюкози (IG) Ліпіди
17. Критерії оцінки безпеки	Ключові змінні/оцінювання для оцінки безпеки були: Кількість побічних реакцій, що виникли при лікуванні (ПР) Кількість важких епізодів гіпоглікемії або підтверджених рівнем глюкози в крові (РГК), що виникли при лікуванні Реакції на місці інфузії Алергічні реакції Зміни інфузійного набору Гіперглікемія невстановленої етіології Лабораторні параметри безпеки, основні показники стану організму та фізичний огляд
18. Статистичні методи	Вибірки, що підлягають аналізу <input type="checkbox"/> Повний набір аналізу (FAS) включає усіх рандомізованих досліджуваних. У виняткових випадках рандомізованих випробовуваних можна було виключити з FAS. У таких випадках причина виключення мала бути обґрунтована та задокументована. Суб'єкти дослідження сприяли оцінці «як рандомізовані». <input type="checkbox"/> Набір для аналізу безпеки включає 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». Первинний показник, який оцінювали визначали як різницю в методах лікування між суб'єктами дослідження, рандомізованими на ППП терапію з швидкодіючим аспартом та ППП терапію із застосуванням НовоРапиду®/НовоЛогу® у дорослих з ЦД1Т, що оцінювались зміною від вихідного рівня у показниках HbA _{1c} через 16 тижнів після рандомізації для всіх рандомізованих суб'єктів дослідження, незалежно від

припинення лікування або використання допоміжних методів лікування.

Вторинний показник, який оцінювали визначається як різниця у методах лікування у зміні від вихідного рівня у показниках HbA_{1c} через 16 тижнів після рандомізації між ППП терапією з швидкодіючим аспартом та ППП терапією із застосуванням НовоРapidу®/ НовоЛогу® у дорослих з ЦД1Т, якщо суб'єкти дослідження продовжували лікування до 16 тижнів.

Первинна кінцева точка

- Зміна від вихідного рівня у показниках глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) через 16 тижнів після рандомізації.

Підтверджуючі вторинні кінцеві точки

- Зміна від вихідного рівня у 1-годинному прирості ППП через 16 тижнів після рандомізації (тестовий прийом їжі)
- Зміна від вихідного рівня у 1,5-ангідроглюцитоли через 16 тижнів після рандомізації
- Зміна від вихідного рівня в часі, проведеного при низькому рівні глюкози в інтерстиціальній рідині (ІГ) ($\leq 3,9$ ммоль/л [70 мг/дл]) протягом БМГ через 16 тижнів після рандомізації
- Ієрархічна процедура тестування первинної оцінки
- Етап 1. Первинний аналіз: зміна від вихідного рівня у показниках HbA_{1c} через 16 тижнів після того як рандомізаційно було проаналізовано не меншу ефективність швидкодіючого аспарту порівняно з НовоРapidом®/ НовоЛогом® за допомогою моделі дисперсійного аналізу після множинних підстановок, які передбачали лікування відповідно до рандомізації. Модель включала лікування, страти (використання власного безперервного моніторингу глюкози), попереднє використання інсуліну та регіон як фактори, а вихідний рівень HbA_{1c} як коваріату. Множинна підстановка використовується для послідовного зарахування відсутніх значень зміни від вихідного рівня показників HbA_{1c} до наступних планових візитів після початку для кожної групи лікування окремо зі стратами, попереднім використанням інсуліну та регіоном як факторами, а вихідним рівнем HbA_{1c} та більш ранніми змінами від вихідного рівня HbA_{1c} як коваріатами. Кожен підставлений набір даних аналізувався окремо, а оцінки об'єднувалися за правилами Рубіна. Попередньо визначена межі не меншої ефективності для HbA_{1c} становила 0,4 %.
- Етап 2: Зміна від вихідного рівня у 1-годинному прирості ППП через 16 тижнів після того як рандомізаційно (тестовий прийом їжі) було проаналізовано перевагу швидкодіючого аспарту порівняно з НовоРapidом®/ НовоЛогом® за допомогою моделі дисперсійного аналізу після множинних підстановок, при умові, що суб'єкти дослідження, які приймали швидкодіючий аспарт, переходили на НовоРapid®/ НовоЛог®. Модель включала

лікування, страти, попереднє використання інсуліну та регіон як фактори та вихідне 1-годинне збільшення ППГ як коваріату. Множинна підстановка використовується для зарахування відсутніх значень зміни від вихідного рівня за 1-годинного приросту ППГ до 16 тижня на основі суб'єктів дослідження у групі НовоРапідум®/ НовоЛогум®, які завершили період дослідження. Кожен підставлений набір даних аналізувався окремо, а оцінки об'єднувалися за правилами Рубіна.

- Етап 3. Зміна від вихідного рівня у показниках HbA_{1c} через 16 тижнів після того як рандомізаційно було проаналізовано перевагу швидкодіючого аспарту порівняно з НовоРапідумом®/ НовоЛогумом® за тією ж моделлю, що і на етапі 1, без межі меншої ефективності.
- Етап 4: Зміна від вихідного рівня у показниках 1,5-ангідроглюцитолу через 16 тижнів після того як рандомізаційно було проаналізовано перевагу швидкодіючого аспарту порівняно з НовоРапідумом®/ НовоЛогумом® за тією ж моделлю, що і на етапі 1.
- Етап 5: Зміна від вихідного рівня в часі, проведеного при низькому рівні глюкози в інтерстиціальній рідині (ІГ) ($\leq 3,9$ ммоль/л [70 мг/дл]), перевагу швидкодіючого аспарту порівняно з НовоРапідумом®/ НовоЛогумом® було проаналізовано за тією ж моделлю, що і на етапі 1.

Ключові допоміжні кінцеві точки:

Первинний оцінюваний показник оцінювали, використовуючи період спостереження під час дослідження, який включав дані, зібрані після того, як суб'єкт дослідження припинив застосовувати досліджуваний препарат. Вторинний оцінюваний показник оцінювали, використовуючи період спостереження під час лікування. Кінцеві точки ефективності, окрім дози інсуліну та параметрів інсулінової помпи, були представлені з використанням періоду спостереження під час випробування та повторно з використанням періоду спостереження під час лікування. Дози інсуліну та параметри інсулінової помпи були представлені з використанням періоду спостереження під час лікування.

Випробовувані, які досягли HbA_{1c} <7,0 % або HbA_{1c} <7,0 % без важких епізодів гіпоглікемії, були проаналізовані за допомогою моделі логістичної регресії з лікуванням, стратами, попереднім застосуванням інсуліну та регіоном як факторами, а вихідним рівнем HbA_{1c} – як коваріату. В аналізі періоду спостереження під час випробування досліджувані без вимірювання HbA_{1c} протягом 16 тижнів вважалися такими, що не досягли цілі. В аналізі періоду спостереження під час лікування пацієнти, які або передчасно припинили лікування, вибули з випробування або не мали вимірювання рівня HbA_{1c} протягом 16 тижнів, вважалися такими, що не досягли цілі.

Зміну від вихідного рівня через 16 тижнів після рандомізації у РГПН та кінцевих точках, отримані з 7-7-9-бального профілю СКРГ, аналізували окремо за допомогою моделі, подібної до

етапу 1. Коливання у 7-7-9*-9-бальному профілі СКРГ через 16 тижнів після рандомізації було логарифмічно перетворене та проаналізоване. Зміну від вихідного рівня у показниках ППГ та приросту ППГ через 16 9тижнів після рандомізації були проаналізовані окремо за допомогою моделі, подібної до етапу 2. Суб'єкти дослідження, які досягли 1-годинного ППГ (СКРГ) $\leq 7,8$ ммоль/л або 1-годинного ППГ (СКРГ) $\leq 7,8$ ммоль/л без важких гіпоглікемічних епізодів були проаналізовані за допомогою моделі логістичної регресії з лікуванням, стратами, попереднім застосуванням інсуліну та регіоном як факторами, а вихідним рівнем ППГ як коваріату. В аналізі періоду спостереження під час випробування досліджувані без вимірювання ППГ протягом 16 тижнів вважалися такими, що не досягли цілі. В аналізі періоду спостереження під час лікування пацієнти, які або передчасно припинили лікування, вибули з випробування або не мали вимірювання рівня ППГ протягом 16 тижнів, вважалися такими, що не досягли цілі. Зміну від вихідного рівня у ліпідах-ліпопротеїнах через 16 тижнів після рандомізації логарифмічно трансформували та аналізували за моделлю, подібною до етапу 1. Зміну від вихідного рівня у середньому прирості ІГ (0-30 хв, 0-1 год та 0-2 години після початку прийому їжі) через 16 тижнів після рандомізації та зміну від вихідного рівня середнього піку ІГ після прийому їжі через 16 тижнів після рандомізації та зміну від вихідного рівня у середньому часі до піку ІГ після прийому їжі через 16 тижнів після рандомізації аналізували окремо за допомогою моделі, подібної до етапу 1. Зміну від вихідного рівня у показнику AUC ІГ через 16 тижнів після рандомізації, зміну від вихідного рівня AUC приросту ІГ через 16 тижнів після рандомізації, зміну від вихідного рівня у піку ІГ через 16 тижнів після рандомізації та зміну від вихідного рівня у часі до піку ІГ через 16 тижнів після рандомізації аналізували окремо з використанням дисперсійного аналізу, включаючи лікування, страти, попереднє використання інсуліну та регіон як фактори, і з відповідним вихідним значенням як коваріату. Решта кінцевих точок, отриманих на основі ІГ профілів, доз інсуліну та параметрів інсулінової помпи (коефіцієнт чутливості до глюкози, співвідношення вуглеводів інсуліну та час активного інсуліну), були описані описово шляхом лікування.

Кінцеві точки безпеки:

Усі кінцеві точки безпеки порівнювали, використовуючи період спостереження в ході лікування. 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 семи днів після останнього дня рандомізованого лікування. Гіпоглікемічний епізод визначали як епізод, що виник під час лікування, якщо початок епізоду відбувався в перший день або після першого дня застосування досліджуваного препарату після рандомізації, і не пізніше ніж через один день після останнього дня отримання досліджуваного 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. Важкі епізоди гіпоглікемії, що виникали при лікуванні, або підтверджені РГК, були проаналізовані на основі FAS, використовуючи модель негативної біноміальної регресії з логарифмічно-пов'язаною функцією та логарифмом періоду часу, протягом якого гіпоглікемічний епізод вважається таким, що виник при лікуванні, як зсувом. Модель включає лікування, страти, попереднє застосування інсуліну та регіон як фактори. Епізод гіперглікемії невстановленої етіології був визначений як підтверджене значення ПГ $\geq 16,7$ ммоль/л (300 мг/дл), яке було невстановленої етіології (тобто не мало явної медичної, дієтичної причини, дози інсуліну або відмови насоса). Гіперглікемічний епізод невстановленої етіології визначався як такий, що виник в ході лікування, якщо початок епізоду стався в або після першого дня введення досліджуваного препарату після рандомізації та не пізніше одного дня після останнього дня застосування досліджуваного препарату. Кількість епізодів незрозумілої гіперглікемії було зведено у таблицю частотності. Фізичний огляд, електрокардіограма, основні показники стану організму, офтальмоскопія та клінічні лабораторні дослідження (гематологія, біохімія та аналіз сечі) були узагальнені описово. Зміна від вихідного рівня у масі тіла аналізувалася за допомогою моделі, подібної до етапу 1, у процедурі ієрархічного тестування з відповідним вихідним значенням як коваріацією. Зміни інфузійних наборів: кількість заміненних інфузійних наборів на тиждень протягом 16 тижнів після рандомізації розраховували для кожного суб'єкта дослідження як загальну кількість використаних інфузійних наборів, поділену на фактичну тривалість рандомізованого періоду лікування в днях, помножену на сім та узагальнено описово. Зміни нетрадиційних інфузійних наборів були підсумовані описово, класифіковані за причинами зміни.

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

Популяція дослідження складалася з чоловіків (43 %) та жінок (57 %) з цукровим діабетом 1 типу із середнім віком 43,5 років (діапазон: 18-76 років), середнім ІМТ 26,3 кг/м² (діапазон: 17,9-36,6 кг/м²) та середньою тривалістю діабету 24,2 року (діапазон: 2,2-62,0 років). Більшість випробовуваних були представниками білої раси (88,8 %). Загалом, демографічні та вихідні характеристики суб'єктів дослідження були подібними у групах швидкодіючого аспарту та НовоРапід®/НовоЛогу®.

	Швидкодіючий аспарт		НовоРапід®		Всього	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Кількість суб'єктів дослідження	236		236		472	
Вікова група						
N	236	(100,0)	236	(100,0)	472	(100,0)
18 - 64 років	213	(90,3)	219	(92,8)	432	(91,5)
65 - 84 років		23 (9,7)	17	(7,2)	40	(8,5)
Група ІМТ						
N	236	(100,0)	236	(100,0)	472	(100,0)

<25 кг/м ²	106 (44,9)	96 (40,7)	202 (42,8)
25-29,9 кг/м ²	87 (36,9)	92 (39,0)	179 (37,9)
30-34,9 кг/м ²	37 (15,7)	45 (19,1)	82 (17,4)
=>35 кг/м ²	6 (2,5)	3 (1,3)	9 (1,9)
Стать			
N	236(100,0)	236(100,0)	472(100,0)
Жінки	133(56,4)	136(57,6)	269(57,0)
Чоловіки	103(43,6)	100(42,4)	203(43,0)
Країна проживання			
N	236(100,0)	236(100,0)	472(100,0)
Бельгія	20(8,5)	16(6,8)	36(7,6)
Канада	20(8,5)	25(10,6)	45(9,5)
Франція	20(8,5)	15(6,4)	35(7,4)
Німеччина	32(13,6)	31(13,1)	63(13,3)
Нідерланди	14(5,9)	6(2,5)	20(4,2)
Росія	26(11,0)	29(12,3)	55(11,7)
Словенія	11(4,7)	16(6,8)	33(7,0)
Об'єднане Королівство	13(5,5)	14(5,9)	27(5,7)
Сполучені Штати	74(31,4)	84(35,6)	158(33,5)
Етнічна приналежність			
N	236(100,0)	236(100,0)	472(100,0)
Іспанського або латино-американського походження	7(3,0)	6(2,5)	13(2,8)
Не іспанського або латино-американського походження	210(89,0)	215(91,1)	425(90,0)
NЗ	19(8,1)	15(6,4)	34(7,2)
Раса			
N	236(100,0)	236(100,0)	472(100,0)
Представники білої раси	209(88,6)	210(89,0)	419(88,8)
Представники негроїдної раси або Монголоїдна	2(0,8)	5(2,1)	7(1,5)
Монголоїдна	3(1,3)	3(1,3)	6(1,3)
Американські індіанці або Інші	0	2(0,8)	2(0,4)
NЗ	2(0,8)	1(0,4)	3(0,6)
NЗ	20(8,5)	15(6,4)	35(7,4)

‰: Відсоток рандомізованих суб'єктів, ІМТ: Індекс маси тіла (кг/м²), N: Кількість суб'єктів дослідження, НЗ: Не застосовно; Вихідний рівень при рандомізації (візит 6 - тиждень 0), Суб'єкти дослідження з Франції не надали інформації про расу та етнічну приналежність та категоризовані як не застосовно.

20. Результати ефективності

Результати ефективності через 16 тижнів після рандомізації із застосуванням швидкодіючого аспарту або НовоРапідум®/НовоЛогум® у пацієнтів з діабетом 1 типу були:

Покрокова ієрархічна процедура тестування

- Було підтверджено, що швидкодіючий аспарт не поступається в ефективності НовоРапідум®/НовоЛогум® щодо зміни від вихідного рівня у показниках HbA_{1c} через 16 тижнів після рандомізації.
- Було підтверджено, що швидкодіючий аспарт перевершує НовоРапідум®/НовоЛогум® щодо зміни від вихідного рівня у 1-годинному прирості ППГ через 16 тижнів після рандомізації.
- Для етапу 3: перевага швидкодіючого аспарту над НовоРапідум®/НовоЛогум® щодо зміни від вихідного рівня в показниках HbA_{1c} не була підтверджена через 16 тижнів після рандомізації, і ієрархічна процедура статистичного тестування була припинена.
- Для етапу 4: не можна було провести підтверджувального тестування щодо зміни від вихідного рівня у показниках 1,5 ангідроглюцитола.
- Для етапу 5: не можна було провести підтверджувального тестування переваги швидкодіючого аспарту над НовоРапідум®/НовоЛогум® щодо часу, проведеного в

умовах низького рівня інтерстиціальної глюкози (ІГ) ($\leq 3,9$ ммоль/л [70 мг/дл]).

- Під час підготовчого періоду рівень HbA_{1c} було знижено з 7,80% до 7,49 %. На початку, середнє значення HbA_{1c} становило 7,49 % як у групі з більш швидкодіючого аспарту, так і у групі НовоРапідум®/ НовоЛогум®.
- Протягом 16 тижнів середнє значення HbA_{1c}, що спостерігалось, становило 7,44 % у групі швидкодіючого аспарту та 7,35 % у групі НовоРапідум®/ НовоЛогум®.
- Розрахункова різниця в методах лікування у показниках HbA_{1c}, зміна від вихідного рівня для швидкодіючого аспарту проти НовоРапідум®/ НовоЛогум® склала 0,09%-балів [0,01; 0,17]_{95%дi}, що підтверджує, що лікування швидкодіючим аспартом є не менш ефективне лікування НовоРапідум®/ НовоЛогум®.
- На початковому етапі була подібна частка суб'єктів дослідження з показниками HbA_{1c} <7 % у групах швидкодіючого аспарту (17,5 %) та НовоРапідум®/ НовоЛогум® (17,4 %). Протягом 16 тижнів спостерігалось збільшення частки суб'єктів дослідження, які досягали рівнів HbA_{1c} <7 %, як у групі швидкодіючого аспарту (20,3 %), так і у групі НовоРапідум®/ НовоЛогум® (23,3 %). Не було статистично значущої різниці (розрахункове відношення шансів (ВШ): 0,76 [0,46; 1,26]_{95% дi}) між видами лікування у шансах досягнення рівнів HbA_{1c} <7 % через 16 тижнів після рандомізації.
- Протягом 16 тижнів частка суб'єктів дослідження, які досягли рівнів HbA_{1c} <7 % без важких епізодів гіпоглікемії, становила 18,6 % у групі швидкодіючого аспарту та 22,5 % у групі НовоРапідум®/ НовоЛогум®. Не було статистично значущої різниці (розрахункове відношення шансів (ВШ): 0,71 [0,43; 1,20]_{95% дi}) між видами лікування у шансах досягнення рівнів HbA_{1c} <7 % без важких епізодів гіпоглікемії через 16 тижнів після рандомізації.

Зміна від вихідного рівня у 1-годинному прирості ППГ через 16 тижнів після рандомізації (тестовий прийом їжі)

- Протягом 16 тижнів спостережуваний середній 1-годинний приріст ППГ становив 3,74 ммоль/л (67,44 мг/дл) у групі швидкодіючого аспарту та 4,70 ммоль/л (84,66 мг/дл) у групі НовоРапідум®/ НовоЛогум®.
- Спостережувана середня зміна від вихідного рівня у 1-годинному прирості ППГ через 16 тижнів після рандомізації склала -0,89 ммоль/л (-15,99 мг/дл) у групі швидкодіючого аспарту та 0,05 ммоль/л (0,98 мг/дл) у групі НовоРапідум®/ НовоЛогум®.
- Спостерігалась статистично значуща різниця в методах лікування -0,91 ммоль/л [-1,43; -0,39]_{95% дi} (-16,39 мг/дл [25,73; -7,06]_{95% дi}) у зміні від вихідного рівня у показниках 1-годинного приросту ППГ до 16 тижнів після рандомізації між лікуванням швидкодіючим аспартом та НовоРапідум®/

НовоЛогом®, що підтверджує перевагу швидкодіючого аспарту.

Зміна від вихідного рівня у показниках 1,5-ангідроглюцитолу через 16 тижнів після рандомізації

- Протягом 16 тижнів спостережуване середнє значення 1,5-ангідроглюцитолу становило 4,33 мкг/мл у групі швидкодіючого аспарту та 4,41 мкг/мл у групі НовоРапіду®/НовоЛогу®.
- Спостережувана середня зміна від вихідного рівня у показниках 1,5-ангідроглюцитолу через 16 тижнів після рандомізації становила 0,14 мкг/мл у групі швидкодіючого аспарту та 0,25 мкг/мл у НовоРапіду®/НовоЛогу®.
- Не було статистично значущої різниці в розрахунковій зміні від вихідного рівня у показниках 1,5-ангідроглюцитолу до 16 тижнів після рандомізації між методами лікування.

Зміна від вихідного рівня у часі, проведеного при низькому рівні ІГ ($\leq 3,9$ ммоль/л [70 мг/дл]) протягом БМГ через 16 тижнів після рандомізації

- Протягом 16 тижнів спостережуваний середній час, проведений при низькому рівні ІГ ($\leq 3,9$ ммоль/л [70 мг/дл]), становив 78,61 хв/добу у групі швидкодіючого аспарту та 83,00 хв/день у групі НовоРапіду®/НовоЛогу®.
- Спостережувана зміна від вихідного рівня у часі, проведеного при низькому рівні ІГ ($\leq 3,9$ ммоль/л [70 мг/дл]) протягом БМГ через 16 тижнів після рандомізації, склала -6,96 хв/день у групі швидкодіючого аспарту та 2,85 хв/добу у групі НовоРапіду®/НовоЛогу®.
- Не було статистично значущої різниці в розрахунковому часі, проведеному при низькому рівні ІГ ($\leq 3,9$ ммоль/л [70 мг/дл]) у зміні від вихідного рівня до 16 тижнів після рандомізації.

Зміна від вихідного рівня у рівні глюкози в плазмі крові натще (РГПН) через 16 тижнів після рандомізації

- Протягом 16 тижнів спостережуваний середній РГПН становив 7,59 ммоль/л (136,74 мг/дл) у групі швидкодіючого аспарту та 7,63 ммоль/л (137,43 мг/дл) у групі НовоРапіду®/НовоЛогу®.
- Спостережувана зміна від вихідного рівня в порівнянні з РГПН через 16 тижнів після рандомізації становила -0,03 ммоль/л (-0,55 мг/дл) у групі швидкодіючого аспарту та 0,25 ммоль/л (4,50 мг/дл) у групі НовоРапіду®/НовоЛогу®.
- Не було статистично значущої різниці в розрахунковій зміні від вихідного рівня у РГПН до 16 тижнів після рандомізації між видами лікування.

Зміна від вихідного рівня у показниках РГПН через 30 хвилин, 1 годину, 2 години, 3 години та 4 години через 16 тижнів після рандомізації (тестовий прийом їжі)

- Спостерігалась статистично значуща різниця між видами лікування у зміні від вихідного рівня на користь швидкодіючого аспарту для:
 - 30-хвилинного ППГ (розрахункова різниця в методах лікування -0,79 [-1,37; -0,22]_{95% ДІ})
 - 1-годинного ППГ (розрахункова різниця в методах лікування: -1,05 [-1,74; -0,35]_{95% ДІ})
 - 2-годинного ППГ (розрахункова різниця в методах лікування: -1,09 [-1,91; -0,28]_{95% ДІ})

Зміна від вихідного рівня у показниках приросту ППГ через 30 хвилин, 1 годину, 2 години, 3 години та 4 години через 16 тижнів після рандомізації (тестовий прийом їжі)

- Спостерігалась статистично значуща різниця між видами лікування у зміні від базової на користь швидкодіючого аспарту для:
 - 30 -хвилинного приросту ППГ (розрахункова різниця в методах лікування: -0,66 [-1,00; -0,31]_{95% ДІ})
 - 1 -годинного приросту ППГ (розрахункова різниця в методах лікування: -0,91 [-1,43; -0,39]_{95% ДІ})
 - 2 –годинного приросту ППГ (розрахункова різниця в методах лікування: -0,90 [-1,58; -0,22]_{95% ДІ})

Зміна від вихідного рівня в 7-7-9-бальному профілю самоконтролю рівня глюкози в плазмі крові (СКРГ) через 16 тижнів після рандомізації, оціненого за середнім показником 7-7-9-бального профілю СКРГ

- Протягом 16 тижнів спостережуваний середній 7-7-9-бальний профіль СКРГ становив 9,35 ммоль/л (168,47 мг/дл) у групі швидкодіючого аспарту та 9,15 ммоль/л (164,93 мг/дл) у групі НовоРапіду®/ НовоЛогу®.
- Не було статистично значущої різниці у розрахунковому середньому значенні 0,16 ммоль/л [-0,15; 0,47]_{95% ДІ} (2,89 мг/дл [-2,65; 8,42]_{95% ДІ}) зміни від вихідного рівня 7-7-9-бального профілю СКРГ до 16 тижнів після рандомізації між методами лікування.

Рівень препрандіальної глюкози у плазмі крові (середнє значення, перед сніданком, перед обідом, перед основною вечерею)

- Спостережувана зміна від вихідного рівня середнього показника препрандіальної глюкози ППГ щодо всіх прийомів їжі через 16 тижнів після рандомізації становила 0,39 ммоль/л (7,10 мг/дл) з швидкодіючим аспартом та 0,21 ммоль/л (3,71 мг/дл) з НовоРапідом®/ НовоЛогом®.
- Не було статистично значущих відмінностей між методами лікування щодо швидкодіючого аспарту порівняно з НовоРапідом®/ НовоЛогом® з точки зору зміни від вихідного рівня в показниках препрандіальної глюкози ППГ під час:
 - сніданку, розрахункова різниця в методах лікування: 0,22 ммоль/л [-0,27; 0,71]_{95% ДІ} (4,00 мг/дл [-4,78; 12,78]_{95% ДІ}).

- обіду, розрахункова різниця в методах лікування: 0,21 ммоль/л [-0,32; 0,75]_{95% ДІ} (3,84 [-5,79; 13,46]_{95% ДІ}).
- основного вечірнього прийому їжі, розрахункова різниця в методах лікування: -0,16 ммоль/л [-0,73; 0,40]_{95% ДІ} (-2,94 [-13,07; 7,19]_{95% ДІ}).
- середнє значення для всіх прийомів їжі, розрахункова різниця в методах лікування: 0,15 ммоль/л [-0,20; 0,49]_{95% ДІ} (2,63 [-3,53; 8,79]_{95% ДІ}).

ППГ (середнє значення, сніданок, обід та основна вечеря)

- Протягом 16 тижнів середнє спостережуване значення ППГ було знижене під час сніданку та основної вечері, але не під час обіду у групі швидкодіючого аспарту, а спостережуваний середній рівень ППГ був збільшений для всіх основних прийомів їжі (сніданок, обід та вечірній прийом їжі) у групі НовоРapidу®/ НовоLogу®.
- Спостережувана зміна від вихідного рівня у середнього показника ППГ під час усіх прийомів їжі через 16 тижнів після рандомізації становила 0,06 ммоль/л (1,14 мг/дл) при застосуванні швидкодіючого аспарту та 0,13 ммоль/л (2,31 мг/дл) при застосуванні НовоРapidу®/ НовоLogу®.
- Не було статистично значущих відмінностей у методах лікування для швидкодіючого аспарту порівняно з НовоРapidом®/ НовоLogом® щодо зміни від вихідного рівня у показниках ППГ під час:
 - сніданку, розрахункова різниця в методах лікування: -0,42 ммоль/л [-1,06; 0,22]_{95% ДІ} (-7,60 мг/дл [-19,12; 3,91]_{95% ДІ}).
 - обіду, розрахункова різниця в методах лікування: 0,14 ммоль/л [-0,50; 0,78]_{95% ДІ} (2,54 мг/дл [-9,00; 14,07]_{95% ДІ}).
 - основного вечірнього прийому їжі, розрахункова різниця в методах лікування: -0,32 ммоль/л [-0,98; 0,34]_{95% ДІ} (-5,83 мг/дл [-17,74; 6,07]_{95% ДІ}).
 - середнє значення для всіх прийомів їжі, розрахункова різниця в методах лікування: -0,05 ммоль/л [-0,52; 0,43]_{95% ДІ} (-0,86 мг/дл [-9,38; 7,67]_{95% ДІ}).

Приріст ППГ (середнє значення, сніданок, обід та основна вечеря)

- Протягом 16 тижнів середній приріст ППГ був зменшений при всіх основних прийомах їжі у групі швидкодіючого аспарту. У групі НовоРapidу®/ НовоLogу® він був знижений для сніданку та обіду, але не для основного вечірнього прийому їжі.
- Спостережувана зміна від вихідного рівня приросту ППГ у всіх основних прийомах їжі через 16 тижнів після рандомізації склала -0,53 ммоль/л (-9,60 мг/дл) з швидкодіючим аспартом та 0,12 ммоль/л (2,12 мг/дл) з НовоРapidом®/ НовоLogом®.
- Не було статистично значущих відмінностей у методах лікування для швидкодіючого аспарту порівняно з НовоРapidом®/ НовоLogом® щодо зміни від вихідного

рівня у прирості ППГ під час сніданку, обіду або основного вечірнього прийому їжі.

- Спостерігалась статистично значуща різниця в методах лікуванні для швидкодіючого аспарту порівняно з розрахунковою різницею лікування НовоРапіду®/НовоЛогу®: -0,46 ммоль/л [-0,90; -0,02]_{95% ДІ} (-8,27 мг/дл [-16,26; -0,28]_{95% ДІ}) щодо зміни від вихідного рівня середнього показника приросту ППГ за всі прийоми їжі.

Коливання 7-7-9-бальному в профілі

- Протягом 16 тижнів середнє геометричне коливання становило 2,10 ммоль/л (37,91 мг/дл) у групі швидкодіючого аспарту та 2,03 ммоль/л (36,57 мг/дл) у групі НовоРапіду®/НовоЛогу®.
- Протягом 16 тижнів після рандомізації не було статистично значущої різниці у співвідношенні лікування (1,03 [0,97; 1,10]_{95% ДІ}).

Зміна у нічних вимірюваннях СКРГ

- Протягом 16 тижнів не було статистично значущих відмінностей у лікуванні між групою швидкодіючого аспарту та групою НовоРапіду®/НовоЛогу® щодо зміни від вихідного рівня у нічному прирості ПГ у період:
 - 04:00 до сніданку, розрахункова різниця: -0,54 ммоль/л [-1,34; 0,27]_{95% ДІ} (-9,65 мг/дл [-24,22; 4,92]).
 - сну до 04:00, розрахункова різниця: -0,15 ммоль/л [-1,32; 1,02]_{95% ДІ} (-2,72 мг/дл [-23,84; 18,41]).
 - сну до сніданку, розрахункова різниця: -0,07 ммоль/л [-1,07; 0,93]_{95% ДІ} (-1,17 мг/дл [-19,19; 16,84]).

Суб'єкти дослідження, які досягають цільового рівня ППГ (загальне середнє значення щоденних вимірювань рівнів постпрандіальної глюкози в 7-7-9-бальному самоконтролі рівня глюкози в плазмі крові) через 16 тижнів після рандомізації:

Загальний рівень ППГ (1 година) $\leq 7,8$ ммоль/л [140 мг/дл] або загальний рівень ППГ (1 година) $\leq 7,8$ ммоль/л [140 мг/дл] без важкої гіпоглікемії

- Протягом 16 тижнів спостерігалось зменшення частки суб'єктів дослідження, які досягали цілей ППГ у групах швидкодіючого аспарту та НовоРапіду®/НовоЛогу®.
- Не було статистично значущої різниці між видами лікування у шансах на досягнення загальної цілі ППГ (1 година) $\leq 7,8$ ммоль/л [140 мг/дл] (ВШ: 1,15 [0,52; 2,54]_{95% ДІ}) або загального ППГ (1 година) $\leq 7,8$ ммоль/л [140 мг/дл] без важкої гіпоглікемії (ВШ: 1,06 [0,47; 2,36]_{95% ДІ}) через 16 тижнів після рандомізації.

Ліпіди-ліпопротеїди

- Розрахункова різниця у видах лікування між швидкодіючим аспартом та НовоРапідом®/НовоЛогом® не продемонструвала статистично значущої різниці між видами

лікування після 16 тижнів рандомізації щодо ЛПВЩ (співвідношення лікування: 1,02 [0,99; 1,05]_{95%ДІ}).

- Розрахункові показники різниць у видах лікування між швидкодіючим аспартом та НовоРapidом®/ НовоЛогом® продемонстрували статистично значущу різницю між видами лікування після 16 тижнів рандомізації щодо ЛПНЩ (співвідношення лікування: 1,05 [1,02; 1,08]_{95%ДІ}) та загального холестерину (співвідношення лікування: 1,02 [1,00; 1,05]_{95%ДІ}).

Зміна від вихідного рівня у середньому значенні приросту ІГ (0-30 хв, 0-1 година та 2 години після початку прийому їжі) через 16 тижнів після рандомізації

- Для всіх прийомів їжі та середнього значення протягом всіх прийомів їжі спостерігалось статистично значуще зменшення спостережуваного середнього приросту ІГ протягом 0-1 години та 0-2 години для групи швидкодіючого аспарту, порівняно з групою НовоРapidу®/ НовоЛогу® через 16 тижнів після рандомізації.

Зміна від вихідного рівня у піку ІГ через 16 тижнів після рандомізації

- Не було статистично значущої різниці в лікуванні між більш швидкодіючим аспартом та НовоРapidу®/ НовоЛогу® для зміни від вихідного рівня піку ІГ через 16 тижнів після рандомізації на сніданок (0,08 ммоль/л [-0,28; 0,44] 95%ДІ), обід (- 0,20 ммоль/л [-0,54; 0,13] 95%ДІ), основний вечірній прийом їжі (0,28 ммоль/л [-0,06; 0,63] 95%ДІ) і середній для всіх прийомів їжі (0,08 ммоль/л [-0,20; 0,35] 95 %ДІ).

Перехід від вихідного рівня до піку ІГ через 16 тижнів після рандомізації

- Не було статистично значущої різниці в методах лікування між швидкодіючим аспартом та НовоРapidом®/ НовоЛогом® для зміни від вихідного рівня у часі до піку ІГ через 16 тижнів після рандомізації під час сніданку (-0,35 хв [-5,54; 4,84]_{95%ДІ}), обіду (- 2,01 хв [-7,77; 3,76]_{95%ДІ}), основного вечірнього прийому їжі (- 1,97 хв [-4,24; 8,19]_{95%ДІ}) і середньому показнику під час всіх прийомів їжі (-0,05 хв [-3,64; 3,54]_{95%ДІ})

Зміна від вихідного рівня у середньому значенні часу до піку ІГ після початку прийому їжі через 16 тижнів після рандомізації (пов'язано з тестовим прийомом їжі)

- Протягом 16 тижнів зміна від вихідного рівня у спостережуваного середнього часу до інтерстиціального піку глюкози збільшилася на 1,2 хвилини у групі швидкодіючого аспарту та зменшилася на 1,4 хвилини у групі НовоРapidу®/ НовоЛогу®
- Не було статистично значущих відмінностей у методах лікування (розрахункова різниця в лікуванні: -1,18 хвилини [9,51; 7,14]_{95%ДІ}) між групою швидкодіючого аспарту та групою НовоРapidу®/ НовоЛогу® щодо зміни від вихідного рівня у

	<p>середньому часі до піку ІГ після початку прийому їжі через 16 тижнів після рандомізації</p> <p>Зміна від вихідного рівня у середньому значенні піку ІГ після початку прийому їжі через 16 тижнів після рандомізації (пов'язано з тестовим прийомом їжі)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Протягом 16 тижнів спостережуваний середній пік інтерстиціальної глюкози знизився у групі швидкодіючого аспарту, і підвищився у групі НовоРапіду®/ НовоЛогу®. <input type="checkbox"/> Спостерігалися статистично значущі відмінності в методах лікування між групою швидкодіючого аспарту та групою НовоРапіду®/ НовоЛогу® щодо зміни від вихідного рівня у показниках середнього піку ІГ після початку прийому їжі через 16 тижнів після рандомізації (-0,90 ммоль/л [-1,64; -0,16]_{95%ДІ}) <p>Зміна від вихідного рівня у показниках АUC ІГ та АUC приросту ІГ 0-15 хвилин, 0-30 хвилин, 0-1 година, 0-2 години та 0-4 години під час тестового прийому їжі через 16 тижнів після рандомізації (пов'язано з тестовим прийомом їжі)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Була статистично значуща різниця в методах лікування у показниках 0–2 години АUC ІГ (-0,66 ммоль/л [-1,26; 0,06]_{95%ДІ}) та АUC приросту ІГ (-0,54 ммоль/л [-0,97; -0,11]_{95%ДІ}) через 16 тижнів після рандомізації між швидкодіючим аспартом та НовоРапідом®/ НовоЛогом®. <p>Результати через 16 тижнів після рандомізації були подібними як у групі швидкодіючого аспарту, так і в групі НовоРапіду®/ НовоЛогу®, без значущих відмінностей від вихідних значень для наведених нижче кінцевих точок:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Процентна частка часу, проведеного в низькому діапазоні ІГ ($\leq 2,5, 3,0, 3,5, 3,9$ ммоль/л [45, 54, 63, 70,2 мг/дл]) та високому діапазоні ІГ ($> 10,0, > 12,0, > 13,9$ ммоль/л [180, 216, 250 мг/дл]) через 16 тижнів після рандомізації <input type="checkbox"/> Процентна частка часу, проведеного в межах цільового діапазону ІГ (4,0-7,8 ммоль/л [71-140 мг/дл]) та 4,0-10,0 ммоль/л [71-180 мг/дл] через 16 тижнів після рандомізації <input type="checkbox"/> Частота виникнення епізодів з ІГ $\leq 2,5, 3,0, 3,5, 3,9$ ммоль/л [45, 54, 63, 70 мг/дл]) та ІГ $> 10,0, > 12,0, > 13,9$ ммоль/л [180, 216, 250 мг/дл]) через 16 тижнів після рандомізації <input type="checkbox"/> Зміна від вихідного рівня у середньому значенні профілю ІГ через 16 тижнів після рандомізації <input type="checkbox"/> Зміни в профілі ІГ через 16 тижнів після рандомізації <input type="checkbox"/> Площа під кривою (АUC_{3,9-ІГ}) для ІГ $\leq 3,9$ ммоль/л [70 мг/дл] через 16 тижнів після рандомізації
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Побічні реакції</p> <p>В цілому клінічно значущих відмінностей у профілях ПР в групах лікування не було.</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Загальний показник ПР на 100 пацієнто-років впливу (ПРВ) був подібним при застосовуванні швидкодіючого аспарту (604,7) та НовоРапіду®/ НовоЛогу® (574,7). Частка суб'єктивних повідомлень про ПР також була подібною

при застосовуванні швидкодіючого аспарту (69,9 %) та НовоРапіду®/ НовоЛогу® (65,7 %).

- Переважна більшість ПР були несерйозними (98 %), легкого або середнього ступеня тяжкості (98 %), і дослідник вважав їх такими, що мало ймовірно пов'язані з досліджуваними препаратами (88 %). Більшість ПР (86 %) зникли наприкінці 16-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 такі ПР по ПТ як вірусна інфекція верхніх дихальних шляхів, реакція у місці введення, інфекція верхніх дихальних шляхів та гастроентерит.

Смерть, серйозні побічні реакції та інші статистично значимі побічні реакції

- Під час клінічного дослідження не було зареєстровано жодної смерті.
- Частота серйозних побічних реакцій (СПР) на 100 ПРВ становила 6,9 для застосування швидкодіючого аспарту, 15,3 для застосування НовоРапіду®/ НовоЛогу®. Більш ніж у 1 % пацієнтів не спостерігалось СПР (ПТ). Три (3) вважалися можливо пов'язаними з лікуванням; 2 з швидкодіючим аспартом (гіпоглікемічна непритомність та лікарський дерматит) та одне з НовоРапідом®/ НовоЛогом® (гіпоглікемічні судоми).
- Загалом було виявлено 4 помилки щодо прийому ліків у 3 суб'єктів дослідження на основі пошуку переважного терміну. Повідомлялося про три випадкові передозування (1 у групі швидкодіючого аспарту і 2 у групі НовоРапіду®/ НовоЛогу®) та одне класифіковане як інше у групі НовоРапіду®/ НовоЛогу®).

Епізоди гіпоглікемії

- Загальна частота важких епізодів гіпоглікемії, підтверджених РГК, статистично значуще не відрізнялась між швидкодіючим аспартом та НовоРапідом®/ НовоЛогом® з розрахунковим співвідношенням 1,00 [0,85; 1,16]_{95% ді.}

Спостережувані показники становили 4507 та 4529 епізодів на 100 ПРВ з швидкодіючим аспартом та НовоРапідом®/ НовоЛогом® відповідно.

- Денні та нічні епізоди гіпоглікемії: Не було виявлено статистично значущих відмінностей у розрахункових показниках денних (розрахункове співвідношення частот: 1,00 [0,85; 1,18]_{95% ді}) або нічних (0,96 [0,76; 1,21]_{95% ді}) епізодів гіпоглікемії між групи лікування. Спостережувані показники важких нічних епізодів гіпоглікемії, або підтверджених РГК на 100 ПРВ становили 643 з швидкодіючим аспартом та 660 з НовоРапідом®/ НовоЛогом®.

- Епізоди гіпоглікемії щодо їжі: більш високий рівень епізодів гіпоглікемії спостерігався для швидкодіючого аспарту протягом першої 1 години після початку прийому їжі; розрахункове співвідношення ризиків (швидкодіючого аспарту порівняно з НовоРапідом®/ НовоЛогом) становило 1,78 [1,15; 2,75]_{95% ді}. Спостережувана частота важких або підтверджених РГК гіпоглікемічних епізодів протягом 1 години після прийому їжі склала 126 епізодів на 100 ПРВ (швидкодіючий аспарт) та 71 епізод на 100 ПРВ (НовоРапід®/ НовоЛог®). Статистично значущих відмінностей між групами лікування для інших інтервалів протягом перших 4 годин після початку прийому їжі не спостерігалось.
- Спостережувана частота важких епізодів гіпоглікемії була чисельно вищою при застосуванні швидкодіючого аспарту (29 явищ на 100 ПРВ), ніж при застосуванні НовоРапиду®/ НовоЛогу® (10 явищ на 100 ПРВ). Розрахункове співвідношення ризиків 2,78 [0,78; 9.94]_{95%ді} (швидкодіючий аспарт порівняно з НовоРапідом®/ НовоЛогом®) не був статистично значущим.
- Троє (3) суб'єктів дослідження, які пізніше були рандомізовані для отримання швидкодіючого аспарту, повідомили про загальну кількість 4 «важких» епізодів гіпоглікемії під час підготовчого періоду. Під час підготовчого періоду не було повідомлень про серйозні епізоди гіпоглікемії у тих суб'єктів дослідження, які пізніше були рандомізовані застосовувати НовоРапід®/ НовоЛог®.

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

- Не було клінічно значущих відмінностей від вихідного рівня до 16 тижня у всіх групах лікування у фізичному огляді, основних показниках стану організму, офтальмоскопії, ЕКГ чи інших лабораторних дослідженнях.

Маса тіла

- Різниця в методах лікування у показниках зміни маси тіла від вихідного рівня протягом 16 тижнів (-0,43 кг [-0,81; -0,06]_{95%ді}) була статистично достовірно більшою для НовоРапиду®/ НовоЛогу®, ніж швидкодіючого аспарту. Ця невелика різниця не вважалася клінічно значущою.

Вагітність

- Під час дослідження було зареєстровано дві вагітності (1 у групі швидкодіючого аспарту та 1 у групі НовоРапиду®/ НовоЛогу®). Жодних ускладнень вагітності не повідомлялось для цих пацієнток.

Реакції в місці ін'єкції

- Спостережувана частота виникнення реакцій у місці ін'єкції була чисельно вищою для швидкодіючого аспарту (60,5 явищ на 100 ПРВ), ніж для НовоРапиду®/ НовоЛогу® (44,6 явищ

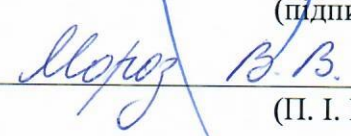
	<p>на 100 ПРВ), що відповідає приблизній різниці частоти виникнення 0,16 реакцій у місці ін'єкції на пацієнто-рік впливу. Дослідник оцінив 34 побічні реакції у 22 суб'єктів дослідження як можливо або ймовірно пов'язані з випробуванням препаратом; 21 реакція (13 суб'єктів дослідження) у групі швидкодіючого аспарту та 13 реакція (9 суб'єктів дослідження) у групі НовоРапіду®/ НовоЛогу®.</p> <p>Алергічні реакції</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Загалом, 17 ПР у 17 суб'єктів дослідження були ідентифіковані як алергічні реакції, на основі пошуку переважного терміну. Частота виникнення явищ на 100ПРВ становила 13,7 при застосуванні швидкодіючого аспарту та 9,8 при застосуванні НовоРапіду®/ НовоЛогу®. <input type="checkbox"/> Дві (2) алергічні реакції призвели до передчасного припинення лікування у групі швидкодіючого аспарту (дерматит, викликаний застосуванням лікарського засобу та висип). <p>Зміни систем для інфузій</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Середня кількість змін систем інфузій на тиждень була схожою в обох групах лікування; 2,55 у групі швидкодіючого аспарту і 2,49 у групі НовоРапіду®/ НовоЛогу® <input type="checkbox"/> Подібну частоту нестандартних змін систем інфузій на 100 ПРВ спостерігали при застосуванні швидкодіючого аспарту (697) та НовоРапіду®/ НовоЛогу® (668). Більш висока частка суб'єктів дослідження у групі швидкодіючого аспарту (71,2 %), ніж у групі НовоРапіду®/ НовоЛогу® (57,2 %), повідомляла про нестандартні зміни. <input type="checkbox"/> Зміни у категорії «оклюзія, встановлена шляхом спостереження суб'єктом» були подібними між більш швидкодіючим аспарту та НовоРапідом®/ НовоЛогом® <input type="checkbox"/> Зміни в категорії «реакція у місці ін'єкції» були чисельно вищими для швидкодіючого аспарту <input type="checkbox"/> У категорії «будь-які проблеми, пов'язані з інфузійною системою» спостерігалась подібна частота змін, однак з більш високою часткою суб'єктів дослідження у групі швидкодіючого аспарту, ніж у групі НовоРапіду®/ НовоЛогу®. <p>Гіперглікемія невстановленої етіології</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Спостережувана частота епізодів гіперглікемії невстановленої етіології на 100 ПРВ була чисельно вищою при застосуванні швидкодіючого аспарту (1629), ніж при застосуванні НовоРапіду®/ НовоЛогу® (1476). Частка суб'єктів, які повідомили про гіперглікемію невстановленої етіології, була схожою в кожній групі.
22. Висновок (заклучення)	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Було продемонстровано, що швидкодіючий аспарт є ефективний при введенні шляхом зовнішньої постійної підшкірної інфузії інсуліну (ППІ), оскільки було підтверджено, що швидкодіючий аспарт має не меншу

	<p>ефективність, ніж НовоРapid®/ НовоLog® щодо зміни від вихідного рівня у показниках HbA_{1c}</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ Зміна від вихідного рівня у показниках HbA_{1c} при застосуванні швидкодіючого аспарту була статистично значуще меншою, ніж при застосуванні НовоРapidу®/ НовоLogу® <input type="checkbox"/> Було підтверджено, що швидкодіючий аспарт перевершує НовоРapid®/ НовоLog® щодо зміни від вихідного рівня у 1-годинному прирості ППГ (тестовий прийом їжі) <input type="checkbox"/> Перевага швидкодіючого аспарту порівняно з НовоРapidом®/ НовоLogом® не може бути підтверджена для зміни від вихідного рівня у показниках HbA_{1c}. Підтверджуючі випробування не могли бути проведені щодо зміни від вихідного рівня у показниках 1,5-ангідроглюцитола або часу, проведеному при низькому рівні ІГ ($\leq 3,9$ ммоль/л) <input type="checkbox"/> Не було виявлено статистично значущої різниці у загальній частоті виникнення важких епізодів гіпоглікемії, підтверджених РГК, проте: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Чисельно вища частота виникнення важких епізодів гіпоглікемії спостерігалася для швидкодіючого аспарту ◦ Частота виникнення важких епізодів гіпоглікемії, підтверджених РГК протягом першої години після початку прийому їжі була статистично достовірною вищою для швидкодіючого аспарту <input type="checkbox"/> Чисельно вища частота виникнення реакцій у місці ін'єкції спостерігалася при застосуванні швидкодіючого аспарту <input type="checkbox"/> Жодних інших очевидних проблем безпеки для швидкодіючого аспарту порівняно з НовоРapidом®/ НовоLogом® не виявлено.
--	---

Заявник (власник
ресстраційного 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 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, кодований номер клінічного випробування	Шеститижневе рандомізоване подвійне сліпе, в паралельних групах дослідження для оцінки сумісності та безпеки препарату ФІАсп* та інсуліну аспарт, при введенні із застосуванням зовнішньої системи для постійної підшкірної інфузії, дорослим пацієнтам з діабетом 1 типу (onset ®4). * ФІАсп є попереднім скороченням назви інсуліну аспарт швидкої дії, яке було використано в протоколі. NN1218-3931
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3а
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 19 листопада 2013 Дата завершення: 14 травня 2014
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина

<p>9. Кількість досліджуваних</p>	<p>В цілому, було заплановано включення 40 дорослих пацієнтів з діабетом 1 типу. Інформація щодо розподілу пацієнтів наведена в Таблиці 1. Дані усіх рандомізованих пацієнтів включені до повного набору даних для аналізу та до набору даних для аналізу безпеки.</p> <p>Таблиця 1: Розподіл пацієнтів – резюме – усі пацієнти</p> <table border="1" data-bbox="520 398 1453 741"> <thead> <tr> <th></th> <th>Аспарт швидкої дії, N (%)</th> <th>НовоРапід®, N (%)</th> <th>В цілому, N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Пройшли скринінг</td> <td></td> <td></td> <td>49</td> </tr> <tr> <td>Відсіяні за результатами скринінгу</td> <td></td> <td></td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>Відсіяні на ввідному етапі</td> <td></td> <td></td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Рандомізовані</td> <td>25 (100,0)</td> <td>12 (100,0)</td> <td>37 (100,0)</td> </tr> <tr> <td>Отримали препарати</td> <td>25 (100,0)</td> <td>12 (100,0)</td> <td>37 (100,0)</td> </tr> <tr> <td>Відсторонені на етапі / після рандомізації</td> <td>1 (4,0)</td> <td>0</td> <td>1 (2,7)</td> </tr> <tr> <td> Небажаних явищ</td> <td>1 (4,0)</td> <td>0</td> <td>1 (2,7)</td> </tr> <tr> <td>Завершили участь в дослідженні</td> <td>24 (96,0)</td> <td>12 (100,0)</td> <td>36 (97,3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>N – кількість пацієнтів; %: відсоток від рандомізованих пацієнтів</p>		Аспарт швидкої дії, N (%)	НовоРапід®, N (%)	В цілому, N (%)	Пройшли скринінг			49	Відсіяні за результатами скринінгу			12	Відсіяні на ввідному етапі			0	Рандомізовані	25 (100,0)	12 (100,0)	37 (100,0)	Отримали препарати	25 (100,0)	12 (100,0)	37 (100,0)	Відсторонені на етапі / після рандомізації	1 (4,0)	0	1 (2,7)	Небажаних явищ	1 (4,0)	0	1 (2,7)	Завершили участь в дослідженні	24 (96,0)	12 (100,0)	36 (97,3)
	Аспарт швидкої дії, N (%)	НовоРапід®, N (%)	В цілому, N (%)																																		
Пройшли скринінг			49																																		
Відсіяні за результатами скринінгу			12																																		
Відсіяні на ввідному етапі			0																																		
Рандомізовані	25 (100,0)	12 (100,0)	37 (100,0)																																		
Отримали препарати	25 (100,0)	12 (100,0)	37 (100,0)																																		
Відсторонені на етапі / після рандомізації	1 (4,0)	0	1 (2,7)																																		
Небажаних явищ	1 (4,0)	0	1 (2,7)																																		
Завершили участь в дослідженні	24 (96,0)	12 (100,0)	36 (97,3)																																		
<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Первинна задача:</p> <p><input type="checkbox"/> Оцінка сумісності інсуліну аспарт швидкої дії та препарату НовоРапід® при введенні із застосуванням зовнішньої системи для постійної підшкірної інфузії протягом 6-тижневого періоду.</p> <p>Вторинні задачі:</p> <p><input type="checkbox"/> Додаткові кінцеві критерії сумісності.</p> <p><input type="checkbox"/> Ефективність при короткотривалому застосуванні.</p> <p><input type="checkbox"/> Безпека</p>																																				
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Дослідження було проведене в двох дослідницьких центрах, як рандомізоване, подвійне сліпе, в паралельних групах, з препаратом активного контролю для оцінки клінічних результатів застосування інсуліну аспарт швидкої дії та інсуліну аспарт (НовоРапід®) (НовоЛог® в США), при введенні із застосуванням зовнішньої системи для постійної підшкірної інфузії CSII, дорослим пацієнтам з діабетом 1 типу. А саме, в дослідженні оцінювали сумісність інсуліну аспарт швидкої дії та препарату НовоРапід® при введенні із застосуванням інфузійного набору та резервуару КвікСет (Quick-Set®) та Силует (Silhouette®).</p> <p>Пацієнти, що відповідали критеріям включення, які раніше отримували аналоги інсуліну короткої дії, повинні були продовжувати застосування власного препарату НовоРапід®, інсуліну ліспро або інсуліну глулізін протягом періоду скринінгу, після чого усі пацієнти отримували препарат НовоРапід®, застосування додаткових препаратів проти діабету було заборонено, протягом 2-тижневого ввідного періоду до рандомізації. При рандомізації пацієнти були розподілені у співвідношенні 2:1 для отримання протягом шести тижнів інсуліну аспарт швидкої дії або препарату НовоРапід®.</p> <p>Протягом періоду 6-тижневої терапії сумісність інсуліну аспарт швидкої дії та препарату НовоРапід® оцінювали за результатами макроскопічного та мікроскопічного обстеження інфузійних наборів та резервуарів для виявлення ознак оклюзії, а також зміни кольору або наявності механічних включень в розчині інсуліну. Такі обстеження здійснювали щоденно, під час запланованих візитів, а також ситуативно, при необхідності заміни інфузійного</p>																																				

	<p>набору внаслідок можливої оклюзії (протікання, гуперглікемічний епізод без зрозумілих причин або спостереження, що свідчать про обструкцію інфузійного набору).</p> <p>Тривалість дослідження становила приблизно 13 тижнів, а саме, один тиждень періоду скринінгу, двох тижнів ввідного періоду, шести тижнів терапії та одного тижня та 30 днів наступного спостереження.</p>
12. Основні критерії включення	<input type="checkbox"/> Чоловіки або жінки віком ≥ 18 років. <input type="checkbox"/> Наявність цукрового діабету 1 типу (клінічно підтверджений діагноз) протягом ≥ 12 місяців до візиту на етапі скринінгу. <input type="checkbox"/> Отримання препарату НовоРапід®, інсуліну ліспро або інсуліну глулізин протягом ≥ 3 місяців до візиту на етапі скринінгу. <input type="checkbox"/> Використання зовнішньою системою для CSII протягом шести місяців до візиту на етапі скринінгу. <input type="checkbox"/> Вміст HbA _{1c} (гліколізованого гемоглобіну) $\leq 9,0$ %. <input type="checkbox"/> Індекс маси тіла (ІМТ) 20,0–35,0 кг/м ² .
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<input type="checkbox"/> Досліджуваний лікарський препарат: інсулін аспарт швидкої дії, 100 Од/мл, розчин для ін'єкцій, в 3 мл картриджах Penfill®, номер партії CW57093. <input type="checkbox"/> Препарат порівняння: НовоРапід® (інсулін аспарт), розчин для ін'єкцій, в 3 мл картриджах Penfill®, номер партії CW57009. <p>Інсулін аспарт швидкої дії та препарат НовоРапід® вводили через зовнішню систему для CSII із використанням інсулінового насосу, згідно з інструкцією із застосування, наданою виробником насосу. Коригування дози інсуліну здійснювали на підставі результатів частих вимірювань вмісту глюкози в плазмі крові в період контакту з дослідником.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	НовоРапід® (див. вище).
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<input type="checkbox"/> Вміст HbA _{1c} <input type="checkbox"/> Вміст фруктозаміну в сироватці крові <input type="checkbox"/> Вміст глюкози в плазмі крові натще <input type="checkbox"/> SMPG (самостійне визначення вмісту глюкози в крові) – Вміст глюкози в плазмі крові через дві години після їжі – Збільшення вмісту глюкози в плазмі крові через дві години після їжі.
17. Критерії оцінки безпеки	<input type="checkbox"/> Побічні реакції <input type="checkbox"/> Гіпоглікемічні епізоди <input type="checkbox"/> Результати фундоскопії / фотографії очного дна <input type="checkbox"/> Результати електрокардіографічного обстеження (ЕКГ) <input type="checkbox"/> Головні показники життєдіяльності організму <input type="checkbox"/> Результати лабораторних аналізів для оцінки безпеки <input type="checkbox"/> Маса тіла <input type="checkbox"/> Доза інсуліну
18. Статистичні	Об'єм вибірки та тривалість дослідження визначали згідно з

методи

проектом настанови FDA (Управління з контролю харчових продуктів та лікарських препаратів) «Запропоновані вимоги до інсулінів для введення із застосуванням насосу та до насосів для введення інсуліну» від 20 лютого 1085 року, в якому вказано, що загальна тривалість дослідження повинна становити щонайменш шість тижнів, і модифікований інсулін із застосуванням насосу слід вводити 15–20 пацієнтам.

Кінцеві критерії для оцінки сумісності

Дані за усіма кінцевими критеріями для оцінки сумісності, включно з первинними кінцевими критеріями, підсумовували методами описової статистики. Дані за первинними кінцевими критеріями були підсумовані за частотою, дані наведені в таблиці, із зазначенням кількості пацієнтів з 0, 1, 2, тощо епізодів при отриманні кожного з препаратів. Дані за вторинними кінцевими критеріями сумісності також були підсумовані з використанням частотних таблиць.

Кінцеві критерії ефективності при короткотривалому застосуванні
Аналіз даних за кінцевими критеріями ефективності при короткотривалому застосуванні не був передбачений протоколом. Перед розкриттям даних ця позиція була змінена та заплановане проведення аналізу зміни, в порівнянні з показниками до початку терапії, вмісту в сироватці крові HbA_{1c}, фруктозаміну в сироватці крові та показників вмісту глюкози в плазмі крові натще, з використанням моделі ANOVA (дисперсійного аналізу), з урахуванням виду терапії, регіону (Північна Америка або Європа) та інфузійного набору (Квік-Сет [Quick-Set®] або Силует [Silhouette®]) в якості фіксованих факторів, та показника до початку терапії за кожним відповідним кінцевим критерієм, в якості коваріати. Зміну, в порівнянні з показником до початку терапії, результатів SMPG аналізували з використанням моделі змішаних ефектів для багаторазових вимірювань, регіону (Північна Америка або Європа) та інфузійного набору (Квік-Сет®] або Силует®) в якості фіксованих факторів, пацієнта – в якості рандомного ефекту, відповідь, в порівнянні з показниками до початку терапії – в якості коваріати, та взаємодії між усіма фіксованими ефектами та візитом, а також між коваріатою та візитом.

Кінцеві критерії для оцінки безпеки

Побічні реакції (ПР) в період терапії були визначені, як явища, дата початку яких припадає на період від першого дня експозиції рандомізованої терапії і до семи днів (один день для гіпоглікемії та гіперглікемії) після останнього дня рандомізованої терапії. ПР слід було підсумовувати методами описової статистики, із зазначенням кількості пацієнтів з принаймні однією реакцією, кількістю реакцій та кількість реакцій на 100 пацієнто-років, для кожної з терапевтичних груп. Також наведений підсумок з урахуванням серйозності, ступеня тяжкості, оцінки причинно-наслідкового зв'язку з приладом для введення, відсторонення внаслідок ПР та результату. В протоколі аналіз даних щодо гіпоглікемічних епізодів запланований не був. Перед розкриттям даних ця позиція була змінена та заплановане проведення статистичного аналізу

даних щодо кількості тяжких або підтверджених результатами вимірювання вмісту глюкози в крові (усіх, вдень та вночі) гіпоглікемічних епізодів, з використанням моделі біноміальної від'ємної регресії з логарифмічною функцією зв'язку та логарифмічно трансформованого значення періоду явища після початку терапії в якості фактору зміщення. До моделі були включені регіон (Північна Америка або Європа) та інфузійний набір (Квік-Сет® або Силует®)] в якості фіксованих факторів.

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

Популяція дослідження складалась з чоловіків та жінок з діабетом 1 типу, середнім віком 44,3 роки (діапазон 22,0–69,0 років) (Таблиця 2). Вік більшості пацієнтів (83,8 %) становив 18–64 роки, решта (16,2 %) були старшими (≥ 65 років).

Середня тривалість захворювання на діабет у пацієнтів дослідження становила 24,1 роки (діапазон: 4,0–50,0 років), середній вміст HbA1c становив 7,5 % (діапазон: 5,6–9,0 %) та середнє значення ІМТ становило 26,6 кг/м² (діапазон: 20,2–33,8 кг/м²).

Приблизно три чверті (73 %) пацієнтів дослідження були включені в Німеччині, решта – в Сполучених Штатах. Усі пацієнти (100 %) не були латиноамериканцями, усі, за винятком одного, були білими (97,3 %).

Таблиця 2: Вихідні характеристики та дані щодо діабету

	Аспарт швидкої дії НовоРapid®		В цілому
Кількість пацієнтів	25	12	37
Вік (років)			
N	25	12	37
Середнє (СВ)	48,9 (14,6)	34,7 (9,1)	44,3 (14,6)
Медіана	50,0	34,5	45,0
Мін.; Макс	22,0; 69,0	23,0; 53,0	22,0; 69,0
Зріст (м)			
N	25	12	37
Середнє (СВ)	1,8 (0,1)	1,8 (0,1)	1,8 (0,1)
Медіана	1,8	1,8	1,8
Мін.; Макс	1,5; 2,0	1,6; 1,9	1,5; 2,0
Маса тіла (кг)			
N	25	12	37
Середнє (СВ)	84,2 (16,8)	81,2 (17,5)	83,2 (16,9)
Медіана	82,9	82,7	82,9
Мін.; Макс	55,6; 118,0	56,9; 118,8	55,6; 118,8
ІМТ (кг/м ²)			
N	25	12	37
Середнє (СВ)	27,0 (3,8)	25,7 (4,0)	26,6 (3,8)
Медіана	27,3	24,8	26,7
Мін.; Макс	20,2; 33,8	20,4; 32,9	20,2; 33,8
Тривалість діабету (років)			
N	25	12	37
Середнє (СВ)	25,9 (13,3)	20,3 (9,5)	24,1 (12,4)
Медіана	23,0	21,0	22,0
Мін.; Макс	4,0; 50,0	4,0; 38,0	4,0; 50,0
HbA1c (%)			
N	25	12	37
Середнє (СВ)	7,3 (0,7)	7,7 (0,7)	7,5 (0,7)
Медіана	7,3	7,7	7,5
Мін.; Макс	5,6; 8,4	6,8; 9,0	5,6; 9,0
Вміст глюкози в плазмі натще (ммоль/л)			
N	25	12	37

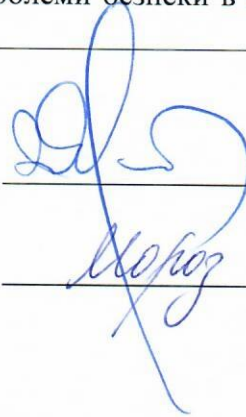
	Середнє (СВ)	8,3 (2,9)	9,3 (4,0)	8,6 (3,3)
	Медіана	7,8	8,8	7,9
	Мін.; Макс	4,7; 15,9	3,6; 15,0	3,6; 15,9
	Вміст фруктозамінів (ммоль/л)			
	N	25	12	37
	Середнє (СВ)	320,5 (42,3)	333,5 (33,4)	324,7 (39,6)
	Медіана	326,0	332,5	327,0
	Мін.; Макс	233; 408	266; 392	233; 408
	N – кількість пацієнтів; ІМТ – індекс маси тіла; Макс – максимум, мін – мінімум, СВ – стандартне відхилення, До початку лікування – на етапі рандомізації (Візит 4, Тиждень 0)			
20. Результати ефективності	<p>Після шести тижнів терапії із застосуванням інсуліну швидкої дії або препарату НовоРапід®, при рандомізації пацієнтів у співвідношенні 2:1, були отримані наступні результати:</p> <p>HbA_{1c}: спостережене середнє значення (СВ) вмісту HbA_{1c} становило 7,34 (0,73) % до початку терапії та 7,14 (0,67) % після шести тижнів терапії у пацієнтів з групи отримання інсуліну аспарт швидкої дії та 7,74 (0,66) % до початку терапії та 7,63 (0,68) % після шести тижнів терапії у пацієнтів з групи отримання препарату НовоРапід®. Розрахована різниця зміни в терапевтичних групах становила -0,14% пунктів [-0,40; 0,11] 95% ДІ.</p> <p>Кількість пацієнтів з вмістом HbA_{1c} <7,0 % становила 44,0 % до початку терапії та 36,0 % після завершення участі в дослідженні в групі застосування інсуліну аспарт швидкої дії та 8,3 % до початку терапії і 16,7 % після завершення участі в дослідженні в групі застосування препарату НовоРапід®. Кількість пацієнтів з вмістом HbA_{1c} ≤6,5 % становила 4,0 % до початку терапії і 24,0 % після завершення участі в дослідженні в групі застосування інсуліну аспарт швидкої дії і 0 % до початку терапії та 8,3 % після завершення участі в дослідженні в групі застосування препарату НовоРапід®.</p> <p>Вміст фруктозаміну в сироватці крові: спостережений середній вміст (СВ) фруктозаміну в сироватці крові становив 320,5 (42,3) мкмоль/л до початку терапії і 318,2 (44,9) мкмоль/л після шести тижнів терапії в групі застосування інсуліну аспарт швидкої дії та 333,5 (33,4) мкмоль/л до початку терапії і 340,8 (28,5) мкмоль/л після шести тижнів терапії в групі застосування препарату НовоРапід®. Розрахункова різниця зміни, в порівнянні з показниками до початку лікування, становила -11,30 мкмоль/л [-26,39; 3.80] 95% ДІ.</p> <p>Вміст глюкози в плазмі крові натще: спостережені середні значення (СВ) вмісту глюкози в плазмі крові натще становили 8,32 (2,92) ммоль/л до початку терапії та 8,26 (3,10) після шести тижнів терапії в групі застосування інсуліну аспарт швидкої дії та 9,29 (3,98) ммоль/л до початку терапії і 7,80 (3,43) після шести тижнів терапії в групі застосування препарату НовоРапід®. Розрахункова різниця зміни, в порівнянні з показниками до початку лікування, вмісту глюкози в плазмі крові натще становила 0,75 ммоль/л [-1,57; 3,06] 95% ДІ.</p> <p>Вміст глюкози в плазмі крові через дві години: спостережені середні значення (СВ) вмісту глюкози в плазмі крові після їжі (усі прийоми їжі) становили 9,0 (1,5) ммоль/л до початку терапії та 7,8 (1,7) ммоль/л після шести тижнів терапії в групі застосування</p>			

	<p>інсуліну аспарт швидкої дії та 9,0 (1,2) ммоль/л до початку терапії і 9,0 (1,8) ммоль/л після шести тижнів терапії в групі застосування препарату НовоРапід®. Розрахункова різниця зміни, в порівнянні з показниками до початку лікування, в групах застосування інсуліну аспарт швидкої дії та препарату НовоРапід® після кожного прийому їжі становила -1,27 ммоль/л [-2,46; -0,07]_{95%} ді. Отримані результати збігаються з такими після кожного з прийомів їжі.</p> <p>Збільшення вмісту глюкози в плазмі крові через дві години після їжі: спостережені середні значення (СВ) збільшення вмісту глюкози в плазмі крові після їжі (усі прийоми їжі) становили 0,9 (1,9) ммоль/л до початку терапії і 0,5 (1,7) ммоль/л після шести тижнів терапії в групі застосування інсуліну аспарт швидкої дії та -0,2 (2,2) ммоль/л до початку терапії і 0,5 (2,6) ммоль/л після шести тижнів терапії в групі застосування препарату НовоРапід®. Розрахункова різниця зміни, в порівнянні з показниками до початку лікування після кожного прийому їжі становила -0,77 ммоль/л [-2,06; 0,51]_{95%} ді. Отримані результати збігаються з такими після кожного з прийомів їжі.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Після шести тижнів терапії в групі застосування інсуліну аспарт швидкої дії або препарату НовоРапід®, при рандомізації пацієнтів у співвідношенні 2:1, були отримані наступні результати:</p> <p>Побічні реакції: частота реакцій та кількість пацієнтів, які повідомили про побічні реакції (ПР) становила 894 явищ на 100 пацієнто-років та 60,0 % пацієнтів в групі інсуліну аспарт швидкої дії і 1064 явищ на 100 пацієнто-років та 50,0 % пацієнтів в групі отримання препарату НовоРапід®. Найчастішими повідомленими ПР, за терміном переважного вжитку, були назофарингіт, кашель та біль в спині. ПР, класифіковані дослідником, як такі, що мають «ймовірний» причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваними лікарськими препаратами, були відсутні, а частота реакцій, класифікованих дослідником, як такі, що мають «можливий» причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваними лікарськими препаратами становила 69 реакцій на 100 пацієнто-років в групі інсуліну аспарт швидкої дії та нуль в групі застосування препарату НовоРапід®. Було зареєстровано одна тяжка, не серйозна ПР, загострення ревматоїдного артрити, внаслідок якого пацієнт був відсторонений від подальшої участі в дослідженні.</p> <p>Гіпоглікемія: в період дослідження епізоди тяжкої гіпоглікемії були відсутні. Пацієнти повідомили про 144 епізоди гіпоглікемії, підтверджені результатами вимірювання вмісту глюкози в плазмі крові, в групі інсуліну аспарт швидкої дії group та про 33 епізоди в групі застосування препарату НовоРапід®, частота становить 4953 та 2340 епізодів на 100 пацієнто-років, відповідно. Співвідношення кількості епізодів гіпоглікемії, підтверджених результатами вимірювання вмісту глюкози в плазмі крові (в групах інсуліну аспарт швидкої дії / препарату НовоРапід®), становило 1,81 [0,76; 4,32]_{95%} ді. Незначна неузгодженість між терапевтичними групами була відмічена протягом двотижневого ввідного періоду, коли пацієнти обох груп отримували препарат НовоРапід®, частота становила 4680 епізодів на 100 пацієнто-років для пацієнтів, які були пізніше рандомізовані до групи</p>

	<p>отримання інсуліну аспарт швидкої дії в період проведення терапії, та 1847 епізодів на 100 пацієнто-років для пацієнтів, які були пізніше рандомізовані до групи препарату НовоРапід® в період проведення терапії. Жоден з гіпоглікемічних епізодів не був класифікований, як серйозна побічна реакція. Більшість епізодів гіпоглікемії, підтверджених результатами вимірювання вмісту глюкози в плазмі крові відбувалась вдень, співвідношення кількості епізодів вдень / вночі становило 4333/619 та 2057/284 епізодів на 100 пацієнто-років в групах інсуліну аспарт швидкої дії та препарату НовоРапід®, відповідно.</p> <p>Гіперглікемія: в цілому, було отримано 74 повідомлення про епізоди гіперглікемії, підтвержені даними SMPG, від пацієнтів з групи інсуліну аспарт швидкої дії (72,0% пацієнтів) та 50 пацієнтів з групи препарату НовоРапід® (66,7% пацієнтів), Частота явищ становила 2545 та 3546 явищ на 100 пацієнто-років, відповідно. Було зареєстровано 28 епізодів гіперглікемії, підтверджених даними SMPG, які було неможливо пояснити дієтою, дозою інсуліну або непрацюючим насосом в групі інсуліну аспарт швидкої дії та 16 таких епізодів в групі препарату НовоРапід®, частота епізодів становила 963 та 1135 реакцій на 100 пацієнто-років, відповідно.</p> <p>Лікарські обстеження, головні показники життєдіяльності організму, фундоскопія, ЕКГ обстеження, результати лабораторних аналізів: клінічно значущі зміни, в порівнянні з показниками після завершення участі в дослідженні, а також різниця між групами, за результатами лікарських обстежень, головними показниками життєдіяльності організму, результатами фундоскопії, ЕКГ обстеження, та лабораторних аналізів була відсутня.</p> <p>Маса тіла: клінічно значуща різниця маси тіла пацієнтів з групи інсуліну аспарт швидкої дії та групи препарату НовоРапід® була відсутня. Середня маса тіла залишалась стабільною за період від до початку терапії і до завершення участі в дослідженні, як у пацієнтів з групи інсуліну аспарт швидкої дії ($84,2 \pm 16,8$ кг до початку терапії, $84,1 \pm 17,0$ кг після завершення участі в дослідженні; середнє значення \pm СВ), так і пацієнтів з групи препарату НовоРапід® ($81,2 \pm 17,5$ кг до початку терапії, $81,3 \pm 17,9$ кг після завершення участі в дослідженні).</p> <p>Доза інсуліну: клінічно значуща різниця сукупної дози, дози базального інсуліну або болусної дози, чи різниця між дозою базального інсуліну та болусної дози в групі інсуліну аспарт швидкої дії в порівнянні з такими в групі препарату НовоРапід®. Середня добова доза базального інсуліну залишалась однаковою ($23,7$ Од. [$0,28$ Од/кг]) на початку періоду терапії (тиждень 1) та після завершення участі в дослідженні у пацієнтів з групи інсуліну аспарт швидкої дії, та $24,0$ Од. [$0,29$ Од/кг] в тиждень 1 та $23,9$ Од. [$0,29$ Од/кг] після завершення участі в дослідженні у пацієнтів з групи препарату НовоРапід®.</p>
22. Висновок	<p>Результати цього рандомізованого, подвійного сліпого, контрольованого, 6-тижневого дослідження сумісності та безпеки інсуліну аспарт швидкої дії та препарату НовоРапід®, при введенні із застосуванням зовнішньої системи для постійної</p>

	<p>підшкірної інфузії дорослим пацієнтам з цукровим діабетом 1 типу.</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Були відсутні епізоди оклюзії інфузійного набору, підтверджені результатами мікроскопічного обстеження, що було первинним кінцевим критерієм, в групах застосування інсуліну аспарт швидкої дії або препарату НовоРапід®.<input type="checkbox"/> Були відсутні епізоди можливої оклюзії інфузійного набору або необхідності передчасної заміни інфузійного набору, зумовлені поміченою пацієнтом пробкою.<input type="checkbox"/> Частота епізодів гіперглікемії, підтвердженої даними SMPG, які не мають очевидного пояснення, була однаковою в обох терапевтичних групах.<input type="checkbox"/> I інсулін аспарт швидкої дії, і препарат НовоРапід® забезпечили ефективний глікемічний контроль при введенні методом CSII.<input type="checkbox"/> Були відсутні епізоди тяжкої гіпоглікемії у пацієнтів з груп отримання інсуліну аспарт швидкої дії та препарату НовоРапід®.<input type="checkbox"/> Нові проблеми безпеки в цьому дослідженні ідентифіковані не були.
--	--

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 фармакокінетичних та фармакодинамічних властивостей інсуліну аспарт швидкої дії при введенні пацієнтам з діабетом 1 типу. NN1218-3821
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 05 травня 2014 Дата завершення: 28 липня 2014
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австрія
9. Кількість досліджуваних	В цілому, було заплановано включення в дослідження 32 дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу. В цілому, був проведений скринінг 47 пацієнтів, з них 33 були рандомізовані для отримання досліджуваного препарату. Одного пацієнта було відсторонено після введення інсуліну аспарт швидкої дії під час першого візиту для введення. Решта 32 пацієнти отримали і інсулін аспарт швидкої дії, і препарат

	<p>НовоРапід® (NovoRapid®) та завершили участь в дослідженні. Дані усіх 33 пацієнтів, що отримували препарати, були включені до повного набору даних для аналізу та до набору даних для аналізу безпеки. При рандомізації одного пацієнта відбулась помилка, отже, його дані були виключені з оцінки ефективності, фармакодинамічних даних.</p>
<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Первинна задача:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Порівняння загальної фармакодинамічної відповіді на інсулін аспарт швидкої дії при введенні через 20 хвилин після початку споживання стандартизованої їжі та на препарат НовоРапід® при введенні безпосередньо перед початком споживання стандартизованої їжі. <p>Вторинні задачі:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Порівняння загальних фармакодинамічних властивостей інсуліну аспарт швидкої дії при введенні через 20 хвилин після початку споживання стандартизованої їжі та препарату НовоРапід® при введенні безпосередньо перед початком споживання стандартизованої їжі. <input type="checkbox"/> Порівняння фармакокінетичних властивостей інсуліну аспарт швидкої дії при введенні через 20 хвилин після початку споживання стандартизованої їжі та препарату НовоРапід® при введенні безпосередньо перед початком споживання стандартизованої їжі. <input type="checkbox"/> Оцінка безпеки та переносимості інсуліну аспарт швидкої дії.
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Дослідження було проведене, як рандомізоване, одноцентрове, відкрите, з введенням однією дозою, в два періоди, перехресне, для оцінки фармакокінетичних та фармакодинамічних властивостей інсуліну аспарт швидкої дії при введенні через 20 хвилин після початку споживання стандартизованої їжі та препарату НовоРапід® (активний препарат порівняння), при введенні безпосередньо перед початком споживання стандартизованої їжі пацієнтам з діабетом 1 типу. Кожному з пацієнтів була призначена одна з двох послідовностей введення препаратів (рандомізовано). Кожна з послідовностей полягала у візитах, під час яких пацієнтові вводили одну дозу або інсуліну аспарт швидкої дії через 20 хвилин після початку споживання стандартизованої їжі, або препарату НовоРапід® (активний препарат порівняння), безпосередньо перед початком споживання стандартизованої їжі, препарати вводили заздалегідь визначеною фіксованою дозою.</p> <p>Дослідження складалось з візиту на етапі скринінгу (візит 1), двох візитів для введення препарату (візити 2 та 3) та візиту на етапі наступного спостереження (візит 4). Перед візитом на етапі скринінгу був передбачений візит для надання інформації та підписання документа про поінформовану згоду. Рандомізація була проведена в день 1, під час візиту для першого введення (візит 2). Візити для введення препарату були розділені періодом для виведення раніше отриманого препарату (3–12 днів), протягом якого пацієнти відновлювали</p>

	введення інсуліну в звичному режимі. Візит на етапу скринінгу відбувся за 3–21 день до візиту 2, а візит на етапі наступного спостереження – через 7–21 день після візиту 3.
12. Основні критерії включення	<input type="checkbox"/> Пацієнти чоловічої та жіночої статі, віком 18–64 роки (включно). <input type="checkbox"/> Наявність цукрового діабету 1 типу (клінічно підтверджений діагноз) ≥ 12 місяців. <input type="checkbox"/> Індекс маси тіла (ІМТ) 18,5 – 28,0 кг/м ² (включно).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваними лікарськими препаратами, застосованими в дослідженні, були: <input type="checkbox"/> Досліджуваний препарат: швидкодіючий інсулін аспарт, розчин по 100 Од/мл, в 3 мл шприцах-ручках PDS290 (попередньо заповнений двокамерний шприц), номер серії: CP50884. <input type="checkbox"/> Препарат порівняння: НовоРапід® (інсулін аспарт), розчин по 100 Од/мл, в 3 мл шприцах-ручках PDS290 (маскованих), номер серії: CP50922. ДЛП вводили підшкірно (одна доза). Доза ДЛП становила 0,2 Од/кг маси тіла.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	НовоРапід® (інсулін аспарт), детальна інформація наведена вище.
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетичні характеристики: Вміст вільного (осадженого на ПЕГ) інсуліну аспарт в сироватці крові протягом 12 годин після кожного введення. Фармакодинамічні характеристики: Вміст глюкози в крові при протягом шести годин після стандартизованої їжі.
17. Критерії оцінки безпеки	<input type="checkbox"/> Побічні реакції <input type="checkbox"/> Гіпоглікемічні епізоди <input type="checkbox"/> Результати лікарських обстежень та головних показників життєдіяльності організму <input type="checkbox"/> Результати клінічних лабораторних аналізів
18. Статистичні методи	Розрахунок статистичної сили Метою розрахунку статистичної сили був 90% довірчий інтервал (ДІ) співвідношення показників при введенні двох досліджуваних препаратів, відповідних діапазону [0,80–1,25]. В попередньому дослідженні з тестовим прийомом їжі, в якому порівнювали чотири препарати інсуліну аспарт швидкої дії та препарату НовоРапід® (NN1218-3824), розрахункове індивідуальне значення стандартного відхилення за період $\log(\text{PG}_{\text{середнє,0-6год.}})$ становило 0,16. Виходячи зі значення індивідуального стандартного відхилення 0,20 та істинного співвідношення 1,0, об'єм вибірки в 30 пацієнтів, які завершать участь в дослідженні, забезпечує статистичну силу 80 %. Було заплановано рандомізувати, в цілому, 32 пацієнтів. Набори даних для аналізу Наступні набори дані були визначені в протоколі та плані статистичного аналізу, до розкриття інформації щодо

	<p>рандомізації.</p> <p><input type="checkbox"/> Повний набір даних для аналізу: до нього були включені дані усіх рандомізованих пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного лікарського засобу (інсуліну аспарт швидкої дії або препарату НовоРапід®). У виняткових випадках дані пацієнтів могли бути виключені з FAS. Пацієнти, дані яких були включені до FAS, були класифіковані, як такі, що «отримали лікування».</p> <p><input type="checkbox"/> Набір даних для оцінки безпеки: до нього були включені дані усіх пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного лікарського засобу. Пацієнти, дані яких були включені до набору даних для оцінки безпеки, були класифіковані, як такі, що «отримали лікування».</p> <p>Статистичний аналіз</p> <p>При оцінці фармакодинамічних кінцевих критеріїв час розраховували від початку прийому стандартизованої їжі. При оцінці фармакокінетичних кінцевих критеріїв час розраховували від введення досліджуваного препарату. Для аналізу даних за первинним кінцевим критерієм, $PG_{\text{середній},0-6\text{год}}$, вторинними фармакодинамічними кінцевими критеріями, $PG_{\text{середній},0-1\text{год}}$, $PG_{1\text{год}}$, $PG_{2\text{год}}$ та PG_{max}, а також вторинними фармакокінетичними кінцевими критеріями, $AUC_{IAsp,0-15\text{хв.}}$, $AUC_{IAsp,0-30\text{хв.}}$, $AUC_{IAsp,0-1\text{год}}$, $AUC_{IAsp,0-90\text{хв.}}$, $AUC_{IAsp,0-2\text{год}}$, $AUC_{IAsp,0-12\text{год}}$, $C_{\text{max},IAsp}$, $t_{\text{max},IAsp}$, часу до досягнення 50 % $C_{\text{max},IAsp}$ та першого виявлення $IAsp$ була використана лінійна змішана модель у врахуванням послідовності та періоду в якості фіксованих ефектів та пацієнта в якості рандомного ефекту. Адитивна модель була застосована для розрахунку $t_{\text{max},IAsp}$, часу до досягнення 50 % $C_{\text{max},IAsp}$ та першого виявлення $IAsp$, та мультиплікативна модель (розрахунок співвідношення при введенні кожного з досліджуваних препаратів) для розрахунку інших кінцевих показників. При використанні адитивної моделі розрахунок співвідношення при введенні кожного з досліджуваних препаратів здійснювали за методом Філлера. При розрахунку фармакодинамічних показників до моделі включали значення вмісту глюкози в плазмі крові в якості коваріати. Перед блокуванням бази даних було схвалене рішення замість критерію знакових рангів Вілкоксона для аналізу $t_{\text{max},IAsp}$ використовувати лінійну змішану модель. Переліки усіх кінцевих показників безпеки були складені та підсумковий аналіз був проведений методами дескриптивної статистики.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>З 33 рандомізованих пацієнтів, що отримували препарати, 21 (63,6 %) були чоловіками та 12 (36,4 %) були жінками. Усі пацієнти були білої раси. Середній вік пацієнтів становив 35,1 роки, а середнє значення ІМТ – 23,59 кг/м². Середня тривалість діабету становила 16,2 роки, а середнє значення HbA_{1c} – 7,4%.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Висновки щодо фармакокінетичних характеристик: Для усіх отриманих та наведених фармакокінетичних даних $t=0$ є часом введення препарату.</p>

Початок експозиції інсуліну

□ Розрахунковий час до виявлення був коротшим на 52 % при введенні інсуліну аспарт швидкої дії, ніж при введенні препарату НовоРапід®, (співвідношення при введенні кожного з препаратів, розрахунок за Філлером: 0,48 [0,36; 0,60]_{95% ДІ}), що відповідає різниці в -5,5 хвилин.

□ Розрахунковий час до досягнення 50 % від максимальної концентрації інсуліну аспарт в сироватці крові (час до досягнення 50 % C_{max}) був коротшим на 30 % при введенні інсуліну аспарт швидкої дії (співвідношення при введенні кожного з препаратів, розрахунок за Філлером: 0,70 [0,56; 0,85]_{95% ДІ}), ніж при введенні препарату НовоРапід®, що відповідає різниці в -10,3 хвилини.

□ Розрахунковий час до досягнення максимальної концентрації інсуліну аспарт в сироватці крові ($t_{max, IAsp}$) був коротшим на 17 % при введенні інсуліну аспарт швидкої дії (співвідношення при введенні кожного з препаратів, розрахунок за Філлером: 0,83 [0,71; 0,97]_{95% ДІ}), що відповідає різниці в -12 хвилини.

Експозиція інсуліну на ранньому етапі

□ Кожне з парціальних значень AUCs інсуліну аспарт в сироватці крові, визначених протягом перших 90 хвилин після введення було статистично вірогідно більшим при введенні інсуліну аспарт швидкої дії, ніж при введенні препарату НовоРапід®, найбільшою різниця була протягом перших 15 хвилин ($AUC_{IAsp,0-15хв.}$), коли концентрація інсуліну аспарт в сироватці крові була вищою в 3,95 рази (співвідношення при введенні кожного з препаратів: 3,95 [2,84; 5,49]_{95% ДІ})

Загальна експозиція інсуліну

□ Розрахункова загальна експозиція інсуліну аспарт ($AUC_{IAsp,0-12год.}$) при введенні інсуліну аспарт швидкої дії та препарату НовоРапід® була однаковою (співвідношення при введенні кожного з препаратів: 1,01 [0,96; 1,07]_{95% ДІ}).

□ Розрахункова середня максимальна експозиція інсуліну аспарт (C_{max}) при введенні інсуліну аспарт швидкої дії та препарату НовоРапід® була однаковою (співвідношення при введенні кожного з препаратів: 1,04 [0,94; 1,15]_{95% ДІ}).

Висновки щодо фармакодинамічних показників

Для усіх отриманих та наведених фармакодинамічних даних $t=0$ є часом прийому стандартизованої їжі.

Вплив на зниження вмісту глюкози


□ Первинний кінцевий критерій: розрахункова середня концентрація глюкози в плазмі крові (PG) протягом шести годин після тесту з прийомом їжі ($PG_{середній,0-6год.}$) був на 13 % вищим при введенні інсуліну аспарт швидкої дії через 20 хвилин після їжі, ніж при введенні препарату НовоРапід® до їжі (співвідношення при введенні кожного з препаратів: 1,13 [1,06; 1,21]_{95% ДІ}).

□ Розрахункова середня концентрація глюкози в плазмі крові протягом першої години тесту з прийомом їжі ($PG_{середній,0-1год.}$)

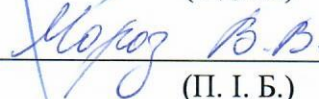
	<p>був на 12 % вищим при введенні інсуліну аспарт швидкої дії через 20 хвилин після їжі, ніж при введенні препарату НовоРапід® до їжі (співвідношення при введенні кожного з препаратів: 1,12 [1,08; 1,16]_{95% ДІ}).</p> <p><input type="checkbox"/> Розрахунковий середній вміст глюкози в плазмі крові через одну годину (PG_{1год.}) (співвідношення при введенні кожного з препаратів: 1,20 [1,14; 1,26]_{95% ДІ}) та через дві години (PG_{2год.}) (співвідношення при введенні кожного з препаратів: 1,19 [1,09; 1,30]_{95% ДІ}) був вищим при введенні інсуліну аспарт швидкої дії через 20 хвилин після їжі, ніж при введенні препарату НовоРапід® до їжі.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p><input type="checkbox"/> В цілому, були отримані повідомлення про 15 побічних реакцій (ПР) в період участі в дослідженні, про дев'ять після введення інсуліну аспарт швидкої дії та шість після введення препарату НовоРапід®.</p> <p><input type="checkbox"/> Усі ПР в період участі в дослідженні були низького або середнього ступеня тяжкості та класифіковані дослідником як такі, зв'язок яких з досліджуваними препаратами є малоймовірними.</p> <p><input type="checkbox"/> Найчастішими ПР в період участі в дослідженні були флебіт та гіперглікемія.</p> <p><input type="checkbox"/> Серйозні побічні реакції після введення були відсутні.</p> <p><input type="checkbox"/> Про усі ПР в період участі в дослідженні було повідомлено, і усі вони минули до завершення участі пацієнтів в дослідженні.</p> <p><input type="checkbox"/> Випадки смерті або відсторонення від подальшої участі в дослідженні внаслідок ПР були відсутні.</p> <p><input type="checkbox"/> Повідомлення про реакції в місці ін'єкції були відсутні.</p> <p><input type="checkbox"/> Клінічно значущі зміни за результатами клінічних лабораторних аналізів, оцінки головних показників життєдіяльності організму та результатами ЕКГ обстежень виявлені не були.</p> <p><input type="checkbox"/> Були отримані повідомлення про 25 гіпоглікемічних епізоди в період участі в дослідженні (12 зареєстрованих симптоматичні епізоди та 13 безсимптомних епізодів), про 11 з яких повідомили після введення інсуліну аспарт швидкої дії та про 14 – після введення препарату НовоРапід®.</p>
<p>22. Висновок</p>	<p>Висновки за результатами цього рандомізованого, одноцентрового, відкритого, з введенням однією дозою, в два періоди, перехресного дослідження, для оцінки фармакокінетичних та фармакодинамічних властивостей інсуліну аспарт швидкої дії при введенні через 20 хвилин після початку споживання стандартизованої їжі та препарату НовоРапід®, при введенні безпосередньо перед початком споживання стандартизованої їжі пацієнтам з діабетом 1 типу, є наступними:</p> <p><input type="checkbox"/> При введенні інсуліну аспарт швидкої дії спостерігали швидший початок експозиції та вищі показники експозиції інсуліну, тоді як показники загальної експозиції та максимальної концентрації були подібними до таких при введенні препарату НовоРапід®, про що свідчать дані, отримані при введенні досліджуваних препаратів.</p>

	<p><input type="checkbox"/> Введення інсуліну аспарт швидкої дії через 20 хвилин після їжі забезпечило менше зниження вмісту глюкози в порівнянні із показниками при введенні препарату НовоРapid® безпосередньо перед їжею, про що свідчать результати тесту з прийомом їжі.</p> <p><input type="checkbox"/> Інсулін швидкої дії та препарат НовоРapid® добре переносились, 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 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 оцінки фармакодинамічних властивостей препарату NN1218 пацієнтам з діабетом 1 типу. NN1218-3978
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 11 червня 2012 Дата завершення: 27 вересня 2012
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	В цілому, був проведений скринінг 73 пацієнтів, з яких 52 були рандомізовані та отримували досліджуваний препарат. Один пацієнт вибув з дослідження після першого візиту для введення препарату. Решта 51 пацієнт отримували препарати НовоРapid®, FIA (Q) та FIA (R) та завершили участь в дослідженні. Дані усіх 52 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	Первинна задача: <input type="checkbox"/> Первинна задача полягала в порівнянні фармакодинамічної відповіді на ранньому етапі після

	<p>введення препаратів FIA та НовоРапід®.</p> <p>Вторинні задачі:</p> <p><input type="checkbox"/> Порівняння фармакокінетичних та фармакодинамічних властивостей препаратів FIA та НовоРапід®.</p> <p><input type="checkbox"/> Оцінка безпеки та переносимості препаратів FIA.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Рандомізоване, подвійне сліпе, з введенням однієї дози, в три періоди, перехресне дослідження для оцінки фармакокінетичних та фармакодинамічних властивостей препаратів FIA та НовоРапід® (активний препарат порівняння, при введенні пацієнтам з діабетом 1 типу.</p> <p>Кожному з пацієнтів була рандомізовано призначена послідовність введення під час трьох візитів, під час яких пацієнти в умовах еуглікемічного клемп-тесту отримували одну дозу препарату НовоРапід® та одну дозу одного з двох препаратів FIA заздалегідь визначеною фіксованою дозою. Усі досліджувані лікарські препарати (ДЛП) вводили однократною дозою. Дослідження складалось з п'яти візитів: візиту на етапі скринінгу (Візит 1), три візити для введення препарату (Візита 2–4), під час яких брали зразки для оцінки фармакокінетичних та фармакодинамічних властивостей, та візиту на етапі наступного спостереження (Візит 5). Візити для введення препарату були розділені періодом для виведення раніше отриманого препарату, протягом якого пацієнти відновлювали введення інсуліну в звичному режимі. Візит на етапі скринінгу відбувався за 2–21 день до Візиту 2, а візит на етапі наступного спостереження – через 7–21 день після останнього візиту для введення препарату.</p>
12. Основні критерії включення	<p><input type="checkbox"/> Наявність цукрового діабету 1 типу протягом понад 12 місяців.</p> <p><input type="checkbox"/> Отримання багатьох ін'єкцій інсуліну на день або постійної підшкірної інфузії інсуліну протягом понад 12 місяців.</p> <p><input type="checkbox"/> Індекс маси тіла в діапазоні 18,0–28,0 кг/м² (включно).</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджуваними лікарськими препаратами, застосованими в дослідженні, були:</p> <p>FIA (Q), в 3 мл картриджах Penfill®, по 100 Од/мл</p> <p>FIA (R), в 3 мл картриджах Penfill®, по 100 Од/мл</p> <p>Інсулін аспарт (НовоРапід®, по 100 Од/мл) в 3 мл картриджах Penfill® (активний препарат порівняння).</p> <p>Усі ДЛП вводили підшкірно (п/ш) (одноразовою дозою), з використанням шприца та голки 30 G, в підняту шкірну складку стінки нижньої частини живота над паховою областю. Доза усіх ДЛП становила 0,2 Од/кг маси тіла.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>НовоРапід® (100 Од/мл) в 3 мл картриджах Penfill® (активний препарат порівняння) вводили п/ш (однією дозою), з використанням шприца та голки 30 G, в підняту шкірну складку стінки нижньої частини живота над паховою областю. Доза становила 0,2 Од/кг маси тіла.</p>
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки	Фармакодинамічні характеристики

ефективності	<input type="checkbox"/> Швидкість інфузії глюкози (GIR) при проведенні еуглікемічного клемп-тесту протягом 12 годин після кожного введення. <input type="checkbox"/> Вміст глюкози в крові при проведенні еуглікемічного клемп-тесту протягом 12 годин після кожного введення. Фармакокінетичні характеристики <input type="checkbox"/> Вміст вільного на загального інсуліну в сироватці крові протягом 12 годин після кожного введення.
17. Критерії оцінки безпеки	Для оцінки вторинних показників безпеки та переносимості були використані наступні додаткові кінцеві показники безпеки: <input type="checkbox"/> Кількість побічних реакцій (ПР) <input type="checkbox"/> Місцева переносимість в місці ін'єкції <input type="checkbox"/> Кількість гіпоглікемічних епізодів <input type="checkbox"/> Зміна результатів лікарських обстежень та головних показників життєдіяльності організму.
18. Статистичні методи	Розрахунок статистичної сили Виходячи з того, що залишкове стандартне відхилення значення логарифмічно трансформованого первинного кінцевого критерію, $AUC_{GIR,0-2\text{год.}}$, становило 0,32, необхідно було включення, в цілому, 48 пацієнтів, для виявлення співвідношення 1,21 (FIA/НовоРapid®) з 80 % статистичною силою, при 5 % рівні вірогідності. Набори даних для аналізу Наступні набори дані були визначені згідно з вимогами ICH-E9 (Міжнародна конференція з гармонізації): Повний набір даних для аналізу (FAS): до нього були включені дані усіх рандомізованих пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу ДЛП або препарату порівняння. Дані жодного з пацієнтів не були виключені з FAS. Пацієнти, дані яких були включені до FAS, були класифіковані, як такі, що «отримали лікування». Набір даних для оцінки безпеки: до нього були включені дані усіх пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу ДЛП або препарату порівняння. Пацієнти, дані яких були включені до набору даних для оцінки безпеки, були класифіковані, як такі, що «отримали лікування». Аналіз за первинним кінцевим критерієм Значення первинного критерію, $AUC_{GIR,0-2\text{год.}}$, було розраховане з використанням ступінчастої функції, як площу під кривою швидкості інфузії глюкози за період 0–2 годин після введення. Порівняння значень за первинним критерієм при введенні кожного з препаратів FIA та НовоРapid® з використанням лінійної моделі змішаних ефектів, з урахуванням препарату та періоду, як фіксованих ефектів, а пацієнта – як рандомного ефекту. Була використана мультиплікативна модель, тобто значення AUC були надані логарифмічній трансформації до початку аналізу. Розраховані середні значення при введенні кожного з препаратів та розрахована різниця при введенні кожного з препаратів, з відповідним значенням 95 % ДІ,

були надані зворотній трансформації, для отримання розрахункових геометричних середніх значень співвідношення при введенні кожного з препаратів, з відповідним значенням 95 % ДІ. На додаток, були розраховані значення р-рівня для перевірки гіпотези відсутності різниці при введенні кожного з препаратів FIA та препарату НовоРапід®.

Аналіз за вторинними фармакодинамічними кінцевими критеріями

Порівнювали значення AUCs, співвідношення значень AUC та GIR_{max} , отриманні при введенні кожного з препаратів FIA та препарату НовоРапід®, з використанням такої саме моделі, як і для аналізу за первинним кінцевим показником, за винятком значень $AUC_{GIR0,30хв.}$ та $AUC_{GIR,0-30хв.}/AUC_{GIR,0-12год.}$ Запланована логарифмічна трансформація за цими кінцевими показниками була неможлива, оскільки в кількох випадках значення $AUC_{GIR,0-30хв.}$ дорівнювали нулю. Значення за кінцевими критеріями при введенні кожного з препаратів FIA та препарату НовоРапід® були порівняні з використанням такої саме моделі, як і для аналізу за первинним кінцевим показником, але за адитивною шкалою (тобто, без логарифмічної трансформації). Середня різниця при введенні кожного з препаратів була розрахована з використанням моделі, разом з відповідними 95 % ДІ та значенням р-рівня, для перевірки гіпотези відсутності різниці при введенні кожного з препаратів FIA та препарату НовоРапід®. На додаток були розраховані співвідношення значень при введенні кожного з препаратів за методом Філлера та відповідні значення 95 % ДІ при введенні кожного з препаратів FIA та препарату НовоРапід®. Дані щодо початку дії, тривалості дії та $tGIR_{max}$, отримані при введенні кожного з препаратів FIA та препарату НовоРапід®, порівнювали з використанням (адитивної) лінійної моделі змішаних ефектів з урахуванням препарату та періоду, як фіксованих ефектів, а пацієнта – як рандомного ефекту. Середня різниця при введенні кожного з препаратів була розрахована з використанням моделі, разом з відповідними 95 % ДІ та значенням р-рівня, для перевірки гіпотези відсутності різниці при введенні кожного з препаратів FIA та препарату НовоРапід®. На додаток були розраховані співвідношення значень при введенні кожного з препаратів за методом Філлера та відповідні значення 95 % ДІ при введенні кожного з препаратів FIA та препарату НовоРапід® за період дії, як ретроспективний аналіз.

Аналіз за вторинними фармакокінетичними кінцевими критеріями


Оцінка фармакокінетичних властивостей була основана на кривих співвідношення концентрація вільного інсуліну аспарт в сироватці крові – час. Для подальшого пошукового аналізу використовували криві концентрації загального

	<p>інсуліну аспарт в сироватці крові – час. Значення AUCs, співвідношення AUC та $C_{max, IAsp}$ порівнювали за даними, отриманими при введенні кожного з препаратів FIA та препарату НовоРапід®, з використанням такої ж моделі, що була використана для аналізу даних за первинним кінцевим критерієм. Додатковий аналіз значень $AUC_{IAsp, 0-12h}$ та $C_{max, IAsp}$ був проведений з використанням такої ж моделі, з коригуванням за фактичним вмістом лікарського препарату. Порівняння даних щодо виявлення $IAsp$ при введенні кожного з препаратів FIA та препарату НовоРапід®, здійснювали з використанням такої ж моделі, що і при проведенні аналізу даних щодо початку дії. Порівняння даних щодо тривалості експозиції $IAsp$ при введенні кожного з препаратів FIA та препарату НовоРапід®, здійснювали з використанням такої ж моделі, що і при проведенні аналізу даних щодо тривалості дії, як ретроспективний аналіз. Порівняння даних за показником $t_{max, IAsp}$, при введенні кожного з препаратів FIA та препарату НовоРапід®, здійснювали з використанням критерію знакових рангів Вілкоксона, різниці при введенні кожного з препаратів була описана, як медіана різниці та 95 % ДІ Ходжеса-Лемана.</p> <p>Аналіз кінцевих критеріїв безпеки Усі дані за кінцевими критеріями безпеки були наведені в переліках та підсумовані методами описової статистики.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>З 52 рандомізованих пацієнтів, що отримували препарати, 43 (83,7 %) були чоловіками та 9 (17,3 %) були жінками. Усі пацієнти були білої раси. Середній вік пацієнтів становив 40,3 роки, а середнє значення ІМТ – 24,2 кг/м². Середня тривалість діабету становила 20,2 роки, а середнє значення HbA_{1c} – 7,3 %. Середня частота випадків появи антитіл до інсуліну аспарт (% В/Т) становив 12,9. Вміст С-пептиду натще становив ≤ 0,3 нмоль/л у 52 (100 %) пацієнтів.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Висновки щодо фармакодинамічних характеристик</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Найбільша різниця за зниженням вмісту глюкози в крові на ранньому етапі була найбільшою протягом перших 30 хвилин ($AUC_{GIR, 0-30}$), та була на 48 % більшою при введенні препарату FIA (Q) і на 55% більшою при введенні препарату FIA(R), ніж при введенні препарату НовоРапід®. <input type="checkbox"/> Вплив на зниження вмісту глюкози в крові на ранньому етапі протягом перших 90 хвилин ($AUC_{GIR, 0-1\frac{1}{2} год.}$) була статистично вірогідно більшою, на 17 % при введенні препарату FIA (Q) і на 24 % при введенні препарату FIA (R) в порівнянні з результатами при введенні препарату НовоРапід®. <input type="checkbox"/> Введення препаратів FIA (Q) та FIA (R) забезпечило на 10 % і 13 % більший вплив на зниження вмісту глюкози в крові на ранньому етапі, ніж введення препарату НовоРапід® протягом перших двох годин (первинний кінцевий критерій – $AUC_{GIR, 0-2 год.}$), хоча різниця досягала рівня статистичної вірогідності лише у випадку препарату

	<p>FIA (R).</p> <ul style="list-style-type: none"> □ Статистично вірогідна різниця за показниками початку дії, сукупного впливу на зниження вмісту глюкози в крові ($AUC_{GIR,0-12\text{год.}}$), GIR_{max} або тривалості дії при введенні препаратів FIA (Q) та FIA (R), в порівнянні із такими при введенні препарату НовоРапід®, виявлена не була. □ Значення $t_{GIR_{\text{max}}}$ було на 10,8 хвилин коротшим при введенні препарату FIA (Q) і на 20,2 хвилин коротшим при введенні препарату FIA (R), в порівнянні з таким при введенні препарату НовоРапід®, хоча різниця досягала рівня статистичної вірогідності лише у випадку препарату FIA (R). <p>Висновки щодо фармакокінетичних характеристик</p> <ul style="list-style-type: none"> □ Найбільша різниця показників ранньої експозиції вільного інсуліну в сироватці крові була виявлена в перші 15 хвилин ($AUC_{GIR,0-15\text{хв.}}$), показники були в 4,53 рази більшими при введенні препарату FIA (Q) і в 4,82 рази більшими при введенні препарату FIA (R), ніж при введенні препарату НовоРапід®. □ Показники ранньої експозиції вільного інсуліну в сироватці крові протягом першої години ($AUC_{IAsp,0-1\text{год.}}$) була статистично вірогідно більшою, на 28 %, при введенні препарату FIA (Q) і на 26 % при введенні препарату FIA (R) в порівнянні з такими при введенні препарату НовоРапід®. □ Виявлення вільного інсуліну аспарт в сироватці крові відбувалось приблизно на шість хвилин раніше при введенні препаратів FIA (Q) і FIA (R), ніж при введенні препарату НовоРапід®, і ця різниця є статистично вірогідною. □ Значення $t_{\text{max, IAsp}}$ було на 7,5 хвилин меншим при введенні препарату FIA (Q) та на 10 хвилин меншим при введенні препарату FIA (R), ніж при введенні препарату НовоРапід®, за результатами вимірювання вмісту вільного інсуліну аспарт в сироватці крові, хоча різниця досягала рівня статистичної вірогідності лише у випадку препарату FIA (R) □ Статистично вірогідна різниця показників $AUC_{IAsp,0-2\text{год.}}$, $C_{\text{max,IAsp}}$ та тривалості експозиції вільного інсуліну аспарт в сироватці крові при введенні препаратів FIA (Q) та FIA (R) в порівнянні з такими при введенні препарату НовоРапід® виявлена не була. □ Показники загальної експозиції інсуліну ($AUC_{IAsp,0-12\text{ год.h}}$) були подібними при введенні препаратів FIA (Q) та НовоРапід®, але були на 12 % нижчими при введенні препаратів FIA (R), ніж при введенні препарату НовоРапід®, за показниками вмісту вільного інсуліну аспарт в сироватці крові.
21. Результати безпеки	<ul style="list-style-type: none"> □ В цілому, були отримані повідомлення про 20 побічних реакцій (ПР) в період участі в дослідженні. Усі, за винятком однієї реакції, були низького або середнього ступеня тяжкості. Одинадцять реакцій були класифіковані дослідником як такі, що мають можливий або ймовірний

	<p>зв'язок з досліджуваним лікарським препаратом.</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Найчастішою ПР в період участі в дослідженні був головний біль (15 реакцій). <input type="checkbox"/> Повідомлення про серйозні ПР в період участі в дослідженні були відсутні. <input type="checkbox"/> Повідомлення про реакції в місці ін'єкції в цьому дослідженні були відсутні. <input type="checkbox"/> Були отримані повідомлення про два епізоди гіпоглікемії. <input type="checkbox"/> Кількість позитивних результатів аналізу на наявність лейкоцитів в сечі збільшилась за період від етапу скринінгу і до періоду наступного спостереження. <input type="checkbox"/> Клінічно значущі зміни головних показників життєдіяльності організму, результатів лікарського обстеження та ЕКГ обстежень були відсутні.
22. Висновок	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Введення препаратів FIA (Q) та FIA (R) забезпечило більший рівень експозиції на ранньому етапі, ніж при введенні препарату НовоРapid®, тоді як показники загальної експозиції при введенні препаратів FIA (Q) та НовоРapid® пацієнтам з діабетом 1 типу були однаковими. <input type="checkbox"/> Препарати FIA (Q) та FIA (R) забезпечує більший вплив на зниження вмісту глюкози в крові, ніж препарату НовоРapid®, при введенні пацієнтам з діабетом 1 типу, хоча загальний вплив на зниження вмісту глюкози в крові є однаковим. <input type="checkbox"/> Препарати FIA (Q), FIA (R) та НовоРapid® добре переносяться, проблеми безпеки в цьому дослідженні ідентифіковані не були.

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, кодований номер клінічного випробування	Ефективність та безпека терапії із застосуванням інсуліну аспарт швидкої дії в порівнянні з препаратом НовоРапід®, обидва в комбінації з інсуліном деглудек, для дітей та підлітків з діабетом I типу (onset ® 7). NN1218-4101
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3б
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 04 травня 2016 Дата попереднього завершення: 05 лютого 2018 Дата повного завершення / скасування: 03 березня 2018
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Дослідження було проведене на базі 150 дослідницьких центрів в 17 країнах (кількість дослідницьких центрів / рандомізованих пацієнтів), а саме: Болгарія 4/4 центри, Чеська Республіка: 6/6 центрів; Естонія: 2/2 центри; Фінляндія: 6/6 центрів; Німеччина: 6/6 центрів; Індія: 7/7 центрів; Ізраїль: 6/6 центрів; Італія: 5/5 центрів; Японія: 34/34 центри; Латвія: 1/1 центр; Литва: 1/1 центр; Польща: 4/4 центри; Росія: 11/11 центрів, Сербія: 4/4 центри; Туреччина: 7/7 центрів, Україна: 9/9 центрів; Сполучені Штати: 40/39 центрів.

<p>9. Кількість досліджуваних</p>	<p>В цілому, було заплановано включити 833 пацієнтів у ввідний період та рандомізувати 750 пацієнтів (по 250 в кожну терапевтичну групу). З них, згідно з планом, 150 пацієнтів повинні були носити прилад для постійного моніторингу концентрації глюкози в крові (ПМГ), також для них був запланований тест з прийомом стандартизованої їжі (підгрупа). Розподіл пацієнтів був наступним.</p> <table border="1" data-bbox="515 369 1453 1227"> <thead> <tr> <th></th> <th>Аспарт швидкої дії (під час їжі) N (%)</th> <th>Аспарт швидкої дії (після їжі) N (%)</th> <th>НовоРапід® (під час їжі) N (%)</th> <th>В цілому, N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Пройшли скринінг</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>933</td> </tr> <tr> <td>Відсіянні за результатами скринінгу</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>99</td> </tr> <tr> <td>Відсіянні на ввідному етапі</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>57</td> </tr> <tr> <td>Рандомізовані</td> <td>260 (100,0)</td> <td>259 (100,0)</td> <td>258 (100,0)</td> <td>777 (100,0)</td> </tr> <tr> <td>Отримали препарати *</td> <td>261</td> <td>258</td> <td>258</td> <td>777</td> </tr> <tr> <td>Передчасне скасування подальшої рандомізованої терапії внаслідок</td> <td>6 (2,3)</td> <td>9 (3,5)</td> <td>6 (2,3)</td> <td>21 (2,7)</td> </tr> <tr> <td>Небажаних явищ</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Гіпоглікемічного епізоду</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Порушення протоколу</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Включені в дослідження всупереч невідповідності критеріям включення.</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Планування вагітності</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Участь в іншому клінічному дослідженні</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Інші порушення протоколу</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>За рішенням пацієнта</td> <td>0</td> <td>3 (1,2)</td> <td>3 (1,2)</td> <td>6 (0,8)</td> </tr> <tr> <td>За рішенням батьків / опікуна</td> <td>3 (1,2)</td> <td>2 (0,8)</td> <td>0</td> <td>5 (0,6)</td> </tr> <tr> <td>Вагітність</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Інше</td> <td>3 (1,2)</td> <td>4 (1,5)</td> <td>3 (1,2)</td> <td>10 (1,3)</td> </tr> <tr> <td>Вибули з дослідження</td> <td>4 (1,5)</td> <td>8 (3,1)</td> <td>5 (1,9)</td> <td>17 (2,2)</td> </tr> <tr> <td>Через небажані явища</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Втрачений зв'язок для наступного спостереження</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Відкликання згоди пацієнтом</td> <td>0</td> <td>1 (0,4)</td> <td>4 (1,6)</td> <td>5 (0,6)</td> </tr> <tr> <td>Відкликання згоди батьками / опікуном</td> <td>4 (1,5)</td> <td>4 (1,5)</td> <td>1 (0,4)</td> <td>9 (1,2)</td> </tr> <tr> <td>Інше</td> <td>0</td> <td>3 (1,2)</td> <td>0</td> <td>3 (0,4)</td> </tr> <tr> <td>Завершили терапію</td> <td>254 (97,7)</td> <td>250 (96,5)</td> <td>252 (97,7)</td> <td>756 (97,3)</td> </tr> <tr> <td>Завершили участь в дослідженні</td> <td>256 (98,5)</td> <td>251 (96,9)</td> <td>253 (98,1)</td> <td>760 (97,8)</td> </tr> </tbody> </table> <p>%; відсоток від рандомізованих пацієнтів; Пацієнти, класифіковані як такі, що «отримали лікування»; N – кількість пацієнтів; період терапії: період від візиту 14 (тиждень 0) до візиту 40 (тиждень 26), без передчасного скасування рандомізованої терапії. Період участі в дослідженні: період від візиту 14 (тиждень 0) до візиту 42 (тиждень 30).</p>		Аспарт швидкої дії (під час їжі) N (%)	Аспарт швидкої дії (після їжі) N (%)	НовоРапід® (під час їжі) N (%)	В цілому, N (%)	Пройшли скринінг				933	Відсіянні за результатами скринінгу				99	Відсіянні на ввідному етапі				57	Рандомізовані	260 (100,0)	259 (100,0)	258 (100,0)	777 (100,0)	Отримали препарати *	261	258	258	777	Передчасне скасування подальшої рандомізованої терапії внаслідок	6 (2,3)	9 (3,5)	6 (2,3)	21 (2,7)	Небажаних явищ	0	0	0	0	Гіпоглікемічного епізоду	0	0	0	0	Порушення протоколу	0	0	0	0	Включені в дослідження всупереч невідповідності критеріям включення.	0	0	0	0	Планування вагітності	0	0	0	0	Участь в іншому клінічному дослідженні	0	0	0	0	Інші порушення протоколу					За рішенням пацієнта	0	3 (1,2)	3 (1,2)	6 (0,8)	За рішенням батьків / опікуна	3 (1,2)	2 (0,8)	0	5 (0,6)	Вагітність	0	0	0	0	Інше	3 (1,2)	4 (1,5)	3 (1,2)	10 (1,3)	Вибули з дослідження	4 (1,5)	8 (3,1)	5 (1,9)	17 (2,2)	Через небажані явища	0	0	0	0	Втрачений зв'язок для наступного спостереження	0	0	0	0	Відкликання згоди пацієнтом	0	1 (0,4)	4 (1,6)	5 (0,6)	Відкликання згоди батьками / опікуном	4 (1,5)	4 (1,5)	1 (0,4)	9 (1,2)	Інше	0	3 (1,2)	0	3 (0,4)	Завершили терапію	254 (97,7)	250 (96,5)	252 (97,7)	756 (97,3)	Завершили участь в дослідженні	256 (98,5)	251 (96,9)	253 (98,1)	760 (97,8)
	Аспарт швидкої дії (під час їжі) N (%)	Аспарт швидкої дії (після їжі) N (%)	НовоРапід® (під час їжі) N (%)	В цілому, N (%)																																																																																																																															
Пройшли скринінг				933																																																																																																																															
Відсіянні за результатами скринінгу				99																																																																																																																															
Відсіянні на ввідному етапі				57																																																																																																																															
Рандомізовані	260 (100,0)	259 (100,0)	258 (100,0)	777 (100,0)																																																																																																																															
Отримали препарати *	261	258	258	777																																																																																																																															
Передчасне скасування подальшої рандомізованої терапії внаслідок	6 (2,3)	9 (3,5)	6 (2,3)	21 (2,7)																																																																																																																															
Небажаних явищ	0	0	0	0																																																																																																																															
Гіпоглікемічного епізоду	0	0	0	0																																																																																																																															
Порушення протоколу	0	0	0	0																																																																																																																															
Включені в дослідження всупереч невідповідності критеріям включення.	0	0	0	0																																																																																																																															
Планування вагітності	0	0	0	0																																																																																																																															
Участь в іншому клінічному дослідженні	0	0	0	0																																																																																																																															
Інші порушення протоколу																																																																																																																																			
За рішенням пацієнта	0	3 (1,2)	3 (1,2)	6 (0,8)																																																																																																																															
За рішенням батьків / опікуна	3 (1,2)	2 (0,8)	0	5 (0,6)																																																																																																																															
Вагітність	0	0	0	0																																																																																																																															
Інше	3 (1,2)	4 (1,5)	3 (1,2)	10 (1,3)																																																																																																																															
Вибули з дослідження	4 (1,5)	8 (3,1)	5 (1,9)	17 (2,2)																																																																																																																															
Через небажані явища	0	0	0	0																																																																																																																															
Втрачений зв'язок для наступного спостереження	0	0	0	0																																																																																																																															
Відкликання згоди пацієнтом	0	1 (0,4)	4 (1,6)	5 (0,6)																																																																																																																															
Відкликання згоди батьками / опікуном	4 (1,5)	4 (1,5)	1 (0,4)	9 (1,2)																																																																																																																															
Інше	0	3 (1,2)	0	3 (0,4)																																																																																																																															
Завершили терапію	254 (97,7)	250 (96,5)	252 (97,7)	756 (97,3)																																																																																																																															
Завершили участь в дослідженні	256 (98,5)	251 (96,9)	253 (98,1)	760 (97,8)																																																																																																																															
<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Первинна задача:</p> <p><input type="checkbox"/> Підтвердження ефективності введення під час їжі інсуліну аспарт швидкої дії, за показниками глікемічного контролю, в порівнянні з введенням під час їжі препарату НовоРапід®, обидва види терапії в комбінації з інсуліном деглюдек, виходячи з гіпотези не меншої ефективності, дітям та підліткам з діабетом 1 типу.</p> <p>Вторинні задачі:</p> <p><input type="checkbox"/> Підтвердження ефективності введення після їжі інсуліну аспарт швидкої дії, за показниками глікемічного контролю, в порівнянні з введенням під час їжі препарату НовоРапід®, обидва види терапії в комбінації з інсуліном деглюдек, виходячи з гіпотези не меншої ефективності, дітям та підліткам з діабетом 1 типу.</p> <p><input type="checkbox"/> Підтвердження вищої ефективності введення після їжі інсуліну аспарт швидкої дії, за показниками глікемічного контролю, в порівнянні з введенням під час їжі препарату НовоРапід®, обидва види терапії в комбінації з інсуліном деглюдек, виходячи з гіпотези не меншої ефективності, дітям та підліткам з діабетом 1 типу.</p> <p><input type="checkbox"/> Ефективність та безпека терапії із введенням під час їжі інсуліну аспарт швидкої дії, в порівнянні з введенням під час їжі препарату НовоРапід®, обидва види терапії в комбінації з інсуліном деглюдек,</p>																																																																																																																																		

	<p>дітям та підліткам з діабетом 1 типу.</p> <p><input type="checkbox"/> Ефективність та безпека терапії із введенням після їжі інсуліну аспарт швидкої дії, в порівнянні з введенням під час їжі препарату НовоРапід®, обидва види терапії в комбінації з інсуліном деглюдек, дітям та підліткам з діабетом 1 типу.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Проведене 26-тижневе, рандомізоване, частково подвійне сліпе, багатоцентрове, багатонаціональне, з активним препаратом контролю, з лікуванням до досягнення цільового показника, в трьох паралельних групах дослідження з 12-тижневим ввідним періодом. В дослідженні оцінювали ефективність та безпеку введення під час прийому їжі інсуліну аспарт швидкої дії в порівнянні з введенням під час їжі препарату НовоРапід® / НовоЛог®, обидва види терапії в комбінації з інсуліном деглюдек, один раз на добу, в режимі базально-болусної терапії, пацієнтам з цукровим діабетом 1 типу, віком від одного року до менше 18 років (лише в Сербії: від двох років до менше 18 років). В дослідження була також включена 26-тижнева група відкритої терапії, з введенням інсуліну аспарт швидкої дії після їжі, також комбінації з інсуліном деглюдек. Введення під час їжі було визначене, як ін'єкція болусного інсуліну за 0–2 хвилини до початку прийому їжі, а після їжі було визначене, як ін'єкція болусного інсуліну через 20 хвилин після початку прийому їжі. Дослідження складалось з періоду скринінгу тривалістю приблизно два тижні, 12-тижневого ввідного періоду (для оптимізації дози базального інсуліну), 26-тижневого періоду терапії та 30-денного періоду наступного спостереження. Протягом періоду терапії дозу болусного інсуліну коригували для забезпечення цільового вмісту глюкози перед прийомом їжі, 4,0–8,0 ммоль/л [71–145 мг/дл] та цільового вмісту глюкози перед сном 6,7 – 10,0 ммоль/л [120–180 мг/дл], в межах стратегії «лікування до досягнення цільового показника». Також в дослідженні порівнювали глікемічний контроль, забезпечений введенням інсуліну аспарт швидкої дії під час та після їжі та препарату НовоРапід® / НовоЛог®, в умовах тесту з прийомом стандартизованої їжі, з постійним моніторингом концентрації глюкози (ПМГ), підгрупі пацієнтів віком ≥ 8 років на час скринінгу.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Головними критеріями включення були: пацієнти чоловічої та жіночої статі, віком ≥ 1 рік та < 18 років на час підписання документа про поінформовану згоду та < 18 років на етапі рандомізації (лише в Сербії: пацієнти чоловічої та жіночої статі, віком ≥ 2 роки та < 18 років на час підписання документа про поінформовану згоду та < 18 років на етапі рандомізації); пацієнти, що можуть бути включені до групи ПМГ та тесту з прийомом їжі, повинні бути віком ≥ 8 років на час скринінгу), діагностований цукровий діабет 2 типу (за клінічною оцінкою та результатами лабораторних аналізів, згідно з національними протоколами), отримання щоденної базально-болусної терапії із застосуванням аналогу базального інсуліну або НПХ інсуліну протягом принаймні 90 днів до візиту на етапі скринінгу, вміст гліколізованого гемоглобіну (HbA_{1c}) $\leq 9,5\%$ 80 ммоль/моль), за результатом аналізу зразка, отриманого від час візиту на етапі скринінгу, проведеного центральною лабораторією.</p>

<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Досліджуваним лікарським препаратом був інсулін аспарт швидкої дії, 100 Од/мл, в 3 мл картриджах Penfill® (партії № EW5F973, EW5F974 та FWN773). Інсулін аспарт швидкої дії вводили в формі підшкірних (п/ш) ін'єкцій. Протягом періоду терапії дозу інсуліну аспарт швидкої дії коригували для забезпечення цільового вмісту глюкози перед прийомом їжі, 4,0–8,0 ммоль/л (71–145 мг/дл) та цільового вмісту глюкози перед сном 6,7–10,0 ммоль/л (120–180 мг/дл), в межах стратегії «лікування до досягнення цільового показника», за принципом заздалегідь визначеного алгоритму дозування болусного інсуліну, або за принципом гнучкого дозування з урахуванням вмісту вуглеводнів в їжі. За рекомендацією дослідника були дозволені додаткові ін'єкції болусного інсуліну.</p> <p>Інсулін аспарт швидкої дії застосовували в комбінації з інсуліном деглюдек, 100 Од/мл, в 3 мл заздалегідь заповнених шприцах-ручках PDS290 (ФлексТач [FlexTouch®]) (партії № FP51299, EP52009, FP52470 та FP52186), в режимі базально-болусної терапії. Інсулін деглюдек вводили підшкірно, один раз на день, бажано, в той самий час кожного дня, в межах стратегії «лікування до досягнення цільового показника». Як інсулін аспарт швидкої дії, так і інсулін деглюдек були визначені, як досліджувані лікарські препарату (ДЛП).</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Активним препаратом порівняння був препарат НовоРапід® / НовоЛог®, 100 Од/мл, в 3 мл картриджах Penfill® (серія № FWSR240).</p> <p>Препарат НовоРапід® / НовоЛог® вводили підшкірно. Протягом періоду терапії дозу препарату НовоРапід® / НовоЛог® коригували для забезпечення цільового вмісту глюкози перед прийомом їжі, 4,0–8,0 ммоль/л (71–145 мг/дл) та цільового вмісту глюкози перед сном 6,7–10,0 ммоль/л (120–180 мг/дл), в межах стратегії «лікування до досягнення цільового показника», за принципом заздалегідь визначеного алгоритму дозування болусного інсуліну, або за принципом гнучкого дозування з урахуванням вмісту вуглеводнів в їжі. За рекомендацією дослідника були дозволені додаткові ін'єкції болусного інсуліну.</p> <p>Препарат НовоРапід® / НовоЛог® застосовували в комбінації з інсуліном деглюдек, 100 Од/мл, в 3 мл заздалегідь заповнених шприцах-ручках PDS290 (ФлексТач [FlexTouch®]) (партії № FP51299, EP52009, FP52470 та FP52186), в режимі базально-болусної терапії. Інсулін деглюдек вводили підшкірно, один раз на день, бажано, в той самий час кожного дня, в межах стратегії «лікування до досягнення цільового показника». Як препарат НовоРапід® / НовоЛог®, так і інсулін деглюдек були визначені, як ДЛП.</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>-</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Ключовими показниками для оцінки ефективності були:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Вміст HbA_{1c} <input type="checkbox"/> Профіль глюкози, за результатами самостійного визначення вмісту глюкози в плазмі крові (SMPG), за вісьмома точками. <input type="checkbox"/> Вміст глюкози в плазмі крові, за результатами SMPG, середній, за результатами визначення в зв'язку з трьома прийомами їжі, та кожним індивідуальним прийомом їжі (сніданок, обід, вечеря). <input type="checkbox"/> Збільшення вмісту глюкози в плазмі крові, за результатами SMPG, середній, за результатами визначення в зв'язку з трьома прийомами їжі, та кожним індивідуальним прийомом їжі (сніданок, обід, вечеря). <input type="checkbox"/> Вміст глюкози в плазмі крові натще.

	<input type="checkbox"/> Вміст 1,5-ангідроглюциду <input type="checkbox"/> Доза болюсного, базального та загальної дози інсуліну <input type="checkbox"/> Вміст глюкози в плазмі крові та збільшення вмісту глюкози в плазмі крові (тест з прийомом їжі) у пацієнтів підгрупи <input type="checkbox"/> Вміст глюкози в інтерстиціальній рідині у пацієнтів підгрупи
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Ключовими критеріями / показниками оцінки безпеки були:</p> <input type="checkbox"/> Побічні реакції (ПР) в період терапії. <input type="checkbox"/> Реакції в місці ін'єкції. <input type="checkbox"/> Епізоди гіпоглікемії <input type="checkbox"/> Результати лікарських обстежень, головні показники життєдіяльності організму, результати лабораторних аналізів (включно з перевіркою на антитіла до інсуліну аспарт) <input type="checkbox"/> Маса тіла та індекс маси тіла.
18. Статистичні методи	<p>Набори даних для аналізу:</p> <input type="checkbox"/> Повний набір даних для аналізу (FAS): до нього були включені дані усіх рандомізованих пацієнтів. 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 такі, що «отримали лікування». <input type="checkbox"/> Набір даних для аналізу, отриманих згідно з протоколом (PP), до якого були включені дані пацієнтів, включених до FAS, які відповідали критеріям включення та не відповідали критеріям не включення. Пацієнти, дані яких були включені до ПП, були класифіковані, як такі, що «отримали лікування». <p>Первинний кінцевий критерій Зміна, в порівнянні з показниками до початку терапії, вмісту HbA_{1c} через 26 тижнів після рандомізації</p> <p>Первинний оцінюваний показник Різниця, при введенні інсуліну аспарт швидкої дії та препарату НовоРапід® / НовоЛог®, за зміною, в порівнянні з показниками до початку терапії, вмісту HbA_{1c} через 26 тижнів після рандомізації, у всіх рандомізованих пацієнтів, незалежно від скасування терапії або застосування додаткових препаратів. Для оцінки первинного оцінюваного показника враховували період спостереження в дослідженні, до якого були включені дані, отримані після припинення отримання пацієнтом досліджуваного лікарського препарату.</p> <p>Вторинний оцінюваний показник Різниця, при введенні інсуліну аспарт швидкої дії та препарату НовоРапід® / НовоЛог®, за зміною, в порівнянні з показниками до початку терапії, вмісту HbA_{1c} через 26 тижнів після рандомізації, у всіх рандомізованих пацієнтів, якщо терапія була скасована раніше, ніж через 26 тижнів. Для оцінки вторинного оцінюваного показника враховували дані, отримані в період спостереження в дослідженні. Кінцеві критерії для оцінки ефективності, за винятком дози інсуліну, ґрунтувались на даних, отриманих в період спостереження в дослідженні, аналіз повторювали з використанням даних, отриманих в період спостереження під час проведення терапії. Дані щодо дози інсуліну та усіх кінцевих критеріїв безпеки ґрунтувались на даних, отриманих в період спостереження під час проведення терапії.</p> <p>Ієрархічна процедура тестування, описана нижче, була проведена в</p>

рамках аналізу даних за первинним оцінюваним показником.

Ієрархічна процедура тестування та аналіз даних за первинним оцінюваним показником

Дані за первинною задачею були розглянуті, виходячи з гіпотези не меншої ефективності, для порівняння зміни, в порівнянні з показниками до початку терапії, вмісту HbA_{1c} через 26 тижнів після рандомізації, при введенні під час прийому їжі аспарту швидкої дії та препарату НовоРапід® / НовоЛог® під час прийому їжі (границя не меншої ефективності: 0,4 %). Якщо первинна задача була підтверджена (етап 1), здійснювали контроль похибки I типу, методом ієрархічного (з фіксованою послідовністю) тестування, для розгляду вторинних показників, що підтверджують не меншу ефективність застосування аспарту швидкої дії в порівнянні з такою при введенні препарату НовоРапід® / НовоЛог® після їжі (етап 2), та вищу ефективність введення аспарту швидкої дії під час прийому їжі в порівнянні з такою при введенні препарату НовоРапід® / НовоЛог® під час прийому їжі (етап 3). Відповідно, спростування нульової гіпотези було підтверджено, лише на етапах, коли усі попередні нульові гіпотези були спростовані на користь аспарту швидкої дії.

Аналіз ґрунтувався на статистичній моделі з використанням множинних, підстановок, тобто, у випадках пацієнтів, для яких були відсутні вимірювання вмісту HbA_{1c} в зразках, отриманих під час запланованих візитів, дані щодо вмісту HbA_{1c} підставляли за наявною інформацією, з урахуванням виду терапії, для отримання якої пацієнта було рандомізовано (за суттю, модель є схожою на змішану модель з багаторазовими вимірюваннями). Дані для аналізу були стандартизовані за регіоном, стратою (вік) в якості факторів, та вмісту HbA_{1c} до початку терапії, в якості коваріати.

Аналіз за ключовими додатковими вторинними критеріями

Дані щодо зміни, в порівнянні з показниками до початку терапії, кінцевих критеріїв профілю вмісту глюкози в плазмі крові, за результатами самостійного вимірювання (SMPG) за вісьмома точками: зміни, в порівнянні з показниками до початку терапії, середнього значення вмісту глюкози в плазмі крові та збільшення вмісту глюкози в плазмі крові, після кожного з трьох головних прийомів їжі, аналізували з використанням такої ж моделі, що і для аналізу даних за первинним кінцевим критерієм, за винятком того, що в якості коваріати були використані відповідні показники, визначені до початку терапії.

Кінцеві критерії для оцінки безпеки

Побічні реакції (ПР) в період терапії були визначені, як реакції, дата початку яких припадає на період від першого дня експозиції рандомізованій терапії і до семи днів після завершення рандомізованої терапії. Гіпоглікемічні епізоди були визначені як такі, що відбулись в період терапії, якщо початок епізоду припадав на період від першого дня застосування ДЛП після рандомізації та не пізніше, ніж наступний день після дня останнього застосування ДЛП. Гіпоглікемічні епізоди були визначені як нічні, якщо вони відбувались в нічний час, від 23:00 до 07:00, включно.

Тяжкі або підтвержені результатами вимірювання вмісту глюкози в крові епізоди гіпоглікемії, були визначені як епізоди, що є важкими за критеріями ISPAD (Міжнародне товариство спеціалістів з діабету

у дітей та підлітків), або були підтверджені результатами вимірювання вмісту глюкози в крові, < 3,1 ммоль/л (56 мг/дл), з симптоматичними проявами гіпоглікемії або без них. Дані щодо усіх гіпоглікемічних епізодів в період терапії або тяжких чи підтверджених результатами вимірювання вмісту глюкози в крові епізодів гіпоглікемії (усіх, вдень, вночі) аналізували з використанням моделі від'ємної біноміальної регресії, логарифмічною функцією зв'язку та з урахуванням логарифмічно трансформованого значення часового періоду терапії, з яким епізод гіпоглікемії вважають пов'язаним, в якості фактору зміщення. До моделі були включені дані щодо виду терапії, регіону та страти (вік) – в якості факторів, для аналізу були використані дані, наведені в FAS. Якщо наявні дані це дозволяли, був проведений окремий аналіз даних щодо тяжких епізодів.

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

В цілому, три терапевтичні групи були подібними за демографічними та іншими характеристиками, визначеними до початку дослідження. Популяція складалась з пацієнтів чоловічої (53,9 %) та жіночої (46,1 %) статі, дітей та підлітків віком від 2 до < 18 років, з цукровим діабетом 1 типу, середнім віком 11,68 роки (діапазон: 2–17 роки), середнім ІМТ 19,66 кг/м² (діапазон: 11,8–33,5 кг/м²), середньою тривалістю діабету 4,38 роки (діапазон: 0,52–16,3 роки) та середнім вмістом HbA_{1c} 7,56 % (діапазон: 4,9–10,6 %) (59,13 ммоль/моль; діапазон: 30,1–92,4 ммоль/моль). Більшість пацієнтів були білими (81,3 %) або азійцями (16,2%), та не були латиноамериканцями (94,2 %). Більшість пацієнтів була включена в США (25,1 %), Росії (13,4 %) та Японії (8,5 %).

Демографічні та інші характеристики, визначені до початку терапії (усі пацієнти)

	Аспарт швидкої дії (під час їжі) N (%)	Аспарт швидкої дії (після їжі) N (%)	НовоРapid® (під час їжі) N (%)	В цілому N (%)
Кількість пацієнтів	260	259	258	260
Вікова група				
N	260 (100,0)	259 (100,0)	258 (100,0)	777 (100,0)
1 – < 6 років	16 (6,2)	16 (6,2)	14 (5,4)	46 (5,9)
6 – < 12 років	100 (38,5)	100 (38,6)	101 (39,1)	301 (38,7)
12 – < 18 років	144 (55,4)	143 (55,4)	143 (55,4)	430 (55,3)
Група за ІМТ				
N	260 (100,0)	259 (100,0)	258 (100,0)	777 (100,0)
< 25 кг/м ²	238 (91,5)	234 (90,3)	233 (90,3)	705 (90,7)
25–29,9 кг/м ²	17 (6,5)	23 (8,9)	22 (8,5)	62 (8,0)
30–34,9 кг/м ²	5 (1,9)	2 (0,8)	3 (1,2)	10 (1,3)
Стать				
N	260 (100,0)	259 (100,0)	258 (100,0)	777 (100,0)
Жіноча	126 (48,5)	122 (47,1)	110 (42,6)	358 (46,1)
Чоловіча	134 (51,5)	137 (52,9)	148 (57,4)	419 (53,9)
Вікова група СТРАТА)				
N	260 (100,0)	259 (100,0)	258 (100,0)	777 (100,0)
1 – < 3 років	2 (0,8)	2 (0,8)	0	4 (0,5)
3 – < 6 років	14 (5,8)	14 (5,4)	14 (5,4)	42 (5,4)
6 – < 12 років	100 (38,5)	100 (38,6)	101 (39,1)	301 (38,7)
12 – < 18 років	144 (55,4)	143 (55,2)	143 (55,4)	430 (55,3)

% - відсоток пацієнтів; ІМТ – індекс маси тіла (кг/м²); N – кількість пацієнтів;
До початку терапії – на етапі рандомізації (Візит 14 Тиждень 0)

Група постійного моніторингу глюкози

В цілому, три терапевтичні групи, представлені в групі постійного моніторингу глюкози, були подібними за демографічними та іншими характеристиками, визначеними до початку дослідження. Середній вік становив 12,58 років (діапазон: 8–17 років), середнє значення ІМТ становило 20,35 кг/м² (діапазон: 14,3–30,8 кг/м²), середній вміст

	<p>HbA_{1c} становив 7,39 % (діапазон: 5,4–9,4 %). Середня тривалість діабету становила 4,53 роки (діапазон: 0,5–14,0 роки). В цілому, 57,8 % пацієнтів були чоловічої та 42,2 % – жіночої статі. Більшість пацієнтів були білими (97,8 %) та не були латиноамериканцями (95,6 %). Більшість пацієнтів з цієї підгрупи була включена в США (38,5 %), Україні (23,7 %) та Болгарії (15,6 %).</p> <p>Вікові групи. Три терапевтичні групи, представлені у вікових групах, були подібними за демографічними та іншими характеристиками.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Поетапна процедура ієрархічного тестування</p> <p><input type="checkbox"/> Було підтверджено, що введення аспарту швидкої дії під час їжі є не менш ефективним, ніж введення під час їжі препарату НовоРапід®/НовоЛог® за показниками зміни, в порівнянні з показниками до початку терапії, вмісту HbA_{1c} через 26 тижнів після рандомізації:</p> <p>– ETD: -0,17 % [-0,30; -0,03]_{95% ДІ}</p> <p><input type="checkbox"/> Було підтверджено, що введення аспарту швидкої дії після їжі є не менш ефективним, ніж введення під час їжі препарату НовоРапід®/НовоЛог® за показниками зміни, в порівнянні з показниками до початку терапії, вмісту HbA_{1c} через 26 тижнів після рандомізації:</p> <p>– ETD: 0,13 % [-0,01; 0,26]_{95% ДІ}</p> <p><input type="checkbox"/> Було підтверджено, що введення аспарту швидкої дії під час їжі є більш ефективним, ніж введення препарату НовоРапід®/НовоЛог® дії під час їжі за показниками зміни, в порівнянні з показниками до початку терапії, вмісту HbA_{1c} через 26 тижнів після рандомізації:</p> <p>– ETD: -0,17 % [-0,30; -0,03]_{95% ДІ}</p> <p>Глікозильований гемоглобін</p> <p><input type="checkbox"/> Через 26 тижнів спостережене середнє значення вмісту HbA_{1c} становило 7,63 % (59,88 ммоль/моль) при введенні аспарту швидкої дії, а саме, 7,91 % (62,97 ммоль/моль) при введенні аспарту швидкої дії після їжі та 7,76 % (61,30 ммоль/моль) при введенні препарату НовоРапід®/НовоЛог®.</p> <p><input type="checkbox"/> Статистично вірогідна різниця при введенні аспарту швидкої дії під час їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог®, а також при введенні аспарту швидкої дії після їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог®, за шансами досягнення рівня HbA_{1c} <7,5 % або HbA_{1c} <7,5 % без тяжких гіпоглікемічних епізодів, через 26 тижнів після рандомізації була відсутня.</p> <p>Самостійне вимірювання вмісту глюкози в плазмі крові за вісьмома точками</p> <p>Середній профіль за вісьмома точками</p> <p><input type="checkbox"/> Через 26 тижнів спостережений профіль SMPG за вісьмома точками становив 9,19 ммоль/л [165,67 мг/дл] при введенні аспарту швидкої дії під час їжі, 9,63 ммоль/л [173,59 мг/дл] при введенні аспарту швидкої дії після їжі, та 9,37 ммоль/л [168,84 мг/дл] при введенні препарату НовоРапід®/НовоЛог®.</p> <p><input type="checkbox"/> Статистично вірогідна різниця зміни, в порівнянні з показниками до початку терапії, профілю за 8-8-точками, при введенні аспарту швидкої дії під час їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог® або при введенні при введенні аспарту швидкої дії після їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог®, через 26 тижнів після рандомізації виявлена</p>

не була.

Вміст глюкози в плазмі крові після їжі та збільшення вмісту глюкози в плазмі при введенні після усіх трьох прийомів їжі та після кожного прийому їжі (сніданок, обід та вечеря), за результатами самостійного вимірювання вмісту глюкози в плазмі крові за вісьмома точками

□ Через 26 тижнів, спостережені середні значення вмісту глюкози в плазмі крові через одну годину та збільшення вмісту глюкози в плазмі крові через одну годину при введенні аспарту швидкої дії під час їжі були нижчими, ніж при введенні препарату НовоРапід®/НовоЛог®, при кожному прийомі їжі (сніданок, обід та вечеря), а також після «усіх прийомів їжі», тоді як в групі застосування аспарту швидкої дії після їжі дії підвищення вмісту глюкози в плазмі крові та збільшення вмісту глюкози в плазмі крові через одну годину було більшим, ніж в групі введення препарату НовоРапід®/НовоЛог®.

– Значення вмісту глюкози в плазмі крові через одну годину після усіх прийомів їжі становило 9,26 ммоль/л (166,82 мг/дл) при введенні аспарту швидкої дії під час їжі, 10,50 ммоль/л (189,23 мг/дл) при введенні аспарту швидкої дії після їжі, та 9,98 ммоль/л (179,77 мг/дл) при введенні препарату НовоРапід®/НовоЛог® – збільшення вмісту глюкози в плазмі крові через одну годину після усіх прийомів їжі становило 0,33 ммоль/л (6,03 мг/дл) при введенні аспарту швидкої дії під час їжі, 1,60 ммоль/л (28,80 мг/дл) при введенні аспарту швидкої дії після їжі, та 1,14 ммоль/л (20,52 мг/дл) при введенні препарату НовоРапід®/НовоЛог®.

При введенні аспарту швидкої дії під час їжі статистично вірогідна різниця на користь введення аспарту швидкої дії під час їжі, в порівнянні з результатами застосування препарату НовоРапід®/НовоЛог® була виявлена за показниками зміни, порівнянні з показниками до початку терапії, через 26 тижнів, вмісту глюкози в плазмі крові після сніданку, обіду та «усіх прийомів їжі» (ETD: -0,70 ммоль/л [-1,14; -0,27]_{95% ДІ}; -12,69 мг/дл [-20,58; -4,80]_{95% ДІ}), а також зміни, в порівнянні з показниками до початку терапії, через 26 тижнів збільшення вмісту глюкози в плазмі крові через одну годину після сніданку, вечері та «усіх прийомів їжі», (ETD: -0,93 ммоль/л [-1,35; -0,52]_{95% ДІ}; -16,79 мг/дл [-24,27; -9,30]_{95% ДІ}).

При введенні аспарту швидкої дії після їжі, статистично вірогідна різниця на користь препарату НовоРапід®/НовоЛог® була виявлена за показниками зміни, в порівнянні з показниками до початку терапії через 26 тижнів, вмісту глюкози в плазмі крові через одну годину після обіду, вечері та «усіх прийомів їжі» (ETD: 0,67 ммоль/л [0,23; 1,12]_{95% ДІ}; 12,12 мг/дл [4,13; 20,12]_{95% ДІ}), а також зміни, в порівнянні з показниками до початку терапії через 26 тижнів, збільшення вмісту глюкози в плазмі крові через одну годину після «усіх прийомів їжі» (ETD: 0,43 ммоль/л [0,02; 0,85]_{95% ДІ}; 7,84 мг/дл [0,29; 15,38]_{95% ДІ}).

Коливання профілю, визначеного за вісьмома точками

Через 26 тижнів, статистично вірогідна різниця коливання профілю, визначеного за вісьмома точками (SMPG), при введенні аспарту швидкої дії під час їжі в порівнянні з такими при введенні препарату НовоРапід®/НовоЛог® або при введенні аспарту швидкої дії після їжі в порівнянні з такими при введенні препарату НовоРапід®/НовоЛог® виявлена не була.

Вміст глюкози в плазмі крові натще

Через 26 тижнів спостережене середнє значення вмісту глюкози в

плазмі крові натще становило 7,80 ммоль/л (140,60 мг/дл) при введенні аспарту швидкої дії під час їжі, 7,93 ммоль/л (142,85 мг/дл) при введенні аспарту швидкої дії після їжі, та 7,88 ммоль/л (142,03 мг/дл) при застосуванні препарату НовоРапід®/НовоЛог®. В порівнянні з показниками до початку терапії через 26 тижнів вміст глюкози в плазмі крові натще залишився стабільним в усіх трьох терапевтичних групах. Статистично вірогідна різниця зміни, в порівнянні з показниками до початку терапії, вмісту глюкози в плазмі крові натще при введенні аспарту швидкої дії під час їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог® або при введенні аспарту швидкої дії після їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог®, через 26 тижнів після рандомізації виявлена не була.

1,5-ангідроглюцит

Через 26 тижнів, спостережене середнє значення вмісту 1,5-ангідроглюциту становило 4,92 мкг/мл при введенні аспарту швидкої дії під час їжі, 4,20 мкг/мл при введенні аспарту швидкої дії після їжі та 4,51 мкг/мл при введенні препарату НовоРапід®/НовоЛог®. Вміст 1,5-ангідроглюцит в порівнянні з показниками до початку терапії через 26 тижнів залишався стабільним при введенні аспарту швидкої дії під час їжі, що статистично вірогідно відрізнялось від результатів, в порівнянні з показниками до початку терапії до 26 тижня, в групі застосування препарату НовоРапід®/НовоЛог®, в якій вміст 1,5-ангідроглюциту знизився (ETD: 0,52 мкг/мл [0,09; 0,95]_{95%} дІ), тоді як зниження, в порівнянні з показниками до початку терапії через 26 тижнів, при введенні аспарту швидкої дії після їжі та Препарату НовоРапід®/НовоЛог® було порівняним.

Доза інсуліну

Через 26 тижнів пацієнти отримували однакові добові дози (од/кг) болюсного, базального інсуліну та сукупну добову дозу інсуліну при введенні аспарту швидкої дії під час їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог® (середнє співвідношення [Од/кг] становило 1,05, 1,06 та 1,06), а також при введенні аспарту швидкої дії після їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог® (середнє співвідношення [Од/кг] становило 1,05, 1,04 та 1,05):

– Середня добова доза болюсного інсуліну через 26 тижнів становила 23,3 Од (0,48 Од/кг) при введенні аспарту швидкої дії під час їжі, 23,5 Од (0,49 Од/кг) при введенні аспарту швидкої дії після їжі та 22,5 Од (0,47 Од/кг) при введенні препарату НовоРапід®/НовоЛог®. Очевидна різниця між терапевтичними групами виявлена не була, отримувані дози при кожному з головних прийомів їжі були ідентичними.

– Середня добова доза базального інсуліну через 26 тижнів становила 21,6 Од (0,43 Од/кг) при введенні аспарту швидкої дії під час їжі, 21,5 Од (0,43 Од/кг) при введенні аспарту швидкої дії після їжі та 20,7 Од (0,41 Од/кг) при введенні препарату НовоРапід®/НовоЛог®.

– Середня сукупна добова доза інсуліну через 26 тижнів становила 44,8 Од (0,92 Од/кг) при введенні аспарту швидкої дії під час їжі, 45,0 Од (0,9 Од/кг) при введенні аспарту швидкої дії після їжі та 43,2 Од (0,88 Од/кг) при введенні препарату НовоРапід®/НовоЛог®.

Через 26 тижнів середнє значення співвідношення базальний : болюсний інсулін для пацієнтів усіх терапевтичних груп було однаковим (47: 53 при введенні аспарту швидкої дії під час їжі, 47: 53

при введенні аспарту швидкої дії після їжі та 46: 54 при введенні препарату НовоРапід®/НовоЛог®).

Вікові групи

Системні неочікувані розбіжності, за результатами аналізу методами описової статистики, в трьох терапевтичних групах, введення аспарту швидкої дії під час їжі, введення аспарту швидкої дії після їжі та введення препарату НовоРапід®/НовоЛог® під час їжі для вікових груп 1 – <6 років, 6 – <12 років та 12 – <18 років виявлені не були.

Підгрупа постійного моніторингу вмісту глюкози та тесту з їжею

Високі, низькі або відповідні цільовому значенню показники вмісту глюкози в періоди між прийомами їжі, за результатами постійного моніторингу вмісту глюкози протягом 11–13 днів

Відсоток часу збереження вмісту глюкози в інтерстиціальній рідині відповідним цільовому значенню, 4,0–10,0 ммоль/л (71–180 мг/дл) через 26 тижнів становив 53 % при введенні аспарту швидкої дії під час їжі, 53 % при введенні аспарту швидкої дії після їжі та 51 % при введенні препарату НовоРапід®/НовоЛог®.

Не була виявлена різниця частоти епізодів низького вмісту глюкози в інтерстиціальній рідині (IG) (IG \leq 2,5, 3,0, 3,9 ммоль/л [45, 54, 70 мг/дл]) та високого вмісту глюкози в інтерстиціальній рідині (IG $>$ 10,0, 12,0, 13,9 ммоль/л [180, 216, 250 мг/дл]) між трьома терапевтичними групами через 26 тижнів, також була відсутня і зміна, в порівнянні з показниками до початку терапії, через 26 тижнів, середнього профілю вмісту глюкози в інтерстиціальній рідині або варіацій профілю вмісту глюкози в інтерстиціальній рідині.

Тривалість епізодів низького вмісту глюкози в інтерстиціальній рідині (IG \leq 3,9 ммоль/л [70 мг/дл]) знизилась в порівнянні з показниками до початку терапії через 26 тижнів, статистично вірогідна різниця між групами введення аспарту швидкої дії під час їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог® або введення аспарту швидкої дії після їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог® виявлена не була.

Вмісту глюкози в інтерстиціальній рідині після прийому їжі, за результатами постійного моніторингу глюкози протягом 11–13 днів

Спостережене середнє збільшення вмісту глюкози в інтерстиціальній рідині (0–1 година після початку прийому їжі) та (0–2 години після початку прийому їжі) було меншим при введенні аспарту швидкої дії під час їжі в порівнянні з таким при застосуванні препарату НовоРапід®/НовоЛог® після кожного індивідуального прийому їжі (сніданок, обід та вечеря), а також після «усіх прийомів їжі», тоді як при введенні аспарту швидкої дії після їжі зростання було більшим, ніж при застосуванні препарату НовоРапід®/НовоЛог® через 26 тижнів.

Зміна, в порівнянні з показниками до початку терапії, через 26 тижнів, середнього збільшення вмісту глюкози в інтерстиціальній рідині (0–1 година після початку прийому їжі) та (0–2 години після початку прийому їжі), була статистично вірогідною, на користь введення аспарту швидкої дії під час їжі, в порівнянні з показниками при застосуванні препарату НовоРапід®/НовоЛог®, після сніданку, вечері та «усіх прийомів їжі» (ETD0–1 год.: -0,34 ммоль/л [-0,57; -0,10]; ETD0–2 год.: -0,51 ммоль/л [-0,85; -0,17]). При введенні

аспарту швидкої дії після їжі, порівняння тих саме показників свідчило про статистично вірогідну різницю на користь застосування препарату НовоРапід®/НовоЛог® після «усіх прийомів їжі» через 0–1 годину після початку їжі (ETD: 0,25 ммоль/л [0,02; 0,48]), а також після сніданку, обіду та «усіх прийомів їжі» через 0–2 години після початку їжі (ETD: 0,61 ммоль/л [0,27; 0,95]).

□ Зміна, в порівнянні з показниками до початку терапії, через 26 тижнів середньої тривалості періоду до досягнення пікового вмісту глюкози в інтерстиціальній рідині після їжі, при введенні аспарту швидкої дії під час їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог®, або при введенні аспарту швидкої дії після їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог®, не досягала рівня статистичної вірогідності.

□ Середнє значення піку вмісту глюкози в інтерстиціальній рідині після їжі знизилось, в порівнянні з показниками до початку терапії, через 26 тижнів при введенні аспарту швидкої дії під час їжі, сніданку, обіду та «усіх прийомів їжі», та зберіглось стабільним після вечері. Зниження після сніданку та обіду було статистично вірогідно більшим в групі введення аспарту швидкої дії під час їжі, тоді як після вечері та «усіх прийомів їжі» (ETD: -0,75 ммоль/л [-1,50; 0,01]) статистично вірогідна різниця, в порівнянні з результатами при застосуванні препарату НовоРапід®/НовоЛог®, була відсутня. Порівняння тих саме показників показало відсутність статистично вірогідної різниці при введенні аспарту швидкої дії після їжі та Препарату НовоРапід®/НовоЛог®.

Вміст глюкози після їжі та збільшення вмісту глюкози після їжі (тест з прийомом їжі)

□ Через 26 тижнів спостережені середні профілі вмісту глюкози в плазмі крові після їжі були подібними при введенні аспарту швидкої дії під час їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог®, тоді як при введенні аспарту швидкої дії після їжі профіль був вищим в усі часові точки (через 30 хв., 60 хв. та 120 хв.) в порівнянні з показниками при застосуванні препарату НовоРапід®/НовоЛог®. Такий саме профіль був визначений і для середнього збільшення вмісту глюкози в плазмі крові після їжі.

□ Статистично вірогідна різниця при введенні аспарту швидкої дії під час їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог®, за показниками зміни, в порівнянні з показниками до початку терапії, через 26 тижнів, через 30 хв., 1 годину (60 хв.) та 2 години (120 хв.) вмісту глюкози в плазмі крові після їжі або збільшення вмісту глюкози в плазмі крові після їжі (тест з прийомом їжі), була відсутня.

□ Для групи введення аспарту швидкої дії після їжі була виявлена статистично вірогідна різниця на користь препарату НовоРапід®/НовоЛог®, в усі три часові точки, показників вмісту глюкози в плазмі крові після їжі та збільшення вмісту глюкози в плазмі крові після їжі (тест з прийомом їжі):

-ETD 30 хв., вміст глюкози в плазмі крові після їжі: 1,76 ммоль/л [0,60; 2,93]_{95% ді}; 31,78 мг/дл [10,81; 52,75]_{95% ді}.

-ETD 1 година, вміст глюкози в плазмі крові після їжі: 2,83 ммоль/л [1,25; 4,42]_{95% ді}; 51,06 мг/дл [22,55; 79,58]_{95% ді}.

-ETD 2 години, вміст глюкози в плазмі крові після їжі: 2,68 ммоль/л [0,66; 4,71]_{95% ді}; 48,34 мг/дл [11,89; 84,79]_{95% ді}

-ETD 30 хв., збільшення вмісту глюкози в плазмі крові після їжі: 1,64 ммоль/л [0,72; 2,56]_{95% ді}; 29,57 мг/дл [13,06; 46,08]_{95% ді}.

-ETD 1 година, збільшення вмісту глюкози в плазмі крові після їжі:

	<p>2,77 ммоль/л [1,32; 4,22]_{95%} дi; 49,87 мг/дл [23,76; 75,99]_{95%} дi. -ETD 2 години, збільшення вмісту глюкози в плазмі крові після їжі: 2,59 ммоль/л [0,56; 4,62]_{95%} дi; 46,68 мг/дл [10,02; 83,33]_{95%} дi.</p> <p>Вміст глюкози в інтерстиціальній рідині, тест з прийомом їжі, за результатами постійного моніторингу вмісту глюкози</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Статистично вірогідна різниця при введенні аспарту швидкої дії під час їжі та препарату НовоРapid®/НовоLog®, зміни, в порівнянні з показниками до початку терапії, через 26 тижнів, значень AUC_{IG,0-2 год.}, AUC_{IG,0-4 год.}, AUC_{IG,0-15 хв.}, AUC_{IG,0-30 хв.}, AUC_{IG,0-1 год.} та зростання відповідних показників, була відсутня. При введенні аспарту швидкої дії після їжі, була виявлена статистично вірогідна різниця на користь препарату НовоРapid®/НовоLog® зміни, в порівнянні з показниками до початку терапії, через 26 тижнів, значень AUC_{IG,0-2 год.} та AUC_{IG,0-4 год.}, тоді як статистично вірогідна різниця значень AUC_{IG,0-15 хв.}, AUC_{IG,0-30 хв.}, AUC_{IG,0-1 год.} та їхнього збільшення була відсутня. <input type="checkbox"/> При введенні аспарту швидкої дії під час їжі, зменшення тривалості періоду до досягнення піку вмісту глюкози в інтерстиціальній рідині, в порівнянні з показниками до початку терапії, через 26 тижнів, при введенні препарату НовоРapid®/НовоLog®, статистично вірогідно відрізнялось на користь препарату НовоРapid®/НовоLog®, тоді як при введенні аспарту швидкої дії після їжі та препарату НовоРapid®/НовоLog® статистично вірогідна різниця була відсутня. <input type="checkbox"/> Статистично вірогідна різниця зниження піку вмісту глюкози в інтерстиціальній рідині після їжі в порівнянні з показниками до початку терапії, через 26 тижнів при введенні аспарту швидкої дії під час їжі та препарату НовоРapid®/НовоLog® була відсутня. При введенні аспарту швидкої дії після їжі, пік вмісту глюкози в інтерстиціальній рідині збільшувався, в порівнянні з показниками до початку терапії, через 26 тижнів, і різниця була статистично вірогідною на користь препарату НовоРapid®/НовоLog®.
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>В цілому, введення аспарту швидкої дії (під час їжі та після їжі), а також препарату НовоРapid®/НовоLog® було безпечним, добре переносилось пацієнтами, неочікувані проблеми безпеки при введенні аспарту швидкої дії або препарату НовоРapid®/НовоLog® дітям та підліткам з цукровим діабетом 1 типу ідентифіковані не були. На додаток, клінічно значуща різниця профілів ПР в терапевтичних групах, за 26-тижневий період терапії, виявлена не була. Усі результати оцінки безпеки, наведені нижче, підсумовані за даними, отриманими в період терапії, якщо не вказано інше.</p> <p>Побічні реакції</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Кількість пацієнтів, які повідомили про ПР, в трьох терапевтичних групах була однаковою: 73,9 %, 77,1 % та 78,7 % пацієнтів з груп введення аспарту швидкої дії під час їжі, введення аспарту швидкої дії після їжі та препарату НовоРapid®/НовоLog®. Загальна частота ПР при введенні аспарту швидкої дії під час їжі, при введенні аспарту швидкої дії після їжі та препарату НовоРapid®/НовоLog® становила 448,6, 531,1 та 464,5 на 100 пацієнто-років експозиції. <input type="checkbox"/> Переважна більшість ПР в усіх трьох терапевтичних групах були несерйозними (1812 з 1847 реакцій), низького або середнього ступеня тяжкості (1830 з 1847 реакцій), та були класифіковані як такі, причинно-наслідковий зв'язок яких з досліджуваним препаратом, призначеним для рандомізованої терапії, (1753 з 1847

реакцій) або базальним компонентом (1772 з 1847 реакцій) була відсутня. Більшість ПР (1758 з 1847 реакцій) минула до завершення 26-тижневого періоду терапії.

□ Нечасті повідомлення про ПР, що мали можливий або ймовірний причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваним препаратом, призначеним для рандомізованої терапії, були отримані в усіх трьох терапевтичних групах (5,0; 6,6% та 7,4% пацієнтів з групи введення аспарту швидкої дії під час їжі, введення аспарту швидкої дії після їжі та препарату НовоРapid®/НовоLog®), суттєва різниця за частотою або типом ПР, що мали можливий або ймовірний причинно-наслідковий зв'язок була відсутня.

□ В усіх трьох терапевтичних групах найчастішими ПР були «вірусна інфекція верхнього респіраторного тракту», «інфекція верхнього респіраторного тракту» та «головний біль». Про ці ПР повідомили 23,0 %, 20,5 % та 18,6 %; 8,4 %, 12,4 % та 10,1 %; та 6,1 %, 10,1 % і 8,5 % пацієнтів з груп введення аспарту швидкої дії під час їжі, введенні аспарту швидкої дії після їжі та препарату НовоРapid®/НовоLog®.

Випадки смерті, серйозних побічних реакцій та інших значущих побічних реакцій

□ Було повідомлено про один випадок смерті не в період терапії. Про явище «утоплення» було повідомлено через 11 днів після завершення рандомізованої терапії (група препарату НовоРapid® / НовоLog®).

□ Повідомлення при випадки серйозних побічних реакцій (СПР) були нечастими в усіх трьох терапевтичних групах; про сім випадків СПР повідомили п'ять (1,9 %) пацієнтів з групи введення аспарту швидкої дії під час їжі, про 15 випадків СПР повідомили 13 (5,0 %) пацієнтів з групи введення аспарту швидкої дії після їжі і про 13 випадків СПР повідомили 9 (3,5 %) пацієнтів з групи препарату НовоРapid®/НовоLog®. Повідомлені СПР відповідали усьому діапазону термінів переважного вжитку в усіх терапевтичних групах, збільшення кількості СПР за певним терміном було відсутнє. В цілому, сім СПР були класифіковані як такі, що мають ймовірний причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваним препаратом, призначеним для рандомізованої терапії, два з них були зареєстровані в групі введення аспарту швидкої дії під час їжі («ненавмисне передозування» та «гіпоглікемія»), чотири – в групі введення аспарту швидкої дії після їжі («ненавмисне передозування» [2 випадки] та «втрата свідомості внаслідок гіпоглікемії» [2 випадки], один випадок був зареєстрований в групі препарату НовоРapid®/НовоLog® («гіпоглікемія»).

□ Жоден з пацієнтів не був відсторонений від подальшої участі в дослідженні внаслідок ПР, та жодному пацієнтові внаслідок ПР не була передчасно скасована подальша терапія із застосуванням досліджуваного лікарського препарату.

Реакції в місці ін'єкції

□ В цілому, 59 випадків реакції на ділянці ін'єкції, повідомлених 33 (4,2 %) пацієнтами, були знайдені шляхом NNMQ пошуку; про 11 реакцій повідомили 8 (3,1%) пацієнтів з групи введення аспарту швидкої дії під час їжі, про 31 реакцію повідомили 14 (5,4 %) пацієнтів з групи введення аспарту швидкої дії після їжі та про 17 реакцій повідомили 11 (4,3 %) пацієнтів з групи препарату НовоРapid®/НовоLog®. Причинно-наслідковий зв'язок більшості ПР за терміном «реакції в місці ін'єкції» з препаратом, призначеним для

рандомізованої терапії, був малоймовірним, усі вони були несерйозними та низького ступеня тяжкості. На додаток, про 15 ПР (5 з групи введення аспарту швидкої дії під час їжі, 4 – з групи введення аспарту швидкої дії після їжі та 6 – з групи препарату НовоРапід®/НовоЛог®) повідомили дослідники, як про реакції в місці ін'єкції, але вони не були знайдені шляхом NNMQ пошуку.

Гіпоглікемічні епізоди

□ Кількість пацієнтів з глікемічними епізодами була однаковою в групах введення аспарту швидкої дії під час їжі, введення аспарту швидкої дії після їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог® (96,2 %, 96,9 % та 96,5 % пацієнтів). Спостережена частота була трохи нижчою при введенні препарату НовоРапід®/НовоЛог® (6973 епізодів на 100 пацієнто-років) в порівнянні з показниками в групах введення аспарту швидкої дії під час їжі та введення аспарту швидкої дії після їжі (7556 та 7481 епізодів на 100 пацієнто-років).

□ Повідомлення про тяжкі гіпоглікемічні епізоди, відповідні критеріям ISPAD 2014, в усіх трьох терапевтичних групах були нечастими; про три епізоди повідомили три пацієнти з групи введення аспарту швидкої дії під час їжі, про вісім епізодів повідомили вісім пацієнтів з групи введення аспарту швидкої дії після їжі та про чотири епізоди повідомили чотири пацієнти з групи препарату НовоРапід®/НовоЛог®. Статистично вірогідна різниця між обома групами аспарту швидкої дії та препарату НовоРапід®/НовоЛог® виявлена не була.

Кількість пацієнтів, які повідомили про тяжкі або підтверджені результатами вимірювання вмісту глюкози в крові гіпоглікемічні епізоди, в групах введення аспарту швидкої дії під час їжі, введення аспарту швидкої дії після їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог® (87,4 %, 88,0 % та 84,1 % пацієнтів) була такою ж. Різниця частоти тяжких або підтверджених результатами вимірювання вмісту глюкози в крові гіпоглікемічних епізодів в групах аспарту швидкої дії та препарату НовоРапід®/НовоЛог® не досягала рівня статистичної вірогідності.

Більшість (9267 з 10453 епізодів) з усіх тяжких або підтверджених результатами вимірювання вмісту глюкози в крові гіпоглікемічних епізодів в усіх трьох терапевтичних групах відбувалась вдень, статистично вірогідна різниця між групами аспарту швидкої дії та препарату НовоРапід®/НовоЛог® виявлена не була.

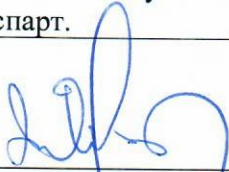
Меншість (1186 з 10453 епізодів) з усіх тяжких або підтверджених результатами вимірювання вмісту глюкози в крові гіпоглікемічних епізодів відбулась вночі (23:00–07:00 включно) статистично вірогідна різниця між групами введення аспарту швидкої дії під час їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог® була відсутня. Частота тяжких або підтверджених результатами вимірювання вмісту глюкози в крові гіпоглікемічних епізодів відбулась в групі введення аспарту швидкої дії після їжі була статистично вірогідно вищою ніж в групі препарату НовоРапід®/НовоЛог®.

В цілому, була відсутня різниця в групах введення аспарту швидкої дії під час їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог® або введення аспарту швидкої дії після їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог® за частотою тяжких або підтверджених результатами вимірювання вмісту глюкози в крові гіпоглікемічних епізодів протягом 1, 2 або 4 годин після початку їжі, а також в періоди 1–2, 2–3, 2–4 години чи 3–4 години після їжі була відсутня.


	<p>Лікарські обстеження, головні показники життєдіяльності організму та результати лабораторних аналізів</p> <p>Через 26 тижнів клінічно значуща різниця між терапевтичними групами, в порівнянні з показниками до початку терапії, за результатами лікарських обстежень, головними показниками життєдіяльності організму та результатами лабораторних аналізів була відсутня.</p> <p>Антитіла до інсуліну аспарт Показники виявлення антитіл в усіх трьох терапевтичних групах були порівняними.</p> <p>Маса тіла та індекс маси тіла (SD-оцінка) Через 26 тижнів після рандомізації розрахункова зміна, в порівнянні з показниками до початку терапії, SD-оцінки маси тіла (та SD-оцінки ІМТ) становила +0,03 (+0,02) в групі введення аспарту швидкої дії під час їжі, +0,01 (+0,00) в групі введення аспарту швидкої дії після їжі та +0,03 (+0,01) в групі препарату НовоРапід®/НовоЛог®. Статистично вірогідна різниця групами аспарту швидкої дії та препарату НовоРапід®/НовоЛог® виявлена не була.</p> <p>Групи за віком Системна неочікувана різниця між групами за віком при введенні аспарту швидкої дії під час їжі, при введенні аспарту швидкої дії після їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог® виявлена не була.</p>
22. Висновок	<p>В цьому 26-тижневому, рандомізованому, частково подвійного сліпого, в паралельних групах дослідженні були продемонстровані ефективність та безпека терапії із введенням аспарту швидкої дії під час їжі та після їжі в порівнянні з результатами введення препарату НовоРапід®/НовоЛог® під час їжі, в базально-болусному режимі та використанням інсуліну деглудек в якості базального інсуліну, для дітей та підлітків з цукровим діабетом 1 типу віком від одного до менше 18 років. Отримані результати дозволяють зробити наступні висновки:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Було підтверджено, що введення аспарту швидкої дії під час їжі або після їжі є ефективним, оскільки результати застосування обома режимами були не гіршими, ніж при введенні препарату НовоРапід®/НовоЛог® під час їжі за показниками зміни через 26 тижнів, в порівнянні з показниками до початку терапії, вмісту HbA_{1c}. <input type="checkbox"/> Також була підтверджена вища ефективність аспарту швидкої дії при введенні під час їжі в порівнянні з результатами введення під час їжі препарату НовоРапід®/НовоЛог®, за показниками зміни через 26 тижнів, в порівнянні з показниками до початку терапії, вмісту HbA_{1c}. <input type="checkbox"/> Була продемонстрована статистично вірогідна різниця середнього збільшення вмісту глюкози в плазмі крові через одну годину після усіх трьох прийомів їжі (SMPG) на користь введення аспарту швидкої дії під час їжі в порівнянні з результатами введення під час їжі препарату НовоРапід®/НовоЛог® після 26 тижнів терапії. При введенні аспарту швидкої дії після їжі, це порівняння статистично вірогідно свідчило на користь введення препарату НовоРапід®/НовоЛог® під час їжі. <input type="checkbox"/> Статистично вірогідна різниця за загальною частотою, частотою тяжких або підтверджених результатами вимірювання вмісту глюкози в крові епізодів гіпоглікемії при введенні аспарту швидкої дії під час їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог® або при введенні

	<p>аспарту швидкої дії після їжі та препарату НовоРapid®/НовоLog® виявлена не була.</p> <p>Відсутня також і статистично вірогідна різниця частоти тяжких або підтверджених результатами вимірювання вмісту глюкози в крові епізодів гіпоглікемії вночі при введенні аспарту швидкої дії під час їжі та препарату НовоРapid®/НовоLog®; при введенні аспарту швидкої дії після їжі, частота була статистично вірогідно вищою, ніж при введенні під час їжі препарату НовоРapid®/НовоLog®. Частота тяжких гіпоглікемічних епізодів була низькою в усіх трьох терапевтичних групах.</p> <p><input type="checkbox"/> Очікувані профілі безпеки аспарту швидкої дії та препарату НовоРapid®/НовоLog® були подібними та відповідали очікуваному для інсуліну аспарт.</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 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	Ефективність та безпека терапії із застосуванням інсуліну аспарт швидкої дії* в порівнянні з препаратом НовоРапід®, обидва в комбінації з інсуліном деглюдек, для дорослих з діабетом I типу (onset ® 8). * В протоколі застосована назва інсулін аспарт швидкої дії, пізніше препарат почали називати «аспарт швидкої дії». NN1218-4131
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3б
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 04 травня 2016 Дата попереднього завершення: 17 липня 2017 Дата повного завершення / скасування: 16 серпня 2017
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австрія, Болгарія, Канада, Німеччина, Індія, Ізраїль, Італія, Японія, Російська Федерація, Сербія, Тайвань, Сполучені Штати

<p>9. Кількість досліджуваних</p>	<p>В цілому, було заплановано провести скринінг 1487 дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу та включити у ввідний період 1130 пацієнтів, з яких планували рандомізувати 999 пацієнтів. Фактична кількість пацієнтів, скринінгу яких був проведений та які були включені у ввідний період, була трохи меншою за заплановану, тоді як фактична кількість рандомізованих пацієнтів була трохи більшою за заплановану.</p> <table border="1" data-bbox="518 398 1444 974"> <thead> <tr> <th></th> <th>Аспарт швидкої дії (під час їжі) N (%)</th> <th>Аспарт швидкої дії (після їжі) N (%)</th> <th>НовоРапід® (під час їжі) N (%)</th> <th>В цілому, N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Пройшли скринінг</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>1362</td> </tr> <tr> <td>Відсіяні за результатами скринінгу</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>254</td> </tr> <tr> <td>Відсіяні на ввідному етапі</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>83</td> </tr> <tr> <td>Рандомізовані</td> <td>342 (100,0)</td> <td>341 (100,0)</td> <td>342 (100,0)</td> <td>1025 (100,0)</td> </tr> <tr> <td>Отримали препарати *</td> <td>342 (100,0)</td> <td>341 (100,0)</td> <td>342 (100,0)</td> <td>1025 (100,0)</td> </tr> <tr> <td>Передчасне скасування подальшої рандомізованої терапії внаслідок</td> <td>7 (2,0)</td> <td>9 (2,6)</td> <td>10 (2,9)</td> <td>26 (2,5)</td> </tr> <tr> <td> Небажаних явищ</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (0,3)</td> <td>1 (0,1)</td> </tr> <tr> <td> Вагітності</td> <td>1 (0,3)</td> <td>1 (0,3)</td> <td>2 (0,6)</td> <td>4 (0,4)</td> </tr> <tr> <td> За рішенням пацієнта</td> <td>5 (1,5)</td> <td>3 (0,9)</td> <td>6 (1,8)</td> <td>14 (1,4)</td> </tr> <tr> <td> Інше</td> <td>1 (0,3)</td> <td>5 (1,5)</td> <td>1 (0,3)</td> <td>7 (0,7)</td> </tr> <tr> <td>Вибули з дослідження</td> <td>4 (1,2)</td> <td>7 (2,1)</td> <td>7 (2,0)</td> <td>18 (1,8)</td> </tr> <tr> <td> Через небажані явища</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (0,3)</td> <td>1 (0,1)</td> </tr> <tr> <td> Втрачений зв'язок для наступного спостереження</td> <td>0</td> <td>1 (0,3)</td> <td>1 (0,3)</td> <td>2 (0,2)</td> </tr> <tr> <td> Відкликання згоди пацієнтом</td> <td>4 (1,2)</td> <td>6 (1,8)</td> <td>4 (1,2)</td> <td>14 (1,4)</td> </tr> <tr> <td> Інше</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (0,3)</td> <td>1 (0,1)</td> </tr> <tr> <td>Завершили терапію</td> <td>335 (98,0)</td> <td>332 (97,4)</td> <td>332 (97,1)</td> <td>999 (97,5)</td> </tr> <tr> <td>Завершили участь в дослідженні</td> <td>338 (98,8)</td> <td>334 (97,9)</td> <td>334 (98,0)</td> <td>1007 (98,2)</td> </tr> </tbody> </table> <p>#: відсоток від рандомізованих пацієнтів; Пацієнти, класифіковані як такі, що «отримали лікування»; N – кількість пацієнтів; період терапії: період від візиту 10 (тиждень 0) до візиту 36 (тиждень 26), без передчасного скасування рандомізованої терапії. Період участі в дослідженні: період від візиту 10 (тиждень 0) до візиту 38 (тиждень 30).</p>		Аспарт швидкої дії (під час їжі) N (%)	Аспарт швидкої дії (після їжі) N (%)	НовоРапід® (під час їжі) N (%)	В цілому, N (%)	Пройшли скринінг				1362	Відсіяні за результатами скринінгу				254	Відсіяні на ввідному етапі				83	Рандомізовані	342 (100,0)	341 (100,0)	342 (100,0)	1025 (100,0)	Отримали препарати *	342 (100,0)	341 (100,0)	342 (100,0)	1025 (100,0)	Передчасне скасування подальшої рандомізованої терапії внаслідок	7 (2,0)	9 (2,6)	10 (2,9)	26 (2,5)	Небажаних явищ	0	0	1 (0,3)	1 (0,1)	Вагітності	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,6)	4 (0,4)	За рішенням пацієнта	5 (1,5)	3 (0,9)	6 (1,8)	14 (1,4)	Інше	1 (0,3)	5 (1,5)	1 (0,3)	7 (0,7)	Вибули з дослідження	4 (1,2)	7 (2,1)	7 (2,0)	18 (1,8)	Через небажані явища	0	0	1 (0,3)	1 (0,1)	Втрачений зв'язок для наступного спостереження	0	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,2)	Відкликання згоди пацієнтом	4 (1,2)	6 (1,8)	4 (1,2)	14 (1,4)	Інше	0	0	1 (0,3)	1 (0,1)	Завершили терапію	335 (98,0)	332 (97,4)	332 (97,1)	999 (97,5)	Завершили участь в дослідженні	338 (98,8)	334 (97,9)	334 (98,0)	1007 (98,2)
	Аспарт швидкої дії (під час їжі) N (%)	Аспарт швидкої дії (після їжі) N (%)	НовоРапід® (під час їжі) N (%)	В цілому, N (%)																																																																																							
Пройшли скринінг				1362																																																																																							
Відсіяні за результатами скринінгу				254																																																																																							
Відсіяні на ввідному етапі				83																																																																																							
Рандомізовані	342 (100,0)	341 (100,0)	342 (100,0)	1025 (100,0)																																																																																							
Отримали препарати *	342 (100,0)	341 (100,0)	342 (100,0)	1025 (100,0)																																																																																							
Передчасне скасування подальшої рандомізованої терапії внаслідок	7 (2,0)	9 (2,6)	10 (2,9)	26 (2,5)																																																																																							
Небажаних явищ	0	0	1 (0,3)	1 (0,1)																																																																																							
Вагітності	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,6)	4 (0,4)																																																																																							
За рішенням пацієнта	5 (1,5)	3 (0,9)	6 (1,8)	14 (1,4)																																																																																							
Інше	1 (0,3)	5 (1,5)	1 (0,3)	7 (0,7)																																																																																							
Вибули з дослідження	4 (1,2)	7 (2,1)	7 (2,0)	18 (1,8)																																																																																							
Через небажані явища	0	0	1 (0,3)	1 (0,1)																																																																																							
Втрачений зв'язок для наступного спостереження	0	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,2)																																																																																							
Відкликання згоди пацієнтом	4 (1,2)	6 (1,8)	4 (1,2)	14 (1,4)																																																																																							
Інше	0	0	1 (0,3)	1 (0,1)																																																																																							
Завершили терапію	335 (98,0)	332 (97,4)	332 (97,1)	999 (97,5)																																																																																							
Завершили участь в дослідженні	338 (98,8)	334 (97,9)	334 (98,0)	1007 (98,2)																																																																																							
<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Первинна задача:</p> <p><input type="checkbox"/> Підтвердження ефективності, за показниками глікемічного контролю, введення під час їжі інсуліну аспарт швидкої дії в комбінації з інсуліном деглюдек, дорослим з цукровим діабетом 1 типу.</p> <p>Вторинні задачі:</p> <p><input type="checkbox"/> Підтвердження ефективності, за показниками глікемічного контролю, введення після їжі інсуліну аспарт швидкої дії в комбінації з інсуліном деглюдек, дорослим з цукровим діабетом 1 типу.</p> <p><input type="checkbox"/> Підтвердження вищої ефективності введення під їжі інсуліну аспарт швидкої дії, в порівнянні з введенням під час їжі препарату НовоРапід®, обидва види терапії в комбінації з інсуліном деглюдек, дорослим з цукровим діабетом 1 типу, за показниками:</p> <p><input type="checkbox"/> Регулювання вмісту глюкози після їжі (тестування з прийомом їжі)</p> <p><input type="checkbox"/> Глікемічного контролю в цілому (HbA1c)</p> <p><input type="checkbox"/> Коливаннями вмісту глюкози після їжі (вміст 1,5-ангідроглюциту)</p> <p><input type="checkbox"/> Порівняння кінцевих показників ефективності та безпеки терапії із введенням інсуліну аспарт швидкої дії під час їжі, інсуліну аспарт швидкої дії після їжі, та препарату НовоРапід® під час їжі, обидва препарати в комбінації з інсуліном деглюдек, дорослим з цукровим діабетом 1 типу.</p>																																																																																										
<p>11. Дизайн клінічного</p>	<p>Проведене 26-тижневе, багатоцентрове, багатонаціональне, частково подвійне сліпе, рандомізоване, з активним препаратом контролю, з лікуванням до досягнення цільового показника, в трьох паралельних</p>																																																																																										

випробування	<p>групах дослідження для порівняння ефективності та безпеки аспарту швидкої дії, при введенні під час їжі та після їжі, і препарату НовоРапід® / НовоЛог®, обидва види терапії в комбінації з інсуліном деглюдек, в режимі базально-боліусної терапії, дорослим пацієнтам з цукровим діабетом 1 типу. Введення під час їжі було визначено, як ін'єкція боліусного інсуліну за 0 – 2 хвилини до початку прийому їжі, а введення після їжі було визначено, як ін'єкція боліусного інсуліну не пізніше ніж через 20 хвилин після початку прийому їжі. Дослідження складалось з періоду скринінгу тривалістю приблизно два тижні, 8-тижневого ввідного періоду (головним чином, для оптимізації дози базального інсуліну та навчання пацієнтів), 26-тижневого періоду терапії та 30-денного періоду наступного спостереження.</p> <p>Протягом періоду терапії дозу боліусного інсуліну коригували для забезпечення цільового вмісту глюкози перед прийомом їжі та цільового вмісту глюкози перед сном 4,0–6,0 ммоль/л [71–108 мг/дл] в межах стратегії «лікування до досягнення цільового показника».</p>
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Пацієнти чоловічої та жіночої статі, віком ≥ 18 років (в Японії та Тайвані: вік ≥ 20 років) на час підписання документа про поінформовану згоду. <input type="checkbox"/> Цукровий діабет 2 типу (діагностований за клінічною оцінкою та / або результатами лабораторних аналізів, згідно з національними протоколами) ≥ 12 місяців до візиту на етапі скринінгу. <input type="checkbox"/> Отримання базально-боліусної терапії із застосуванням інсуліну або протягом принаймні 12 місяців до візиту на етапі скринінгу. <input type="checkbox"/> Отримання аналогу базального інсуліну протягом принаймні чотирьох місяців до візиту на етапі скринінгу. <input type="checkbox"/> Індекс маси тіла $\leq 35,0$ кг/м².
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджуваним лікарським препаратом був інсулін аспарт швидкої дії, 100 Од/мл, в 3 мл заздалегідь заповнених шприцах-ручках PDS290 (партія № EP51006).</p> <p>Інсулін аспарт швидкої дії вводили в формі підшкірних (п/ш) ін'єкцій в стінку живота. Протягом періоду терапії дозу інсуліну аспарт швидкої дії коригували для забезпечення цільового вмісту глюкози перед прийомом їжі та перед сном, 4,0–6,0 ммоль/л (71–108 мг/дл), в межах стратегії «лікування до досягнення цільового показника», за принципом або заздалегідь визначеного алгоритму дозування боліусного інсуліну, або гнучкого дозування з урахуванням вмісту вуглеводнів в їжі. За рекомендацією дослідника були дозволені додаткові ін'єкції боліусного інсуліну. Інсулін аспарт швидкої дії застосовували в комбінації з інсуліном деглюдек, 100 Од/мл, в 3 мл заздалегідь заповнених шприцах-ручках PDS290 (партії № EP52009 та FP51117), в режимі базально-боліусної терапії. Інсулін деглюдек вводили підшкірно, один раз на день, в будь-який час, але бажано, в той самий час кожного дня, в межах стратегії «лікування до досягнення цільового показника». Як інсулін аспарт швидкої дії, так і інсулін деглюдек були визначені, як досліджувані лікарські препарати (ДЛП).</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування,	<p>Активним препаратом порівняння був препарат НовоРапід® / НовоЛог®, 100 Од/мл, в заздалегідь заповнених шприцах-ручках PDS290 (партії № EP51136 та FP50848). Препарат НовоРапід® / НовоЛог® вводили підшкірно, в стінку живота. Протягом періоду</p>

сила дії	<p>терапії дозу препарату НовоРапід® / НовоЛог® коригували для забезпечення цільового вмісту глюкози перед прийомом їжі та перед сном, 4,0–6,0 ммоль/л (71–108 мг/дл), в межах стратегії «лікування до досягнення цільового показника», за принципом або заздалегідь визначеного алгоритму дозування болусного інсуліну, або гнучкого дозування з урахуванням вмісту вуглеводнів в їжі. За рекомендацією дослідника були дозволені додаткові ін'єкції болусного інсуліну.</p> <p>Препарат НовоРапід® / НовоЛог® застосовували в комбінації з інсуліном деглюдек, 100 Од/мл, в 3 мл заздалегідь заповнених шприцах-ручках PDS290 (партії № EP52009 та FP51117), в режимі базально-болусної терапії. Інсулін деглюдек вводили підшкірно, на ділянці стегна або верхньої частини руки, один раз на день, бажано, в той самий час кожного дня, в межах стратегії «лікування до досягнення цільового показника».</p>
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Ключовими показниками для оцінки ефективності були:</p> <p>Вміст HbA_{1c}</p> <p>Вміст глюкози в плазмі крові, за результатами тесту з прийомом їжі</p> <p>Вміст 1,5-ангідроглюциту</p> <p>Вміст глюкози в плазмі крові, за результатами самостійного визначення (SMPG)</p> <p>Вміст глюкози в плазмі крові натще</p> <p>Вміст ліпідів та ліпопротеїнів</p> <p>Доза інсуліну</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Ключовими критеріями / показниками оцінки безпеки були:</p> <p>Кількість побічних реакцій (ПР) в період терапії</p> <p>Реакції в місці ін'єкції</p> <p>Ліподистрофія</p> <p>Алергічні реакції</p> <p>Кількість тяжких або підтверджених результатами вимірювання вмісту глюкози в крові епізодів гіпоглікемії в період терапії</p> <p>Результати лікарських обстежень, головні показники життєдіяльності організму, результати електрокардіографічного обстеження, фундоскопії та лабораторних аналізів</p> <p>Випадки вагітності</p> <p>Поява антитіл до інсуліну аспарт</p> <p>Маса тіла та індекс маси тіла.</p>
18. Статистичні методи	<p>Набори даних для аналізу:</p> <p><input type="checkbox"/> Повний набір даних для аналізу (FAS): до нього були включені дані усіх рандомізованих пацієнтів. 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».</p> <p><input type="checkbox"/> Набір даних для аналізу безпеки (SAS): до нього були включені дані усіх пацієнтів, що отримали принаймні одну дозу досліджуваного лікарського препарату або препарату порівняння. Пацієнти, дані яких були включені до SAS, були класифіковані, як такі, що «отримали лікування».</p> <p>Первинний кінцевий критерій</p> <p><input type="checkbox"/> Зміна, в порівнянні з показниками до початку терапії, вмісту HbA_{1c} через 26 тижнів після рандомізації.</p>

Вторинні кінцеві показники для підтвердження

Різниця, в порівнянні з показниками до початку терапії, зростання вмісту глюкози через одну годину після їжі через 26 тижнів після рандомізації (тест з прийомом їжі).

Зміна, в порівнянні з показниками до початку терапії, вмісту 1,5-ангідроглюциду через 26 тижнів після рандомізації

Оцінюваними показниками в цьому дослідженні були:

Первинний оцінюваний показник

Первинним оцінюваним показником була різниця при отриманні різних видів терапії зміни, в порівнянні з показниками до початку терапії, вмісту HbA_{1c} через 26 тижнів після рандомізації, у всіх рандомізованих пацієнтів, незалежно від скасування терапії або отримання допоміжної терапії. Дані за первинним оцінюваним показником аналізували з урахуванням періоду спостереження в період участі в дослідженні, який включав і дані, отримані після скасування подальшого введення пацієнтові досліджуваного лікарського препарату.

Вторинний оцінюваний показник

Вторинний оцінюваний показник був визначений, як різниця при отриманні різних видів терапії зміни, в порівнянні з показниками до початку терапії, вмісту HbA_{1c} через 26 тижнів після рандомізації, у пацієнтів, які отримували терапію протягом 26 тижнів. Дані за вторинним оцінюваним показником аналізували з урахуванням періоду спостереження при проведенні терапії. Ці оцінювані показники були застосовані для усіх вторинних підтверджувальних кінцевих критеріїв. Кінцеві критерії для оцінки ефективності, за винятком дози інсуліну, ґрунтувались на даних, отриманих в період спостереження в дослідженні, аналіз повторювали з використанням даних, отриманих в період спостереження під час проведення терапії. Дані щодо дози інсуліну та усіх кінцевих критеріїв безпеки ґрунтувались на даних, отриманих в період спостереження під час проведення терапії. Ієрархічна процедура тестування, описана нижче, була проведена в рамках аналізу даних за первинним оцінюваним показником.

Ієрархічна процедура тестування та аналіз даних за зазначеними кінцевими критеріями

Якщо ефективність аспарту швидкої дії була підтверджена результатами порівняння різниці при застосуванні аспарту швидкої дії та препарату НовоРapid® / НовоLog® зміни, в порівнянні з показниками до початку терапії, вмісту HbA_{1c} через 26 тижнів після рандомізації, границя не меншої ефективності: 0,4 %, слід було також порівняти результатів терапії за рядом вторинних підтверджувальних кінцевих критеріїв. Можливість помилки I типу при проведенні множинних порівнянь строго контролювали, для цього була застосована ієрархічна (з фіксованою послідовністю) процедура, описана нижче. Процедура ґрунтувалась на впорядкуванні за пріоритетами нульової гіпотези, їхньої перевірки в зазначеному порядку, з розрахунком двостороннього 95 % довірчого інтервалу (ДІ), аж до отримання не достовірного результату. Завдяки цьому спростування нульової гіпотези було підтверджене лише для

кінцевих критеріїв, для яких усі попередні нульові гіпотези були спростовані на користь аспарту швидкої дії.

Етап 1: первинна гіпотеза, не менша ефективність застосування під час прийому їжі аспарту швидкої дії, в порівнянні з такою препаратом НовоРапід® / НовоЛог®, за показниками вмісту HbA_{1c}, перевіряли з використанням статистичної моделі, з використанням множинних, підстановок, тобто, у випадках пацієнтів, для яких були відсутні вимірювання вмісту HbA_{1c} в зразках, отриманих під час запланованих візитів, дані щодо вмісту HbA_{1c} підставляли за наявною інформацією, з урахуванням виду терапії, для отримання якої пацієнта було рандомізовано. Слід зазначити, що за суттю, модель є схожою на змішану модель з багаторазовими вимірюваннями, але дані пацієнтів, для яких були відсутні вимірювання після рандомізації, були включені в аналіз, і були підставлені.

Етап 2: зміну вмісту HbA_{1c}, в порівнянні з показниками до початку терапії, через 26 тижнів після рандомізації, перевіряли виходячи з гіпотези не меншої ефективності введення аспарту швидкої дії після прийому їжі, в порівнянні з показниками при введенні препарату НовоРапід® / НовоЛог®, з використанням 95 % ДІ значення різниці при застосуванні різних препаратів (значення при введенні аспарту швидкої дії після прийому їжі мінус значення, визначене при введенні препарату НовоРапід® / НовоЛог®, за даними, отриманими на етапі 1 первинного статистичного аналізу).

Етап 3: зміну, в порівнянні з показниками до початку терапії, через 26 тижнів після рандомізації, збільшення вмісту глюкози в плазмі крові через одну годину після їжі (тест з прийомом їжі), перевіряли для підтвердження вищої ефективності введення аспарту швидкої дії під час прийому їжі, в порівнянні з показниками при введенні препарату НовоРапід® / НовоЛог®, з використанням моделі дисперсного аналізу (ANOVA), з урахуванням виду терапії, регіону та методу коригування дози болісного інсуліну в якості факторів, а показників збільшення вмісту глюкози в плазмі крові через одну годину після їжі – в якості коваріати. Вища ефективність була підтверджена, якщо верхня межа двостороннього 95 % ДІ середнього значення різниці результатів терапії (значення при введенні аспарту швидкої дії під час прийому їжі мінус значення, визначене при введенні препарату НовоРапід® / НовоЛог®) була нижче 0%.

Етап 4: перевіряли зміну вмісту HbA_{1c}, в порівнянні з показниками до початку терапії, через 26 тижнів після рандомізації, для підтвердження вищої ефективності введення аспарту швидкої дії під час прийому їжі, в порівнянні з показниками при введенні препарату НовоРапід® / НовоЛог®. Вища ефективність була підтверджена, якщо верхня межа двостороннього 95% ДІ середнього значення різниці результатів терапії (значення при введенні аспарту швидкої дії під час прийому їжі мінус значення, визначене при введенні препарату НовоРапід® / НовоЛог®) була нижче 0 %.

Етап 5: перевіряли зміну вмісту 1,5-ангідроглюциту, в порівнянні з показниками до початку терапії, через 26 тижнів після рандомізації, для підтвердження вищої ефективності введення аспарту швидкої дії під час прийому їжі, в порівнянні з показниками при введенні препарату НовоРапід® / НовоЛог®. Зміну вмісту 1,5-

ангідроглюциду, в порівнянні з показниками до початку терапії, аналізували з використанням моделі, подібної до застосованої на Етапі 1, за винятком того, що в якості коваріати використовували значення вмісту 1,5-ангідроглюциду до початку терапії. Вища ефективність була підтверджена, якщо верхня межа двостороннього 95 % ДІ середнього значення різниці результатів терапії (значення при введенні аспарту швидкої дії під час прийому їжі мінус значення, визначене при введенні препарату НовоРapid® / НовоЛог®) була нижче 0 %.

Аналіз за ключовими додатковими вторинними критеріями:

Ключові кінцеві критерії ефективності:

Зміна, в порівнянні з показниками до початку терапії, вмісту глюкози в плазмі крові натще після 26 тижнів терапії: зміну вмісту глюкози в плазмі крові натще після 26 тижнів, в порівнянні з показниками до початку терапії, аналізували з використанням даних, отриманих після початку терапії протягом 26 тижнів, з використанням моделі, подібної до застосованої для первинного аналізу, за винятком того, що в якості коваріати використовували значення вмісту глюкози в плазмі крові натще, визначене до початку лікування.

Зміна, в порівнянні з показниками до початку терапії, вмісту глюкози в плазмі крові через 30 хв., 1 годину, 2 години, 3 години та 4 години, та збільшення вмісту глюкози в плазмі крові через 30 хв., 2 години, 3 години та 4 години, після 26 тижнів терапії (тест з прийомом їжі):

Дані щодо зміни, в порівнянні з показниками до початку терапії, кінцевих критеріїв вмісту глюкози в плазмі крові та збільшення вмісту глюкози в плазмі крові, аналізували окремо, з використанням моделі дисперсного аналізу, з урахуванням виду терапії, регіону та методу коригування болюсної ін'єкції в якості факторів, а відповідне значення, визначене до початку терапії, в якості коваріати.

Дані щодо зміни, в порівнянні з показниками до початку терапії, кінцевих критеріїв результатів самостійного вимірювання вмісту глюкози в плазмі крові (SMPG) за 7–9–7 точками: кінцеві критерії, результати зміни SMPG, аналізували з використанням моделі, подібної до застосованої для первинного аналізу, за винятком того, що в якості коваріати використовували значення, визначене до початку лікування.

Кінцеві критерії для оцінки безпеки

Побічні реакції в період терапії були визначені, як реакції, дата початку яких припадає на період від першого дня експозиції рандомізованої терапії і до семи днів після завершення рандомізованої терапії.

Гіпоглікемічні епізоди були визначені як такі, що відбулись в період терапії, якщо початок епізоду припадав на період від першого дня застосування ДЛП після рандомізації та не пізніше, ніж наступний день після дня останнього застосування ДЛП. Гіпоглікемічні епізоди були визначені як нічні, якщо вони відбувались в нічний час, від 23:00 до 07:00, включно. Тяжкі або підтвержені результатами вимірювання вмісту глюкози в крові епізоди гіпоглікемії, були визначені як епізоди, що є важкими за критеріями ADA (Американська асоціація діабетологів), або були підтвержені

результатами вимірювання вмісту глюкози в крові, < 3,1 ммоль/л (56 мг/дл), з симптоматичними проявами гіпоглікемії або без них. Дані щодо кількості тяжких чи підтверджених результатами вимірювання вмісту глюкози в крові епізодів гіпоглікемії (усіх, вдень, вночі, в період 1–2, 2–3, 3–4 або 2–4 годин після початку прийому їжі) аналізували з використанням набору FAS та моделі від'ємної біноміальної регресії, логарифмічною функції зв'язку та з урахуванням логарифмічно трансформованого значення часового періоду терапії, з яким епізод гіпоглікемії вважають пов'язаним, в якості фактору зміщення. До моделі були включені дані щодо виду терапії, регіону та методу коригування дози болюсного інсуліну в якості факторів. Дані щодо кожного тяжкого епізоду були проаналізовані окремо.

Зміна, в порівнянні з показниками до початку терапії, через 26 тижнів після рандомізації: дані щодо зміни, в порівнянні з показниками до початку терапії, через 26 тижнів після рандомізації, аналізували з використанням моделі, подібної до застосованої для первинного аналізу, за винятком того, що в якості коваріати використовували значення, визначене до початку лікування. Для аналізу був використаний набір даних SAS.

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

Популяція складалась з пацієнтів чоловічої (53,6 %) та жіночої (46,4 %) статі, дорослих з цукровим діабетом 1 типу, середнім віком 41,1 рік (діапазон: 18–79 років), середнім ІМТ 25,1 кг/м², середньою тривалістю діабету 16,7 років (діапазон: 1,2–66,0 років). Більшість пацієнтів були білими (60,8 %) або азійцями (37,5 %). В цілому, усі три терапевтичні групи були подібними за демографічними характеристиками, визначеними до початку терапії.

Демографічні характеристики, визначені до початку терапії

	Аспарт швидкої дії (під час їжі) N (%)	Аспарт швидкої дії (після їжі) N (%)	НовоРапід® (під час їжі) N (%)	В цілому N (%)
Кількість пацієнтів	342	341	342	1025
Вікова група				
N	342 (100,0)	341 (100,0)	342 (100,0)	1025 (100,0)
18 – 64 роки	322 (94,2)	319 (93,5)	323 (94,4)	964 (94,0)
65 – 84 роки	20 (5,8)	22 (6,5)	19 (5,6)	61 (6,0)
Група за ІМТ				
N	342 (100,0)	341 (100,0)	342 (100,0)	1025 (100,0)
< 25 кг/м ²	190 (55,6)	185 (54,3)	194 (56,7)	569 (55,5)
25 – 29,9 кг/м ²	105 (30,7)	104 (30,5)	99 (28,9)	308 (30,0)
30 – 34,9 кг/м ²	45 (13,2)	47 (13,8)	45 (13,2)	137 (13,4)
> 35 кг/м ²	2 (0,6)	5 (1,5)	4 (1,2)	11 (1,1)
Стать				
N	342 (100,0)	341 (100,0)	342 (100,0)	1025 (100,0)
Жіноча	158 (46,2)	155 (45,5)	163 (47,7)	476 (46,4)
Чоловіча	184 (53,8)	186 (54,5)	179 (52,3)	549 (53,6)
Країна проживання				
N	342 (100,0)	341 (100,0)	342 (100,0)	1025 (100,0)
Австрія	7 (2,0)	8 (2,3)	9 (2,6)	24 (2,3)
Болгарія	22 (6,4)	27 (7,9)	23 (6,7)	72 (7,0)
Канада	13 (3,8)	11 (3,2)	8 (2,3)	32 (3,1)
Німеччина	16 (4,7)	15 (4,4)	14 (4,1)	45 (4,4)
Індія	34 (9,9)	31 (9,1)	38 (11,1)	103 (10,0)
Ізраїль	10 (2,9)	11 (3,2)	12 (3,5)	33 (3,2)
Італія	12 (3,5)	13 (3,8)	16 (4,7)	41 (4,0)
Японія	73 (21,3)	89 (26,1)	83 (24,3)	245 (23,9)
Росія	37 (10,8)	32 (9,4)	23 (6,7)	92 (9,0)
Сербія	14 (4,1)	10 (2,9)	14 (4,1)	38 (3,7)
Тайвань	7 (2,0)	9 (2,6)	15 (4,4)	31 (3,0)
Сполучені Штати	97 (28,4)	85 (24,9)	87 (25,4)	269 (26,2)
Расова приналежність				
N	342 (100,0)	341 (100,0)	342 (100,0)	1025 (100,0)

	<table border="1"> <tr> <td>Білі</td> <td>219 (64,0)</td> <td>206 (60,4)</td> <td>198 (57,9)</td> <td>623 (60,8)</td> </tr> <tr> <td>Азійці</td> <td>116 (33,9)</td> <td>131 (38,4)</td> <td>137 (40,1)</td> <td>384 (37,5)</td> </tr> <tr> <td>Чорношкірі афроамериканці</td> <td>6 (1,8)</td> <td>4 (1,2)</td> <td>6 (1,8)</td> <td>16 (1,6)</td> </tr> <tr> <td>Американські індіанці або корінні мешканці Аляски</td> <td>1 (0,3)</td> <td>0</td> <td>1 (0,3)</td> <td>2 (0,2)</td> </tr> </table>	Білі	219 (64,0)	206 (60,4)	198 (57,9)	623 (60,8)	Азійці	116 (33,9)	131 (38,4)	137 (40,1)	384 (37,5)	Чорношкірі афроамериканці	6 (1,8)	4 (1,2)	6 (1,8)	16 (1,6)	Американські індіанці або корінні мешканці Аляски	1 (0,3)	0	1 (0,3)	2 (0,2)
Білі	219 (64,0)	206 (60,4)	198 (57,9)	623 (60,8)																	
Азійці	116 (33,9)	131 (38,4)	137 (40,1)	384 (37,5)																	
Чорношкірі афроамериканці	6 (1,8)	4 (1,2)	6 (1,8)	16 (1,6)																	
Американські індіанці або корінні мешканці Аляски	1 (0,3)	0	1 (0,3)	2 (0,2)																	
	<p>% - відсоток пацієнтів: ІМТ – індекс маси тіла (кг/м²); N – кількість пацієнтів;; До початку терапії – на етапі рандомізації (Візит 10 Тиждень 0)</p>																				
20. Результати ефективності	<p>Поетапна процедура ієрархічного тестування</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Було підтверджено, що введення аспарту швидкої дії під час їжі є не менш ефективним, ніж введення препарату НовоРапід®/НовоЛог® за показниками зміни, в порівнянні з показниками до початку терапії, вмісту HbA_{1c} через 26 тижнів після рандомізації: <input type="checkbox"/> Було підтверджено, що введення аспарту швидкої дії після їжі є не менш ефективним, ніж введення препарату НовоРапід®/НовоЛог® за показниками зміни, в порівнянні з показниками до початку терапії, вмісту HbA_{1c} через 26 тижнів після рандомізації: <input type="checkbox"/> Вища ефективність введення аспарту швидкої дії під час їжі в порівнянні з результатами введення препарату НовоРапід®/НовоЛог®, за показниками зміни, в порівнянні з показниками до початку терапії, вмісту HbA_{1c} через 26 тижнів після рандомізації, підтверджена не була і ієрархічна процедура статистичного аналізу була зупинена. <input type="checkbox"/> Вищу ефективність введення аспарту швидкої дії під час їжі в порівнянні з результатами введення препарату НовоРапід®/НовоЛог®, за показниками зміни, в порівнянні з показниками до початку терапії, вмісту 1,5-ангідроглюциду, через 26 тижнів після рандомізації, не перевіряли. <p>Глікозильований гемоглобін (HbA_{1c})</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Через 26 тижнів спостережене середнє значення вмісту HbA_{1c} становило 7,33 % у пацієнтів з групи введення аспарту швидкої дії під час їжі, 7,41 % у пацієнтів з групи введення аспарту швидкої дії після їжі та 7,32 % у пацієнтів з групи введення препарату НовоРапід®/НовоЛог®. <input type="checkbox"/> Було підтверджено, що введення аспарту швидкої дії під час їжі та після їжі є не менш ефективним за результати застосування препарату НовоРапід®/НовоЛог®, за показниками зміни, в порівнянні з показниками до початку терапії, зміни вмісту HbA_{1c} через 26 тижнів після рандомізації. ETD: -0,02 %-пунктів [-0,11; 0,07]_{95%ді} при введенні аспарту швидкої дії під час їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог®, ETD: 0,10%-пунктів [0,004; 0,19]_{95%ді} при введенні аспарту швидкої дії після їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог®. <input type="checkbox"/> Статистично вірогідна різниця при введенні аспарту швидкої дії під час їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог®, а також при введенні аспарту швидкої дії після їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог®, за шансами досягнення рівня HbA_{1c} <7 % або HbA_{1c} <7% без тяжких гіпоглікемічних епізодів та з мінімальним збільшенням маси тіла через 26 тижнів після рандомізації була відсутня. <p>Зміна, в порівнянні з показниками до початку терапії, збільшення</p>																				

вмісту глюкози в плазмі крові через одну годину після їжі через 26 тижнів після рандомізації (тестування з прийомом їжі)

□ Через 26 тижнів спостережене середнє збільшення вмісту глюкози в плазмі крові через одну годину після їжі становило 4,14 ммоль /л (74,57 мг/дл) у пацієнтів з групи введення аспарту швидкої дії під час їжі, 5,94 ммоль/л (107,05 мг/дл) у пацієнтів з групи введення аспарту швидкої дії після їжі та 5,02 ммоль/л (90,52 мг/дл) у пацієнтів з групи введення препарату НовоРапід®/НовоЛог®.

□ Було підтверджено, що введення аспарту швидкої дії під час їжі є ефективнішим за введення препарату НовоРапід®/НовоЛог® за показником збільшення вмісту глюкози в плазмі крові через одну годину після їжі через 26 тижнів після рандомізації.

ETD: -0,90 ммоль/л [-1,36; -0,45]_{95%ДІ}; -16,24 мг/дл [-24,42; -8,05]_{95%ДІ}

□ Була встановлена статистично вірогідна різниця, в порівнянні з показниками до початку терапії, збільшення вмісту глюкози в плазмі крові через одну годину після їжі в групах введення аспарту швидкої дії після їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог® за через 26 тижнів після рандомізації на користь препарату НовоРапід®/НовоЛог®.

ETD: 1,01 ммоль/л [0,56; 1,47]_{95%ДІ}; 18,26 мг/дл [10,08; 26,45]_{95%ДІ}

Зміна, в порівнянні з показниками до початку терапії, вмісту 1,5-ангідроглюциту через 26 тижнів після рандомізації.

□ Через 26 тижнів спостережене середнє значення вмісту 1,5-ангідроглюциту становило 4,93 мкг/мл у пацієнтів з групи введення аспарту швидкої дії під час їжі 4,45 мкг/мл у пацієнтів з групи введення аспарту швидкої дії після їжі та 4,91 мкг/мл у пацієнтів з групи введення препарату НовоРапід®/НовоЛог®.

□ Статистично вірогідна різниця за показником зміни вмісту 1,5-ангідроглюциту, в порівнянні з показниками до початку терапії, у пацієнтів з групи введення аспарту швидкої дії під час їжі та групи введення препарату НовоРапід®/НовоЛог® через 26 тижнів після рандомізації виявлена не була.

ETD: 0,02 мкг/мл [-0,31; 0,34]_{95%ДІ}

□ Була встановлена статистично вірогідна різниця зміни, в порівнянні з показниками до початку терапії, вмісту 1,5-ангідроглюциту в групах введення аспарту швидкої дії після їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог® за через 26 тижнів після рандомізації на користь препарату НовоРапід®/НовоЛог®.

ETD: -0,35 мкг/мл [-0,68; -0,03]_{95%ДІ}

Зміна, в порівнянні з показниками до початку терапії, вмісту глюкози в плазмі крові натще, через 26 тижнів після рандомізації

□ Через 26 тижнів спостережене значення вмісту глюкози в плазмі крові натще становило 6,98 ммоль /л (125,80 мг/дл) у пацієнтів з групи введення аспарту швидкої дії під час їжі, 7,34 ммоль/л (132,35 мг/дл) у пацієнтів з групи введення аспарту швидкої дії після їжі та 7,42 ммоль/л (133,71 мг/дл) у пацієнтів з групи введення препарату НовоРапід®/НовоЛог®.

□ Зміна, в порівнянні з показниками до початку терапії, показника вмісту глюкози в плазмі крові натще, є статистично вірогідною на

користь введення аспарту швидкої дії під час їжі.

ETD: -0,39 ммоль/л [-0,78; -0,0008]_{95%ДІ}; -7,02 мг/дл [-14,0; -0,01]_{95%ДІ}

□ Статистично вірогідна різниця за показником зміни вмісту глюкози в плазмі крові, у пацієнтів з групи введення аспарту швидкої дії після їжі та препарату НовоРapid®/НовоLog® виявлена не була.

ETD: -0,10 ммоль/л [-0,49; 0,29]_{95%ДІ}; -1,76 мг/дл [-8,81; 5,28]_{95%ДІ}

Зміна, в порівнянні з показниками до початку терапії, вмісту глюкози в плазмі крові через 30 хв., 1 годину, 2 години, 3 години та 4 години після їжі та збільшення вмісту глюкози в плазмі крові через 30 хв., 2 години, 3 години та 4 години після їжі (тестування з прийомом їжі) через 26 тижнів після рандомізації (тестування з прийомом їжі)

Вміст глюкози після їжі (тестування з прийомом їжі)

□ Була виявлена статистично вірогідна різниця, в порівнянні з показниками до початку терапії, зміни вмісту глюкози в плазмі крові через 30 хвилин та через 1 годину після прийому їжі у пацієнтів з групи введення аспарту швидкої дії під час їжі та з групи препарату НовоРapid®/НовоLog®, на користь введення аспарту швидкої дії під час їжі.

ETD: -0,82 ммоль/л [-1,28; -0,36]_{95%ДІ}; -14,70 мг/дл [-22,98; -6,42]_{95%ДІ} за показником вмісту глюкози в плазмі крові через 30 хвилин після їжі.

ETD: -1,24 ммоль/л [-1,81; -0,67]_{95%ДІ}; -22,30 мг/дл [-32,55; -12,05]_{95%ДІ} за показником вмісту глюкози в плазмі крові через 1 годину після їжі.

□ Була виявлена статистично вірогідна різниця, в порівнянні з показниками до початку терапії, зміни вмісту глюкози в плазмі крові через 30 хвилин та через 1 годину після прийому їжі у пацієнтів з групи введення аспарту швидкої дії після їжі та з групи препарату НовоРapid®/НовоLog®, на користь препарату НовоРapid®/НовоLog®.

ETD: 0,90 ммоль/л [0,44; 1,36]_{95%ДІ}; 16,23 мг/дл [7,94; 24,53]_{95%ДІ} за показником вмісту глюкози в плазмі крові через 30 хвилин після їжі.

ETD: 0,96 ммоль/л [0,39; 1,53]_{95%ДІ}; 17,37 мг/дл [7,11; 27,62]_{95%ДІ} за показником вмісту глюкози в плазмі крові через 1 годину після їжі.

□ Статистично вірогідна різниця, в порівнянні з показниками до початку терапії, зміни вмісту глюкози в плазмі крові через 2, 3 та 4 години після початку тестування з прийомом їжі у пацієнтів з групи введення аспарту швидкої дії під час їжі та препарату НовоРapid®/НовоLog®, а також у пацієнтів з групи введення аспарту швидкої дії після їжі та з групи препарату НовоРapid®/НовоLog®, виявлена не була.

Збільшення вмісту глюкози в плазмі крові після їжі (тестування з прийомом їжі).

□ Була виявлена статистично вірогідна різниця, в порівнянні з показниками до початку терапії, зміни збільшення вмісту глюкози в плазмі крові через 30 хвилин після прийому їжі у пацієнтів з групи введення аспарту швидкої дії під час їжі та з групи препарату НовоРapid®/НовоLog®, через 26 тижнів після рандомізації, на

користь введення аспарту швидкої дії під час їжі.

ETD: -0,52 ммоль/л [-0,83; -0,20]_{95%ДИ}; -9,33 мг/дл [-14,99; -3,67]_{95%ДИ}

□ Була виявлена статистично вірогідна різниця, в порівнянні з показниками до початку терапії, зміни збільшення вмісту глюкози в плазмі крові через 30 хвилин після прийому їжі у пацієнтів з групи введення аспарту швидкої дії після їжі та з групи препарату НовоРапід®/НовоЛог®, через 26 тижнів після рандомізації, на користь препарату НовоРапід®/ НовоЛог®.

ETD: 0,93 ммоль/л [0,61; 1,24]_{95%ДИ}; 16,71 мг/дл [11,03; 22,38]_{95%ДИ}

□ Статистично вірогідна різниця, в порівнянні з показниками до початку терапії, зміни збільшення вмісту глюкози в плазмі крові через 2, 3 та 4 години після початку тестування з прийомом їжі у пацієнтів з групи введення аспарту швидкої дії під час їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог®, а також у пацієнтів з групи введення аспарту швидкої дії після їжі та з групи препарату НовоРапід®/НовоЛог®, виявлена не була.

Зміна, в порівнянні з показниками до початку терапії, через 26 тижнів після рандомізації

Середній профіль за 7-9-7 точками

□ Через 26 тижнів спостережене значення результатів самостійного визначення вмісту глюкози в плазмі крові за 7-9-7 точками становило 8,53 ммоль/л [153,73 мг/дл] у пацієнтів з групи введення аспарту швидкої дії під час їжі, 8,67 ммоль/л [152,20 мг/дл] у пацієнтів з групи введення аспарту швидкої дії після їжі та 8,43 ммоль/л [151,83 мг/дл] у пацієнтів з групи введення препарату НовоРапід®/НовоЛог®.

□ Статистично вірогідна різниця, в порівнянні з показниками до початку терапії, зміни середнього профілю за 7-9-7 точками у пацієнтів з групи введення аспарту швидкої дії під час їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог®, а також у пацієнтів з групи введення аспарту швидкої дії після їжі та з групи препарату НовоРапід®/НовоЛог®, виявлена не була.

Вміст глюкози після їжі та збільшення вмісту глюкози після їжі (середні, після сніданку, обіду та вечері).

Вміст глюкози в плазмі крові після їжі

□ Статистично вірогідна різниця, в порівнянні з показниками до початку терапії, зміни середнього значення вмісту глюкози в плазмі крові через одну годину після їжі у пацієнтів з групи введення аспарту швидкої дії під час їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог® (після сніданку, обіду та вечері), а також після «усіх прийомів їжі», виявлена не була.

□ Була виявлена статистично вірогідна різниця, в порівнянні з показниками до початку терапії, зміни середнього значення вмісту глюкози в плазмі крові через одну годину після їжі у пацієнтів з групи введення аспарту швидкої дії після їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог®, після «усіх прийомів їжі».

ETD: 0,34 ммоль/л [0,06; 0,63]_{95%ДИ}; 6,21 мг/дл [1,01; 11,40]_{95%ДИ}

□ Статистично вірогідна різниця, в порівнянні з показниками до

початку терапії, зміни середнього значення вмісту глюкози в плазмі крові через одну годину після їжі у пацієнтів з групи введення аспарту швидкої дії після їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог®, після кожного індивідуального прийому їжі (після сніданку, обіду та вечері), виявлена не була.

Збільшення вмісту глюкози в плазмі крові після їжі

□ Зміна, в порівнянні з показниками до початку терапії, середнього значення збільшення вмісту глюкози в плазмі крові через одну годину після їжі була статистично вірогідною на користь введення аспарту швидкої дії під час їжі.

ETD: -0,58 ммоль/л [-0,99; -0,17]_{95%ДІ}; -10,4 мг/дл [-17,8; -3,02]_{95%ДІ} при введенні аспарту швидкої дії під час їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог®

□ Зміна, в порівнянні з показниками до початку терапії, збільшення середнього значення вмісту глюкози в плазмі крові через одну годину після їжі, після «усіх прийомів їжі» була статистично вірогідною на користь введення аспарту швидкої дії під час їжі.

ETD: -0,48 ммоль/л [-0,74; -0,21]_{95%ДІ}; -8,58 мг/дл [-13,4; -3,81]_{95%ДІ} при введенні аспарту швидкої дії під час їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог®

□ Статистично вірогідна різниця, при введенні аспарту швидкої дії під час їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог®, а також введенні аспарту швидкої дії після їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог®, за показниками зміни, в порівнянні з показниками до початку терапії, збільшення вмісту глюкози в плазмі крові після їжі, після кожного індивідуального прийому їжі (після сніданку, обіду та вечері) та після «усіх прийомів їжі» виявлена не була.

Коливання профілю, визначеного за 7-9-7 точками

□ Статистично вірогідна різниця зміни, в порівнянні з показниками до початку терапії, коливання профілю вмісту глюкози в плазмі крові, за результатами самостійного вимірювання за 7-9-7 точками, при введенні аспарту швидкої дії під час їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог®, а також введенні аспарту швидкої дії після їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог®, через 26 тижнів після рандомізації виявлена не була.

Зміна вмісту глюкози в плазмі крові вночі, за результатами самостійного вимірювання (SMPG)

□ Була виявлена статистично вірогідна різниця зміни, в порівнянні з показниками до початку терапії, збільшення результатів самостійного вимірювання значення вмісту глюкози в плазмі крові в період з 04:00 і до сніданку у пацієнтів з групи введення аспарту швидкої дії після їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог®.

ETD: 0,70 ммоль/л [0,08; 1,33]_{95%ДІ}; 12,64 мг/дл [1,38; 23,90]_{95%ДІ}

□ Статистично вірогідна різниця зміни, в порівнянні з показниками до початку терапії, збільшення результатів самостійного вимірювання значення вмісту глюкози в плазмі крові в період від відходу до сну та 04:00, з 04:00 до сніданку, а також від відходу до сну до сніданку у пацієнтів з групи введення аспарту швидкої дії під час їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог® і введення аспарту

швидкої дії після їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог® виявлена не була.

Відсоток пацієнтів, які досягли цільових значень вмісту глюкози в плазмі крові після їжі (середнє значення, розраховане за даними, отриманими за результатами самостійного вимірювання вмісту глюкози після кожного прийому їжі протягом дня) через 26 тижнів після рандомізації.

□ Шанси досягнення вмісту глюкози в плазмі крові після їжі (через одну годину) $\leq 7,8$ ммоль/л [140 мг/дл] статистично вірогідно відрізнялись на користь введення аспарту швидкої дії під час їжі.

EOR: 1,54 [1,05; 2,26]^{95%ДІ} при введенні аспарту швидкої дії під час їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог®

□ Статистично вірогідна різниця шансів досягнення вмісту глюкози в плазмі крові після їжі (через одну годину) $\leq 7,8$ ммоль/л [140 мг/дл] при введенні аспарту швидкої дії після їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог® виявлена не була.

□ Також не була виявлена статистично вірогідна різниця (при введенні аспарту швидкої дії під час їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог® або аспарту швидкої дії після їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог®) за показниками шансів досягнення вмісту глюкози в плазмі крові після їжі (через одну годину) $\leq 7,8$ ммоль/л [140 мг/дл] без тяжкої гіпоглікемії та вмісту глюкози в плазмі крові після їжі (через одну годину) $\leq 7,8$ ммоль/л [140 мг/дл] і вмісту HbA_{1c} <7,0% з мінімальним збільшенням маси тіла (<3,0%) без тяжкої гіпоглікемії через 26 тижнів після рандомізації.

Зміна, в порівнянні з показниками до початку терапії, профілю вмісту ліпідів-ліпопротеїнів (загальний холестерин, ліпопротеїди високої щільності, ліпопротеїди низької щільності) через 26 тижнів після рандомізації

□ Статистично вірогідна різниця при введенні аспарту швидкої дії під час їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог®, а також аспарту швидкої дії після їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог®, за показниками загального холестерину, ЛПВЩ або ЛПНЩ виявлена не була.

Доза інсуліну (доза базального інсуліну, загальна доза та дози при кожному індивідуальному прийомі їжі) через 26 тижнів після рандомізації.

□ Середня добова доза болюсного інсуліну через 26 тижнів після рандомізації становила 31,1 Од (0,43 Од/кг) для пацієнтів з групи введення аспарту швидкої дії під час їжі, 30,5 Од (0,43 Од/кг) для пацієнтів з групи введення аспарту швидкої дії після їжі та 33,5 Од (0,47 Од/кг) для пацієнтів з групи препарату НовоРапід®/НовоЛог®.

□ Середнє співвідношення добових доз болюсного інсуліну, в Од/кг (усі прийоми їжі) становило 0,91 та 0,90 при введенні аспарту швидкої дії під час їжі / препарату НовоРапід®/НовоЛог®, та аспарту швидкої дії після їжі / препарату НовоРапід®/НовоЛог®, відповідно, через 26 тижнів після рандомізації.

□ Середня добова доза базального інсуліну через 26 тижнів після

	<p>рандомізації становила 26,7 Од (0,35 Од/кг) для пацієнтів з групи введення аспарту швидкої дії під час їжі, 27,3 Од (0,36 Од/кг) для пацієнтів з групи введення аспарту швидкої дії після їжі та 27,2 Од (0,36 Од/кг) для пацієнтів з групи препарату НовоРapid®/НовоLog®.</p> <p>□ Середня сукупна добова доза базального інсуліну через 26 тижнів після рандомізації становила 57,7 Од (0,77 Од/кг) для пацієнтів з групи введення аспарту швидкої дії під час їжі, 57,8 Од (0,79 Од/кг) для пацієнтів з групи введення аспарту швидкої дії після їжі та 60,4 Од (0,83 Од/кг) для пацієнтів з групи препарату НовоРapid®/НовоLog®.</p> <p>□ Середнє співвідношення доз базального:болюсного інсуліну становило 45:55 при введенні аспарту швидкої дії під час їжі, 45:55 при введенні аспарту швидкої дії після їжі та 43:57 при введенні препарату НовоРapid®/НовоLog®.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Усі результати оцінки безпеки, підсумовані нижче, ґрунтуються на даних, отриманих в період проведення терапії.</p> <p>Побічні реакції</p> <p>□ В цілому, клінічно значуща різниця профілів ПР в терапевтичних групах виявлена не була.</p> <p>□ Загальна частота ПР на 100 пацієнто-років експозиції була однаковою у пацієнтів з груп введення аспарту швидкої дії під час їжі (378,9), аспарту швидкої дії після їжі (385,4) та препарату НовоРapid®/НовоLog® (368,5). Кількість пацієнтів, які повідомили про ПР, була однаковою в групах введення аспарту швидкої дії під час їжі (70,2%), введення аспарту швидкої дії після їжі (69,5 %) та препарату НовоРapid®/НовоLog® (72,5 %).</p> <p>□ Переважна більшість ПР були несерйозними (96 %), низького або середнього ступеня тяжкості (97 %), та були класифіковані як такі, причинно-наслідковий зв'язок яких з досліджуваним препаратом, призначеним для рандомізованої терапії, (76 %) або базальним компонентом (78 %) була відсутня. Більшість ПР (86 %) минула до завершення 26-тижневого періоду терапії.</p> <p>□ Клінічно значуща різниця спостереженої частоти тяжких ПР та ПР класифікованих дослідником як такі, що мали можливий або ймовірний причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваним препаратом, призначеним для рандомізованої терапії, була відсутня.</p> <p>□ В цілому, найчастішими ПР були вірусна інфекція верхнього респіраторного тракту, про них повідомили 21,8 % пацієнтів, частота – 62,3 явища на 100 пацієнто-років. Іншими частими ПР (у ≥5 % пацієнтів з будь-якої з терапевтичних груп) були інфекція верхнього респіраторного тракту, грип, зниження вмісту глюкози в крові та гіпоглікемія.</p> <p>Випадки смерті, серйозних побічних реакцій та інших значущих побічних реакцій</p> <p>□ Повідомлення про випадки смерті в період участі в дослідженні були відсутні.</p> <p>□ Частота серйозних побічних реакцій (СПР) на 100 пацієнто-років становила 15,8 в групі введення аспарту швидкої дії під час їжі, 13,5 в групі введення аспарту швидкої дії після їжі та 11,2 в групі</p>

препарату НовоРапід®/НовоЛог®. Жодне СПР (термін переважного шжитку) не було зареєстроване у понад 5 % пацієнтів.

□ В цілому, 12 СПР у 12 (3,5 % пацієнтів) з групи введення аспарту швидкої дії під час їжі були класифіковані як такі, що мають можливий або ймовірний причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваним препаратом, в порівнянні з 11 СПР у 7 (2,1 %) пацієнтів з групи введення аспарту швидкої дії після їжі та вісьмома СПР у 7 (2,0 %) в групі препарату НовоРапід®/НовоЛог®; цими СПР були, переважно, гіпоглікемія та втрата свідомості внаслідок гіпоглікемії; клінічно значуща різниця між терапевтичними групами за частотою цих явищ була відсутня.

□ Один (1) пацієнт з групи препарату НовоРапід®/НовоЛог® був відсторонений від подальшої участі в дослідженні внаслідок СПР, протрузія міжхребцевого диска, зв'язок цієї реакції з досліджуваним лікарським препаратом був класифікований, як малоймовірний.

□ В цілому, 31 помилка застосування препаратів була виявлена у 27 пацієнтів за результатами NNMQ пошуку (запит за термінами MedDRA [Медичний словник для регуляторної діяльності] в базі даних з безпеки компанії Ново Нордіск). Усі випадки, за винятком двох, полягали у введенні не того препарату, два з цих випадків були серйозними (обидва в групі препарату НовоРапід®/НовоЛог®). Частота помилок при застосуванні препаратів в терапевтичних групах була однаковою.

Реакції в місці ін'єкції

□ В цілому, 31 ПР у 21 пацієнта була ідентифіковані, як реакції в місці ін'єкції, за результатом NNMQ пошуку. Частота становила 5,3, 7,1 та 5,9 реакцій на 100 пацієнто-років при введенні аспарту швидкої дії під час їжі, аспарту швидкої дії після їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог®, відповідно. На додаток, про чотири ПР у чотирьох пацієнтів (2 з групи введення аспарту швидкої дії під час їжі та 2 – з групи введення аспарту швидкої дії після їжі) повідомили дослідники, як про реакції на ділянці ін'єкції, але вони не були знайдені шляхом NNMQ пошуку. Усі реакції на ділянці ін'єкції були несерйозними та низького чи середнього ступеня тяжкості.

Ліподистрофія

□ В цілому, шість ПР у шістьох пацієнтів були ідентифіковані, як ліподистрофії, три в групі введення аспарту швидкої дії під час їжі та три в групі введення аспарту швидкої дії після їжі. Усі реакції несерйозними та низького ступеня тяжкості.

Алергічні реакції

□ В цілому, 40 ПР у 34 пацієнтів була ідентифіковані, як алергічні реакції, за результатом NNMQ пошуку. Частота становила 7,6 9,4 та 6,5 явищ на 100 пацієнто-років при введенні аспарту швидкої дії під час їжі, аспарту швидкої дії після їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог®, відповідно. Усі ПР були несерйозними та низького чи середнього ступеня тяжкості.

Гіпоглікемічні епізоди

□ Розрахункове співвідношення за частотою усіх тяжких або підтверджених результатами вимірювання вмісту глюкози в крові

епізодів гіпоглікемії після 26 тижнів терапії становила 0,84 [0,70; 1,01]_{95%} ді (при введенні аспарту швидкої дії під час їжі / препарату НовоРапід®/НовоЛог®) та 0,97 [0,81; 1,16]_{95%} ді (при введенні аспарту швидкої дії після їжі / препарату НовоРапід®/НовоЛог®), тобто статистично вірогідна різниця між групами була відсутня. Спостережена частота становила 3409, 3940 та 4008 епізодів на 100 пацієнто-років в групах введення аспарту швидкої дії під час їжі, аспарту швидкої дії після їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог®, відповідно.

□ Частота тяжких або підтверджених результатами вимірювання вмісту глюкози в крові епізодів гіпоглікемії вдень та вночі: статистичний аналіз свідчить про відсутність статистично вірогідної різниці розрахункової частоти тяжких або підтверджених результатами вимірювання вмісту глюкози в крові епізодів гіпоглікемії вдень та вночі (з 00:01 до 05:59, включно) в групах введення аспарту швидкої дії під час їжі, аспарту швидкої дії після їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог®. Спостережена частота тяжких або підтверджених результатами вимірювання вмісту глюкози в крові епізодів гіпоглікемії вночі становила 335, 357 та 384 епізоди на 100 пацієнто-років в групах введення аспарту швидкої дії під час їжі, аспарту швидкої дії після їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог®, відповідно.

□ Тяжкі або підтвержені результатами вимірювання вмісту глюкози в крові епізодів гіпоглікемії, пов'язаних з прийомом їжі (1 – 4 години): статистично вірогідна різниця між групами введення аспарту швидкої дії під час їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог® за частотою тяжких або підтверджених результатами вимірювання вмісту глюкози в крові епізодів гіпоглікемії в період 1, 2 або 4 годин після початку прийому їжі, а також в періоди 1–2 , 2–3 або 2–4 годин після початку прийому їжі. В період 3–4 годин після початку прийому їжі частота епізодів гіпоглікемії в групі введення аспарту швидкої дії під час їжі була нижчою ніж в групі препарату НовоРапід®/НовоЛог® (розрахункове співвідношення за частотою: 0,72 [0,54; 0,96] 95% ДІ). Порівняння даних групи введення аспарту швидкої дії після їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог® свідчить про відсутність статистично вірогідної різниці частоти тяжких або підтверджених результатами вимірювання вмісту глюкози в крові епізодів гіпоглікемії в будь-яку з розглянутих часових точок / періодів.

□ Спостережена частота тяжких гіпоглікемічних епізодів, відповідних критеріям ADA, на 100 пацієнто-років була однаковою в групах введення аспарту швидкої дії під час їжі (27 епізодів), аспарту швидкої дії після їжі (17 епізодів) та препарату НовоРапід®/НовоЛог® (28 епізодів).

Лікарські обстеження, головні показники життєдіяльності організму та результати електрокардіографічних обстежень, фундоскопії / фотографії очного дна та результати лабораторних аналізів

□ Через 26 тижнів клінічно значуща різниця між терапевтичними групами, в порівнянні з показниками до початку терапії, за результатами лікарських обстежень, головними показниками життєдіяльності організму, результатами ЕКГ обстежень, фундоскопії / фотографії очного дна та лабораторних аналізів була

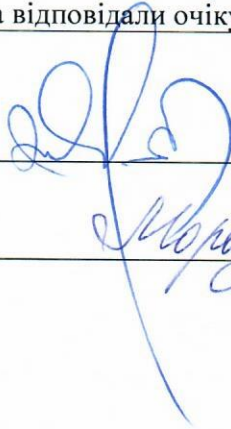
	<p>відсутня.</p> <p>Випадки вагітності</p> <p><input type="checkbox"/> Було отримано повідомлення про п'ять випадків вагітності в період участі в дослідження. Повідомлення про ускладнення вагітності, пов'язані з досліджуваним лікарським препаратом, були відсутні.</p> <p>Антитіла до інсуліну аспарт</p> <p><input type="checkbox"/> Показники появи антитіл у пацієнтів усіх трьох терапевтичних групах були порівняними.</p> <p>Маса тіла та індекс маси тіла</p> <p><input type="checkbox"/> Маса тіла та індекс маси тіла пацієнтів усіх трьох терапевтичних груп дещо збільшились (< 1,5 кг маси тіла; < 0,50 кг/м² індекс маси тіла). Статистично вірогідна різниця, в порівнянні з показниками до початку терапії, зміни маси тіла пацієнтів з груп аспарту швидкої дії, аспарту швидкої дії після їжі та препарату НовоРапід®/НовоЛог® виявлена не була.</p>
22. Висновок	<p>Результатами цього підтверджувального 26-тижневого, рандомізованого, частково подвійного сліпого, в паралельних групах дослідження були продемонстровані ефективність та безпека терапії із введенням аспарту швидкої дії під час їжі в порівнянні з результатами введення препарату НовоРапід®/НовоЛог® під час їжі, в базально-болусному режимі та використанням інсуліну деглюдек в якості базального інсуліну, пацієнтам з цукровим діабетом 1 типу. Отримані результати дозволяють зробити наступні висновки:</p> <p><input type="checkbox"/> Було продемонстровано, що введення аспарту швидкої дії під час їжі або після їжі є ефективним, оскільки результати застосування обома режимами були не гіршими, ніж при введенні препарату НовоРапід®/НовоЛог® під час їжі за показниками зміни, в порівнянні з показниками до початку терапії, вмісту HbA_{1c}.</p> <p><input type="checkbox"/> Також була підтверджена вища ефективність аспарту швидкої дії при введенні під час їжі в порівнянні з результатами введення препарату НовоРапід®/НовоЛог®, за показниками зміни, в порівнянні з показниками до початку терапії, збільшення вмісту глюкози в плазмі крові через одну годину після їжі (тестування з прийомом їжі).</p> <p><input type="checkbox"/> Вища ефективність аспарту швидкої дії при введенні дії під час їжі, в порівнянні з показниками при введенні препарату НовоРапід®/НовоЛог®, за зміною, в порівнянні з показниками до початку терапії, вмісту HbA_{1c}, підтверджена не була. Підтверджувальний аналіз показників зміни, в порівнянні з показниками до початку терапії, вмісту 1,5 ангідроглуциту, проведений не був.</p> <p><input type="checkbox"/> Зниження, в порівнянні з показниками до початку терапії, збільшення вмісту глюкози в плазмі крові через 30 хвилин після їжі (тестування з прийомом їжі), було статистично вірогідно більшим в групі аспарту швидкої дії під час їжі, в порівнянні з показниками в групі препарату НовоРапід®/НовоЛог®.</p> <p><input type="checkbox"/> Зміна, в порівнянні з показниками до початку терапії, збільшення вмісту глюкози в плазмі крові через одну годину після їжі</p>

(тестування з прийомом їжі), статистично вірогідно відрізнялось в групі аспарту швидкої дії під час їжі, в порівнянні з показниками в групі препарату НовоРapid®/НовоLog®.

Статистично вірогідна різниця за загальною частотою, частотою тяжких або підтверджених результатами вимірювання вмісту глюкози в крові епізодів гіпоглікемії при введенні аспарту швидкої дії під час їжі та препарату НовоРapid®/НовоLog® або при введенні аспарту швидкої дії після їжі та препарату НовоРapid®/НовоLog® виявлена не була. Відсутня також і статистично вірогідна різниця через одну годину після початку їжі частоти тяжких або підтверджених результатами вимірювання вмісту глюкози в крові епізодів гіпоглікемії при введенні аспарту швидкої дії під час їжі та препарату НовоРapid®/НовоLog®.

Проблеми безпеки виявлені не були. В цілому, профілі безпеки аспарту швидкої дії та препарату НовоРapid®/НовоLog® були подібними та відповідали очікуваному для інсуліну аспарт.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)

В.В.

(П. І. Б.)