

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, кодований номер клінічного випробування	Випробування, що досліджує фармакодинамічну відповідь препарату ФІАсп* у пацієнтів з діабетом 1 типу *ФІАсп – це більш рання аббревіатура для швидкодіючого інсуліну аспарт, що використовується в протоколі. NN1218-3887
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 10 січня 2014 року Дата завершення: 25 червня 2014 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина

<p>9. Кількість досліджуваних</p>	<p>Всього до участі у цьому випробуванні планувалося включити 46 суб'єктів дослідження. Всього було обстежено 53 пацієнта, з яких 46 пацієнтів були рандомізовані та піддані випробуванню, а 43 пацієнта завершили випробування. Троє учасників були виключені з дослідження; 2 учасники відкликали згоду (після завершення 4 та 3 візитів для введення препарату відповідно) та 1 учасник був виключений (після завершення 7 візитів для введення препарату) через неможливість відвідати відкладений візит після того, як він підпав під критерії виключення дня введення препарату. Усі 46 пацієнтів, підданих впливу препарату, були включені до популяції повного набору аналізу та популяції для аналізу безпеки.</p>
<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Основна мета:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Визначити фармакодинамічну залежність дози-відповіді швидкодіючого інсуліну аспарт у діапазоні трьох клінічно значущих доз. <p>Вторинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Визначити фармакокінетичну залежність дози-концентрації швидкодіючого інсуліну аспарт у діапазоні трьох клінічно значущих доз. <input type="checkbox"/> Порівняти фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості трьох рівнів доз швидкодіючого інсуліну аспарт та НовоРапід®. <input type="checkbox"/> Порівняти варіабельність фармакодинамічних та фармакокінетичних властивостей між суб'єктами дослідження між швидкодіючим інсуліном аспарт та НовоРапід®. <input type="checkbox"/> Оцінити безпеку та переносимість швидкодіючого інсуліну аспарт.
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було рандомізоване, одноцентрове, подвійне сліпе, одноступене, перехресне дослідження з вісьмома періодами, яке досліджувало фармакодинамічну залежність доза-ефект та фармакокінетичні залежності дози-концентрації швидкодіючого інсуліну аспарт в евглікемічному клемп-тесті у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу із включенням НовоРапід® як активного препарату порівняння. Крім того, порівнювали фармакодинамічні та фармакокінетичні властивості, а також варіабельність між суб'єктами дослідження між швидкодіючим інсуліном аспарт та НовоРапід®. Кожен суб'єкт дослідження був рандомізований у послідовність лікування, що складалася з 8 візитів для введення препарату, під час яких суб'єкти дослідження отримували три рівні дози (0,1, 0,2 та 0,4 од/кг) швидкодіючого інсуліну аспарт та НовоРапід® для підшкірного введення (для оцінки дози-відповіді, дози-концентрації та фармакодинамічних та фармакокінетичних властивостей) та дві додаткові дози або швидкодіючого інсуліну аспарт, або НовоРапід® на рівні дози 0,2 од/кг (для оцінки внутрішньосуб'єктної варіабельності). Випробування включало 10 візитів: скринінговий візит (візит 1), 8 візитів для введення препарату (візити 2–9), під час яких проводилися</p>

	<p>фармакокінетичні та фармакодинамічні оцінювання, та візит подальшого спостереження (візит 10). Інформаційний візит був включений до скринінгового візиту для отримання інформованої згоди. Візити для введення препарату були розділені періодом вимивання (3–15 днів), протягом якого суб'єкти відновили звичайне лікування інсуліном. Скринінг проводився за 3–21 день до першого візиту для введення препарату (візит 2), та візит подальшого спостереження (візит 10) відбувався через 7–21 день після останнього візиту для введення препарату (візит 9).</p>
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Жінки чи чоловіки віком 18-64 років (обидві включно) на момент підписання інформованої згоди. <input type="checkbox"/> Цукровий діабет 1 типу (діагностований клінічно) протягом ≥ 12 місяців <input type="checkbox"/> Індекс маси тіла 18,5–28,0 кг/м² (обидва включно).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджувані лікарські засоби, що використовувалися у цьому випробуванні, були:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Досліджуваний препарат: швидкодіючий інсулін аспарт (інсулін аспарт), 100 од/мл розчину для ін'єкцій у 3 мл шприц-ручці PDS290 (засліплений); номер серії CP51078 <input type="checkbox"/> Референтна терапія: НовоРапід® (інсулін аспарт), 100 од/мл розчину для ін'єкцій, у 3 мл шприц-ручці PDS290 (засліплений); номер серії CP50922 (активний препарат порівняння) <p>Досліджувані лікарські засоби вводили шляхом підшкірної ін'єкції в черевну порожнину (разові дози). Для обох досліджуваних лікарських засобів рівні доз становили 0,1, 0,2 та 0,4 од/кг маси тіла.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	НовоРапід® (інсулін аспарт), див. вище.
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Фармакокінетика</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вільний (осаджений поліетиленгліколем [ПЕГ]) сироватковий інсулін аспарт відбирали протягом 12-годинного періоду після кожного введення препарату. <p>Фармакодинаміка</p> <ul style="list-style-type: none"> • Швидкість інфузії глюкози (ШІГ) під час евглікемічного клемпу протягом 12 годин після кожного введення досліджуваного препарату. • Глюкоза в крові під час евглікемічного клемпу протягом 12 годин після введення досліджуваного препарату.
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Побічні реакції <input type="checkbox"/> Епізоди гіпоглікемії

	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Фізичні огляди, основні показники стану організму, електрокардіограма (ЕКГ) та місцева переносимість у місці ін'єкції <input type="checkbox"/> Клінічні лабораторні дослідження.
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Розрахунок статистичної потужності</p> <p>У попередніх випробуваннях (NN1218-3808 та NN1218-3978) внутрішньо-суб'єктне стандартне відхилення (СВ) $AUC_{\text{ШПГ } 0-12 \text{ годин}}$ становило 0,289 та 0,308 відповідно. У дослідженні NN1218-3808 дозу швидкодіючого інсуліну аспарт 0,4 од/кг порівнювали з швидкодіючим інсуліном аспарт 0,2 од/кг та розрахункове співвідношення між 0,4 од/кг швидкодіючого інсуліну аспарт та 0,2 од/кг швидкодіючого інсуліну аспарт становило 1,71. Розрахунок статистичної потужності ґрунтувався на даних швидкодіючого інсуліну аспарт, використовуючи лише внутрішньосуб'єктне СВ 0,31 та двосторонній критерій з 5 % рівнем значущості. Якщо припустити справжнє співвідношення 1,35 для швидкодіючого інсуліну аспарт 0,4 од/кг дози проти швидкодіючого інсуліну аспарт 0,2 од/кг дози, 1,35 для швидкодіючого інсуліну аспарт 0,2 од/кг проти швидкодіючого інсуліну аспарт 0,1 од /кг і 1,82 для швидкодіючого інсуліну аспарт 0,4 од/кг дози проти швидкодіючого інсуліну аспарт 0,1 од/кг дози, тоді загальна потужність склала б щонайменше 90 %, якби 24 суб'єкта завершили випробування. Вторинною метою дослідження було порівняти швидкодіючий інсулін аспарт та НовоРапід® щодо ранніх фармакодинамічних кінцевих точок для кожного рівня дози окремо. У дослідженні NN1218-3978 розрахункове співвідношення між швидкодіючим інсуліном аспартам та НовоРапід® вторинної кінцевої точки $AUC_{\text{ШПГ } 0-1 \text{ год}}$ було оцінено як 1,31 з показником внутрішньосуб'єктного СВ 0,29 (на логарифмічній шкалі). Для того, щоб збільшити статистичну потужність для виявлення статистично значущої різниці між методами лікування щодо вторинної кінцевої точки $AUC_{\text{ШПГ } 0-1 \text{ год}}$, для кожної дози окремо, кількість учасників, що завершили дослідження було збільшено до 40. Це дало статистичну потужність 80% для виявлення середньгеометричний коефіцієнт лікування 1,2 для вторинної кінцевої точки $AUC_{\text{ШПГ } 0-1 \text{ год}}$, припускаючи, що внутрішньосуб'єктне СВ становить 0,29.</p> <p>Вибірки для аналізу</p> <p>Наступні вибірки для аналізу були визначені в протоколі до демаскування рандомізації лікування:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Повний набір аналізу (FAS): включає всіх рандомізованих суб'єктів дослідження, які отримують принаймні одну дозу досліджуваного лікарського засобу або його препарату порівняння. У виняткових випадках випробувані з FAS можуть бути виключені. У таких випадках виключення повинно бути обґрунтованим та задокументованим.

Випробовувані у ППА сприяли оцінці «як ті, що отримали лікування».

- Набір для аналізу безпеки (НАБ): 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».

Аналіз первинної кінцевої точки

AUC_{ШІГ 0-12 год} аналізували після трансформації за логарифмом, використовуючи лінійну змішану модель із періодом, лікуванням, дозою та взаємодією між лікуванням та дозою як фіксованими ефектами та суб'єктом як випадковим ефектом. Розрахункові засоби лікування для кожної комбінації лікування та дози та відмінності між дозами в межах кожного лікування (0,4 од/кг дози проти 0,1 од/кг дози, 0,4 од/кг дози проти 0,2 од/кг дози та 0,2 од/кг дози проти 0,1 од/кг дози) з 95 % довірчими інтервалами (ДІ) були обернено трансформовані до вихідної шкали, що призвело до розрахункових геометричних середніх та коефіцієнтів лікування.

Вторинну мету, внутрішньо-суб'єктну варіабельність, на основі первинної кінцевої точки, AUC_{ШІГ 0-12 год}, аналізували окремо для трьох повторень 0,2 од/кг дози швидкодіючого інсуліну аспарт та НовоРапід®. AUC_{ШІГ 0-12 год} аналізували після перетворення за логарифмом, використовуючи лінійну змішану модель з лікуванням як фіксованим ефектом та суб'єктом дослідження як випадковим ефектом. Між- та внутрішньо-суб'єктні відмінності залежали від лікування. Були представлені розрахункові коефіцієнти варіації (КВ), внутрішньо-суб'єктні відхилення (на логарифмічній шкалі) для швидкодіючого інсуліну аспарт та НовоРапід® та співвідношення між внутрішньо-суб'єктними відхиленнями з 95 % ДІ. 95 % ДІ відношення дисперсії було зроблено з припущенням F-розподілу. Було досліджено, чи можна криву доза-ефект апроксимувати лінійною функцією, проаналізувавши AUC_{ШІГ 0-12 год} після перетворення з логарифмом, використовуючи нелінійну змішану модель з квадратичною функцією дози на оригінальній шкалі для кожного лікування як коваріати. Період був включений як фіксований ефект, а суб'єкт дослідження – як випадковий ефект. Для кожного типу лікування перевіряли, чи коефіцієнт другого порядку, що описує кривизну залежності дози-ефекту, статистично значуще відрізнявся від 0. Було проведено загальний тест рівності співвідношення доза-ефект для двох видів лікування, тобто рівні коефіцієнти.

Аналіз вторинних фармакодинамічних кінцевих точок

Кінцеві точки AUC_{ШІГ}, співвідношення AUC_{ШІГ} та ШІГ_{max} порівнювали між швидкодіючим інсуліном аспарт та НовоРапід® для кожного рівня дози в межах тієї ж моделі, що і

для первинного аналізу. Внутрішньо-суб'єкту варіабельність $ШПГ_{\max}$ порівнювали за тією ж моделлю, що і для $AUC_{ШПГ\ 0-12\ \text{год}}$. Було досліджено, чи можна криву доза-ефект апроксимувати лінійною функцією, використовуючи ту ж модель, що і для $AUC_{ШПГ\ 0-12\ \text{год}}$. Початок дії, час до 50 % $ШПГ_{\max}$ та $t_{ШПГ\ \max}$ порівнювали між швидкодіючим інсуліном аспарт та НовоРапід® так само, як і інші вторинні фармакодинамічні кінцеві точки, за винятком того, що була використана адитивна модель, тобто кінцеві точки не були логарифмічно перетворені до аналізу і параметри дисперсії залежали від дози. Для початку дії передбачалася однорідність міжсуб'єктних дисперсій між рівнями дози, щоб отримати оцінки параметрів коваріації. Крім того, метод Філлера був використаний для оцінки середнього коефіцієнта лікування та для розрахунку 95% ДІ для співвідношення для кінцевих точок, проаналізованих за допомогою адитивної моделі.

Аналіз вторинних фармакокінетичних кінцевих точок

Кінцеві точки, початок появи $I_{\text{Асп}}$ та $AUC_{I_{\text{Асп}}\ 0-15\ \text{хв}}$, були розраховані на основі початкової частини кривих концентрації часу інсуліну аспарт в сироватці крові, і в цій частині кривих могли бути кілька фармакокінетичних зразків нижче нижньої межі кількісного визначення (НМКВ). Для того, щоб отримати достовірні оцінки цих кінцевих точок, була застосована модульна модель, а згладжені криві були використані для розрахунку двох кінцевих точок у часовому інтервалі від часу введення досліджуваного продукту (час 0) до часу першої фармакокінетичної проби вище НМКВ, $t_{\text{перший}}$. Згладжені криві від часу 0 до $t_{\text{перший}}$ також використовувалися для розрахунку інших кінцевих точок AUC для забезпечення узгодженості між кінцевими точками. Після того, як $t_{\text{перший}}$, кінцеві точки AUC були розраховані за допомогою лінійного трапецієподібного методу та з використанням фактичного часу профілю (тобто часу з моменту введення досліджуваного препарату). Для розрахунку часткових кінцевих точок AUC були використані інтерпольовані значення на початку та в кінці інтервалу.

Кінцеві точки AUC , співвідношення AUC та $C_{\max, I_{\text{Асп}}}$ порівнювали між швидкодіючим інсуліном аспарт та НовоРапід® для кожного рівня дози в межах тієї ж моделі, що і для первинного аналізу. Початок появи $I_{\text{Асп}}$, $t_{\max, I_{\text{Асп}}}$ та час до 50 % $C_{\max, I_{\text{Асп}}}$ порівнювали між швидкодіючим інсуліном аспарт та НовоРапід® так само, як і інші вторинні фармакокінетичні кінцеві точки, за винятком того, що була використана адитивна модель, тобто кінцеві точки не були логарифмічно трансформовані перед аналізом, а параметри дисперсії залежали від дози.

Внутрішньо-суб'єкту варіабельність для $AUC_{I_{\text{Асп}}\ 0-12\ \text{год}}$ та $C_{\max, I_{\text{Асп}}}$ аналізували за тією ж моделлю, що і для аналізу внутрішньо-суб'єктної варіабельності первинної кінцевої точки, $AUC_{ШПГ\ 0-12\ \text{год}}$.

	<p>Для $AUC_{IAsp\ 0-12\ год}$ та $C_{max, IAsp}$ досліджували пропорційність дози швидкодіючого інсуліну аспарт. $AUC_{IAsp\ 0-12\ год}$ та $C_{max, IAsp}$ аналізували після трансформації за логарифмом, використовуючи лінійну змішану модель, що включає лікування та період як фіксовані ефекти, дозу та взаємодію між лікуванням та дозою як коваріати (після логарифмічного перетворення дози) та суб'єкт дослідження як випадковий ефект. Були представлені розрахункові специфічні нахили лікування з 95 % ДІ, і було перевірено, чи нахил для швидкодіючого інсуліну аспарт статистично значуще відрізнявся від 1.</p> <p>Для того, щоб оцінити відносну біодоступність між швидкодіючим інсуліном аспарт та НовоРапід®, порівнювали $AUC_{IAsp\ 0-12\ год}$ між швидкодіючим інсуліном аспарт та НовоРапід®, використовуючи ту саму модель, що описана вище, без взаємодії між лікуванням та дозою. Розраховано розрахунковий коефіцієнт лікування та 90 % ДІ. Подібна біодоступність стверджувалася б, якби 90 % ДІ повністю знаходився в межах інтервалу [0,80; 1,25].</p> <p>Аналіз кінцевих точок безпеки</p> <p>Усі кінцеві точки безпеки були перераховані та узагальнені за допомогою описової статистики.</p> <p>Зміни в статистичному аналізі після демаскування</p> <p>До аналізу співвідношення дози та концентрації було додано апостеріорний тест для рівних нахилів для швидкодіючого інсуліну аспарт та НовоРапід®, щоб з'ясувати, чи були подібні відхилення від пропорційності між цими двома видами лікування.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>З 46 суб'єктів дослідження, які були рандомізовані та піддавалися впливу лікарських засобів, 35 (76,1 %) склали чоловіки, а 11 (23,9 %) – жінки. Усі випробувані були представниками білої раси. Середній вік становив 44,0 року, середній ІМТ - 24,59 кг/м². Середня тривалість діабету становила 20,8 років, а середній показник HbA_{1c} – 7,4 %. Значення С-пептиду натще $\leq 0,07$ нмоль/л спостерігалися у 45 (97,8 %) суб'єктів дослідження. Для 1 (2,2 %) суб'єкта дослідження значення С-пептиду натще було $\leq 0,3$ нмоль/л.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Наступні результати були отримані в діапазоні 3 клінічно значущих рівнів дози (0,1 од/кг, 0,2 од /кг та 0,4 од /кг) швидкодіючого інсуліну аспарт та НовоРапід®:</p> <p>Залежність доза-концентрація та доза-ефект</p> <p>Залежність доза-концентрація</p> <p><input type="checkbox"/> Для швидкодіючого інсуліну аспарт сумарний вплив ($AUC_{IAsp\ 0-12\ год}$) та максимальна концентрація інсуліну аспарт</p>

в сироватці крові ($C_{\max, IAsp}$) збільшуються із збільшенням дози. Збільшення $AUC_{IAsp 0-12 \text{ год}}$ та $C_{\max, IAsp}$ були дещо більшими за пропорційне, оскільки розрахункові нахили склали 1,21 [1,15; 1,26]_{95%ДІ} для $AUC_{IAsp 0-12 \text{ год}}$ та 1,18 [1,10; 1,25]_{95%ДІ} для $C_{\max, IAsp}$, де нахил 1 вказує на пропорційність дози.

- Для НовоРапід® залежність доза-концентрація була подібною до залежності у швидкодіючого інсуліну аспарт.

Залежність доза-ефект

- Для швидкодіючого інсуліну аспарт ефект зниження рівня глюкози, визначений площею первинної кінцевої точки під кривою ШПГ протягом 12 годин ($AUC_{ШПГ 0-12 \text{ год}}$), збільшувався зі збільшенням дози (співвідношення доз: 0,2 од/кг / 0,1 од/кг: 2,09 [1,92; 2,28]_{95%ДІ} та 0,4 од/кг / 0,2 од/кг: 1,73 [1,59; 1,88]_{95%ДІ}).
- Статистичні аналізи лінійності доз показав, що обидва показники $AUC_{ШПГ 0-12 \text{ год}}$ та $ШПГ_{\max}$ збільшувалися дещо менше, ніж лінійно зі збільшенням дози, оскільки деякі суб'єкти досліджування перевищували лінійну частину s-подібної кривої реакції на дозу до найвищого (0,4 од/кг) рівня дози.
- Для НовоРапід® залежність доза-ефект була подібною до залежності доза-ефект у швидкодіючого інсуліну аспарт.

Фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості

Фармакокінетика – початок впливу інсуліну

- Розрахунковий початок появи був на 4,1-4,7 хвилини (що відповідає 47–56 %) раніше при застосуванні швидкодіючого інсуліну аспарт, ніж при застосуванні НовоРапід® у 3 рівнях дози, і відмінності були статистично значущими.
- Розрахунковий час до 50 % $C_{\max, IAsp}$ був меншим на 7,8–11,5 хвилин (що відповідає 24–32 %) при застосуванні швидкодіючого інсуліну аспарт, ніж при застосуванні НовоРапід® для трьох рівнів дози, і відмінності були статистично значущими.
- Розрахунковий час до досягнення максимальної концентрації інсуліну аспарт в сироватці крові ($t_{\max, IAsp}$) був на 6,9 хвилини та 8,7 хвилини (що відповідає 10 % та 13 %) коротшим при застосуванні швидкодіючого інсуліну аспарт, ніж при застосуванні НовоРапід® для 0,1 од/кг та 0,2 од/кг дози, і відмінності були статистично значущими. Для рівня дози 0,4 од/кг, $t_{\max, IAsp}$ був подібним для двох досліджуваних препаратів.

Фармакокінетика - ранній вплив інсуліну

- Середні часткові AUC були статистично значуще більшими для швидкодіючого інсуліну аспарт порівняно з НовоРапід® протягом перших 30 хвилин після введення досліджуваного препарату для всіх 3 рівнів дози, протягом перших 90 хвилин для дози 0,2 од/кг та 0,4 од/кг рівні та протягом перших 2 годин для рівня дози 0,2 од/кг.
- Найбільші відмінності були помічені протягом перших 15 хвилин після введення досліджуваного препарату, де середня концентрація інсуліну аспарт в сироватці крові після введення швидкодіючого інсуліну аспарт ($AUC_{I_{асп}, 0-15 \text{ хв}}$) була оцінена приблизно в 3 рази більшою, ніж для НовоРапід® для дози 0,1 од/кг (коефіцієнт лікування: 2,85 [2,21; 3,67]_{95%ДІ}) і приблизно в 4 рази більшою для дози 0,2 од/кг (коефіцієнт лікування: 3,95 [3,27; 4,78]_{95%ДІ}) та дози 0,4 од/кг (коефіцієнт лікування: 4,20 [3,26; 5,42]_{95%ДІ}).

Фармакокінетика – сумарний вплив інсуліну та максимальна концентрація інсуліну

- Відносну біодоступність для $AUC_{I_{асп} 0-12 \text{ год}}$ швидкодіючого інсуліну аспарт та НовоРапід® розраховували на основі всіх 3 рівнів дози. Критерій подібної відносної біодоступності між двома досліджуваними препаратами був виконаний, оскільки 90% довірчий інтервал повністю знаходився в інтервалі від 0,80 до 1,25 (коефіцієнт лікування: 0,97 [0,94; 1,01]_{90% ДІ}).
- Не було послідовних відмінностей у розрахунковому сумарному впливі та максимальній концентрації інсуліну аспарт в сироватці крові, $AUC_{I_{асп} 0-12 \text{ год}}$ та $C_{\text{max}, I_{асп}}$ для швидкодіючого інсуліну аспарт та НовоРапід® для 3 рівнів дози.

Фармакодинаміка – початок зниження рівня глюкози та час до ШГ_{max}

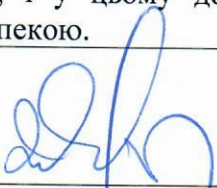
- Розрахунковий середній початок дії був на 5,0-5,8 хвилини (що відповідає 20-26 %) раніше при застосуванні швидкодіючого інсуліну аспарт, ніж при застосуванні НовоРапід® у 3 рівнях дози, і відмінності були статистично значущими.
- Розрахунковий час до 50 % ШГ_{max} був на 8,8–11,8 хвилин (що відповідає 22–25 %) коротшим при застосуванні швидкодіючого інсуліну аспарт, ніж НовоРапід® для трьох рівнів дози, і відмінності були статистично значущими.
- Розрахунковий час до ШГ_{max} був на 10,0-29,7 хвилин (що відповідає 8-22 %) раніше при застосуванні швидкодіючого

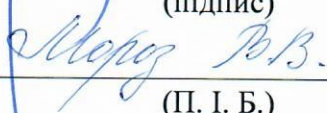
	<p>інсуліну аспарт, ніж при застосуванні НовоРапід® для трьох рівнів дози, і відмінності були статистично значущими.</p> <p>Фармакодинаміка – ранній ефект зниження рівня глюкози</p> <ul style="list-style-type: none"> □ Ранній ефект зниження рівня глюкози, визначений частковими кінцевими точками $AUC_{\text{ШПГ}}$, $AUC_{\text{ШПГ 0-30 хв}}$, $AUC_{\text{ШПГ 0-1 год}}$, $AUC_{\text{ШПГ 0-90 хв}}$ та $AUC_{\text{ШПГ 0-2 год}}$, був статистично значуще більшим для швидкодіючого інсуліну аспарт в порівнянні з НовоРапід® протягом 3 рівнів дози, за винятком 2 кінцевих точок для дози 0,1 од/кг ($AUC_{\text{ШПГ 0-30 хв}}$ та $AUC_{\text{ШПГ 0-2 год}}$). □ Найбільші відмінності були помічені протягом перших 30 хвилин після застосування досліджуваного препарату, коли коефіцієнти лікування для $AUC_{\text{ШПГ 0-30 хв}}$ після застосування швидкодіючого інсуліну аспарт порівняно з НовоРапід® були оцінені як 1,48 [1,00; 2,41]_{95%ДІ}, 1,92 [1,51; 2,58]_{95%ДІ} та 2,13 [1,60; 3,06]_{95%ДІ} для дози 0,1 од/кг, 0,2 од/кг та 0,4 од/кг відповідно. <p>Фармакодинаміка – загальний ефект зниження рівня глюкози та максимальний ефект зниження рівня глюкози</p> <ul style="list-style-type: none"> □ Загальний та максимальний ефект зниження рівня глюкози, $AUC_{\text{ШПГ 0-12 год}}$ та ШПГ_{max}, були подібними для швидкодіючого інсуліну аспарт порівняно з НовоРапід® для трьох рівнів дози. <p>Внутрішньо-суб'єктна варіабельність</p> <ul style="list-style-type: none"> □ Фармакокінетична внутрішньо-суб'єктна варіабельність була низькою для препарату інсуліну, як для швидкодіючого інсуліну аспарт, так і для НовоРапід®. Для $AUC_{\text{IAsп 0-12 год}}$ розрахункова внутрішньо-суб'єктна варіабельність була статистично значуще більшою для швидкодіючого інсуліну аспарт, ніж для НовоРапід® (12,1% проти 7,9 %; коефіцієнт дисперсії: 2,34 [1,28; 4,27]_{95%ДІ}), тоді як для C_{max}, $I_{\text{Asп}}$ не було статистично значущої різниці між двома випробуваними продуктами (23,4% проти 17,6 %; коефіцієнт дисперсії: 1,74 [0,95; 3,19]_{95%ДІ}). □ Фармакодинамічна внутрішньо-суб'єктна варіабельність була низькою та подібною для швидкодіючого інсуліну аспарт та НовоРапід® для $AUC_{\text{IAsп 0-12 год}}$ (18,3 % проти 18,4 %) та ШПГ_{max} (19,3 % проти 21,0 %).
<p>21. Результати безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> □ Всього було зареєстровано 42 побічні реакції, що виникли при лікуванні: 28 реакцій при застосуванні швидкодіючого інсуліну аспарт та 14 реакцій при застосуванні НовоРапід®. Явних відмінностей між рівнями доз у схемі ПР не було.

	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Не повідомлялося про серйозні ПР, а також про смерті та виключення з дослідження через ПР. <input type="checkbox"/> Не повідомлялося про серйозні ПР. Усі реакції були легкого (32 реакції) або помірного (10 реакцій) ступеня важкості, і всі суб'єкти дослідження одужали. <input type="checkbox"/> Найпоширенішою ПР був головний біль при обох видах лікування. <input type="checkbox"/> Не повідомлялося про будь-які побічні реакції, що мають ймовірне відношення до досліджуваних препаратів. Всього 12 ПР вважалися можливо пов'язаними з швидкодіючим інсуліном аспарт, а 8 ПР вважалися можливо пов'язаними з НовоРапід®. Більшість ПР з можливим відношенням до лікування були головним болем для обох видів лікування. <input type="checkbox"/> Про реакції у місці ін'єкції не повідомлялося. <input type="checkbox"/> Не повідомлялося про епізоди гіпоглікемії, що виникали при лікуванні. <input type="checkbox"/> Не було зареєстровано жодних клінічно значущих результатів клінічних лабораторних оцінок, основних показників стану організму, фізичних оглядів або ЕКГ.
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Висновки з цього рандомізованого, одноцентрового, подвійного сліпого, перехресного дослідження з вісьмома періодами, що досліджувало залежність дози-ефекту та дози-концентрації швидкодіючого інсуліну аспарт у діапазоні 3 клінічно значущих доз (з НовоРапід® в якості активного препарату порівняння), а також порівняння фармакокінетичних та фармакодинамічних властивостей та внутрішньо-суб'єктної варіабельності між швидкодіючим інсуліном аспарт та НовоРапід® у пацієнтів з діабетом 1 типу:</p> <p>Залежність доза-концентрація та доза-ефект</p> <p>Сумарний вплив та максимальна концентрація швидкодіючого інсуліну аспарт в сироватці крові зростала зі збільшенням дози. Збільшення було дещо більшим за пропорційне. Подібна залежність доза-концентрація спостерігалась для НовоРапід®.</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Загальний та максимальний ефект зниження глюкози швидкодіючого інсуліну аспарт збільшувався із збільшенням дози. Збільшення було дещо меншим, ніж лінійне, оскільки деякі суб'єкти дослідження досягли максимуму своєї лінійної залежності доза-ефект до найвищого рівня дози. Подібна залежність дози-ефекту спостерігався для НовоРапід®. <p>Фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості</p>

	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Швидкодіючий інсулін-аспарт показав більш ранній початок появи та більшу ранню експозицію інсуліну порівняно з НовоРапід® у різних дозах без послідовних відмінностей між досліджуваними препаратами у сумарному впливі та максимальній концентрації інсуліну аспарт в сироватці крові. Відносна біодоступність була подібною для швидкодіючого інсуліну аспарт та НовоРапід®.<input type="checkbox"/> Швидкодіючий інсулін аспарт показав більш ранній початок ефекту зниження рівня глюкози та більший ранній ефект зниження рівня глюкози порівняно з НовоРапід® для рівнів дози з подібним загальним та максимальним ефектом зниження глюкози. <p>Внутрішньо-суб'єктна варіабельність</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Внутрішньо-суб'єктна варіабельність загального та максимального ефекту зниження глюкози була низькою та подібною для швидкодіючого інсуліну аспарт та НовоРапід®. <p>Безпека</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Швидкодіючий інсулін аспарт та НовоРапід® обидва добре переносилися, і у цьому дослідженні не було виявлено проблем з безпекою.
--	--

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 Нордиск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордиск
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	Випробування, що досліджує фармакокінетичні властивості ФІАсп* у дітей, підлітків та дорослих з діабетом І типу *ФІАсп – це більш рання аббревіатура для швидкодіючого інсуліну аспарт, що використовується в протоколі. NN1218-3888
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 13 січня 2014 року Дата завершення: 24 липня 2014 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина

<p>9. Кількість досліджуваних</p>	<p>Всього 55 суб'єктів дослідження пройшли скринінг, з яких 41 учасник був рандомізований, а 40 піддалися дослідженню. Один суб'єкт дослідження був виключений перед застосуванням досліджуваного препарату, а ще два суб'єкти дослідження були виключені після візиту 2. Решта 38 суб'єктів дослідження були піддані впливу як швидкодіючого інсуліну аспарт, так і НовоРапід®, і завершили випробування. Усі 40 пацієнтів, підданих впливу препарату, були включені до популяції повного набору аналізу та популяції для аналізу безпеки.</p>
<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Основна мета:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Порівняти сумарний вплив швидкодіючого інсуліну аспарт між дітьми, підлітками та дорослими пацієнтами з діабетом 1 типу. <p>Вторинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Порівняти максимальну концентрацію швидкодіючого інсуліну аспарт між трьома різними віковими групами. <input type="checkbox"/> Порівняти фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості швидкодіючого інсуліну аспарт та НовоРапід® між трьома різними віковими групами. <input type="checkbox"/> Порівняти ефекти віку на фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості швидкодіючого інсуліну аспарт із ефектами віку на фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості НовоРапід®. <input type="checkbox"/> Порівняти ранні фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості швидкодіючого інсуліну аспарт проти НовоРапід® у дітей та підлітків з діабетом 1 типу <input type="checkbox"/> Оцінити безпеку та переносимість швидкодіючого інсуліну аспарт у дітей, підлітків та дорослих з діабетом 1 типу.
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було рандомізоване, одноцентрове, подвійне сліпе, однодозове, перехресне дослідження з двома періодами, яке досліджувало фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості швидкодіючого інсуліну аспарт та НовоРапід® у дітей (6-11 років), підлітків (12-17 років) та дорослих (18-64 років) з діабетом 1 типу. Кожний суб'єкт дослідження був випадковим чином розподілений на послідовність лікування, що складалася з двох візитів для введення препарату, під час яких суб'єкт дослідження отримував разову дозу швидкодіючого інсуліну аспарт, або НовоРапід® на задалегідь визначеному рівні фіксованої дози у зв'язку зі споживанням стандартизованої їжі (тестовий прийом їжі). Дослідження включало скринінговий візит (візит 1), 2 візити для введення препарату (візити 2-3) кожен тривалістю 2 дні та візит подальшого спостереження (візит 4). Відбір зразків для фармакокінетичного та фармакодинамічного досліджень під час прийому їжі відбувались відбувались під час візитів для введення препарату, і вони були розділені періодами вимивання (3–22 дні), протягом яких суб'єктам дослідження було дозволено відновити звичайне лікування інсуліном. Скринінг проходив за 3–22 дні до візиту 2,</p>

	а візит подальшого спостереження відбувався через 7–22 дні після останнього візиту для введення препарату.
12. Основні критерії включення	<p>Ключові критерії включення:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Чоловік чи жінка віком 6–64 років (обидва включно) на момент підписання інформованої згоди. <input type="checkbox"/> Цукровий діабет 1 типу (як діагностовано клінічно) ≥ 12 місяців. <input type="checkbox"/> Індекс маси тіла (ІМТ) для дітей та підлітків (чоловіки та жінки) між 3-м та 97-м процентилями ІМТ та для дорослих $\leq 28,0$ кг/м². <p>Ключові критерії виключення:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Будь-які порушення, які, на думку дослідника, можуть поставити під загрозу безпеку суб'єкта дослідження або дотримання протоколу <input type="checkbox"/> анамнез або наявність раку, серцевих захворювань, артеріального тиску під час скринінгу, оціненого дослідником як такий, що відхиляється від норми, проліферативна ретинопатія або макулопатія та/або важка нейропатія <input type="checkbox"/> Пацієнт, який виступав донором крові або плазми за останній місяць або більше 500 мл протягом 3 місяців до скринінгу. <input type="checkbox"/> Курець (визначається як суб'єкт дослідження, який щодня викурює хоча б одну сигарету, сигару чи люльку). <input type="checkbox"/> Пацієнт, який не може або не бажає утримуватися від куріння та вживання продуктів, що замінюють нікотин, протягом періоду перебування пацієнта в дослідницькому центрі. <p>Ключові критерії припинення участі у дослідженні</p> <p>Випробовувані могли припинити брати участь у дослідженні в будь-який час або за їхньою власною волею, або за рішенням батьків учасника, чи законного представника. Суб'єкти дослідження також могли припинити брати участь на розсуд дослідника через міркування безпеки або якщо вони були визнані такими, що не дотримувалися процедур випробування таким чином, що це могло вплинути на результати дослідження.</p> <p>Основні критерії дня дозування</p> <p>Критерії виключення дня дозування включали перебування не натщесерце, вживання алкоголю або напоїв, що містять метилксантин, фізичні вправи, медичні стани, що становлять неприйнятний ризик для пацієнта, використання системних кортикостероїдів, інгібіторів MAO, блокаторів простагландинів, неселективних β-адреноблокаторів, гормону росту, НПЗЗ, препаратів рослинного походження, вітамінів, парацетамолу, інсуліну, зміну маси тіла > 5 % та гіпоглікемію протягом 24 годин до прийому дози.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджувані лікарські засоби, що використовувалися у цьому випробуванні, були:

	<input type="checkbox"/> Досліджуваний препарат: швидкодіючий інсулін аспарт (інсулін аспарт), 100 од/мл розчину у 3 мл шприц-ручці PDS290. Номер серії CP51078. <input type="checkbox"/> Референтна терапія: НовоРapid® (інсулін аспарт), 100 од/мл розчину, у 3 мл шприц-ручці PDS290. Номер серії CP50922. Досліджувані лікарські засоби вводили шляхом підшкірної ін'єкції (разові дози), рівень доз становив 0,2 од/кг маси тіла.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	НовоРapid® (інсулін аспарт); див. вище.
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Фармакокінетика</p> <input type="checkbox"/> Вільний (ПЕГ-осаджений) сироватковий інсулін аспарт відібраний протягом 12-годинного періоду після прийому стандартизованої їжі
	<p>Фармакодинаміка</p> <input type="checkbox"/> Глюкоза в плазмі крові, під час відбору зразку протягом 12 годин після прийому стандартизованої їжі
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Побічні реакції</p> <p>Епізоди гіпоглікемії</p> <p>Фізичні огляди та основні показники стану організму</p> <p>Клінічні лабораторні дослідження</p>
18. Статистичні методи	<p>Розрахунок статистичної потужності</p> <p>Кількість необхідних учасників, що завершили дослідження, було встановлено як 12 у кожній з трьох вікових груп, без будь-якого формального розрахунку розміру вибірки, відповідно до чинних настанов. Очікуваний 95 % -й довірчий інтервал для середньгеометричного співвідношення для дітей проти дорослих оцінювався у 60-167 % від спостережуваної оцінки такого ж співвідношення, а для підлітків проти дорослих очікуваний довірчий інтервал оцінювався у 66-151 % від спостережуваної оцінки середньгеометричного співвідношення. Цей розрахунок ґрунтувався на передбачуваних відхиленнях у логарифмі ($AUC_{IAsp, 0-12 \text{ год.}}$) 0,4787, 0,2324 та 0,2461 відповідно для дітей, підлітків та дорослих (отримано з випробування NN5401-1982).</p> <p>Вибірки для аналізу</p> <input type="checkbox"/> Повний набір аналізу включав всіх рандомізованих суб'єктів дослідження, які отримували принаймні одну дозу досліджуваного лікарського засобу або його препарату

порівняння. Випробовувані у повному наборі аналізу сприяли оцінці «як ті, що отримали лікування».

- 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».

Статистичний аналіз

Первинну кінцеву точку, тобто AUC_{IAsp} 0-12 год, а також вторинні ФК/ФД кінцеві точки AUC_{IAsp} 0-15 хв, AUC_{IAsp} 0-30 хв, AUC_{IAsp} 0-1 год, AUC_{IAsp} 0-90 хв, AUC_{IAsp} 0-2 год, $C_{maxIAsp}$, початок появи $IAsp$, час до 50 % $C_{maxIAsp}$, $\Delta PP_{сер,0-1}$ год, $\Delta PP_{сер,0-2}$ год, $PP_{1год}$, $PP_{2год}$, $\Delta PP_{сер,0-6}$ год, ΔPP_{max} і PP_{min} аналізували кожну за допомогою лінійної змішаної моделі з лікуванням і періодом як фіксованими ефектами та суб'єктами дослідження як випадковим ефектом. Для всіх ФД кінцевих точок додавали $PP_{поп.доз}$ як коваріанту. Для двох ФК кінцевих точок початку появи $IAsp$ та часу до 50 % $C_{maxIAsp}$, та для всіх ФД кінцевих точок модель була обрана адитивною, тоді як для всіх інших кінцевих точок вона була мультиплікативною. Коли були отримані ФК кінцеві точки, компартментне моделювання було використано як допоміжний засіб, де це можливо. Усі кінцеві точки безпеки були перераховані та узагальнені за допомогою описової статистики.

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

Демографічні показники за віком, статтю та вагою 40 суб'єктів дослідження, що зазнали впливу, наведені в таблиці нижче. Усі випробовувані були представниками білої раси. Десять дітей були оцінені як допубертатні (стадія Таннера 1) і 2 як пубертатні (стадія Таннера 2 або вище), а у підлітковій групі 1 був оцінений як допубертатний, а 12 – як пубертатні. Середня тривалість діабету становила 6,1, 6,9 та 8,9 років відповідно для дітей, підлітків та дорослих. Середні спостережувані значення HbA_{1c} були найнижчими у дітей (7,7 %), доросла група мала середнє значення 7,9 %, а у підлітків було найвище середнє 8,1 %.

	Діти	Підлітки	Дорослі	Всього
Кількість суб'єктів дослідження	12	13	15	40
Вік(років)				
Середнє (СВ)	10,4 (0,79)	15,1 (1,55)	20,2 (2,21)	
Медіана	11,0	15,0	19,0	
Мін ; Макс	9 ; 11	13 ; 17	18 ; 25	
Стать				
Жіноча	8 (66,7%)	6 (46,2%)	4 (26,7%)	18 (45,0%)
Чоловча	4 (33,3%)	7 (53,8%)	11 (73,3%)	22 (55,0%)
Маса тіла(кг)				
Середнє (СВ)	42,13 (7,37)	63,59 (11,90)	77,64 (13,37)	
Медіана	40,65	62,40	74,60	
Мін ; Макс	32,8 ; 57,0	44,1 ; 87,8	54,4 ; 105,7	
ІМТ (кг/м ²)				
Середнє (СВ)	18,87 (1,73)	21,13 (2,59)	23,76 (2,81)	

	<table border="1"> <tr> <td>Медіана</td> <td>18,65</td> <td>20,75</td> <td>22,88</td> </tr> <tr> <td>Мін ; Макс</td> <td>16,8 ; 22,5</td> <td>17,9 ; 26,5</td> <td>20,5 ; 27,9</td> </tr> </table>	Медіана	18,65	20,75	22,88	Мін ; Макс	16,8 ; 22,5	17,9 ; 26,5	20,5 ; 27,9
Медіана	18,65	20,75	22,88						
Мін ; Макс	16,8 ; 22,5	17,9 ; 26,5	20,5 ; 27,9						
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Порівняння вікових груп (діти проти дорослих; підлітки проти дорослих)</p> <p><input type="checkbox"/> Початок впливу інсуліну</p> <p>-Для швидкодіючого інсуліну аспарт початок появи та час, необхідний для досягнення 50 % максимальної концентрації інсуліну аспарт в сироватці крові (час до 50 % C_{max}), були подібними для дітей та підлітків порівняно з дорослими</p> <p>- Ця закономірність також спостерігалася при застосуванні НовоРапід®, за винятком того, що час до 50 % C_{max} був статистично значуще меншим для підлітків порівняно з дорослими (співвідношення вікових груп Філлера: 0,84 [0,72; 1,00]_{95% ДІ})</p> <p><input type="checkbox"/> Ранній вплив інсуліну</p> <p>-Для швидкодіючого інсуліну аспарт жодне зі порівнянь вікових груп AUC часткового інсуліну аспарт, що охоплює перші 2 години прийому їжі, не відрізнялося статистично значуще, окрім $AUC_{IAsp\ 0-2\ год}$, яке було статистично значуще меншим для дітей, ніж дорослих (співвідношення вікових груп 0,78 [0,61; 0,98]_{95% ДІ})</p> <p>- Для НовоРапід® жодне зі порівнянь вікових груп часткових AUC, що охоплюють перші 2 години, статистично значуще не відрізнялося</p> <p><input type="checkbox"/> Сумарний вплив інсуліну та максимальний вплив</p> <p>-Для швидкодіючого інсуліну аспарт сумарний вплив ($AUC_{IAsp\ 0-12\ год}$), первинна кінцева точка, були оцінені на 41 % нижче у дітей та на 22 % нижче у підлітків порівняно з дорослими, і ці відмінності були статистично значущими. Максимальна концентрація інсуліну аспарт в сироватці крові була подібною між віковими групами</p> <p>- Аналогічна картина спостерігалася і для НовоРапід®</p> <p><input type="checkbox"/> Глюкозознижувальний ефект</p> <p>-Для швидкодіючого інсуліну аспарт середні зміни у показниках ПГ та середніх рівнів ПГ через 1 годину та 2 години під час тестового прийому їжі були подібними між дітьми та дорослими, а також підлітками та дорослими. Середній максимальний перепад глюкози в плазмі крові був подібним у дітей та дорослих, але, за оцінками, був на 41 % більшим у підлітків порівняно з дорослими (співвідношення вікових груп Філлера: 1,41 [1,05; 1,94]_{95% ДІ})</p> <p>- Аналогічна картина спостерігалася і для НовоРапід®</p> <p>-Після введення швидкодіючого інсуліну аспарт або НовоРапід® 46,7 % та 38,5 % дорослих пацієнтів отримали вплив глюкози під час тестового прийому їжі, в порівнянні з лише 8,3 % та 0 % дітей та 16,7 % та 7,7 % підлітків, дотримуючись відповідних типів лікування</p> <p>Вікова група за взаємодією лікування, ефект вікової групи</p>								

-Ефект вікової групи не відрізнявся значуще між методами лікування для будь-якої фармакокінетичної або фармакодинамічної кінцевої точки

Порівняння груп лікування (швидкодіючий інсулін аспарт проти НовоРапід®)

□ Початок впливу інсуліну

-Для всіх вікових груп початок появи швидкодіючого інсуліну аспарт був приблизно вдвічі швидшим, ніж за оцінками для НовоРапід®

-Для швидкодіючого інсуліну аспарт час до 50 % C_{max} був коротшим приблизно на 25 % для дітей, 21 % для підлітків та 30 % для дорослих порівняно з НовоРапід®, і ці відмінності були статистично значущими

□ Ранній вплив інсуліну

-Усі середні часткові значення AUC для сироваткового інсуліну аспарт були більшими для швидкодіючого інсуліну аспарт, ніж для НовоРапід® протягом перших 2 годин після прийому їжі. Вони були статистично значуще більшими протягом перших 30 хвилин для дітей та підлітків та протягом перших 90 хвилин для дорослих.

-Найбільші відмінності в AUC відбулися протягом перших 15 хвилин, коли середня концентрація інсуліну аспарт в сироватці крові для швидкодіючого інсуліну аспарт була оцінена більш ніж у 3 рази більшою, ніж у НовоРапід® у дітей (коефіцієнт лікування 3,24 [1,62; 6,47]_{95% ДІ}), більш ніж у 4 рази більшою у підлітків (коефіцієнт лікування 4,34 [2,47; 7,62]_{95% ДІ}) і більш ніж у 5,5 разів більшою у дорослих (співвідношення груп лікування 5,66 [3,58; 8,95]_{95% ДІ})

□ Сумарний вплив інсуліну та максимальна концентрація

-Сумарна дія інсуліну аспарт та середня максимальна концентрація інсуліну аспарт в сироватці крові були подібними для швидкодіючого інсуліну аспарт та НовоРапід® для всіх вікових груп.

□ Глюкозознижувальний ефект

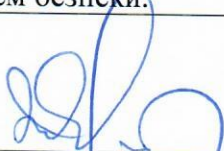
-Для дітей глюкозознижувальний ефект швидкодіючого інсуліну аспарт був на > 30 % більшим, ніж при застосуванні НовоРапід®, виміряний середніми змінами ПГ через 1 годину (різниця в лікуванні -1,18 ммоль/л [-1,93; -0,43]_{95% ДІ}) та 2 години (різниця в лікуванні -1,50 ммоль/л [-2,79; -0,20]_{95% ДІ}) після введення, і ці відмінності були статистично значущими. Середній рівень ПГ у дітей через 1 годину був нижчим на 1,87 ммоль/л після введення швидкодіючого інсуліну аспарт порівняно з НовоРапід®, і це було статистично значущим (коефіцієнт лікування Філлера 0,85 [0,73; 0,99]_{95% ДІ}). Через 2 години різниця -1,30 ммоль/л середніх рівнів ПГ статистично значуще не відрізнялася.

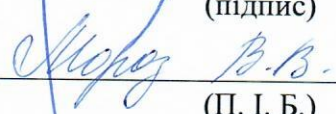
-Для підлітків середні зміни у показниках ПГ після першої та другої години були на 0,27 ммоль/л і на 0,20 ммоль/л нижчі при застосуванні швидкодіючого інсуліну аспарт, ніж при застосуванні НовоРапід®, хоча ці відмінності не були статистично значущими. Середні рівні ПГ також були нижчими

	<p>при застосуванні швидкодіючого інсуліну аспарт через 1 годину (різниця в лікуванні -0,64 ммоль/л [-2,26; 0,97] 95% ДІ) та 2 години (різниця в лікуванні -0,09 ммоль/л [-2,72; 2,54] 95% ДІ), хоча і не були статистично значущими.</p> <p>-Для дорослих спостерігалася тенденція до більш високого зниження глюкози протягом перших 2 годин тестового прийому їжі із застосуванням швидкодіючого інсуліну аспарт у порівнянні з НовоРапід® (відмінності в лікуванні; ΔПГсер, 0–1год -0,31 ммоль/л [-1,48; 0,86] 95% ДІ та ΔПГсер, 0–2год -0,57 ммоль/л [-1,83; 0,69] 95% ДІ), хоча ці відмінності не були статистично значущими. Середні рівні ПГ також були нижчими через 1 годину (різниця в лікуванні -1,10 ммоль/л [-2,64; 0,44] 95% ДІ) та через 2 години (різниця в лікуванні -0,29 ммоль/л [-2,31; 1,74] 95% ДІ), але також ці відмінності не були статистично значущими.</p> <p>Вікова група за взаємодією лікування, ефектом лікування</p> <p>-Ефект лікування значуще не відрізнявся між віковими групами для будь-якої з фармакокінетичних або фармакодинамічних кінцевих точок.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Всього було зареєстровано 15 ПР: 4 у дітей (3 з швидкодіючим інсуліном аспарт та 1 з НовоРапід®), 6 у підлітків (2 з швидкодіючим інсуліном аспарт і 4 з НовоРапід®) та 5 у дорослих (3 з швидкодіючим інсуліном аспарт і 2 з НовоРапід®). <input type="checkbox"/> Найчастішими ПР були назофарингіт, блювота та пірексія. <input type="checkbox"/> Усі ПР були легкого або середнього ступеня тяжкості. <input type="checkbox"/> Чотири побічні реакції (у 3 підлітків; 1 реакція після лікування швидкодіючим інсуліном аспарт та 3 реакції після лікування препаратом НовоРапід®) дослідник вважав можливо пов'язаними з досліджуваними препаратами. <input type="checkbox"/> Не було жодних смертей, СПР або припинення участі в дослідженні через побічні реакції. <input type="checkbox"/> Два клінічно значущих відхилення від норми, зареєстровані під час подальшого фізичного огляду, були оцінені дослідниками як малоймовірно пов'язані з досліджуваним препаратом або такі, що мали місце до введення досліджуваного препарату, але через 7 днів після введення першого досліджуваного препарату. <input type="checkbox"/> У клінічно-інструментальних оцінках чи основних показниках стану організму не було виявлено жодних клінічно значущих результатів, які виникли при лікуванні. <input type="checkbox"/> Було зареєстровано 27 епізодів гіпоглікемії, що виникли при лікуванні (8 задокументованих симптоматичних та 19 безсимптомних): 5 у дітей (3 з швидкодіючим інсуліном аспарт та 2 з НовоРапід®), 1 у підлітків (1 з НовоРапід®) та 21 у дорослих (13 з швидкодіючим інсуліном аспарт та 8 з НовоРапід®). Більшість епізодів сталися через 2 години після введення досліджуваного препарату.
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Порівняння вікових груп</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Для швидкодіючого інсуліну аспарт сумарний вплив був нижчим, а максимальна концентрація була подібною у дітей та підлітків порівняно з дорослими. <input type="checkbox"/> Відмінності у вікових групах були подібними для швидкодіючого інсуліну аспарт та НовоРапід®. <input type="checkbox"/> Загалом, глюкозознижувальний ефект був порівнянним між віковими групами <p>Порівняння груп лікування</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Швидкодіючий інсулін аспарт показав більш ранній початок впливу та більш високу ранній вплив інсуліну, зберігаючи при цьому подібний сумарний вплив та максимальну концентрацію порівняно з НовоРапід® у всіх вікових групах. <input type="checkbox"/> Для дітей швидкодіючий інсулін аспарт мав більший глюкозознижувальний ефект порівняно з НовоРапід® під час тестового прийому їжі. <input type="checkbox"/> Для підлітків більший глюкозознижувальний ефект щодо швидкодіючого інсуліну аспарт не був продемонстрований під час тестового прийому їжі, незважаючи на подібний більший ранній вплив інсуліну. <input type="checkbox"/> Для дорослих глюкозознижувальний ефект виявлявся, як правило, більшим для швидкодіючого інсуліну аспарт, ніж для НовоРапід® під час тестового прийому їжі. <input type="checkbox"/> Не було статистично значущого впливу вікової групи на різницю в лікуванні у глюкозознижувальному ефекті під час тестового прийому їжі. <p>Безпека</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Швидкодіючий інсулін аспарт та НовоРапід® добре переносилися, і в цьому дослідженні не було виявлено нових проблем безпеки.
--	--

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



 (підпис)


 (П. І. Б.)

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ
про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	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	Випробування, що досліджує фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості препарату ФІАсп* у пацієнтів з діабетом 1 типу *ФІАсп – це більш рання абревіатура для швидкодіючого інсуліну аспарт, що використовується в протоколі. NN1218-3889
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 12 серпня 2013 року Дата завершення: 29 листопада 2013 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австрія

<p>9. Кількість досліджуваних</p>	<p>Всього 57 пацієнтів пройшли скринінг, з них 36 були рандомізовані та піддані впливу досліджуваного препарату. Один пацієнт вийшов з дослідження після першого візиту для введення препарату. Решта 35 пацієнтів застосовували як швидкодіючий інсулін аспарт, так і НовоРапід®, і завершили випробування. Усі 36 учасників дослідження, які піддавались впливу препаратів були включені до популяції повного аналізу популяції для аналізу безпеки.</p>
<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Основна мета:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Порівняти ранню фармакодинамічну відповідь швидкодіючого інсуліну аспарт та НовоРапід®, що вводились безпосередньо перед стандартним прийомом їжі. <p>Вторинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Порівняти фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості швидкодіючого інсуліну аспарт та НовоРапід®, що вводились безпосередньо перед стандартним прийомом їжі <input type="checkbox"/> Оцінити безпеку та переносимість швидкодіючого інсуліну аспарт.
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було рандомізоване, одноцентрове, подвійне сліпе, однодозове, перехресне дослідження з двома періодами, яке досліджувало фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості швидкодіючого інсуліну аспарт та НовоРапід® у пацієнтів з діабетом 1 типу. Кожний суб'єкт дослідження був рандомізовано розподілений у послідовність лікування, що складалася з двох візитів для введення препарату, під час яких суб'єкти дослідження отримували разову дозу швидкодіючого інсуліну аспарт чи НовоРапід® на заздалегідь визначеному рівні фіксованої дози у зв'язку зі споживанням стандартизованої їжі (тестовий прийом їжі). Дослідження включало скринінговий візит (візит 1), 2 візити для введення препарату (візити 2-3) кожні тривалістю 2 дні, під час яких проходили фармакокінетичні та фармакодинамічні оцінювання із тестовий прийомом їжі та візит подальшого спостереження (візит 4). Візити для введення препарату розділялися періодами вимивання (3–12 днів), протягом яких суб'єктам дослідження дозволялося відновити звичайне лікування інсуліном. Скринінг проводився за 3–21 день до візиту 2, а візит подальшого спостереження через 7–21 день після останнього візиту для введення препарату.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Жінки чи чоловіки віком 18-64 років (обидва включно). <input type="checkbox"/> Цукровий діабет 1 типу (діагностований клінічно) протягом ≥ 12 місяців

	<input type="checkbox"/> Індекс маси тіла 18,5–28,0 кг/м ² (обидва включно).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджувані лікарські засоби, що використовувалися у цьому випробуванні, були:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Швидкодіючий інсулін аспарт (інсулін аспарт), 100 од/мл розчину для ін'єкцій у 3 мл шприц-ручці PDS290; номер серії CP50884. <input type="checkbox"/> НовоРапід® (інсулін аспарт), 100 од/мл розчину для ін'єкцій, у 3 мл шприц-ручці PDS290; номер серії був CP50922. <p>Досліджувані лікарські засоби вводили шляхом підшкірної ін'єкції (разові дози). Для досліджуваних лікарських засобів рівень доз становив 0,2 од/кг маси тіла.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>НовоРапід® (інсулін аспарт), 100 од/мл розчину для ін'єкцій, у 3 мл шприц-ручці PDS290. Доза складала 0,2 од/кг маси тіла. Номер партії був CP50922.</p>
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Фармакокінетика</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Вільний (ПЕГ-осаджений) сироватковий інсулін аспарт відбирали протягом 12-годинного періоду після прийому стандартизованої їжі. <p>Фармакодинаміка</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Відбір глюкози в плазмі крові протягом 12-годинного періоду після прийому стандартизованої їжі.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Побічні реакції</p> <p>Епізоди гіпоглікемії</p> <p>Фізичні огляди та основні показники стану організму</p> <p>Клінічні лабораторні дослідження.</p>
18. Статистичні методи	<p>Розрахунок статистичної потужності</p> <p>Розрахунок потужності</p> <p>У попередньому дослідженні, в якому порівнювали чотири різні склади швидкодіючого інсуліну аспарт з НовоРапід®, використовуючи подібний дизайн (NN1218-3824), внутрішньо-суб'єктне стандартне відхилення (в $\Delta\text{ПГ}_{\text{сер}, 0-2 \text{ год}}$ становило 1,41 ммоль/л, а середнє $\Delta\text{ПГ}_{\text{сер}, 0-2 \text{ год}}$ для НовоРапід® становило 4,8 ммоль/л. Припускаючи аналогічну варіабельність та результат для НовоРапід® у поточному дослідженні та використовуючи двосторонній тест з рівнем значимості 5 %, розмір вибірки з 34 суб'єктів дослідження, які завершили його, дає 80 % потужність виявити справжню різницю між швидкодіючим інсуліном аспарт та НовоРапід® 1,0 ммоль/л, що відповідає 21 % зниженню показника $\Delta\text{ПГ}_{\text{сер}, 0-2 \text{ год}}$.</p>

Вибірки для аналізу

Наступні вибірки для аналізу були визначені в протоколі та плані статистичного аналізу до демаскування рандомізації лікування. Усі 36 рандомізованих суб'єктів дослідження були включені як до популяції повного аналізу, так і до популяції для аналізу безпеки.

Повний набір аналізу (FAS) включав всіх рандомізованих суб'єктів дослідження, які отримували принаймні одну дозу досліджуваного лікарського засобу або його препарату порівняння. Випробовувані у FAS сприяли оцінці «як ті, що отримали лікування».

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

Аналіз первинної кінцевої точки

Первинну кінцеву точку ($\Delta\text{ПГ}_{\text{сер}, 0-2 \text{ год}}$) підраховували як $\text{AUC}_{\text{ПГ}, 0-2 \text{ год}}/2 \cdot \text{ПГ}_{\text{попередня доза}}$, де $\text{AUC}_{\text{ПГ}, 0-2 \text{ год}}$ підраховували за допомогою лінійного трапецієподібного методу, а доза $\text{ПГ}_{\text{попередня доза}}$ була концентрацією глюкози в крові до прийому чергової дози, розрахована як середній рівень вимірювань, зроблених у моменти часу до введення дози (-15 хв, -10 хв, 0 хв). $\text{ПГ}_{\text{сер}, 0-2 \text{ год}}$ порівнювали між двома видами лікування, використовуючи лінійну змішану модель з лікуванням, і періодом як фіксовані ефекти, $\text{ПГ}_{\text{попередня доза}}$ як коваріату та суб'єкта дослідження як випадковий ефект. Середню різницю в методах лікування оцінювали за моделлю разом з 95 % ДІ та величиною p для гіпотези про відсутність різниці між швидкодіючим інсуліном аспарт та НовоРапід®.

Метод Філлера був використаний для оцінки середнього коефіцієнта лікування та підрахунку 95 % ДІ для цього співвідношення.

Аналіз вторинних фармакодинамічних кінцевих точок

$\text{ПГ}_{\text{сер}, 0-6 \text{ год}}$ підраховували, використовуючи той самий метод, що і для первинної кінцевої точки. $\text{ПГ}_{\text{сер}, 0-6 \text{ год}}$, $\Delta\text{ПГ}_{\text{max}}$ та ПГ_{min} були проаналізовані окремо, використовуючи той самий метод, що і для первинної кінцевої точки. (Зауважте, що оскільки у моделі в якості коваріати використовували $\text{ПГ}_{\text{попередня доза}}$, аналізи ПГ_{max} та $\Delta\text{ПГ}_{\text{max}}$ збігаєлися, тому аналізували $\Delta\text{ПГ}_{\text{max}}$).

$t\text{ПГ}_{\text{max}}$ порівнювали між лікуваннями за допомогою знакового рангового критерію Уїлкоксона та різницею, описаною із медіаною та 95% ДІ Ходжеса-Лемана.

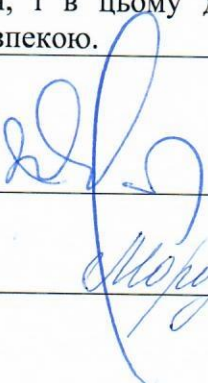
	<p>Аналіз фармакокінетичних кінцевих точок</p> <p>Кінцеві точки AUC_{IAcp} були підраховані за допомогою лінійної трапецієподібної техніки на основі згладжених кривих від 0 до $t_{першого}$ та на основі спостережуваних значень від $t_{першого}$ до часу закінчення інтервалу. Для розрахунку часткових AUC_{IAcp} були використані інтерпольовані значення в кінці інтервалу. Якщо час закінчення інтервалу був після часу останньої кількісно вираженої концентрації, t_z, то AUC_{IAcp} від t_z до кінця інтервалу наближали за допомогою розрахункових значень з моделі лінійної регресії, застосованої для оцінки кінцевої константи швидкості, $\lambda_{z,IAcp}$.</p> <p>Початок появи$_{IAcp}$ і тривалість експозиції$_{IAcp}$ порівнювали між методами лікування з використанням адитивних лінійних змішаних моделей з лікуванням та періодом як фіксованими ефектами та суб'єктом дослідження як випадковим ефектом. Середню різницю в методах лікування оцінювали за моделлю разом із відповідними 95 % ДІ та значенням p для гіпотези про відсутність різниці між швидкодіючим інсуліном аспарт та НовоРапід®.</p> <p>$t_{max,IAcp}$ порівнювали між методами лікуваннями за допомогою знакового рангового критерію Уїлкоксона та різницею, описаною із медіаною та 95% ДІ Ходжеса-Лемана.</p> <p>Крім того використовувалась лінійна змішана модель для неперетворюваної змінної відгуку з візитом та лікуванням як фіксованими ефектами та суб'єктом дослідження як випадковим ефектом для отримання оцінок коефіцієнтів лікування та 95 % ДІ для кінцевих точок ФК $t_{max,IAcp}$ початку появи та час до 50 % $C_{max,IAcp}$ для отримання оцінок коефіцієнтів лікування за методом Філлера. Час до 50 % $C_{max,IAcp}$ (пост-шок-аналіз) визначали як першу спостережувану точку часу з концентрацією інсуліну аспарт, що перевищує 50% $C_{max,IAcp}$, і аналізували, використовуючи ту саму статистичну модель, яка була використана для $t_{max,IAcp}$.</p> <p>Аналіз кінцевих точок безпеки</p> <p>Усі кінцеві точки безпеки були перераховані та узагальнені за допомогою описової статистики.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>З 36 суб'єктів дослідження, які були рандомізовані та піддавалися впливу лікарських засобів, 21 (58,3 %) були чоловіки, а 15 (41,7 %) – жінки. Усі випробувані були представниками білої раси. Середній вік становив 37,4 року, середній ІМТ – 23,5 kg/m^2. Середня тривалість діабету становила 20 років, а середній показник HbA_{1c} – 7,4 %. Середній рівень антитіл до інсуліну аспарт (% В/Т) становив 17,8. Значення С-пептиду натще $\leq 0,02$ нмоль/л спостерігалися у 32 (88,9 %)</p>

	<p>суб'єктів дослідження. У решти 4 пацієнтів (11,1 %) значення С-пептиду натщесерце було $\leq 0,3$ нмоль/л.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Початок впливу інсуліну</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Розрахункове середнє значення початку появи був приблизно вдвічі швидшим (коефіцієнт лікування 0,48 [0,33; 0,63]_{95% ДІ}) при застосуванні швидкодіючого інсуліну аспарт (4,6 хвилини), ніж при застосуванні НовоРапід® (9,5 хвилини), і ця різниця була статистично значущою. <input type="checkbox"/> Розрахунковий середній час, необхідний для досягнення 50 % максимальної концентрації інсуліну аспарт в сироватці крові (час до 50 % C_{\max}, пост-шок аналіз), був приблизно на 30 % швидшим (коефіцієнт лікування 0,68 [0,59; 0,77]_{95% ДІ}) при швидкодіючому інсуліні аспарт (через 23,3 хвилини після введення), ніж з НовоРапід® (через 34,4 хвилини після введення), і ця різниця була статистично значущою. <p>Ранній вплив інсуліну</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Усі розрахункові середні часткові значення AUC для сироваткового інсуліну аспарт, що охоплюють перші 90 хвилин тестового прийому їжі ($AUC_{IAsp, 0-15 \text{ хв}}$, $AUC_{IAsp, 0-30 \text{ хв}}$, $AUC_{IAsp, 0-1 \text{ год}}$ та $AUC_{IAsp, 0-90 \text{ хв}}$) були статистично значуще більшими для швидкодіючого інсуліну аспарт, ніж для НовоРапід®, з найбільшою різницею протягом перших 15 хвилин ($AUC_{IAsp, 0-15 \text{ хв}}$), коли концентрації інсуліну аспарт в сироватці крові були в 2,55 рази більші (коефіцієнт лікування 3,55 [2,65; 4,75]_{95% ДІ}). <input type="checkbox"/> Розрахунковий середній показник раннього впливу інсуліну з швидкодіючим інсуліном аспарт був статистично значуще більшим на 99 % (коефіцієнт лікування 1,99 [1,62; 2,46]_{95% ДІ}) протягом перших 30 хвилин ($AUC_{IAsp, 0-30 \text{ хв}}$) та 29 % (коефіцієнт лікування 1,29 [1,12; 1,49]_{95% ДІ}) протягом першої години ($AUC_{IAsp, 0-1 \text{ год}}$) порівняно з НовоРапід®. <p>Сумарний вплив інсуліну</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Розрахунковий середній час до максимальної концентрації інсуліну аспарт в сироватці крові (t_{\max}) після введення був подібним для швидкодіючого інсуліну аспарт (приблизно 68 хвилин) та НовоРапід® (приблизно 72 хвилини). <input type="checkbox"/> Сумарний вплив інсуліну аспарт ($AUC_{IAsp, 0-12 \text{ год}}$) був подібним для швидкодіючого інсуліну аспарт порівняно з НовоРапід®.

	<p><input type="checkbox"/> Розрахункова тривалість впливу статистично значуще не відрізнялася для швидкодіючого інсуліну аспарт (328 хвилин) порівняно з НовоРапід® (345 хвилин).</p> <p>Ранній глюкозознижувальний ефект</p> <p><input type="checkbox"/> Первинна кінцева точка: розрахункова середня зміна ПГ протягом перших 2 годин тестового прийому їжі ($\Delta\text{ПГ}_{\text{сер},0-2 \text{ год}}$) при застосуванні швидкодіючого інсуліну аспарт (3,55 ммоль/л) статистично значуще не відрізнялася (коефіцієнт лікування Філлера 0,95 [0,81; 1,11]_{95% ДІ}) від середньої зміни ПГ при застосуванні НовоРапід® (3,74 ммоль/л) за той самий період.</p> <p><input type="checkbox"/> Розрахункова середня зміна ПГ протягом першої години тестового прийому їжі ($\Delta\text{ПГ}_{\text{сер}, 0-1 \text{ год}}$) при застосуванні швидкодіючого інсуліну аспарт статистично значуще не відрізнялася (коефіцієнт лікування Філлера 0,93 [0,81; 1,08]_{95% ДІ}) від середньої зміни ПГ при застосуванні НовоРапід® за той самий період.</p> <p><input type="checkbox"/> Розрахункові середні рівні ПГ через 1 годину ($\text{ПГ}_{1\text{год}}$) (коефіцієнт лікування Філлера 0,98 [0,92; 1,03]_{95% ДІ}) та 2 години ($\text{ПГ}_{2\text{год}}$) (Коефіцієнт лікування Філлера 1,01 [0,90; 1,14]_{95% ДІ}) були подібними для двох типів лікування.</p> <p>Загальний глюкозознижувальний ефект</p> <p><input type="checkbox"/> Розрахункова середня зміна в концентрації глюкози в плазмі крові від 0 до 6 годин після введення ($\Delta\text{ПГ}_{\text{сер}, 0-6 \text{ год}}$) швидкодіючого інсуліну аспарт статистично значуще не відрізнялася (коефіцієнт лікування 0,98 [0,77; 1,26]_{95% ДІ}) від середньої зміни ПГ при застосуванні НовоРапід® за той самий період.</p> <p><input type="checkbox"/> Розрахункове середнє максимальне коливання глюкози в плазмі крові протягом 6-годинного періоду після введення швидкодіючого інсуліну аспарт ($\Delta\text{ПГ}_{\text{max}}$) статистично значуще не відрізнялося (коефіцієнт лікування 0,98 [0,86; 1,11]_{95% ДІ}) від середнього максимального коливання глюкози в плазмі крові при застосуванні НовоРапід® протягом того ж періоду.</p>
21. Результати безпеки	<p><input type="checkbox"/> Всього було зареєстровано 12 побічних реакцій, що виникли при лікуванні: 6 реакцій при застосуванні швидкодіючого інсуліну аспарт та 6 реакцій при застосуванні НовоРапід®.</p> <p><input type="checkbox"/> Усі побічні реакції, що виникли при лікуванні були легкого або помірного ступеня важкості, і дослідник вважав їх малоймовірно пов'язаними з досліджуваним препаратом.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Найпоширенішим побічними реакціями, що виникли при лікуванні були головний біль та назофарингіт. <input type="checkbox"/> Повідомлялося про одну СПР, яка виникла при лікуванні (зіниці різного розміру) при застосуванні швидкодіючого інсуліну аспарт, яку дослідник вважав малоймовірно пов'язаним з досліджуванним препаратом. <input type="checkbox"/> Всі ПРВЛ, крім однієї, пройшли. Один пацієнт відчував м'язово-скелетну біль (ревматичний біль у правому плечі) при застосуванні швидкодіючого інсуліну аспарт, яка не була усунена до кінця дослідження. <input type="checkbox"/> Не було смертей та дострокових вилучень через побічні реакції. <input type="checkbox"/> Про реакції у місці ін'єкції не повідомлялося. <input type="checkbox"/> Повідомлялося про 21 епізод гіпоглікемії, що виникає при лікуванні (11 задокументованих симптоматичних епізодів і 10 безсимптомних епізодів), і вони були рівномірно розподілені між двома видами лікування. <input type="checkbox"/> Не було зареєстровано жодних клінічно значущих результатів клінічних лабораторних оцінок, основних показників стану організму, фізичних оглядів або ЕКГ.
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Висновки з цього рандомізованого, одноцентрового, подвійного сліпого, перехресного дослідження з двома періодами, що порівнює фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості швидкодіючого інсуліну аспарт та НовоРапід® у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Застосування швидкодіючого інсуліну аспарт призвело до більш раннього початку появи та більшої ранньої експозиції інсуліну, ніж при застосуванні НовоРапід® при збереженні подібного сумарного впливу у пацієнтів з діабетом 1 типу. <input type="checkbox"/> Параметри глюкози у плазмі крові статистично значуще не відрізнялися між швидкодіючим інсуліном аспарт та НовоРапід®, незважаючи на більший ранній вплив інсуліну при застосуванні швидкодіючого інсуліну аспарт. <input type="checkbox"/> Швидкодіючий інсулін аспарт та НовоРапід® добре переносилися, і в цьому дослідженні не було виявлено проблем з безпекою.

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 <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	Випробування, що досліджує фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості препарату ФІАсп* при введенні у вигляді болусу у режимі постійної підшкірної інфузії у пацієнтів з діабетом 1 типу *ФІАсп – це більш рання аббревіатура для швидкодіючого інсуліну аспарт, що використовується в протоколі. NN1218-3890
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 14 листопада 2013 року Дата завершення: 07 березня 2014 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина

<p>9. Кількість досліджуваних</p>	<p>Всього планувалося, що 44 пацієнта завершать випробування. Всього 58 пацієнтів пройшли скринінг, і 48 пацієнтів були рандомізовано розподілені та піддані впливу досліджуваного препарату. Двох випробовуваних було завчасно вилучено з дослідження, а решта 46 пацієнтів завершили випробування. Усі 48 учасників дослідження, які піддавались впливу препарату були включені до популяції повного аналізу популяції для аналізу безпеки.</p>
<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Основна мета:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Порівняти ранній фармакокінетичний (ФК) вплив швидкодіючого інсуліну аспарт та НовоРапід® при їх болюсному введенні на додачу до інфузії базального інсуліну. <p>Вторинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Порівняти фармакокінетичні властивості швидкодіючого інсуліну аспарт та НовоРапід® при їх болюсному введенні на додачу до інфузії базального інсуліну та під час інфузії базального інсуліну. <input type="checkbox"/> Порівняти фармакодинамічні (ФД) властивості швидкодіючого інсуліну аспарт та НовоРапід® при їх болюсному введенні на додачу до інфузії базального інсуліну та під час інфузії базального інсуліну. <input type="checkbox"/> Оцінити безпеку та переносимість швидкодіючого інсуліну аспарт, використовуючи постійну підшкірну інфузію інсуліну (ППІ).
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було рандомізоване, одноцентрове, подвійне сліпе, завершене перехресне дослідження з двома періодами, яке досліджувало фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості швидкодіючого інсуліну аспарт та НовоРапід® у комбінованому режимі ППІ та болюсної дози у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу. Кожний суб'єкт дослідження був рандомізовано розподілений у послідовність лікування, що складалася з 2 візитів для введення препарату, під час яких суб'єкт дослідження у режимі евглікемічних клемп-тестів отримував швидкодіючий інсулін аспарт чи НовоРапід® на заздалегідь визначеному рівні фіксованої дози через посилену початкову дозу з наступною базальною швидкістю протягом 27 години, на додачу до якої одноразова болюсна доза була введена через 13 годин. Досліджувані препарати вводили підшкірно за допомогою інсулінової помпи (MiniMed Paradigm® Veo™). Випробування складалося з чотирьох візитів: скринінговий візит (візит 1), два візити для введення препарату (візит 2 та 3) кожен тривалістю 2 дні, під час яких проходили фармакокінетичний та фармакодинамічний відбори проб та візит подальшого спостереження (візит 4). Візити для введення препарату</p>

	розділялися періодом вимивання (3–12 днів), протягом якого суб'єктам дослідження дозволялося відновити звичайне лікування інсуліном. Скринінг проводився за 3–21 день до візиту 2, а візит подальшого спостереження через 7–21 день після останнього візиту для введення препарату.
12. Основні критерії включення	<input type="checkbox"/> Жінки чи чоловіки віком 18-64 років (обидва включно) на момент підписання інформованої згоди. <input type="checkbox"/> Цукровий діабет 1 типу (діагностований клінічно) протягом ≥ 12 місяців. <input type="checkbox"/> Лікується декількома щоденними ін'єкціями інсуліну або ППП ≥ 12 місяців. <input type="checkbox"/> Індекс маси тіла 18,5–28,0 кг/м ² (обидва включно).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджувані лікарські засоби (ДЛЗ), що використовувалися у цьому випробуванні, були:</p> <input type="checkbox"/> Досліджуваний препарат: Швидкодійний інсулін аспарт (інсулін аспарт), 100 од/мл розчину у 3 мл картриджі Пенфілл®; номер серії CW57093.
	<p>Препарат порівняння: НовоРapid® (інсулін аспарт), 100 од/мл розчину у 3 мл картриджі Пенфілл®; номер серії CW 57009.</p> <p>ДЛЗ вводили підшкірно за допомогою інсулінової помпи, яка була вставлена в підняту шкірну складку нижньої черевної стінки над паховою областю. Рівень дози становив 0,08 од/кг маси тіла для початкової дози, 0,02 од/кг маси тіла/год для базальної швидкості та 0,15 од/кг маси тіла для болусної дози.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	НовоРapid® (інсулін аспарт) – див. вище
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Фармакокінетика</p> <input type="checkbox"/> Пов'язані з болусом ППП, вихідні скориговані концентрації інсуліну аспарту в сироватці крові під час евглікемічного клемп-тесту протягом 14 годин після введення болусної дози.
	Фармакодинаміка

	<ul style="list-style-type: none"> • Пов'язана з болусом ППШ швидкість інфузії глюкози (ШГ) під час евглікемічного клемп-тесту протягом 14 годин після введення болусної дози.
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Побічні реакції <input type="checkbox"/> Епізоди гіпоглікемії <input type="checkbox"/> Фізичні огляди, основні показники стану організму та електрокардіограми <input type="checkbox"/> Клінічні лабораторні дослідження
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Розмір вибірки</p> <p>Кількість пацієнтів, які завершили дослідження, необхідних у цьому дослідженні, становила 44 суб'єкти, щоб отримати 80 % статистичної потужності для визначення коефіцієнта лікування $R = 1,3$ для кінцевої точки ФД, визначеної як площа під кривою від 0 год до 1 години для профілю ШГ ($AUC_{\text{ШГ}}; 0-1 \text{ год}$). Цей розрахунок ґрунтувався на передбачуваному між-суб'єктному стандартному відхиленні (на основі логарифмічної шкали) 0,30 (отримане з випробування NN1218-3978) та рівні достовірності 5 %.</p> <p>Вибірки для аналізу</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Повний набір аналізу: включав всіх рандомізованих суб'єктів дослідження, які отримували принаймні одну дозу досліджуваного лікарського засобу (швидкодіючого інсуліну аспарт та НовоРапід®). Випробовувані у FAS сприяли оцінці «як ті, що отримали лікування». <input type="checkbox"/> Набір для аналізу безпеки: включав усіх суб'єктів дослідження, які отримували принаймні одну дозу досліджуваного препарату (швидкодіючого інсуліну аспарт та НовоРапід®). Суб'єкти дослідження з популяції для аналізу безпеки сприяли оцінці «як ті, що отримали лікування». <p>Статистичні аналізи</p> <p>Первинна кінцева точка, $AUC_{\text{ІАсп}, 0-30 \text{ хв}}$, а також вторинні ФК/ФД кінцеві точки $AUC_{\text{ІАсп}, 0-15 \text{ хв}}$, $AUC_{\text{ІАсп}, 0-1 \text{ год}}$, $AUC_{\text{ІАсп}, 0-90 \text{ хв}}$, $AUC_{\text{ІАсп}, 0-2 \text{ год}}$, $AUC_{\text{ІАсп}, \text{Всього}}$, C_{max}, t_{max}, час до 50% C_{max}, $AUC_{\text{ШГ}, 0-30 \text{ хв}}$, $AUC_{\text{ШГ}, 0-1 \text{ год}}$, $AUC_{\text{ШГ}, 0-90 \text{ хв}}$, $AUC_{\text{ШГ}, 0-2 \text{ год}}$, $AUC_{\text{ШГ}, \text{Всього}}$, ШГ_{max}, $t_{\text{ШГ}_{\text{max}}}$, час до 50 % ШГ_{max} кожні були проаналізовані за допомогою лінійної змішаної моделі з лікуванням та періодом як фіксованим ефектом та суб'єктом дослідження як випадковим ефектом. Для кривих AUC лінійна змішана модель була обрана мультиплікативною, якщо всі спостереження AUC були позитивними; якщо були не позитивні спостереження AUC, модель вибирали як адитивну. Для C_{max} та ШГ_{max} використовувалася мультиплікативна модель. Для t_{max}, часу до 50 % C_{max}, $t_{\text{ШГ}_{\text{max}}}$ та часу до 50 % ШГ_{max} використовували адитивну модель. Рішення перед ББД змінило аналізи t_{max} і $t_{\text{ШГ}_{\text{max}}}$ зі знакового критерію Уїлкоксона на лінійну змішану</p>

	<p>модель. $AUC_{IAsп, -2-0 год}$, $AUC_{IAsп, 12-14 год}$, $AUC_{IAsп, -2-0 год/AUC_{IAsп, 12-14 год}$, $AUC_{ШПГ, -2-0 год}$, $AUC_{ШПГ, 2год45хв-3год15хв}$, $AUC_{ШПГ, 3год45хв-4год15хв}$, $AUC_{ШПГ, 4год45хв-5год15хв}$, $AUC_{ШПГ, 5год45хв-6год15хв}$, $AUC_{ШПГ, 12-14год}$, $AUC_{ШПГ, -2-0 год/AUC_{ШПГ, 12-14год}$ і всі кінцеві точки безпеки були перераховані та узагальнені за допомогою описової статистики. Усі ФК/ФД кінцеві точки, пов'язані з болюсом, були скориговані щодо базальної інфузії. Деякі ФД кінцеві точки (ШПГ) були оцінені з профілів, згладжених за допомогою методу Loess.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Середній вік 48 суб'єктів дослідження, які були рандомізовані та піддавалися впливу лікарських засобів, становив 46,3 роки. Більшість випробовуваних були чоловіками (66,7 %), і всі випробувані були представниками білої раси. Середній ІМТ становив 24,5 кг/м². Середня тривалість діабету становила 24,1 роки, а середній рівень HbA_{1c} на вихідному рівні – 7,4 %.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Початок впливу інсуліну</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> За оцінкою, час досягнення 50 % максимальної концентрації інсуліну аспарт в сироватці крові (час до 50 % C_{max}) пов'язаний з болюсом наставав на 36 % раніше при застосуванні швидкодіючого інсуліну аспарт, ніж при застосуванні НовоРапід®, і різниця між групами лікування була статистичною значущою (розрахунковий коефіцієнт лікування Філлера: 0,64 [0,57; 0,71]_{95%ДІ}). <p>Ранній вплив інсуліну</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Усі часткові AUC, пов'язані з болюсом, виміряні протягом перших 2 годин після введення болюсної дози ($AUC_{IAsп, 0-15 хв}$, $AUC_{IAsп, 0-30 хв}$, $AUC_{IAsп, 0-1 год}$, $AUC_{IAsп, 0-90 хв}$ та $AUC_{IAsп, 0-2 год}$) були статистично значуще більшими для швидкодіючого інсуліну аспарт, ніж для НовоРапід®. <input type="checkbox"/> Найбільша відмінність між групами лікування відбулася протягом перших 15 хвилин після болюсної дози ($AUC_{IAsп, 0-15 хв}$), коли концентрація інсуліну аспарт в сироватці крові при застосуванні швидкодіючого інсуліну аспарт за оцінкою була приблизно в 7 разів більшою, ніж $AUC_{IAsп, 0-15 хв}$ при застосуванні НовоРапід® (розрахунковий коефіцієнт лікування Філлера: 7,05 [3,73; 136,57]_{95%ДІ}). <input type="checkbox"/> Первинна кінцева точка: оцінка раннього впливу інсуліну протягом перших 30 хвилин після болюсної дози ($AUC_{IAsп, 0-30 хв}$) при застосуванні швидкодіючого інсуліну аспарт була оцінена приблизно в 3 рази більша за $AUC_{IAsп, 0-30 хв}$ при застосуванні НовоРапід® (розрахунковий коефіцієнт лікування: 2,95 [2,32; 3,73]_{95%ДІ}). <input type="checkbox"/> Вплив інсуліну протягом першої години після болюсної дози ($AUC_{IAsп, 0-1 год}$) при застосуванні швидкодіючого інсуліну аспарт оцінювався як в 1,52 рази більший, ніж $AUC_{IAsп, 0-1 год}$

при застосуванні НовоРапід® (розрахунковий коефіцієнт лікування: 1,52 [1,37; 1,69]_{95%ДІ}).

Сумарний вплив інсуліну

- Сумарний вплив інсуліну аспарт, пов'язаний з болюсом ($AUC_{I_{\text{Асп}}}$, всього) для швидкодіючого інсуліну аспарт та НовоРапід® був подібним (розрахунковий коефіцієнт лікування: 0,97 [0,90; 1,05]_{95%ДІ}).
- Максимальна концентрація інсуліну аспарт в сироватці крові, пов'язана з болюсом (C_{max}) для швидкодіючого інсуліну аспарт після болюсної дози була оцінена в 1,11 так само, як C_{max} для НовоРапід®, а різниця між групами лікування була статистично значущою (розрахунковий коефіцієнт лікування: 1,11 [1,03; 1,19]_{95%ДІ}).
- За оцінками, час, необхідний для досягнення C_{max} (t_{max}), пов'язаний з болюсом, наставав на 31 % раніше при застосуванні швидкодіючого інсуліну аспарт, ніж при застосуванні НовоРапід®, і різниця між групами лікування була статистично значущою (розрахунковий коефіцієнт лікування Філлера: 0,69 [0,60; 0,78]_{95%ДІ}).

Стабільність концентрації інсуліну аспарт після базальної інфузії

- Концентрації інсуліну аспарт, пов'язані з базальною інфузією до та після болюсного введення (оцінені за допомогою $AUC_{I_{\text{Асп}}}$, 12-14 год / $AUC_{I_{\text{Асп}}}$, -2-0 год) були порівнянні при застосуванні швидкодіючого інсуліну аспарт (0,92) та при застосуванні НовоРапід® (0,97).

Початок глюкозознижувального ефекту

- За оцінками час, необхідний для досягнення 50 % максимального ШПГ (час до 50 % ШПГ_{max}), пов'язаний з болюсом, наставав на 21 % раніше при застосуванні швидкодіючого інсуліну аспарт, ніж при застосуванні НовоРапід®, і різниця між групами лікування була статистично значущою (розрахунковий коефіцієнт лікування Філлера: 0,79 [0,72; 0,86]_{95%ДІ}).

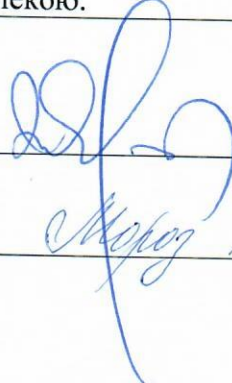
Ранній глюкозознижувальний ефект

- Ранній глюкозознижувальний ефект, пов'язаний з болюсом, був статистично значущо більшим при застосуванні швидкодіючого інсуліну аспарт, ніж при застосуванні НовоРапід® для кожної з часткових AUC , оцінених протягом перших 2 годин після введення болюсної дози ($AUC_{\text{ШПГ}}$, 0-30 хв, $AUC_{\text{ШПГ}}$, 0-1 год, $AUC_{\text{ШПГ}}$, 0-90 хв, $AUC_{\text{ШПГ}}$, 0-2 год).

	<p><input type="checkbox"/> Найбільша різниця між групами лікування у ранньому глюкозознижувальному ефекті, пов'язаному з болюсом, була виміряна протягом перших 30 хвилин після болюсної дози; за оцінками, показник $AUC_{\text{ШПГ}, 0-30 \text{ хв}}$ при застосуванні швидкодіючого інсуліну аспарт була в 2,18 рази більший за $AUC_{\text{ШПГ}, 0-30 \text{ хв}}$ при застосуванні НовоРапід® (розрахунковий коефіцієнт лікування Філлера: 2,18 [1,33; 5,04]_{95%ДІ}).</p> <p><input type="checkbox"/> Глюкозознижувальний ефект протягом першої години після введення болюсної дози ($AUC_{\text{ШПГ}, 0-1 \text{ год}}$) при застосуванні швидкодіючого інсуліну аспарт був в 1,52 рази більшим, ніж $AUC_{\text{ШПГ}, 0-1 \text{ год}}$ при застосуванні препарату НовоРапід® (розрахунковий коефіцієнт лікування Філлера: 1,52 [1,29; 1,83]_{95%ДІ}).</p> <p>Пізній глюкозознижувальний ефект</p> <p>Пізній глюкозознижувальний ефект, пов'язаний з болюсом, (оцінюється за допомогою $AUC_{\text{ШПГ}, 2\text{год}45\text{хв}-3\text{год}15\text{хв}}$, $AUC_{\text{ШПГ}, 3\text{год}45\text{хв}-4\text{год}15\text{хв}}$, $AUC_{\text{ШПГ}, 4\text{год}45\text{хв}-5\text{год}15\text{хв}}$, $AUC_{\text{ШПГ}, 5\text{год}45\text{хв}-6\text{год}15\text{хв}}$) був порівнюваний для швидкодіючого інсуліну аспарт та НовоРапід®.</p> <p>Загальний глюкозознижувальний ефект</p> <p><input type="checkbox"/> Загальний глюкозознижувальний ефект, пов'язаний з болюсом ($AUC_{\text{ШПГ}, \text{Всього}}$) для швидкодіючого інсуліну аспарт та НовоРапід® був подібним (розрахунковий коефіцієнт лікування: 1,04 [0,95; 1,13]_{95%ДІ}).</p> <p>Максимальна ШПГ (ШПГ_{max}), пов'язана з болюсом, для швидкодіючого інсуліну аспарт та НовоРапід® були подібними (розрахунковий коефіцієнт лікування: 1,04 [0,94; 1,14]_{95%ДІ}).</p> <p>За оцінками, час, необхідний для досягнення ШПГ ($t_{\text{ШПГmax}}$), пов'язаний з болюсом, наставав на 14 % раніше при застосуванні швидкодіючого інсуліну аспарт, ніж при застосуванні НовоРапід®, і різниця між групами лікування була статистично значущою (розрахунковий коефіцієнт лікування Філлера: 0,86 [0,75; 0,97]_{95%ДІ}).</p> <p>Стабільність швидкості інфузії глюкози при базальній інфузії</p> <p>ШПГ, пов'язана з базальною інфузією до та після болюсного введення (оцінені за допомогою $AUC_{\text{ШПГ}, 12-14\text{год}}/AUC_{\text{ШПГ}, -2-0 \text{ год}}$) була порівнювана для швидкодіючого інсуліну аспарт (0,94) та НовоРапід® (0,90).</p>
21. Результати безпеки	<p><input type="checkbox"/> Всього було зареєстровано 11 побічних реакцій, що виникли при лікуванні (ПРВЛ) (3 реакції при застосуванні швидкодіючого інсуліну аспарт та 8 реакцій при застосуванні НовоРапід®). Всі реакції були легкими або помірними за</p>

	<p>ступенем важкості. Шість реакцій (усі повідомлення про лікування препаратом НовоРапід®) вважались дослідником можливо пов'язаними з досліджуваним препаратом. Усі суб'єкти дослідження, про які повідомлялося у дослідженні одужали від ПРВЛ.</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Один пацієнт відмовився від лікування препаратом НовоРапід® через ПР (блювоту). Випробуваний відновився після реакції. <input type="checkbox"/> Не повідомлялося про серйозні побічні реакції. <input type="checkbox"/> Не повідомлялося про реакції у місці інфузії. <input type="checkbox"/> Всього було зареєстровано 12 епізодів гіпоглікемії (2 епізоди мали місце, коли суб'єкти дослідження отримували швидкодіючий інсулін аспарт, і 10 епізодів, коли суб'єкти отримували НовоРапід®); всі вони протікали безсимптомно і траплялися вдень. Більшість епізодів (11 з 12) сталися приблизно через 30 хвилин після закінчення клемп-тесту; один епізод стався під час клемп-тесту. <input type="checkbox"/> Не було зареєстровано жодних клінічно значущих результатів клінічних лабораторних оцінок, основних показників стану організму, фізичних оглядів або ЕКГ.
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Висновки з цього рандомізованого, одноцентрового, подвійного сліпого, перехресного випробування з двома періодами, що досліджувало ФК та ФД властивості швидкодіючого інсуліну аспарт та НовоРапід® при їх болюсному введенні на додачу до базальної ПППІ за допомогою інсулінової помпи наступні:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Застосування швидкодіючого інсуліну аспарт призвело до більш раннього початку експозиції та більшої ранньої експозиції інсуліну, ніж при застосуванні НовоРапід® при збереженні подібного сумарного впливу у пацієнтів з діабетом 1 типу. <input type="checkbox"/> Застосування швидкодіючого інсуліну аспарт викликало більш ранній початок глюкозознижувального ефекту та більший глюкозознижувальний ефект в порівнянні з НовоРапідом®, зберігаючи при цьому аналогічний сумарний глюкозознижувальний ефект. <input type="checkbox"/> Швидкодіючий інсулін аспарт та НовоРапід® добре переносилися, і в цьому дослідженні не було виявлено проблем з безпекою.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



 (підпис)

 (П. І. Б.)

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Фіасп ФлексТач/Fiasp FlexTouch
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (Відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Випробування, що досліджує фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості препарату ФІАсп* у геріатричних та молодших дорослих пацієнтів з діабетом І типу *ФІАсп – це більш рання аббревіатура для швидкодіючого інсуліну аспарт, що використовується в протоколі. NN1218-3891
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 29 листопада 2013 року Дата завершення: 14 серпня 2014 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина

<p>9. Кількість досліджуваних</p>	<p>Спочатку планувалося зарахувати 44 суб'єкти дослідження, з яких 40 мали завершити випробування (20 геріатричних та 20 молодших дорослих). Однак під час сліпого огляду даних було виявлено, що якість фіксованих даних не є достатньою для інтерпретації результатів через технічні проблеми з ClampArt. Тому, щоб забезпечити 20 геріатричних та 20 молодших дорослих суб'єктів дослідження з достатньо оцінюваними фіксованими даними, загалом 23 суб'єкти дослідження були замінені відповідно (призначені на ту саму послідовність лікування, що і суб'єкти дослідження, що замінюються). Всього 67 учасників (30 геріатричних та 37 молодших дорослих) були піддані дослідженню, а 65 учасників (29 геріатричних та 36 молодших дорослих) завершили дослідження. Два суб'єкти дослідження відкликали згоду (після завершення 1 візиту для введення препарату). Усі 67 пацієнтів, підданих впливу препарату, були включені до популяції повного аналізу та популяції для аналізу безпеки. Усі 67 суб'єктів дослідження були використані для фармакокінетичного аналізу, а 44 суб'єкти дослідження – для фармакодинамічного аналізу, оскільки на фармакокінетичні дані не вплинули технічні проблеми, що спостерігалися; отже, фармакокінетичні дані, отримані у заміненого суб'єкта дослідження, були включені до аналізу.</p>
<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Основна мета:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Порівняти загальну фармакодинамічну відповідь швидкодіючого інсуліну аспарт між геріатричними та молодшими дорослими пацієнтами з діабетом 1 типу. <p>Вторинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Охарактеризувати фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості швидкодіючого інсуліну аспарт та НовоРапід® у геріатричних та молодших дорослих пацієнтів з діабетом 1 типу <input type="checkbox"/> Порівняти фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості швидкодіючого інсуліну аспарт та НовоРапід® між двома віковими групами <input type="checkbox"/> Порівняти ефекти віку на фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості швидкодіючого інсуліну аспарт, із ефектами віку на фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості НовоРапід®. <input type="checkbox"/> Порівняти ранні фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості швидкодіючого інсуліну аспарт проти N НовоРапід® у геріатричних пацієнтів з діабетом 1 типу. <input type="checkbox"/> Оцінити безпеку та переносимість швидкодіючого інсуліну аспарт, у геріатричних та молодших дорослих пацієнтів з діабетом 1 типу.
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було рандомізоване, одноцентрове, подвійне сліпе, одноразове, перехресне випробування з двома періодами, що досліджувало фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості швидкодіючого інсуліну аспарт в евглікемічному клемп-тесті в геріатричних (≥ 65 років) та молодших дорослих (18–35 років) з діабетом 1 типу, і включало НовоРапід® як препарат порівняння. Кожний суб'єкт дослідження був</p>

	<p>рандомізовано розподілений у послідовність лікування, що складалася з двох періодів лікування, протягом яких суб'єкти дослідження отримували швидкодіючий інсулін аспарт та НовоРапід® під час двох окремих візитів для введення препарату. Випробувальний період включав 4 візити: скринінговий візит (візит 1), два візити для введення препарату (візит 2–3) та візит подальшого спостереження (візит 4). Крім того, до проведення скринінгового візиту відбувся інформаційний візит з метою отримання інформованої згоди. Візити для введення препаратів були розділені періодом вимивання (3–12 днів), протягом якого суб'єкти дослідження відновили своє регулярне лікування інсуліном. Скринінговий візит відбувся за 3–21 день до першого візиту для введення препарату (візит 2), а візит подальшого спостереження через 7–21 день після останнього візиту для введення препарату (візит 3).</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Жінки чи чоловіки віком 18–35 років (обидва включно) (молодша доросла група) або ≥ 65 років (геріатрична група) на момент підписання інформованої згоди. <input type="checkbox"/> Цукровий діабет 1 типу (діагностований клінічно) протягом ≥ 12 місяців. <input type="checkbox"/> Індекс маси тіла 18,5–28,0 кг/м² (обидва включно).
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Досліджувані лікарські засоби (ДЛЗ), що використовувалися у цьому випробуванні, були:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Досліджуваний препарат: Швидкодіючий інсулін аспарт (інсулін аспарт), 100 од/мл, розчин для ін'єкцій, у 3 мл шприц-ручці PDS290 (засліплений); номер серії CP50884. <input type="checkbox"/> Препарат порівняння: Інсулін аспарт (НовоРапід®), 100 од/мл розчин для ін'єкцій, у 3 мл шприц-ручці PDS290 (засліплений); номер серії CP50922. <p>Досліджувані лікарські засоби вводили підшкірно в черевну порожнину (разові дози). Рівень дози для ДЛЗ становив 0,2 од/кг маси тіла.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>НовоРапід® (інсулін аспарт), див. вище</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>-</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Первинна кінцева точка:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> $AUC_{\text{ШПГ}, 0-12 \text{ год}}$, площа під кривою швидкості інфузії глюкози від 0 до 12 годин. <p>Основні вторинні фармакокінетичні кінцеві точки</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> $AUC_{\text{ІАсп}, 0-12 \text{ год}}$, площа під кривою концентрації інсуліну аспарт в сироватці крові-час від 0 до 12 годин

	<input type="checkbox"/> C_{max} , I_{Asp} , максимальна спостережувана концентрація інсуліну аспарт в сироватці від 0 до 12 годин
17. Критерії оцінки безпеки	<input type="checkbox"/> Побічні реакції <input type="checkbox"/> Епізоди гіпоглікемії <input type="checkbox"/> Фізичні огляди, основні показники стану організму, електрокардіограма (ЕКГ) та місцева переносимість у місці ін'єкції <input type="checkbox"/> Клінічні лабораторні дослідження
18. Статистичні методи	<p>Розрахунок статистичної потужності</p> <p>Кількість тих, хто завершив це випробування, було встановлено на рівні 20 у кожній із двох вікових груп без будь-якого формального розрахунку розміру вибірки, відповідно до чинних настанов. Якщо припустити, що загальна дисперсія становить 0,17 (отримана з випробування (NN1218-3978), порівнюючи різні склади ФІА з НовоРапід® з використанням подібного дизайну), то 95 % довірчий інтервал (ДІ) для співвідношення $AUC_{III\Gamma,0-12 \text{ год}}$ геріатричних/молодших дорослих суб'єктів дослідження, очікувалося в межах приблизно від 0,77 до 1,30 від розрахункового середнього співвідношення. Це вважалося достатньою точністю для цього випробування. Виходячи з очікуваної частоти виключення з дослідження 9 %, було заплановано рандомізувати 44 суб'єкти дослідження (22 геріатричних та 22 молодших дорослих пацієнтів).</p> <p>Вибірки для аналізу</p> <input type="checkbox"/> Повний набір аналізу (FAS) включав всіх рандомізованих суб'єктів дослідження, які отримували принаймні одну дозу досліджуваного лікарського засобу або його препарату порівняння. У виняткових випадках суб'єктів дослідження із повного набору аналізу можна було виключити. У таких випадках виключення було обґрунтованим та задокументованим. Випробовувані у популяції повного аналізу сприяли оцінці «як ті, що отримали лікування». <input type="checkbox"/> Набір для аналізу безпеки включав усіх суб'єктів дослідження, які отримували принаймні одну дозу досліджуваного препарату. Суб'єкти дослідження з набору для аналізу безпеки сприяли оцінці «як ті, що отримали лікування». <p>Статистичний аналіз</p> <p>Аналіз первинної кінцевої точки</p> <p>Первинна кінцева точка, $AUC_{III\Gamma,0-12 \text{ год}}$, була розрахована як площа під спостережуваною кривою ШГ від 0 до 12 годин за допомогою ступінчастої функції. $AUC_{III\Gamma,0-12 \text{ год}}$ порівнювали між геріатричними та молодшими дорослими суб'єктами дослідження, використовуючи лінійну змішану модель з віковою групою (геріатричні суб'єкти дослідження, молодші дорослі суб'єкти дослідження), лікуванням (швидкодіючий інсулін аспарт, НовоРапід®), віковою групою за взаємодією лікування та періодом як фіксованими ефектами та суб'єктом дослідження як випадковим ефектом. Дисперсія випадкового ефекту суб'єкта дослідження та залишкова дисперсія залежали</p>

від вікової групи. Була використана мультиплікативна модель, тобто кінцева точка була логарифмічно трансформована перед аналізом. Розрахункові відмінності у вікових групах потім були трансформовані у вихідну шкалу, в результаті чого були визначені розрахункові геометричні середні показники, співвідношення вікових груп та 95 % ДІ для співвідношень вікових груп.

Аналіз вторинних фармакодинамічних та фармакокінетичних кінцевих точок

Фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості швидкодіючого інсуліну аспарт та НовоРапід® порівнювали між віковими групами (геріатричні суб'єкти дослідження проти молодших дорослих суб'єктів дослідження). Ефекти віку на фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості швидкодіючого інсуліну аспарт порівнювали з ефектами віку на фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості НовоРапід®, аналізуючи кінцеві точки $AUC_{\text{IIIГ}}, 0-12$ годин, IIIГ_{max} , $AUC_{\text{IАсп}}, 0-12$ годин та $C_{\text{max, IАсп}}$ використовуючи ту ж модель, що і для первинної кінцевої точки. Співвідношення вікових груп для кожного методу лікування та коефіцієнти лікування для кожної вікової групи були оцінені та представлені разом із відповідними 95 % ДІ та р-значенням для тесту на відсутність взаємодії між віковою групою та лікуванням. Ранні фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості швидкодіючого інсуліну аспарт проти НовоРапід® у геріатричних пацієнтів з діабетом 1 типу, кінцеві точки $AUC_{\text{IIIГ}}$, співвідношення $AUC_{\text{IIIГ}}$, початок дії, час до 50 % IIIГ_{max} , кінцеві точки $AUC_{\text{IАсп}}$, співвідношення $AUC_{\text{IАсп}}$, початок появи IАсп , і час до 50 % $C_{\text{max, IАсп}}$, аналізували за тією ж моделлю, що і для первинної кінцевої точки. Співвідношення вікових груп для кожного методу лікування та коефіцієнти лікування для кожної вікової групи були оцінені та представлені разом із відповідними 95 % ДІ та р-значенням для тесту на відсутність взаємодії між віковою групою та лікуванням. Для початку дії, часу до 50 % IIIГ_{max} , початку появи IАсп , і часу до 50 % $C_{\text{max, IАсп}}$, використовували адитивну модель (тобто кінцеві точки не були логарифмічно перетворені). Таким чином, були представлені відмінності у вікових групах та відмінності у методах лікуванні (а не співвідношення у вікових групах та коефіцієнтах лікування) для початку дії, початку появи IАсп , часу до 50 % $C_{\text{max, IАсп}}$ та часу до 50 % IIIГ_{max} . Крім того, метод Філлерса був використаний для розрахунку співвідношень вікових груп та коефіцієнтів лікування на основі адитивної моделі. Порівняно з фармакодинамічними кінцевими точками, описаними в протоколі, до ПСА було включено нову кінцеву точку «час до 50 % максимальної IIIГ », а визначення «тривалості дії» було змінено у плані статистичного аналізу. Порівняно з фармакокінетичними кінцевими точками, описаними в протоколі, нова кінцева точка «вперше, коли концентрація перевищує 50 % $C_{\text{max, IАсп}}$ » була включена до ПСА.

Аналіз кінцевих точок безпеки

	Усі кінцеві точки безпеки були перераховані та узагальнені за допомогою описової статистики.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	В цілому 66 із 67 суб'єктів дослідження, які були рандомізовані та піддавалися впливу лікарських засобів, були представниками білої раси, решта – були представниками змішаної раси. Більшість випробовуваних були чоловіками (62,7 %). Середній вік геріатричних суб'єктів дослідження становив 68,1 років (віковий діапазон 65–73 роки), а середній вік молодших дорослих – 27,4 років (віковий діапазон 22–34 роки). Середній ІМТ становив 24,8 та 24,7 кг/м ² для геріатричних суб'єктів дослідження та молодших дорослих відповідно. Середня тривалість діабету для геріатричних суб'єктів дослідження становила 37,5 років, а середній показник HbA _{1c} був 7,2 %, тоді як середня тривалість діабету для молодших дорослих становила 14,0 років, а середній показник HbA _{1c} – 7,5 %.
20. Результати ефективності	<p>Фармакокінетика – порівняння вікових груп</p> <ul style="list-style-type: none"> □ Для швидкодіючого інсуліну аспарт сумарний вплив (AUC_{IAsп, 0-12 год}) інсуліну аспарт був на 30 % вищим у геріатричних пацієнтів порівняно з молодими дорослими пацієнтами, і різниця була статистично значущою (вікова група/коефіцієнт лікування 1,30 [1,07; 1,57]_{95%ДІ}). □ Для швидкодіючого інсуліну аспарт максимальна концентрація інсуліну аспарт в сироватці крові (C_{max, IAsп}) була на 28 % вищою у геріатричних пацієнтів порівняно з молодими дорослими пацієнтами, і різниця була статистично значущою (вікова група/коефіцієнт лікування 1,28 [1,02; 1,61]_{95%ДІ}). □ Для НовоРapid® значення AUC_{IAsп, 0-12h} та C_{max} були подібними до значень швидкодіючого інсуліну аспарт, і ефект вікової групи значуще не відрізнявся між методами лікування. <p>Фармакодинаміка - порівняння вікових груп</p> <ul style="list-style-type: none"> □ Для швидкодіючого інсуліну аспарт глюкозознижувальний ефект, визначений за площею первинної кінцевої точки під кривою ШГ протягом 12 годин (AUC_{ШГ, 0-12 годин}), був подібним для геріатричних та молодших дорослих пацієнтів (вікова група/співвідношення лікування) 0,93 [0,73; 1,17]_{95%ДІ}). □ Для швидкодіючого інсуліну аспарт максимальний глюкозознижувальний ефект (ШГ_{max}) був подібним для геріатричних та молодших дорослих пацієнтів (вікова група/коефіцієнт лікування 0,85 [0,66; 1,10]_{95%ДІ}). □ Для НовоРapid® AUC_{ШГ, 0-12 годин} та ШГ_{max} були подібними до аналогічних показників швидкодіючого інсуліну аспарт, і ефект вікової групи значуще не відрізнявся між методами лікування. <p>Фармакокінетика - порівняння лікування</p> <p>Початок впливу інсуліну</p> <ul style="list-style-type: none"> □ Розрахунковий початок появи_{IAsп} був на 2,9 хвилини та 2,8 хвилини (що відповідає 55 % та 47 %) раніше при прийомі

швидкодіючого інсуліну аспарт, ніж при застосуванні НовоРапід® відповідно для геріатричних та молодших дорослих пацієнтів, відповідно, і відмінності були статистично значущими.

- Розрахунковий час до 50 % $C_{\max, IAsp}$ був на 9,8 хвилин та 7,7 хвилин (що відповідає 35 % та 29 %) коротшим при застосуванні швидкодіючого інсуліну аспарт, ніж при застосуванні НовоРапід® для геріатричних та молодших дорослих пацієнтів відповідно, і відмінності були статистично значущими.

Ранній вплив інсуліну

- Як для геріатричних, так і для молодших дорослих пацієнтів середні часткові AUC для інсуліну аспарт у сироватці крові були статистично значуще більшими для швидкодіючого інсуліну аспарт порівняно з НовоРапід® протягом перших 2 годин, за винятком часткових AUC протягом 90 хвилин та 2 годин для молодших дорослих пацієнтів, де різниця не досягла статистичної значущості.
- Середня концентрація інсуліну аспарт в сироватці крові після введення швидкодіючого інсуліну аспарт ($AUC_{IAsp, 0-15 \text{ хв}}$) оцінювалась більш ніж у 3 рази більшою для НовоРапід® у пацієнтів геріатричного віку (вікова група/коефіцієнт лікування 3,17 [2,43; 4,13]_{95%ДІ}) і в 2,5 рази більшою у молодих дорослих пацієнтів (вікова група/співвідношення 2,51 [1,78; 3,54]_{95%ДІ}).
- Ефект лікування значуще не відрізнявся між віковими групами.

Загальний вплив інсуліну та максимальна концентрація інсуліну аспарт

- Загальний вплив інсуліну аспарт та середня максимальна концентрація інсуліну аспарт в сироватці крові $AUC_{IAsp, 0-12 \text{ год}}$ та $C_{\max, IAsp}$ були порівнянними для швидкодіючого інсуліну аспарт та НовоРапід® для обох вікових груп.

Фармакодинаміка – порівняння методів лікування

Початок глюкозознижувального ефекту

- Розрахунковий середній початок дії настав на 10,2 хвилини та 8,7 хвилини (що відповідає 35 % та 33 %) раніше для швидкодіючого інсуліну аспарт, ніж для НовоРапід® для геріатричних та молодших дорослих пацієнтів відповідно, і відмінності були статистично значущими.
- Розрахунковий час до 50 % ШІГ_{max} був на 5,6 хвилин та 10,3 хвилин (що відповідає 15 % та 25 %) коротшим при застосуванні швидкодіючого інсуліну аспарт, ніж при застосуванні НовоРапід® відповідно для геріатричних та молодших дорослих пацієнтів, і відмінності були статистично значущими.


Ранній глюкозознижувальний ефект

- Ранній глюкозознижувальний ефект, визначений частковими кінцевими точками AUC_{SHG} $AUC_{SHG, 0-30 \text{ хв}}$, $AUC_{SHG, 0-1 \text{ год}}$, $AUC_{SHG, 0-90 \text{ хв}}$ та $AUC_{SHG, 0-2 \text{ год}}$, був статистично значуще більшим для швидкодіючого інсуліну аспарт порівняно з

	<p>НовоРапід® для обох вікових груп, за винятком 2-х годинної оцінки для молодших дорослих пацієнтів. Більший ранній глюкозознижувальний ефект АUC_{ШПГ, 0-2 год} для швидкодіючого інсуліну аспарт порівняно з НовоРапід® на 19 % у молодих дорослих пацієнтів, також спостерігався, хоча і не був статистично значущим.</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Ефект лікування значуще не відрізнявся між віковими групами. <p>Загальний глюкозознижувальний ефект</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Загальний та максимальний глюкозознижувальний ефект, АUC_{ШПГ, 0-12 год} та ШПГ_{max} були подібними для швидкодіючого інсуліну аспарт порівняно з НовоРапід® для обох вікових груп.
<p>21. Результати безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Всього було зареєстровано 25 ПР, що виникли при лікуванні; 13 у геріатричних пацієнтів (7 з швидкодіючим інсуліном аспарт і 6 з НовоРапід®), 12 у молодих дорослих пацієнтів (8 з швидкодіючим інсуліном аспарт і 4 з НовоРапід®). <input type="checkbox"/> Не повідомлялося про серйозні побічні реакції, а також про смерті та виключення з дослідження через ПР. <input type="checkbox"/> Найбільш поширеними ПР були головний біль (8 явищ), блювота (5 явищ) та запаморочення (3 явища). <input type="checkbox"/> Не повідомлялося про серйозні ПР. Усі реакції були легкого ступеня важкості (14 явищ) або середнього ступеня важкості (11 явищ), і всі пацієнти одужали. <input type="checkbox"/> П'ятнадцять побічних реакцій (у 8 пацієнтів; 9 явищ після лікування швидкодіючим інсуліном аспарт та 6 явищ після лікування препаратом НовоРапід®) були розглянуті дослідником як ймовірно або можливо пов'язані з досліджуваними препаратами. <input type="checkbox"/> Найпоширенішими побічними реакціями, які, ймовірно, або можливо пов'язані з досліджуваними препаратами, були блювота (4 явища) та головний біль (4 явища). <input type="checkbox"/> Про реакції у місці ін'єкції не повідомлялося. <input type="checkbox"/> Не повідомлялося про епізоди гіпоглікемії, що виникали при лікуванні. <input type="checkbox"/> Не було зареєстровано жодних клінічно значущих результатів клінічних лабораторних оцінок, основних показників стану організму, фізичних оглядів або ЕКГ.
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Висновки з цього рандомізованого, одноцентрового, подвійного сліпого однодозового перехресного дослідження з двома періодами, що досліджувало фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості швидкодіючого інсуліну аспарт та НовоРапід® у геріатричних та молодших дорослих пацієнтів з діабетом 1 типу були:</p> <p>Порівняння вікових груп</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Для швидкодіючого інсуліну аспарт сумарний вплив інсуліну та максимальна концентрація інсуліну аспарт були вищими у геріатричних пацієнтів порівняно з молодими дорослими пацієнтами.

	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Для швидкодіючого інсуліну аспарт загальний та максимальний глюкозознижувальний ефект був порівнянний у геріатричних та молодших дорослих пацієнтів. <input type="checkbox"/> Відмінності вікових груп у фармакокінетичних та фармакодинамічних кінцевих точках були порівнянними для швидкодіючого інсуліну аспарт та НовоРапід®. <p>Порівняння груп лікування</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Швидкодіючий інсулін аспарт продемонстрував більш ранній початок впливу та більший ранній вплив інсуліну при збереженні сумарного впливу та максимальної концентрації, порівнянної з НовоРапід®, для обох вікових груп. <input type="checkbox"/> Швидкодіючий інсулін аспарт продемонстрував більш ранній початок дії та більший ранній глюкозознижувальний ефект, зберігаючи при цьому загальний та максимальний глюкозознижувальний ефект, порівнянний з НовоРапід®, для обох вікових груп. <input type="checkbox"/> Відмінності у лікуванні у фармакокінетичних та фармакодинамічних кінцевих точках були порівнянними для геріатричних та молодших дорослих пацієнтів. <p>Безпека</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Швидкодіючий інсулін аспарт та НовоРапід® добре переносилися, і в цьому дослідженні не було виявлено проблем з безпекою.
--	--

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



 (підпис)

 Мороз В.В.
 (П. І. Б.)

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Фіасп ФлексТач/Fiasp FlexTouch
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (Відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження для оцінки фармакотерапевтичних властивостей препарату ФІАсп* при введенні пацієнтам-японцям з діабетом 1 типу. * ФІАсп є попереднім скороченням назви інсуліну аспарт швидкої дії, яке було використано в протоколі. NN1218-3918
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 30 серпня 2013 Дата завершення: 28 січня 2014
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія

9. Кількість досліджуваних	В цілому, був проведений скринінг 54 пацієнтів, з них 50 пацієнтів були рандомізовані для участі в цьому дослідженні, чотири пацієнти були відсіяні за результатами скринінгу. З рандомізованих 50 пацієнтів 43 пацієнти отримали досліджуваний препарат під час візиту 1 для введення препарату, і 7 пацієнтів були відсторонені до візиту 1 для введення препарату. Далі, один пацієнт був відсторонений до візиту 2 для введення препарату. Отже 42 пацієнти отримали досліджуваний препарат під час візиту 2 для введення препарату.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Первинна задача:</p> <p><input type="checkbox"/> Первинна задача полягала в порівнянні фармакокінетичних показників на ранньому етапі після введення інсуліну аспарт швидкої дії або препарату НовоРапід® пацієнтам японцям с діабетом 1 типу.</p> <p>Вторинні задачі:</p> <p><input type="checkbox"/> Порівняння фармакокінетичних властивостей інсуліну аспарт швидкої дії та препарату НовоРапід®.</p> <p><input type="checkbox"/> Порівняння фармакодинамічних властивостей інсуліну аспарт швидкої дії та препарату НовоРапід®.</p> <p><input type="checkbox"/> Оцінка безпеки та переносимості інсуліну аспарт швидкої дії та препарату НовоРапід®.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Дослідження було проведене, як одноцентрове, подвійне сліпе, з введенням однієї дози, в два періоди, перехресне, з включенням пацієнтів-японців з діабетом 1 типу, для оцінки фармакокінетичних та фармакодинамічних властивостей інсуліну аспарт швидкої дії та препарату НовоРапід®.</p> <p>Кожному з пацієнтів була рандомізовано призначена одна з двох послідовностей введення препаратів, під час двох візитів для введення, в яких пацієнти в умовах еуглікемічного клемп-тесту отримували одну дозу інсуліну аспарт швидкої дії або препарату НовоРапід® заздалегідь визначеною фіксованою дозою (0,2 Од./кг) в рандомізованому порядку. В період участі в дослідженні було передбачено чотири візити: візит на етапі скринінгу (Візит 1), два візити для введення препарату (Візити 2 та 3) та візит на етапі наступного спостереження (Візит 4). Візити для введення препарату були розділені періодом для виведення раніше отриманого препарату, протягом якого пацієнти відновлювали введення інсуліну в звичному режимі. Візит 3 відбувався через 3–12 днів після введення під час Візиту 2. Візит на етапі скринінгу відбувався за 3–21 день до Візиту 2, а візит на етапі наступного спостереження – через 7–21 днів після Візиту 3.</p>
12. Основні критерії включення	<p><input type="checkbox"/> Пацієнти-японці чоловічої та жіночої статі, віком 20–64 роки (включно) на час підписання документа про поінформовану згоду.</p> <p><input type="checkbox"/> Наявність цукрового діабету 1 типу (клінічно підтверджений діагноз) ≥ 12 місяців.</p> <p><input type="checkbox"/> Індекс маси тіла (ІМТ) 18,5–28,0 кг/м² (включно).</p>

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджуваними лікарськими препаратами (ДЛП), застосованими в дослідженні, були:</p> <p><input type="checkbox"/> Досліджуваний препарат: швидкодіючий інсулін аспарт (інсулін аспарт), розчин по 100 Од/мл для підшкірних ін'єкцій, в 3 мл шприцах-ручках PDS290 (попередньо заповнений двокамерний шприц) (маскованих), номер партії: CP50884.</p> <p><input type="checkbox"/> Препарат порівняння: НовоРапід® (інсулін аспарт), розчин по 100 Од/мл для підшкірних ін'єкцій, в 3 мл шприцах-ручках PDS290 (маскованих), номер партії: CP50922. ДЛП вводили підшкірно (одна доза), зі шприца з голкою Пен Нідл® (30G, 8 мм), в підняту шкірну складку стінки нижньої частини живота понад паховою областю. Доза ДЛП становила 0,2 Од/кг маси тіла.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	НовоРапід® (інсулін аспарт), розчин по 100 Од/мл для підшкірних ін'єкцій, в 3 мл шприцах-ручках PDS290 (маскованих), номер партії: CP50922.
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Фармакокінетичні характеристики</p> <p><input type="checkbox"/> Вміст інсуліну аспарт в сироватці крові протягом 12 годин після кожного введення.</p> <p>Фармакодинамічні характеристики</p> <p><input type="checkbox"/> Швидкість інфузії глюкози при проведенні еуглікемічного клемп-тесту протягом 12 годин після кожного введення.</p> <p><input type="checkbox"/> Вміст глюкози в крові при проведенні еуглікемічного клемп-тесту протягом 12 годин після кожного введення.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Для оцінки вторинних показників безпеки та переносимості були використані наступні кінцеві показники безпеки:</p> <p><input type="checkbox"/> Кількість побічних реакцій.</p> <p><input type="checkbox"/> Кількість гіпоглікемічних епізодів.</p> <p>Були розглянуті наступні додаткові показники безпеки для оцінки безпеки та переносимості препаратів інсулін аспарт та НовоРапід®:</p> <p><input type="checkbox"/> Дані лабораторних аналізів для оцінки безпеки</p> <p><input type="checkbox"/> Результати лікарських обстежень</p> <p><input type="checkbox"/> Головні показники життєдіяльності організму</p> <p><input type="checkbox"/> Результати ЕКГ обстежень</p> <p><input type="checkbox"/> Місцева переносимість в місці ін'єкції</p>
18. Статистичні методи	<p>Вибір об'єму вибірки</p> <p>Об'єм вибірки обирали з урахуванням первинного кінцевого критерію, $AUC_{IAsp,0-1}$ год. Виходячи з того, що SD (стандартне відхилення) 0,28 значення $\log(AUC_{IAsp,0-1}$ год.), яке відповідає індивідуальному коефіцієнту варіації (CV), який дорівнює 28,6%, завершення участі в дослідженні 36 пацієнтами забезпечить 95% довірчий інтервал (ДІ) показника різниці при введенні інсуліну аспарт та препарату НовоРапід® $AUC_{IAsp,0-1}$ год, який варіює в діапазоні приблизно 0,87–1,14 від розрахункового середнього значення.</p> <p>Набори даних для аналізу</p> <p>Наступні набори даних були сформовані згідно з вимогами</p>

настанови 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 досліджуваного препарату або препарату порівняння. 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 досліджуваного препарату або препарату порівняння.

Пацієнти, дані яких були включені до набору даних для оцінки безпеки, були класифіковані, як такі, що «отримали лікування».

Дані усіх пацієнтів, що отримали один з препаратів, були включені до FAS та до набору даних для оцінки безпеки.

Аналіз за первинним кінцевим критерієм.

Значення первинного кінцевого критерію, $AUC_{IAsp,0-1 \text{ год}}$, було розраховано, як сума площ під кривою концентрація – час, від 0 до $t_{\text{перший}}$ ($AUC_{IAsp,0-t_{\text{перший}}}$), та під кривою концентрація – час, від $t_{\text{перший}}$ до завершення першої години ($AUC_{IAsp,t_{\text{перший}}-1 \text{ год}}$), значення $AUC_{IAsp,0-t_{\text{перший}}}$ було розраховано за правилом лінійних трапецій, за згладженою кривою, побудованою за точками, відповідними компартаментної моделі за період від часу 0 до $t_{\text{перший}}-1 \text{ год}$. Значення $AUC_{IAsp,t_{\text{перший}}-1 \text{ год}}$ було розраховано за правилом лінійних трапецій, за спостереженими значеннями та фактичними вимірюваннями за період від $t_{\text{перший}}$ до завершення першої години. Відсутні значення були розраховані методом лінійної екстраполяції. Значення $AUC_{IAsp,0-1 \text{ год}}$ були порівняні з використанням моделі змішаних ефектів, препарат та період були враховані, як фіксовані ефекти, а пацієнт – як рандомний ефект. Була використана мультиплікативна модель, тобто значення AUC були надані логарифмічній трансформації до початку аналізу.

Розраховані середні значення та показники різниці при застосуванні двох препаратів надалі надавали зворотній трансформації, та отримували розрахункові середні геометричні значення та співвідношення показників, відповідних кожному з препаратів.

Різниця була описана, як розрахункове середнє геометричне співвідношення показників, отриманих при введенні кожного з препаратів, 95% ДІ та р-значення для перевірки гіпотези відсутності ефекту препарату (перевірка того, чи є співвідношення єдиним).

Аналіз за вторинними фармакокінетичними кінцевими критеріями.

Показники першого виявлення $_{IAsp}$ та тривалості експозиції $_{IAsp}$, при введенні кожного з препаратів, порівнювали такими саме методами, як і показники за первинним критерієм ефективності, за винятком того, щодо була використана додаткова модель. Після DBL (блокування бази даних)

	<p>значення співвідношення показників першого виявленняI_{Asp} при введенні кожного з препаратів, та 95% ДІ були додатково розраховані за методом Філлера.</p> <p>Парціальні значення AUCs та $C_{max,IAsp}$ були розраховані такими саме методами, як і показники за первинним критерієм ефективності. Значення $AUC_{IAsp,0-12h}$, при введенні кожного з препаратів, порівнювали такими саме методами, як і показники за первинним критерієм ефективності, також розраховували співвідношення показників при введенні кожного з препаратів та 90% ДІ. Свідченням однакової біологічної доступності є відповідність 90%ДІ інтервалу [0,80; 1,25].</p> <p>Після DBL запланований аналіз показників $t_{max,IAsp}$ та часу до досягнення 50% $C_{max,IAsp}$ був замінений на модель, застосовувану для аналізу показників першого виявленняI_{Asp}. Співвідношення показників при введенні кожного з препаратів та 90% ДІ були розраховані за методом Філлера.</p> <p>Аналіз вторинних фармакодинамічних кінцевих критеріїв.</p> <p>Значення початку дії, t_{GIRmax}, та часу до досягнення 50% GIR_{max}, при введенні кожного з препаратів, порівнювали такими саме методами, як і показники за первинним критерієм ефективності, за винятком того, щодо була використана додаткова модель. Після DBL значення співвідношення показників при введенні кожного з препаратів, та 95% ДІ були додатково розраховані за методом Філлера.</p> <p>Після DBL значення тривалості дії, яке було визначене за індивідуальними профілями вмісту глюкози в крові, як було передбачено протоколом, було уточнено за індивідуальними профілями GIR, аналіз був проведений такими саме методами, як і показники за первинним критерієм ефективності, за винятком того, щодо була використана додаткова модель.</p> <p>Значення $AUC_{GIR,0-12h}$, парціального AUC_{GIR} та GIR_{max} були проаналізовані такими самими методами, як і показники за первинним критерієм ефективності. У випадку парціальних показників AUC_{GIR}, що дорівнювали 0, заплановану логарифмічну трансформацію провести було неможливо, отже, аналіз за цим кінцевим критерієм був проведений з використанням тієї саме моделі, але за адитивною шкалою. На додаток, був застосований метод Філлера для розрахунку співвідношення значень при введенні кожного з препаратів та 95% ДІ для значень кінцевих критеріїв, аналіз яких був проведений із застосуванням адитивної моделі.</p> <p>Аналіз кінцевих критеріїв безпеки</p> <p>Підсумковий аналіз усіх кінцевих критеріїв безпеки був проведений методами описової статистики.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної</p>	<p>З 43 рандомізованих пацієнтів, що отримували препарати, 24 (55,8%) були чоловіками та 19 (44,2%) були жінками. Усі пацієнти були азійцями (японцями). Середній вік пацієнтів становив 39,4 роки, а середнє значення ІМТ – 22,6 кг/м² до</p>

популяції (стать, вік, раса, тощо)	початку участі в дослідженні. Середня тривалість діабету становила 16,6 років, а середнє значення HbA _{1c} – 7,4% до початку участі в дослідженні. Вміст С-пептиду натще становив ≤ 0,3 нмоль в усіх 43 (100%) пацієнтів.
20. Результати ефективності	<p>Час до початку експозиції інсуліну</p> <ul style="list-style-type: none"> □ Час до виявлення I_{Asp} був коротшим на 58% (співвідношення при введенні кожного з препаратів, розрахунок за Філлером: 0,42 [0,32; 0,53]_{95% ДІ}) при введенні інсуліну аспарт швидкої дії, ніж при введенні препарату НовоРапід®, і ця різниця є статистично вірогідною. □ Час до досягнення 50 % від максимальної концентрації інсуліну аспарт в сироватці крові (час до досягнення 50 % C_{max,IAsp}) (ретроспективний аналіз) був коротшим на 35 % (співвідношення при введенні кожного з препаратів, розрахунок за Філлером: 0,65 [0,59; 0,72]_{95% ДІ}) при введенні інсуліну аспарт швидкої дії, ніж при введенні препарату НовоРапід®, і ця різниця є статистично вірогідною. <p>Експозиція інсуліну на ранньому етапі</p> <ul style="list-style-type: none"> □ Кожне з парціальних значень AUCs інсуліну аспарт в сироватці крові, визначених протягом перших двох годин (AUC_{IAsp,0-15хв.}, AUC_{IAsp,0-30хв.}, AUC_{IAsp,0-1год.}, AUC_{IAsp,1½год.} та AUC_{IAsp,0-2год.}) було статистично вірогідно більшим при введенні інсуліну аспарт швидкої дії, ніж при введенні препарату НовоРапід®. □ Найбільша різниця була виявлена за перші 15 хвилин (AUC_{IAsp,0-15хв.}), показники експозиції були більшими на 226% (співвідношення при введенні кожного з препаратів: 3,26 [2,65; 4,02]_{95% ДІ}) при введенні інсуліну аспарт швидкої дії, ніж при введенні препарату НовоРапід®. □ Первинний кінцевий критерій: показник експозиції інсуліну протягом першої години (AUC_{IAsp,0-1год.}) був більшим на 31 % (співвідношення при введенні кожного з препаратів: 1,31 [1,17; 1,47]_{95% ДІ}) при введенні інсуліну аспарт швидкої дії, ніж при введенні препарату НовоРапід®, і ця різниця є статистично вірогідною. <p>Загальна експозиція інсуліну</p> <ul style="list-style-type: none"> □ Результати оцінки показників AUC_{IAsp,0-12год.} свідчать про те, що біологічна доступність інсуліну аспарт швидкої дії та препарату НовоРапід® була однаковою. □ Час до досягнення максимальної концентрації інсуліну аспарт в сироватці крові (t_{max,IAsp}) (ретроспективний аналіз) був коротшим на 22 % (співвідношення при введенні кожного з препаратів, розрахунок за Філлером: 0,78 [0,67; 0,90]_{95% ДІ}) при введенні інсуліну аспарт швидкої дії, ніж при введенні препарату НовоРапід®, і ця різниця є статистично вірогідною. □ Середні значення максимальної концентрації інсуліну аспарт (C_{max,IAsp}) (співвідношення при введенні кожного з препаратів: 1,07 [0,96; 1,19]_{95% ДІ}) при введенні інсуліну аспарт

швидкої дії та препарату НовоРапід® були подібними.

Статистично вірогідна різниця показників експозиції при введенні інсуліну аспарт швидкої дії та препарату НовоРапід® була відсутня.

Час до початку зниження вмісту глюкози

Час до початку дії був коротшим на 21 % (співвідношення при введенні кожного з препаратів, розрахунок за Філлером: 0,79 [0,69; 0,91]_{95%} ді) при введенні інсуліну аспарт швидкої дії, ніж при введенні препарату НовоРапід®, і ця різниця є статистично вірогідною.

Час до досягнення 50 % максимальної швидкості інфузії глюкози (GIR) (час до досягнення 50% GIR_{max}) був коротшим на 21% (співвідношення при введенні кожного з препаратів, розрахунок за Філлером: 0,79 [0,74; 0,84]_{95%} ді) при введенні інсуліну аспарт швидкої дії, ніж при введенні препарату НовоРапід®, і ця різниця є статистично вірогідною.

Вплив на зниження вмісту глюкози на ранньому етапі

Вплив на зниження вмісту глюкози на ранньому етапі, оцінка за площею під кривою швидкості інфузії глюкози (AUC_{GIR}), для кожного з парціальних значень AUCs, визначених за перші дві години (AUC_{GIR,0-30хв.}, AUC_{GIR,0-1год.}, AUC_{GIR,0-1½год.} та AUC_{GIR,0-2год.}) був статистично вірогідно більшим при введенні інсуліну аспарт швидкої дії, ніж при введенні препарату НовоРапід®.

Найбільша різниця впливу на зниження вмісту глюкози на ранньому етапі була виявлена за перші 30 хвилин (AUC_{GIR,0-30хв.}), вплив був більшим на 110 % (співвідношення при введенні кожного з препаратів, розрахунок за Філлером: 2,10 [1,32; 4,08]_{95%} ді) при введенні інсуліну аспарт швидкої дії, ніж при введенні препарату НовоРапід®.

Загальний вплив на зниження вмісту глюкози

Значення AUC_{GIR,0-12h} було дещо нижчим при введенні інсуліну аспарт швидкої дії, ніж при введенні препарату НовоРапід®. Співвідношення при введенні кожного з препаратів значень AUC_{GIR,0-12h} становило 0,93 [0,87; 0,99]_{95%} ді.


Статистично вірогідна різниця показників максимальної швидкості інфузії глюкози (GIR_{max}) при введенні інсуліну аспарт швидкої дії та препарату НовоРапід® була відсутня.


Час до досягнення GIR_{max} (tGIR_{max}) був коротшим на 13 % (співвідношення при введенні кожного з препаратів, розрахунок за Філлером: 0,87 [0,77; 0,97]_{95%} ді) при введенні інсуліну аспарт швидкої дії, ніж при введенні препарату НовоРапід®, і ця різниця є статистично вірогідною.

Статистично вірогідна різниця тривалості дії, за результатами оцінки показників (ретроспективний аналіз) при введенні інсуліну аспарт швидкої дії та препарату НовоРапід® була відсутня.

<p>21. Результати безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> В цілому, про три побічні реакції в період участі в дослідженні (TEAEs) повідомили три пацієнти. <input type="checkbox"/> Усі TEAEs були низького ступеня тяжкості та класифіковані дослідником як такі, зв'язок яких з досліджуваними препаратами є малоймовірними. <input type="checkbox"/> Серйозні побічні реакції в період участі в дослідженні та реакції особливого інтересу (MESIs) були відсутні. <input type="checkbox"/> Про одну реакцію (біль в горлі) повідомив один пацієнт після введення інсуліну аспарт швидкої дії, та про дві реакції (підвищення температури тіла та підшкірний крововилив) – два пацієнти після введення препарату НовоРапід®, ступінь тяжкості реакцій був низьким, їхній зв'язок з досліджуваним препаратом був класифікований, як малоймовірний. <input type="checkbox"/> Випадки смерті або відсторонення від подальшої участі в дослідженні внаслідок TEAE були відсутні. <input type="checkbox"/> Про реакції на ділянці ін'єкції не повідомив жоден з пацієнтів дослідження. <input type="checkbox"/> Було повідомлено про один безсимптомний гіпоглікемічний епізод після введення препарату НовоРапід®. Епізод не був класифікований, як пов'язаний з досліджуваним препаратом. <input type="checkbox"/> Загальна оцінка результатів клінічного та біохімічного аналізу крові, вмісту ліпідів та аналізу сечі свідчать про лише незначні зміни на етапі наступного спостереження в порівнянні з такими на етапі скринінгу, жодна з них не була класифікована, як клінічно значуща. <input type="checkbox"/> Клінічно значущі зміни за результатами ЕКГ обстежень виявлені не були.
<p>22. Висновок</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Введення інсуліну аспарт швидкої дії забезпечило статистично вірогідно скоріший початок дії інсуліну та статистично вірогідно вищі показники експозиції інсуліну на ранньому етапі після введення, ніж при введенні препарату НовоРапід® пацієнтам-японцям з діабетом 1 типу, хоча показники експозиції інсуліну за весь період залишались подібними. <input type="checkbox"/> Введення інсуліну аспарт швидкої дії забезпечило статистично вірогідно скоріший початок впливу, зниження вмісту глюкози, а також статистично вірогідно вищий вплив на зниження вмісту глюкози в крові, ніж при введенні препарату НовоРапід® пацієнтам-японцям з діабетом 1 типу, хоча вплив на зниження вмісту глюкози в крові за весь період залишився подібним. <input type="checkbox"/> Інсулін швидкої дії та препарат НовоРапід® добре переносились, проблеми безпеки в цьому дослідженні ідентифіковані не були.

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 порівняння фармакокінетичних властивостей ФІАсп* при введенні в різні ділянки та різними способами введенні здоровим волонтерам. * ФІАсп є попереднім скороченням назви інсуліну аспарт швидкої дії, яке було використано в протоколі. NN1218-3949
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 17 березня 2014 Дата завершення: 06 червня 2014
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина

9. Кількість досліджуваних	В цілому, був проведений скринінгу 33 учасників, з яких 22 були рандомізовані та 21 вводили досліджуваний лікарський препарат. Один (1) учасник був рандомізований, але не отримав досліджуваний лікарський препарат, оскільки відкликав згоду до етапу введення. Решті 21 учаснику вводили інсулін аспарт швидкої дії. Два (2) учасники відкликали згоду в період участі в дослідженні. Дев'ятнадцять (19) учасників завершили участь в дослідженні. Дані усіх 21 учасників були включені до повного набору даних для аналізу (FAS) та до набору даних для аналізу безпеки.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Первинна задача:</p> <p><input type="checkbox"/> Порівняння показників об'єму системної абсорбції інсуліну аспарт при введенні в стінку живота, дельтовидний м'яз та стегно після одноразового підшкірного введення інсуліну аспарт швидкої дії здоровим волонтерам.</p> <p>Вторинні задачі:</p> <p><input type="checkbox"/> Порівняння фармакокінетичних властивостей інсуліну аспарт швидкої дії при підшкірному введенні в ділянки стінки живота, дельтовидного м'яза та стегна.</p> <p><input type="checkbox"/> Порівняння фармакокінетичних властивостей інсуліну аспарт швидкої дії при підшкірному та внутрішньом'язовому введенні в ділянку стегна.</p> <p><input type="checkbox"/> Порівняння абсолютної біологічної доступності інсуліну аспарт швидкої при підшкірному введенні в ділянки стінки живота, дельтовидного м'яза та стегна, а також при внутрішньом'язовому введенні в ділянку стегна.</p> <p><input type="checkbox"/> Визначення характеристик фармакокінетичних властивостей інсуліну аспарт швидкої дії при внутрішньовенному введенні.</p> <p><input type="checkbox"/> Оцінка безпеки та переносимості інсуліну аспарт швидкої дії.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, одноцентрове, відкрите, в п'ять періодів, перехресне дослідження для порівняння фармакокінетичних властивостей інсуліну аспарт швидкої дії при введенні в різні ділянки та різними способами. Дослідження складалось з сімох візитів: візиту на етапі скринінгу (візит 1), п'яти візитів для введення (візити 2–6) та візиту на етапі наступного спостереження (візит 7). Візит для інформування був передбачений перед візитом на етапі скринінгу для отримання поінформованої згоди. Учасники були рандомізовані під час першого візиту для введення (візит 2). Скринінг відбувся за 3–21 день до першого візиту для введення препарату (візит 2), а візит на етапі наступного спостереження (візит 7) – через 7–21 після останнього візиту для введення (візит 6). Між візитами для введення були передбачені періоди для виведення препарату тривалістю 3–12 днів. Учасники були рандомізовані для введення в різній послідовності, яка складалась з п'яти періодів, в які учасникам вводили інсулін аспарт швидкої дії підшкірно (п/ш) в стінку живота, дельтовидний м'яз (верхня ділянка руки), стегно, а також внутрішньом'язово (в/м) на ділянці стегна та внутрішньовенно (в/в).
12. Основні критерії включення	<p>Головні критерії включення</p> <p><input type="checkbox"/> Чоловіки або жінки віком 18–64 років, включно, на час підписання документа про поінформовану згоду.</p>

	<p><input type="checkbox"/> Задовільний стан здоров'я за результатами вивчення дослідником анамнезу, лікарського обстеження, лабораторних аналізів для оцінки показників безпеки, оцінки головних показників життєдіяльності організму та ЕКГ.</p> <p><input type="checkbox"/> Індекс маси тіла (ІМТ) 20,0–28,0 кг/м² (включно)</p> <p>Головні критерії не включення</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Учасники, які були донорами крові або плазми крові в період місяця або понад 500 мл в період трьох місяців до етапу скринінгу. 2. Курці (визначені, як особи, що викурюють принаймні одну цигарку, сигару або трубку на день). 3. Особи, що не здатні або не бажають утримуватись від куріння та використання заміників нікотину в період перебування в дослідницькому центрі. <p>Головні критерії відсторонення</p> <p>Учасники могли відмовитись від подальшої участі в дослідженні за власним бажанням в будь-яку мить, або могли бути відстороненими від подальшої участі за рішенням дослідника через проблеми безпеки або внаслідок не дотримання процедур дослідження, що може вплинути на результати дослідження.</p> <p>Головні критерії не введення в запланований день</p> <p>Головними критеріями не введення в запланований день були прийом їжі, вживання алкоголю, напоїв з вмістом метилксантину, фізичні навантаження, захворювання, внаслідок яких може виникнути неприйнятний ризик для учасника, прийом лікарських препаратів, що відпускають за рецептом або без рецепта, включно з препаратами вільного обігу, рослинних препаратів та вітамінів, гіпоглікемія (вміст глюкози в крові $\leq 3,5$ ммоль/л [≤ 63 мг/дл] або глюкози в плазмі крові $\leq 3,9$ ммоль/л [≤ 70 мг/дл] в період, менший 24 годин до введення, та зміна маси тіла на $> 5\%$ в наступний день після будь якого візиту для введення в порівнянні зі значенням, визначеним в перший візит для введення (візит 2).</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Досліджуваними лікарськими препаратами (ДЛП), використаними в дослідженні, були:</p> <p><input type="checkbox"/> Інсулін аспарт швидкої дії, 100 Од/мл, розчин для ін'єкцій, в 3 мл шприцах-ручках PDS290, доза становила 0,2 Од/кг маси тіла (при підшкірному введенні), номер партії CP50884.</p> <p><input type="checkbox"/> Інсулін аспарт швидкої дії, 100 Од/мл, розчин для ін'єкцій, в 3 мл картриджах Penfill®, доза становила 0,2 Од/кг маси тіла (при в/м введенні) та 0,02 Од/кг маси тіла (при в/в введенні), номер партії CW57093</p> <p>ДЛП вводили однією дозою п/ш, в/м та в/в.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Препарат порівняння в цьому дослідженні не використовували.</p>

15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Концентрація інсуліну аспарт в сироватці крові вимірювали протягом перших 12 годин (8 годин після в/в введення) після введення досліджуваного лікарського препарату.
17. Критерії оцінки безпеки	<input type="checkbox"/> Побічні реакції <input type="checkbox"/> Гіпоглікемічні епізоди <input type="checkbox"/> Результати лікарського обстеження та головні показники життєдіяльності організму <input type="checkbox"/> Результати клінічних лабораторних аналізів
18. Статистичні методи	<p>Розрахунок статистичної сили.</p> <p>Результати статистичного аналізу наведені з розрахованими значеннями р-рівня, двосторонній критерій порівняння різниці з показником при відсутності введення, при рівні вірогідності 5 %. В попередньому дослідженні (NN1218-3978), в якому порівнювали два препарати інсуліну аспарт швидкої дії, FIA(Q) та FIA(R) і препарату НовоРapid®, за подібним перехресним дизайном, залишкове стандартне відхилення (CV) при проведенні аналізу $\log(AUC_{IAsp,0-12 \text{ год.}})$, згідно з розрахунком, становило $\sqrt{0,06214} = 0,2493$, тобто, індивідуальний коефіцієнт варіації (КВ) становив приблизно 25 %. За умови завершення участі в дослідженні 18 учасниками, 95 % довірчий інтервал співвідношення геометричних середніх значень $AUC_{IAsp,0-12 \text{ год.}}$ при введенні в дві різні ділянки очікувано мав становити $[0,85; 1,18]$, якщо спостережене співвідношення становило</p> <p>1. Такий результат був класифікований, як достатньо вузький для первинної задачі. Заради урахування вибуття учасників була запланована рандомізація 20 учасників.</p> <p>Набори даних для аналізу</p> <p>Наступні набори даних для аналізу були передбачені протоколом та планом статистичного аналізу.</p> <p><input type="checkbox"/> FAS: до нього були включені дані усіх рандомізованих учасників, які отримали принаймні одну дозу ДЛП. Учасники, 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 рандомізованих учасників, які отримали принаймні одну дозу ДЛП. Учасники, дані яких були включені до набору даних для оцінки безпеки, були класифіковані, як такі, що «отримали лікування».</p> <p>Дані усіх 21 учасника були включені до FAS та до набору даних для оцінки безпеки.</p> <p>Аналіз за показниками ФК критеріїв був оснований на даних набору FAS. Аналіз за показниками безпеки був оснований на даних набору для оцінки безпеки.</p> <p>Аналіз за первинним кінцевим критерієм</p> <p>Первинним кінцевим критерієм було значення $AUC_{IAsp,0-12 \text{ год.}}$, площа під кривою концентрація інсуліну аспарт в сироватці крові – час за період від 0 до 12 годин після п/ш введення.</p> <p>Логарифмічно трансформовані значення $AUC_{IAsp,0-t}$, де $t=12$ годин при п/ш та в/м введенні та $t=8$ годин при в/в введенні, аналізували методами дисперсійного аналізу (ANOVA), з урахуванням методу</p>

введення (п/ш, на ділянці стегна, п/ш в стінку живота або п/ш в дельтовидний м'яз чи в/м або в/в) та періоду (період 1 або період 2, або період 3, або період 4, або період 5) в якості фіксованих факторів, а учасника – якості рандомного ефекту.

Усі розраховані значення різниці при введенні в різні ділянки (при п/ш введенні) та відповідні 95% довірчі інтервали були надані зворотній трансформації для отримання геометричних середніх значень співвідношення за оригінальною шкалою, дані, отримані при введенні в стіну живота, були використані для порівняння (знаменника для розрахунку співвідношення) з результатами при введенні в дельтовидний м'яз та стегно. Дані, отримані при введенні в дельтовидний м'яз, порівнювали з даними при отриманні в стегно.

Аналіз фармакокінетичних кінцевих критеріїв

Для оцінки за вторинним кінцевим критерієм «Порівняння фармакокінетичних властивостей інсуліну аспарт швидкої дії при п/ш введенні в ділянки стінки живота, дельтовидного м'яза та стегна» значення $C_{max, IAsp}$, де $C_{max, IAsp}$ було комбінованим значенням $C_{max, IAsp}$ при п/ш та в/м введенні та розрахунковим значенням $C_{при}$ завершенні інфузії, $IAsp$ при в/в введенні аналізували з використанням такої ж моделі, як і при аналізі за первинним кінцевим критерієм, але за комбінованими значеннями $C_{max, IAsp}$. Були розраховані співвідношення та 95 % довірчі інтервали.

Для оцінки вторинного кінцевого критерію «Порівняння фармакокінетичних властивостей інсуліну аспарт швидкої дії при підшкірному та внутрішньом'язовому введенні в ділянку стегна» були використані моделі та кінцеві показники, вказані вище, для розрахунку співвідношення та 95 % довірчого інтервалу значення співвідношення при п/ш та в/м введення (в стегно) кінцевих значень $AUC_{IAsp, 0-t}$ та $C_{max, IAsp}$.

Дані за первинним та вторинними критеріями оцінювали за значеннями при введенні в різні ділянки в формі п/ш та в/м ін'єкції, значення за наступними показниками були підсумовані методами описової статистики: $AUC_{IAsp, 0-\infty}$, $AUC_{IAsp, 0-1 год.}$, $AUC_{IAsp, 0-2 год.}$, $AUC_{IAsp, 0-1 год.}/AUC_{IAsp, 0-12 год.}$, $AUC_{IAsp, 0-2 год.}/AUC_{IAsp, 0-12 год.}$, Тривалість експозиції $IAsp$, $t_{max, IAsp}$, час до досягнення 50 % C_{max} та першого виявлення $IAsp$.

Для оцінки вторинного кінцевого критерію «Порівняння абсолютної біологічної доступності інсуліну аспарт швидкої при підшкірному введенні в ділянки стінки живота, дельтовидного м'яза та стегна, а також при внутрішньом'язовому введенні в ділянку стегна» використовували таку саме модель, як і при аналізі даних за первинним кінцевим критерієм, розрахунок ґрунтувався на значеннях $AUC_{IAsp, 0-\infty}$, для оцінки скоригованого за дозою співвідношення при п/ш введенні в кожну з ділянок та при в/в введенні, а також при в/м та в/в введенні та 95 % довірчого інтервалу.

Співвідношення відповідають різниці при безпосередньому введенні в кров та при п/ш або в/м ін'єкції. Абсолютною біологічною доступністю є об'єм абсорбції.

Показники виведення, об'єму розподілу (Vz), середнього часу абсорбції (MAT) та середнього часу утримування препарату в

	<p>організмі (MRT) підсумовували методами описової статистики.</p> <p>Аналіз чутливості</p> <p>За результатами перевірки фармакокінетичного профілю, визначеного в дослідженні, проведеної перед блокуванням бази даних, були виявлені кілька надзвичайно високих значень концентрації інсуліну аспарт, не відповідних профілю в цілому. Для перевірки надійності отриманих результатів був проведений аналіз чутливості оцінки показників $AUC_{0-1\text{год.}}$, $AUC_{0-2\text{год.}}$, $AUC_{0-12\text{год.}}$, $AUC_{0-\infty}$, C_{max}, t_{max} та часу до досягнення 50 % C_{max}, з виключенням трьох повних профілів та двох окремих визначень. Був проведений статистичний аналіз значень $C_{\text{max,IAsp}}$, $AUC_{\text{IAsp},0-t}$ та $AUC_{\text{IAsp},0-\infty}$, а дані за рештою кінцевих критеріїв були підсумовані методами описової статистики.</p> <p>Аналіз кінцевих показників безпеки</p> <p>Усі дані за кінцевими критеріями безпеки наведені в переліках та підсумовані методами описової статистики.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Усі рандомізовані учасники, що отримали ДЛП, були здоровими чоловіками, білошкірими, за винятком одного учасника (також чоловіка), змішаного азійського та європейського походження. Середній вік учасників становив 32,8 років, а середнє значення ІМТ становило 25,42 кг/м².</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Підшкірне введення</p> <p>Початок експозиції інсуліну</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> При введенні інсуліну аспарт швидкої дії, час до виявлення інсуліну аспарт в сироватці крові був порівняним (приблизно 3 хв.) при введенні в стінку живота, дельтовидний м'яз та в стегно. <input type="checkbox"/> При введенні інсуліну аспарт швидкої дії, час до досягнення 50 % від максимальної концентрації інсуліну аспарт в сироватці крові (час до досягнення 50 % $C_{\text{max,IAsp}}$) становив 25,0 хвилин при введенні в стінку живота, 18,0 хвилин при введенні в дельтовидний м'яз (значення $C_{\text{max,IAsp}}$ були порівняними при введенні в стінку живота та в дельтовидний м'яз, і не порівнюваними при введенні в стегно, отже, час до досягнення 50 % $C_{\text{max,IAsp}}$ порівнювали лише при введенні в стінку живота та в дельтовидний м'яз). <input type="checkbox"/> При введенні інсуліну аспарт швидкої дії, медіана часу до досягнення максимальної концентрації ($t_{\text{max,IAsp}}$) був порівнюваним (діапазон: 50,0–57,5 хв.) при введенні в стінку живота, дельтовидний м'яз та в стегно. <p>Експозиція інсуліну на ранньому етапі</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> При введенні інсуліну аспарт швидкої дії, показники експозиції інсуліну на ранньому етапі представляються порівнюваними при введенні в стінку живота та в дельтовидний, та нижчим при введенні в стегно протягом першої години (геометричні середні: $AUC_{\text{IAsp},0-1\text{год.}}$: 241, 235 та 169 пмоль*год./л при введенні в стінку живота, дельтовидний м'яз та в стегно, відповідно) та двох годин (геометричні середні: $AUC_{\text{IAsp},0-2\text{год.}}$: 559, 495 та 395 пмоль*год./л при введенні в стінку живота, дельтовидний м'яз та в стегно, відповідно) після введення досліджуваного лікарського препарату. <p>Сукупна експозиція інсуліну та максимальна експозиція</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Загальна експозиція інсуліну аспарт (первинний кінцевий критерій) були подібними при введенні інсуліну аспарт швидкої

дії в стінку живота, дельтовидний м'яз та в стегно. Розрахункове співвідношення при введенні в різні ділянки значень $AUC_{IAsp,0-12год}$ становило 0,92 [0,84; 1,01]_{95%ДІ} при введенні в дельтовидний м'яз та в стінку живота; 0,93 [0,85; 1,01]_{95% ДІ} при введенні в стегно та в стінку живота, та 1,00 [0,92; 1,09]_{95%ДІ} при введенні в стегно та дельтовидний м'яз

□ Максимальна концентрація інсуліну аспарт в сироватці крові ($C_{max,IAsp}$) при введенні інсуліну аспарт швидкої дії були порівнюваними при введенні в стінку живота та дельтовидний м'яз (розрахункове співвідношення при введенні в різні ділянки, при введенні в дельтовидний м'яз та в стінку живота: 0,92 [0,74; 1,14]_{95% ДІ}), але статистично вірогідно нижчими при введенні в стегно в порівнянні зі значеннями, отриманими при введенні в стінку живота (розрахункове співвідношення при введенні в різні ділянки: 0,70 [0,56; 0,87]_{95% ДІ} та в дельтовидний м'яз (розрахункове співвідношення при введенні в різні ділянки: 0,76 [0,61; 0,95]_{95 % ДІ})

Порівняння результатів внутрішньом'язового та підшкірного введення

Початок експозиції інсуліну

□ При введенні інсуліну аспарт швидкої дії в/м та п/ш, час до виявлення був приблизно однаковим (приблизно 3 хв.).

□ При введенні інсуліну аспарт швидкої дії в формі в/м ін'єкції час до досягнення 50 % $C_{max,IAsp}$ був коротшим (14 хв.) ніж при п/ш введенні (20 хв.)

□ Медіана часу до досягнення максимальної концентрації, $t_{max,IAsp}$, був коротшим (45 хв.) ппри в/м введенні, ніж при п/ш ін'єкції інсуліну аспарт швидкої дії (57,5 хв.)

Експозиція інсуліну на ранньому етапі

□ При введенні інсуліну аспарт швидкої дії в формі в/м та п/ш ін'єкції показники експозиції інсуліну на ранньому етапі були порівняними протягом першої години (геометричне середнє значення $AUC_{IAsp,0-1год}$: 183 та 169 пмоль*год./л при в/м та п/ш введенні, відповідно) та двох годин (геометричне середнє значення $AUC_{IAsp,0-2год}$: 387 та 395 пмоль*год./л при в/м та п/ш введенні в стегно, відповідно) після введення досліджуваного препарату.

Сукупна експозиція інсуліну та максимальна експозиція

□ Загальна експозиція інсуліну аспарт ($AUC_{IAsp,0-12год}$) при в/м введенні була на 25 % нижчою ніж при п/ш введенні, різниця була статистично вірогідною (розрахункове співвідношення при введенні різними методами: 0,75 [0,68; 0,83]_{95% ДІ})

□ Значення максимальної концентрації інсуліну аспарт в сироватці крові ($C_{max,IAsp}$) після в/м та п/ш введення інсуліну аспарт швидкої дії вірогідно не розрізнялись (розрахункове співвідношення при введенні різними методами: 0,98 [0,79; 1,22]_{95%ДІ} при в/м введенні в порівнянні зі значенням при п/ш введенні)

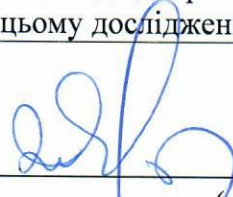
Абсолютна біологічна доступність

□ Абсолютна біологічна доступність інсуліну аспарт становила приблизно 80 % після п/ш введення інсуліну аспарт швидкої дії в стінку живота, дельтовидний м'яз та в стегно. Розрахункове

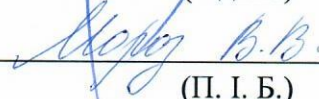
	<p>значення абсолютної біологічної доступності становило 0,83 [0,74; 0,93]_{95%} ді при п/ш введенні в стінку живота, 0,77 [0,68; 0,87]_{95%} ді при п/ш введенні в дельтовидний м'яз та 0,77 [0,68; 0,87]_{95%} ді при п/ш введенні в стегно.</p> <p><input type="checkbox"/> Абсолютна біологічна доступність інсуліну аспарт становила приблизно 60 % після в/м ін'єкції в стегно. Розрахункове значення абсолютної біологічної доступності становило 0,58 [0,51; 0,65]_{95%} ді після в/м ін'єкції в стегно</p> <p>Внутрішньовенне введення</p> <p><input type="checkbox"/> Виведення інсуліну аспарт швидкої дії було швидким (1,01 л/год./кг), період напіввиведення становив 10 хв., об'єм розподілу – 0,22 л/кг (тобто, 15,4 л у випадку особи з масою тіла 70 кг), що відповідає об'єму позаклітинної рідини в організмі.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p><input type="checkbox"/> Нові проблеми безпеки в дослідженні ідентифіковані не були.</p> <p><input type="checkbox"/> Були відсутні випадки смерті, серйозних побічних реакцій (СПР), відсторонення внаслідок ПР в період участі в дослідженні, випадки реакцій особливого інтересу (MESIs) та гіпоглікемічні епізоди в період участі в дослідженні.</p> <p><input type="checkbox"/> В цілому, шість пацієнтів повідомили про 11 ПР в період участі в дослідженні. Найчастішим ПР в період участі в дослідженні був головний біль. Чотири (4) учасники повідомили про п'ять епізодів головного болю в період участі в дослідженні. Усі інші ПР в період участі в дослідженні були зареєстровані про одному разу, очевидний зв'язок з ділянкою ін'єкції або способом введення виявлений не був.</p> <p><input type="checkbox"/> Усі ПР в період участі в дослідженні були низького або середнього ступеня тяжкості.</p> <p><input type="checkbox"/> Вісім (8) ПР в період участі в дослідженні були класифіковані дослідником як такі, що мають можливий або ймовірний причинно-наслідковий зв'язок з досліджуванним лікарським препаратом.</p> <p><input type="checkbox"/> Усі ПР в період участі в дослідженні минули до завершення участі в дослідженні.</p> <p><input type="checkbox"/> Повідомлення про реакції в місці ін'єкції в цьому дослідженні були відсутні.</p> <p><input type="checkbox"/> Клінічно значущі аномалії в цьому дослідженні за результатами оцінки головних показників життєдіяльності організму, лікарського обстеження, лабораторних аналізів для оцінки безпеки (біохімічний та клінічний аналіз крові, оцінка вмісту ліпідів) та ЕКГ обстеження виявлені не були.</p>
<p>22. Висновок</p>	<p>Висновки за результатами цього рандомізованого, одноцентрового, відкритого, в п'ять періодів, перехресного дослідження для порівняння фармакокінетичних властивостей інсуліну аспарт швидкої дії при введенні в різні ділянки та різними способами здоровим учасникам є наступними:</p> <p><input type="checkbox"/> Показники початку експозиції та загальної експозиції інсуліну аспарт швидкої дії були порівняними при п/ш введенні в стінку живота, дельтовидний м'яз та стегно, а максимальна концентрація була вищою при введенні в стінку живота та дельтовидний м'яз, та нижчою при введенні на ділянці стегна.</p> <p><input type="checkbox"/> Абсолютна біологічна доступність інсуліну аспарт швидкої дії становила приблизно 80 % при п/ш введенні в стінку живота,</p>

	<p>дельтовидний м'яз та стегно.</p> <p><input type="checkbox"/> Показники загальної експозиції інсуліну аспарт швидкої дії при в/м введенні були нижчими ніж при п/ш введенні, а показники максимальної концентрації були порівняними.</p> <p><input type="checkbox"/> Інсуліну аспарт швидкої дії добре переносився учасниками, нові проблеми безпеки в цьому дослідженні ідентифіковані не були.</p>
--	--

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)



(П. І. Б.)

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Фіасп ФлексТач/Fiasp FlexTouch
2. Заявник	А/Т Ново Нордск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордск
4. Проведені дослідження	<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 введення препарату ФІАсп* в режимі базальної болусної терапії в порівнянні з терапією із застосуванням базального інсуліну, обидва в комбінації з метформіном, дорослим пацієнтам з діабетом 2 типу (onset ®3). * ФІАсп є попереднім скороченням назви інсуліну аспарт швидкої дії, яке було використано в протоколі. NN1218-4049
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3а
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 23 вересня 2013 Дата завершення: 17 листопада 2014
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Дослідження було проведене на базі 51 дослідницького центра в шести країнах, а саме: чотири дослідницьких центри в Аргентині, вісім дослідницьких центрів в Індії, три дослідницьких центри в Мексиці, п'ять дослідницьких центрів в Румунії, чотири дослідницьких центри в Словенії, 27 дослідницьких центрів в Сполучених Штатах.

9. Кількість досліджуваних	<p>В цілому, було заплановано призначити рандомізоване лікування 218 дорослим пацієнтам з діабетом 2 типу. Інформація щодо розподілу пацієнтів наведена в Таблиці 1.</p> <p>Таблиця 1: Розподіл пацієнтів – резюме – усі пацієнти</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Аспарт швидкої дії + базальний, N (%)</th> <th>Базальний, B дії N (%)</th> <th>В цілому, N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Пройшли скринінг</td> <td></td> <td></td> <td>555</td> </tr> <tr> <td>Відсіяні за результатами скринінгу</td> <td></td> <td></td> <td>232</td> </tr> <tr> <td>Відсіяні на ввідному етапі</td> <td></td> <td></td> <td>87</td> </tr> <tr> <td>Рандомізовані</td> <td>116 (100,0)</td> <td>120 (100,0)</td> <td>236 (100,0)</td> </tr> <tr> <td>Отримали препарати</td> <td>115 (99,1)</td> <td>120 (100,0)</td> <td>235 (99,6)</td> </tr> <tr> <td>Відсторонені на етапі / після рандомізації</td> <td>9 (7,8)</td> <td>5 (4,2)</td> <td>14 (5,9)</td> </tr> <tr> <td>Небажаних явищ</td> <td>2 (1,7)</td> <td>2 (1,7)</td> <td>3 (1,3)</td> </tr> <tr> <td>Порушення протоколу</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>№ 4: < 3 ін'єкцій болусного інсуліну на добу</td> <td>1 (0,9)</td> <td>0 (0,0)</td> <td>1 (0,4)</td> </tr> <tr> <td>№ 7: прийом препаратів, що перешкоджають метаболічному перетворенню глюкози</td> <td>0 (0,0)</td> <td>1 (0,9)</td> <td>1 (0,4)</td> </tr> <tr> <td>№ 10: недотримання процедур дослідження</td> <td>2 (1,7)</td> <td>0 (0,0)</td> <td>2 (0,8)</td> </tr> <tr> <td>№ 13: включені в дослідження всупереч невідповідності критеріям включення.</td> <td>1 (0,9)</td> <td>0 (0,0)</td> <td>1 (0,4)</td> </tr> <tr> <td>Втрачений зв'язок для наступного спостереження</td> <td>0 (0,0)</td> <td>1 (0,8)</td> <td>1 (0,4)</td> </tr> <tr> <td>Відкликання згоди пацієнтом</td> <td>3 (2,6)</td> <td>1 (0,8)</td> <td>4 (1,4)</td> </tr> <tr> <td>Інше</td> <td>0 (0,0)</td> <td>1 (0,8)</td> <td>1 (0,8)</td> </tr> <tr> <td>Завершили участь в дослідженні</td> <td>107 (92,2)</td> <td>115 (95,8)</td> <td>222 (94,1)</td> </tr> <tr> <td>Повний набір даних для аналізу</td> <td>116 (100,0)</td> <td>120 (100,0)</td> <td>236 (100,0)</td> </tr> <tr> <td>Набір даних для аналізу, відповідних протоколу</td> <td>114 (98,3)</td> <td>118 (98,3)</td> <td>232 (98,3)</td> </tr> <tr> <td>Набір даних для аналізу показників безпеки</td> <td>115 (99,1)</td> <td>120 (100,0)</td> <td>235 (99,6)</td> </tr> </tbody> </table> <p>N – кількість пацієнтів; %: відсоток від рандомізованих пацієнтів</p>		Аспарт швидкої дії + базальний, N (%)	Базальний, B дії N (%)	В цілому, N (%)	Пройшли скринінг			555	Відсіяні за результатами скринінгу			232	Відсіяні на ввідному етапі			87	Рандомізовані	116 (100,0)	120 (100,0)	236 (100,0)	Отримали препарати	115 (99,1)	120 (100,0)	235 (99,6)	Відсторонені на етапі / після рандомізації	9 (7,8)	5 (4,2)	14 (5,9)	Небажаних явищ	2 (1,7)	2 (1,7)	3 (1,3)	Порушення протоколу				№ 4: < 3 ін'єкцій болусного інсуліну на добу	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,4)	№ 7: прийом препаратів, що перешкоджають метаболічному перетворенню глюкози	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,4)	№ 10: недотримання процедур дослідження	2 (1,7)	0 (0,0)	2 (0,8)	№ 13: включені в дослідження всупереч невідповідності критеріям включення.	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,4)	Втрачений зв'язок для наступного спостереження	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)	Відкликання згоди пацієнтом	3 (2,6)	1 (0,8)	4 (1,4)	Інше	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	Завершили участь в дослідженні	107 (92,2)	115 (95,8)	222 (94,1)	Повний набір даних для аналізу	116 (100,0)	120 (100,0)	236 (100,0)	Набір даних для аналізу, відповідних протоколу	114 (98,3)	118 (98,3)	232 (98,3)	Набір даних для аналізу показників безпеки	115 (99,1)	120 (100,0)	235 (99,6)
	Аспарт швидкої дії + базальний, N (%)	Базальний, B дії N (%)	В цілому, N (%)																																																																														
Пройшли скринінг			555																																																																														
Відсіяні за результатами скринінгу			232																																																																														
Відсіяні на ввідному етапі			87																																																																														
Рандомізовані	116 (100,0)	120 (100,0)	236 (100,0)																																																																														
Отримали препарати	115 (99,1)	120 (100,0)	235 (99,6)																																																																														
Відсторонені на етапі / після рандомізації	9 (7,8)	5 (4,2)	14 (5,9)																																																																														
Небажаних явищ	2 (1,7)	2 (1,7)	3 (1,3)																																																																														
Порушення протоколу																																																																																	
№ 4: < 3 ін'єкцій болусного інсуліну на добу	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,4)																																																																														
№ 7: прийом препаратів, що перешкоджають метаболічному перетворенню глюкози	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,4)																																																																														
№ 10: недотримання процедур дослідження	2 (1,7)	0 (0,0)	2 (0,8)																																																																														
№ 13: включені в дослідження всупереч невідповідності критеріям включення.	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,4)																																																																														
Втрачений зв'язок для наступного спостереження	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)																																																																														
Відкликання згоди пацієнтом	3 (2,6)	1 (0,8)	4 (1,4)																																																																														
Інше	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)																																																																														
Завершили участь в дослідженні	107 (92,2)	115 (95,8)	222 (94,1)																																																																														
Повний набір даних для аналізу	116 (100,0)	120 (100,0)	236 (100,0)																																																																														
Набір даних для аналізу, відповідних протоколу	114 (98,3)	118 (98,3)	232 (98,3)																																																																														
Набір даних для аналізу показників безпеки	115 (99,1)	120 (100,0)	235 (99,6)																																																																														
10. Мета та вторинні цілі клінічного	<p>Первинна задача:</p> <p><input type="checkbox"/> Підтвердження вищої ефективності введення інсуліну аспарт швидкої дії під час прийому їжі (аспарт швидкої дії), в повному</p>																																																																																

<p>випробування</p>	<p>режимі базально-боліосної терапії в порівнянні з терапією з введенням базального інсуліну, обидва види терапії в комбінації з метформіном, за показниками глікемічного контролю після 18 тижнів рандомізованої терапії.</p> <p>Вторинні задачі:</p> <p><input type="checkbox"/> Порівняння результатів введення аспарту швидкої дії під час прийому їжі в повному режимі базально-боліосної терапії, за показниками регулювання вмісту глюкози після прийому їжі, після 18 тижнів рандомізованої терапії.</p> <p><input type="checkbox"/> Порівняння кінцевих критеріїв ефективності та безпеки аспарту швидкої дії при введенні в повному режимі базально-боліосної терапії в порівнянні з терапією з введенням базального інсуліну, обидва види терапії в комбінації з метформіном, за показниками глікемічного контролю після 18 тижнів рандомізованої терапії.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Проведене багатоцентрове, багатонаціональне, відкрите дослідження в паралельних групах, для порівняння ефективності та безпеки застосування інсуліну аспарту швидкої дії в режимі базально-боліосної терапії, із введенням один раз на добу інсуліну детемір, інсуліну гларгін або ізофан-інсуліну людини, нейтрального протаміну Хагедорна (НПХ), в порівнянні з показниками при введенні один раз на добу інсуліну детемір, інсуліну гларгін, ізофан-інсуліну людини, НПХ, в комбінації з метформіном.</p> <p>В дослідження були включені пацієнти з діабетом 2 типу, віком 18 років та більше, які отримували один раз на добу інсулін детемір, інсулін гларгін, ізофан-інсулін людини, НПХ, на додаток до метформіну ± інші протидіабетичні препарати для перорального прийому (ПДПП) (сульфонсечовина [СС] або глілід чи інгібітори діпептидил пептидази IV (ДПП-IV) та / або інгібіторів альфа-глюкозидази (АГГ) до візиту на етапі скринінгу.</p> <p>На початку 8-тижневого ввідного періоду пацієнти продовжували отримання один раз в день базального інсуліну (інсулін детемір, інсулін гларгін, ізофан-інсулін людини, НПХ) та метформіну такою ж дозою, як і до включення в дослідження. Прийом усіх ПДПП, за винятком метформіну, слід було скасувати на початку ввідного періоду; застосування будь-яких протидіабетичних препаратів, за винятком метформіну, в період участі в дослідженні, було заборонено.</p> <p>Під час рандомізації пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1 до групи застосування базального інсуліну або базально-боліосної терапії, обидві в комбінації з метформіном. Пацієнти з групи базального інсуліну продовжували терапію із застосуванням базального інсуліну та метформіну.</p> <p>Загальна тривалість участі в дослідженні становила приблизно 32 тижні, дослідження складалось з двотижневого періоду скринінгу, 8-тижневого ввідного періоду, 18 тижнів терапії та семи днів та 30 днів наступного спостереження.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p><input type="checkbox"/> Вік ≥ 18 років на час підписання пацієнтом документа про поінформовану згоду.</p>

	<p><input type="checkbox"/> Наявність цукрового діабету 2 типу (клінічно підтверджений діагноз) протягом ≥ 6 місяців до візиту на етапі скринінгу.</p> <p><input type="checkbox"/> Отримання один раз в день інсуліну детемір, інсуліну гларгін, ізофан-інсуліну людини, НПХ протягом щонайменше трьох місяців до візиту на етапі скринінгу.</p> <p><input type="checkbox"/> Проведення поточної терапії із застосуванням:</p> <p>а) метформіну, незміненою дозою протягом щонайменше трьох місяців до візиту на етапі скринінгу. Доза метформіну повинна була становити принаймні 1000 мг або</p> <p>б) метформіну в комбінації з СС або глінідом, або інгібіторами ДПП-IV та/або АГІ, незміненою дозою протягом щонайменше трьох місяців до візиту на етапі скринінгу. Доза метформіну повинна була становити принаймні 1000 мг.</p> <p><input type="checkbox"/> Вміст HbA_{1c} (гліколізованого гемоглобіну) за результатом аналізу, проведеного центральною лабораторією:</p> <p>а) 7,5–9,5% (58–80 ммоль/моль) (включно) у пацієнтів з групи прийому метформіну на етапі скринінгу, або</p> <p>б) 7,5–9,0% (58–75 ммоль/моль) (включно) у пацієнтів з групи комбінованого прийому метформіну + інших ПДПП (СС або глінід, або інгібітори ДПП-IV та / або АГІ) на етапі скринінгу</p> <p><input type="checkbox"/> Індекс маси тіла (ІМТ) $\leq 40,0$ кг/м².</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Досліджуваний лікарський препарат:</p> <p><input type="checkbox"/> Аспарт швидкої дії, 100 Од/мл, розчин для підшкірних (п/ш) ін'єкцій, в 3 мл шприцах-ручках PDS290, номери партій CP50884 та CP51078.</p> <p>Пацієнти з групи базально-болусної терапії здійснювали ін'єкції аспарту швидкої дії під час кожного головного прийому їжі (тобто, під час сніданку, обіду та вечері) на додаток до базального інсуліну (введення один раз в день інсуліну детемір, інсуліну гларгін, ізофан-інсуліну людини, НПХ; опис не досліджуваних лікарських препаратів наведений нижче) та метформіну (компанія Ново Нордіск не постачала метформін). Аспарт швидкої дії пацієнти вводили підшкірно, в стінку живота, за 0–2 хвилини до початку головних прийомів їжі. Дозу аспарту швидкої дії коригували щоденно, згідно з рекомендаціями з коригування дози, менше з тим, відповідальність за коригування дози була покладена на дослідника.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Терапія порівняння полягала в застосуванні один раз в день інсуліну детемір, інсуліну гларгін, ізофан-інсуліну людини, НПХ (не досліджувані лікарські препарати) в комбінації з метформіном (компанія Ново Нордіск не постачала метформін). Не досліджуваними лікарськими препаратами були:</p> <p><input type="checkbox"/> Інсулін детемір (Левемір [Levemir®]), 100 Од/мл, розчин для п/ш ін'єкції, в 3 мл картриджах FlexPen®; номери серій CP50477 та CP51044</p>

	<p><input type="checkbox"/> Ізофан-інсулін людини, НПХ (Інсулатард [Insulatard®], Протафан [Protaphane®], Новолін Н [Novolin N™]), 100 Од/мл, суспензія для п/ш ін'єкції, в 3 мл картриджах FlexPen®; номери серій CP50835 та CP51798</p> <p><input type="checkbox"/> Інсулін гларгін (Лантус [Lantus®]), 100 Од/мл, розчин для п/ш ін'єкції, в 3 мл картриджах SoloStar®; номери серій 2F363A, 3F201A та 3F217A.</p> <p>На початку 8-тижневого ввідного періоду пацієнти продовжували отримання базального інсуліну та метформіну такою ж дозою, як і до включення в дослідження. Базальний інсулін вводили в формі підшкірної ін'єкції в верхню частину стегна або руки (зона дельтовидного м'язу), один раз на добу, ввечері, приблизно в той самий час кожного дня. Протягом ввідного періоду дозу базального інсуліну коригували щотижнево, згідно з рекомендаціями з коригування дози, менше з тим, відповідальність за коригування дози була покладена на дослідника. Протягом періоду терапії дози базального інсуліну також коригували при потребі.</p>
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинний кінцевий критерій ефективності</p> <p><input type="checkbox"/> Зміна вмісту HbA_{1c}, в порівнянні з показниками до початку терапії, після 18 тижнів рандомізованої терапії.</p> <p>Вторинні кінцеві критерії ефективності</p> <p><input type="checkbox"/> Кількість пацієнтів з відповіддю за вмістом HbA_{1c} після 18 тижнів рандомізованої терапії.</p> <p><input type="checkbox"/> Вміст HbA_{1c} < 7,0 %</p> <p><input type="checkbox"/> Вміст HbA_{1c} ≤ 6,5 %</p> <p><input type="checkbox"/> Вміст HbA_{1c} < 7,0 %, без тяжкої гіпоглікемії</p> <p><input type="checkbox"/> Вміст HbA_{1c} ≤ 6,5 %, без тяжкої гіпоглікемії</p> <p><input type="checkbox"/> Вміст HbA_{1c} < 7,0 % без тяжкої гіпоглікемії та з мінімальним збільшенням маси тіла (< 3,0 %)</p> <p><input type="checkbox"/> Вміст HbA_{1c} ≤ 6,5 %, без тяжкої гіпоглікемії та з мінімальним збільшенням маси тіла (< 3,0 %)</p> <p><input type="checkbox"/> Самостійне визначення вмісту глюкози в плазмі крові (SMPG), за сьома точками після 18 тижнів рандомізованої терапії.</p> <p>- Вміст глюкози в плазмі крові після їжі, через дві години (середнє значення, розраховане за результатами, отриманими після сніданку, обіду та вечері), після 18 тижнів рандомізованої терапії.</p> <p>- Збільшення вмісту глюкози в плазмі крові після їжі, через дві години (середнє значення, розраховане за результатами, отриманими після сніданку, обіду та вечері), після 18 тижнів рандомізованої терапії.</p> <p>- Середній профіль SMPG</p>

	<p><input type="checkbox"/> Кількість пацієнтів з відповіддю за показниками вмісту глюкози в плазмі крові після їжі (середні значення вмісту глюкози в плазмі крові через дві години після їжі, SMPG профіль за сьома точками), після 18 тижнів рандомізованої терапії.</p> <p>- Загальний вміст глюкози в плазмі крові після їжі $\leq 7,8$ ммоль/л (140 мг/дл)</p> <p>- Загальний вміст глюкози в плазмі крові після їжі $\leq 7,8$ ммоль/л (140 мг/дл) без тяжкої гіпоглікемії</p> <p>- Загальний вміст глюкози в плазмі крові після їжі $\leq 7,8$ ммоль/л (140 мг/дл) та $HbA_{1c} < 7,8$ %, з мінімальним збільшенням маси тіла ($< 3,0$ %), без тяжкої гіпоглікемії</p> <p>- Загальний вміст глюкози в плазмі крові після їжі $\leq 7,8$ ммоль/л (140 мг/дл) та $HbA_{1c} < 6,5$ %, з мінімальним збільшенням маси тіла ($< 3,0$ %), без тяжкої гіпоглікемії</p> <p><input type="checkbox"/> Зміна вмісту глюкози в плазмі крові натще, в порівнянні з показниками до початку терапії, після 18 тижнів рандомізованої терапії.</p> <p><input type="checkbox"/> Зміна вмісту 1,5-ангідроглюциту, в порівнянні з показниками до початку терапії, після 18 тижнів рандомізованої терапії.</p> <p><input type="checkbox"/> Зміна маси тіла, в порівнянні з показниками до початку терапії, після 18 тижнів рандомізованої терапії.</p> <p><input type="checkbox"/> Профіль ліпідів-ліпопротеїнів (тригліцеридів, загального вмісту холестерину, холестерину високої щільності та холестерину низької щільності після 18 тижнів рандомізованої терапії.</p> <p><input type="checkbox"/> Доза інсуліну (базального, загальної болусної дози, індивідуальних болусних доз при прийомі їжі) протягом 18 тижнів рандомізованої терапії.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Ключові вторинні критерії оцінки безпеки</p> <p><input type="checkbox"/> Кількість епізодів гіпоглікемії в період терапії протягом 18 тижнів рандомізованої терапії.</p> <p><input type="checkbox"/> Кількість побічних реакцій протягом 18 тижнів рандомізованої терапії.</p> <p><input type="checkbox"/> Кількість реакцій в місці ін'єкції базального або болусного інсуліну протягом 18 тижнів рандомізованої терапії.</p> <p><input type="checkbox"/> Зміна, в порівнянні з показниками до початку терапії результатів клінічних обстежень (лікарське обстеження, головні показники життєдіяльності організму, електрокардіографічного обстеження [ЕКГ] та фундоскопії / фотографії очного дна) після 18 тижнів рандомізованої терапії.</p> <p><input type="checkbox"/> Зміна, в порівнянні з показниками до початку терапії результатів лабораторних аналізів, проведених центральною лабораторією обстежень (клінічний та біохімічний аналіз крові та аналіз сечі) після 18 тижнів рандомізованої терапії.</p>
18. Статистичні методи	<p>Оцінка об'єму вибірки</p> <p>Об'єм вибірки розраховували методами t-статистики, з</p>

використанням двостороннього критерію, виходячи з 5 % довірчого рівня та різниці результатів лікування 0,6 % для пацієнтів, які завершили участь в дослідженні. Припускаючи, що вибуття пацієнтів становитиме 20 % та буде однаковим в обох терапевтичних групах, а також, що вибуття зумовить не більше ніж 0,25 % різницю між терапевтичними групами, відповідна різниця, застосована для розрахунку об'єму вибірки, була знижено до 0,53 %, для урахування вибуття. Мінімальний об'єм вибірки, необхідний для забезпечення відповідності первинної задачі з принаймні 90 % статистичною силою становив 218 пацієнтів, зі стандартним відхиленням (СВ) 1,2 % значення зміни вмісту HbA_{1c} (консервативна оцінка СВ, ґрунтована на досвіді попередніх досліджень).

Набори даних для аналізу

Повний набір даних для аналізу (FAS), до якого були включені дані усіх рандомізованих пацієнтів.

Набір даних для аналізу, отриманих згідно з протоколом (PP), до якого були включені дані пацієнтів без істотних порушень протоколу, які могли би вплинути на первісний кінцевий критерій, та з наявними чинними даними обстежень, необхідних для оцінки первісного кінцевого критерію (дані чотирьох пацієнтів були виключені).

Набір даних для оцінки безпеки (SAS), до якого були включені дані усіх пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного лікарського препарату або препарату порівняння (дані одного пацієнта були виключені).

До набору даних для аналізу пацієнтів, які завершили участь в дослідженні, були включені дані пацієнтів, які завершили участь в дослідженні (дані 14 пацієнтів були виключені).

Інформація щодо кількості пацієнтів, дані яких включені до кожного з наборів, наведена в Таблиці 1.

Кінцеві критерії оцінки безпеки

Зміну, в порівнянні з показниками до початку терапії, вмісту HbA_{1c} після 18 тижнів терапії, аналізували з використанням моделі змішаних ефектів для багаторазових вимірювань (MMRM) (були включені усі розраховані зміни вмісту HbA_{1c}, в порівнянні з показниками до початку терапії), з урахуванням виду терапії, регіону, страти (тип базального інсуліну) в якості фіксованих ефектів, та пацієнта – в якості рандомного ефекту, вміст HbA_{1c} до початку терапії – в якості коваріати, а також взаємодії між кожним з фіксованих ефектом та візитом і між коваріатою та візитом. Вища ефективність була підтверджена, якщо верхня границя двостороннього 95 % довірчого інтервалу (ДІ) розрахункового значення різниці (аспарт швидкої дії + базальний, лише базальний), за даними набору FAS була нижчою за 0 %. До профілю SMPG за сімома точками були включені вимірювання, проведені до та через 120 хвилин після сніданку, обіду та вечері, а також вимірювання перед сном. Середні значення SMPG, вмісту глюкози в плазмі крові через дві години після прийому їжі та

збільшення вмісту глюкози в плазмі крові через дві години після прийому їжі (середні та при кожному прийомі їжі), а також зміна, в порівнянні з показниками до початку терапії, вмісту глюкози в плазмі крові натще, вмісту 1,5-ангідроглюциду та маси тіла аналізували з використанням MMRM, подібної до моделі, застосованої для аналізу даних за первинною кінцевою точкою, з урахуванням з відповідного значення до початку лікування в якості коваріати. Дані щодо відповіді за показниками вмісту HbA_{1c} та вмісту глюкози в плазмі крові після їжі аналізували окремо, з використанням моделі логістичної регресії та урахуванням виду терапії, страти та регіону в якості фіксованих факторів, а показники до початку терапії (HbA_{1c} та вміст глюкози в плазмі крові після їжі) – в якості коваріати (для кінцевого критерію відповіді враховували також мінімальне збільшення маси тіла, отже, масу тіла до початку терапії додавали в якості коваріати в аналіз, передбачений протоколом. Дані за кінцевим критерієм вмісту ліпідів аналізували окремо, з використанням моделі нормальної лінійної регресії, з урахуванням виду терапії, регіону та страти в якості фіксованих факторів, а відповідних показників до початку терапії – в якості коваріати (на основі даних набору FAS). Інформація щодо доз інсуліну була підсумована методами описової статистики, з урахуванням тижня терапії, терапевтичного режиму, за часом введення, та сукупної добової дози, на основі даних набору SAS.

Кінцеві критерії оцінки безпеки

Дані щодо гіпоглікемічних епізодів в період терапії наведені, як кількість пацієнтів з принаймні однією такою реакцією, відсоток пацієнтів з принаймні однією такою реакцією, кількість реакцій та частота реакцій на 100 пацієнто-років. Дані щодо кількості тяжких епізодів гіпоглікемії та епізодів, підтверджених результатами вимірювання вмісту глюкози в крові, 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, а виду терапії, страти та регіону – в якості факторів.

Статистичний аналіз даних щодо тяжких епізодів гіпоглікемії вночі, як було передбачено протоколом, не проводили. Дані щодо побічних реакцій в період терапії були підсумовані методами описової статистики, а дані щодо ПР не в період терапії, включно з ПР, про які повідомили протягом ввідного періоду та протягом 30-денного періоду наступного спостереження, були наведені в переліках. Інформація щодо усіх епізодів гіпоглікемії в цілому була підсумована такими ж методами, що і дані щодо ПР (а не в той же спосіб, що дані щодо епізодів гіпоглікемії, як було передбачено протоколом). Усі інформація щодо реакцій в місці ін'єкції була підсумована та наведена в переліках. Дані лікарських обстежень та зміни, в порівнянні з показниками до початку терапії, були підсумовані методами описової статистики в таблицях змін, а також наведені в переліках. Дані щодо результатів оцінки головних показників життєдіяльності

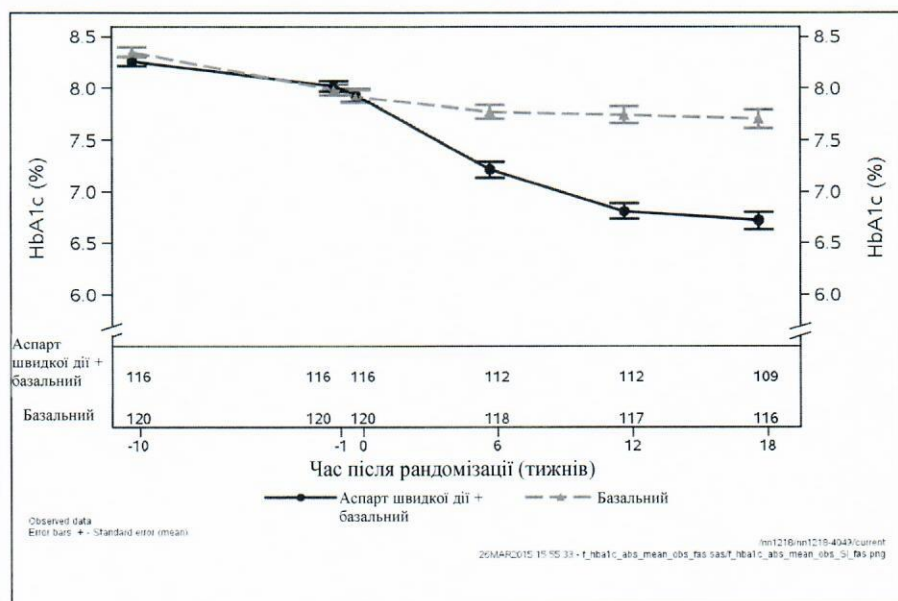
	<p>організму та зміни, в порівнянні з показниками до початку терапії, а також результатів ЕКГ обстежень та фундоскопії / фотографій очного дна, були підсумовані, результати оцінки зміни, в порівнянні з показниками до початку терапії, були підсумовані за категоріями норма / аномалія, клінічно незначуща / клінічно значуща аномалія, в таблицях змін. Індивідуальні результати лабораторних аналізів порівнювали з діапазонами норми та помічені як такі, що є нижчими або вищими за діапазон норми; дані щодо зміни, в порівнянні з показниками до початку терапії, були підсумовані і за фактичними значеннями, і приналежності до категорії нижче / в межах норми / вище верхньої межі, згідно з даними, наведеними в таблицях змін. Оцінка даних за усіма критеріями для оцінки безпеки була проведена на основі даних, що містились в наборі SAS.</p>																				
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Популяція дослідження складалась з чоловіків та жінок з діабетом 2 типу, інформація щодо характеристик пацієнтів та характеристик діабету до початку терапії наведена в Таблиці 2. «До початку терапії» – в період рандомізації (візит 10, тиждень 0). Слід пам'ятати, що у випадку відсутності відповідних даних щодо вимірювань до початку терапії, було використано останнє значення, отримане до початку терапії. Середній вік пацієнтів становив 57,4 роки (діапазон 27,0–77,0 років). Вік 177 пацієнтів (75,0 % від загальної популяції дослідження) становив 18–64 роки, а 59 пацієнтів (25,0 % популяції дослідження) були особами похилого віку (≥ 65 років). Середнє значення ІМТ для популяції дослідження становило $30,8 \text{ кг/м}^2$ (діапазон: $19,0\text{--}40,9 \text{ кг/м}^2$). Середня тривалість захворювання на діабет становила 11,3 роки (діапазон: $1,0\text{--}33,0$ роки). Середній вміст HbA_{1c} до початку терапії становив 7,93 % (діапазон: $6,4\text{--}11,4$ %) до початку терапії. Середній вміст глюкози натще до початку терапії становив 7,5 ммоль/л ($135,7 \text{ мг/дл}$) (діапазон: $2,7\text{--}18,0$ ммоль/л ($48,7\text{--}324,4 \text{ мг/дл}$)). На час візиту на етапі скринінгу 64,8 % пацієнтів отримували інсулін гларгін, 21,2 % – інсулін НПХ та 14,0 % – інсулін детемір. Трохи більше половини пацієнтів були жінками (51,7 %). Більшість пацієнтів були білими (69,9 %), приблизно чверть – азійцями (26,3 %), решта – чорношкірими або афроамериканцями (3,8 %). Більшість пацієнтів не були латиноамериканцями (62,7 %). Приблизно три чверті пацієнтів ніколи не курили (75,8 %). Приблизно чверть рандомізованих пацієнтів дослідження були включені в Індії (25,8 %), 18,6 % – в Аргентині, 16,9 % – в Сполучених Штатах, 13,6 % – в Словенії, 13,1 % – в Мексиці та 11,9 % – в Румунії.</p> <p>Таблиця 2: Вихідні характеристики та дані щодо діабету – повний набір даних для аналізу</p> <table border="1" data-bbox="518 1780 1449 2042"> <thead> <tr> <th></th> <th>Аспарт швидкої дії + базальний</th> <th>Базальний В</th> <th>В цілому</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Кількість пацієнтів</td> <td>116</td> <td>120</td> <td>236</td> </tr> <tr> <td>Вік (років)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>116</td> <td>120</td> <td>236</td> </tr> <tr> <td>Середнє (СВ)</td> <td>57,5 (9,9)</td> <td>57,4 (8,5)</td> <td>57,4</td> </tr> </tbody> </table>		Аспарт швидкої дії + базальний	Базальний В	В цілому	Кількість пацієнтів	116	120	236	Вік (років)				N	116	120	236	Середнє (СВ)	57,5 (9,9)	57,4 (8,5)	57,4
	Аспарт швидкої дії + базальний	Базальний В	В цілому																		
Кількість пацієнтів	116	120	236																		
Вік (років)																					
N	116	120	236																		
Середнє (СВ)	57,5 (9,9)	57,4 (8,5)	57,4																		

				(9,2)
Медіана	58,0	58,0	58,0	58,0
Мін.; Макс	27,0; 77,0	36,0; 77,0	27,0;	77,0
Маса тіла (кг)				
N	116	120	236	
Середнє (СВ)	82,2 (16,2)	85,1 (17,3)	83,7	(16,8)
Медіана	81,0	81,7	81,5	
Мін.; Макс	49,6; 133,1	52,3;	49,6;	133,2
		133,2	133,2	
ІМТ* (кг/м ²)				
N	116	120	236	
Середнє (СВ)	30,4 (5,0)	31,1 (4,7)	30,8	(4,8)
Медіана	30,1	30,6	30,2	
Мін.; Макс	19,9; 40,9	21,2; 40,5	19,9;	40,9
			40,9	
Тривалість діабету (років)				
N	115	120	235	
Середнє (СВ)	10,9 (6,1)	11,8 (7,4)	11,3	(6,8)
Медіана	10,0	11,0	10,0	
Мін.; Макс	2,0; 29,0	1,0; 33,0	1,0;	33,0
			33,0	
НbA1c *(%)				
N	116	120	236	
Середнє (СВ)	7,93 (0,69)	7,92	7,93	(0,68)
		(0,68)	(0,69)	
Медіана	7,90	7,80	7,90	
Мін.; Макс	6,4; 11,4	6,4; 10,2	6,4;	11,4
			11,4	
Вміст глюкози в плазмі натще (ммоль/л)				
N	116	119	235	
Середнє (СВ)	7,4 (2,4)	7,7 (2,9)	7,5	(2,6)
Медіана	7,1	7,0	7,0	
Мін.; Макс	3,7; 16,9	2,7; 18,0	2,7;	18,0
			18,0	
* Скринінг, ґрунтований на критерії включення, ІМТ ≤ 40,0 кг/м ² , вимірювання під час візиту 1. Пацієнтів з ІМТ > 40,0 кг/м ² під час візиту 10, в дослідження не включали.				
* Критерій рандомізації - НbA1c: 7,0–9,0%, за результатом перевірки вмісту НbA1c під час візиту 9. Пацієнтів з НbA1c < 7,0% або > 9,0% під час візиту 10, в дослідження не включали.				
N – кількість пацієнтів; ІМТ – індекс маси тіла;				
Макс – максимум, мін – мінімум, СВ – стандартне відхилення				
До початку терапії – на етапі рандомізації (Візит 10, Тиждень 0)				

20. Результати ефективності

В цьому дослідженні пацієнти з діабетом 2 типу отримували протягом 18 тижнів терапії із застосуванням аспарту швидкої дії + базального інсуліну або базального інсуліну, в обох випадках в комбінації з метформіном. На підґрунті аналізу даних за кінцевими критеріями ефективності, через 18 тижнів були зроблені наступні висновки:

□ Розрахункова зміна, в порівнянні з показниками до початку терапії, вмісту HbA_{1c} становила -0,22% пунктів в групі базальної терапії; інформація щодо спостережених середніх значень HbA_{1c} в різні часові точки наведена на малюнку 1. Розрахована різниця в терапевтичних групах (аспарт швидкої дії + базальний, лише базальний) була статистично вірогідною через 18 тижнів (-0,94 % пунктів [-1,17; -0,72]_{95%ДИ}), що підтверджує вищу ефективність застосування аспарту швидкої дії під час їжі, повним режимом базально-болусної терапії, в порівнянні з терапією із застосуванням лише базального інсуліну.



Малюнок 1. Спостережені середні значення HbA_{1c} (%) з урахуванням тижня терапії – повний набір даних для аналізу

Додаткові вторинні кінцеві показники ефективності

□ Розрахункове зниження, в порівнянні з показниками до початку терапії, середнього профілю SMPG, вмісту глюкози в плазмі крові через дві години після кожного прийому їжі та середніх значень вмісту глюкози в плазмі крові через дві години після усіх прийомів їжі, в групі аспарту швидкої дії + базального інсуліну було більшим ніж в групі базального інсуліну (Таблиця 3). За кожним з цих кінцевих показників розрахункова різниця при отриманні різних видів терапії, була статистично вірогідною. Результати вимірювання вмісту глюкози в плазмі крові через дві години після кожного прийому їжі (сніданок, обід та вечеря) та збільшення вмісту глюкози в плазмі крові після кожного прийому їжі були порівняними з результатами вимірювання вмісту глюкози в плазмі крові після усіх прийомів їжі, та збільшення вмісту глюкози в плазмі крові після усіх прийомів їжі.

□ Розрахункове зниження, в порівнянні з показниками до початку терапії, вмісту глюкози натще було однаковим в обох терапевтичних групах (див. Табл. 3).

□ Розрахункове збільшення, в порівнянні з показниками до початку терапії, вмісту 1,5-ангідроглюциту в групі аспарту швидкої дії + базального інсуліну було більшим ніж в групі базального інсуліну (див. Табл. 3). Розрахункова різниця при отриманні різних видів терапії, була статистично вірогідною.

□ Розрахункове збільшення, в порівнянні з показниками до початку терапії, маси тіла в групі аспарту швидкої дії + базального інсуліну було більшим ніж в групі базального інсуліну (див. Табл. 3). Розрахункова різниця при отриманні різних видів терапії, була статистично вірогідною.

Таблиця 3. Статистичний аналіз даних за допоміжними вторинними критеріями ефективності

Таблиця 3. Статистичний аналіз даних за допоміжними вторинними критеріями ефективності

Вторинний кінцевий критерій ефективності	Розрахункова середня зміна в порівнянні з показниками до початку терапії		Розрахункова різниця при отриманні різних видів терапії (аспарт швидкої дії + базальний) – Базальний [95% ДІ]
	Аспарт швидкої дії + базальний	Базальний	
Середнє значення профілю SMPG, ммоль/л, мг/дл	-2,31 -41,64	-0,43 -7,80	-1,88 [-2,21; -1,54] -33,84 [-39,91; -27,78]
Вміст глюкози в плазмі крові через дві години після кожного з прийомів їжі, ммоль/л, мг/дл	-3,12 -56,16	-0,64 -11,53	-2,48 [-2,92; -2,03] -44,63 [-52,66; -36,59]
Збільшення вмісту глюкози в плазмі крові через дві години після кожного з прийомів їжі, ммоль/л, мг/дл	-1,63 -29,30	-0,49 -8,84	-1,14 [-1,50; -0,77] -20,45 [-27,07; -13,84]
Вміст глюкози в плазмі крові натще, ммоль/л, мг/дл	-0,89 -16,03	-0,77 -13,84	-0,12 [-0,66; 0,42] -2,19 [-11,88; 7,51]
Вміст 1,5-ангідроглюциту, мкг/мл	5,28	1,04	4,24 [3,04; 5,44]
Маса тіла, кг	1,83	0,17	1,66 [0,89; 2,43]

ДІ – довірчий інтервал; SMPG – самостійне вимірювання вмісту глюкози в плазмі крові.

	<p>□ Після 18 тижнів терапії кількість пацієнтів з групи отримання аспарту швидкої дії + базального інсуліну, у яких були досягнуті наступні цільові показники вмісту HbA_{1c}, була більшою, ніж в групі отримання базального інсуліну: HbA_{1c} ≤ 6,5 % або < 7,0 %; HbA_{1c} ≤ 6,5 % або < 7,0 %, без тяжкої гіпоглікемії, HbA_{1c} ≤ 6,5 % або < 7,0 %, без тяжкої гіпоглікемії та лише з мінімальним збільшенням (< 3 %) маси тіла. Розрахунковий шанс досягнення кожного з цільових значень для пацієнтів групи отримання аспарту швидкої дії + базального інсуліну був статистично вірогідно більшим, ніж для пацієнтів групи застосування лише базального інсуліну.</p> <p>□ Після 18 тижнів терапії кількість пацієнтів з групи отримання аспарту швидкої дії + базального інсуліну, у яких були досягнуті наступні цільові показники вмісту глюкози в плазмі крові після прийому їжі, була більшою, ніж в групі отримання базального інсуліну: середній вміст глюкози в плазмі крові ≤ 7,8 ммоль/л; середній вміст глюкози в плазмі крові ≤ 7,8 ммоль/л без тяжкої гіпоглікемії; середній вміст глюкози в плазмі крові ≤ 7,8 ммоль/л без тяжкої гіпоглікемії та лише з мінімальним збільшенням маси тіла, та вміст HbA_{1c} ≤ 6,5 % або <7,0 %. Розрахунковий шанс досягнення кожного з цільових значень для пацієнтів групи отримання аспарту швидкої дії + базального інсуліну був статистично вірогідно більшим, ніж для пацієнтів групи застосування лише базального інсуліну, за винятком показника вмісту глюкози в плазмі крові ≤ 7,8 ммоль/л без тяжкої гіпоглікемії та лише з мінімальним збільшенням маси тіла, та вмістом HbA_{1c} ≤ 6,5 % або <7,0 %, для якого шанси розраховані не було через відсутність пацієнтів, що відповідали цьому критерію в групі базального інсуліну.</p> <p>□ У пацієнтів з групи отримання аспарту швидкої дії + базального інсуліну після завершення участі в дослідженні профіль ліпідів був порівняним з таким у пацієнтів з групи базального інсуліну. Статистично вірогідна різниця в терапевтичних групах за розрахунковою середньою зміною, в порівнянні з показниками до початку терапії, за усіма оціненими параметрами вмісту ліпідів (вміст холестерину високої щільності, вміст холестерину низької щільності, загальний вміст холестерину та вміст тригліцеридів).</p> <p>□ Спостережена середня сукупна добова доза інсуліну збільшилась з 66,5 Од. (0,8 Од/кг) в тиждень 1 до 101,8 Од. (1,2 Од/кг) після завершення участі в дослідженні пацієнтів з групи отримання аспарту швидкої дії + базального інсуліну внаслідок додання аспарту швидкої дії в якості інсуліну для застосування під час їжі. Спостережена середня добова доза болюсного інсуліну для введення при кожному прийомі їжі (сніданок, обід та вечеря) збільшилась в період участі в дослідженні так саме, як і середня добова доза болюсного інсуліну. В групі базальної терапії середня сукупна добова доза становила 52,0 Од. (0,6 Од./кг) в тиждень 1 та 55,9 Од. (0,6 Од./кг) після завершення участі в дослідженні. Слід звернути увагу на те, що в період терапії дозу базального інсуліну не збільшували, а коригували за необхідністю.</p>
21. Результати	Після 18 тижнів терапії із застосуванням аспарту швидкої дії +

безпеки

базального інсуліну та метформіну або базального інсуліну та метформіну, були отримані наступні результати:

Побічні реакції:

□ Загальний профіль побічних реакцій (ПР), за винятком епізодів гіпоглікемії та збільшення маси тіла, визначений для пацієнтів обох терапевтичних груп, був порівняним. Частота реакцій та кількість пацієнтів, які повідомили про ПР, становили 320,3 явища на 100 пацієнто-років і 40,9 % пацієнтів в групі отримання аспарту швидкої дії + базального інсуліну та 296,9 явищ на 100 пацієнто-років і 51,7 % пацієнтів в групі базального інсуліну.

□ Випадки смерті в період терапії були відсутні, один випадок був зареєстрований у ввідний період, причина смерті – гострий інфаркт міокарда.

□ Кількість повідомлень про серйозні побічні реакції (СПР) була однаковою в обох терапевтичних групах. В групі отримання аспарту швидкої дії + базального інсуліну 6 (5,2 %) пацієнтів повідомили про вісім СПР, частота становила 20,8 явищ на 100 пацієнто-років. В групі базального інсуліну 5 (4,2%) пацієнтів повідомили про сім СПР, частота становила 17,2 явищ на 100 пацієнто-років (протягом ввідного періоду було зареєстровано три СПР).

□ Одно СПР (оклюзійна хвороба периферійних артерій) в групі отримання аспарту швидкої дії + базального інсуліну стало причиною відсторонення пацієнта від подальшої участі в дослідженні. По одній несерйозній ПР в кожній терапевтичній групі, реакція підвищеної чутливості в групі отримання аспарту швидкої дії + базального інсуліну та гематурія в групі базального інсуліну стали причиною відсторонення від подальшої участі в дослідженні по одному пацієнту з кожної терапевтичної групи.

□ Три СПР в групі отримання аспарту швидкої дії + базального інсуліну стали причиною зниження дози, два з них (гіпоглікемія та прийом лікарського препарату внаслідок помилки) стали причиною зниження дози і аспарту швидкої дії, і базального інсуліну, і одне явище (гіпоглікемія) стало причиною зниження дози лише аспарту швидкої дії. Дві несерйозні ПР в групі аспарту швидкої дії + базального інсуліну (гастроентерит та безсоння) стали причиною зниження дози аспарту швидкої дії; внаслідок ПР безсоння була знижена доза також і базального інсуліну.

Медичні явища особливого інтересу

□ Були зареєстровані два випадки медичної помилки (один – протягом ввідного періоду, пізніше пацієнт був рандомізований до групи отримання аспарту швидкої дії + базального інсуліну, та другий у пацієнта з групи отримання аспарту швидкої дії + базального інсуліну)

□ Були зареєстровані два випадки серцево-судинних явищ не в період терапії (один – протягом ввідного періоду, став причиною смерті пацієнта, та другий в період наступного спостереження, у пацієнта з групи отримання аспарту швидкої дії + базального

інсуліну). Згідно з висновками Комітету з підтвердження клінічних наслідків, важливі серцево-судинні явища (МАСЕ) в цьому дослідженні були відсутні. Інформація щодо серцево-судинного явища протягом ввідного періоду не надавалась на розгляд.

Гіпоглікемія:

□ Спостережена частота тяжких або підтверджених результатами аналізу вмісту глюкози в крові епізодів гіпоглікемії становила 1283,7 епізоди на 100 пацієнто-років в групі отримання аспарту швидкої дії + базального інсуліну та 196,3 епізоди на 100 пацієнто-років в групі базального інсуліну, розрахункове співвідношення кількості епізодів в двох терапевтичних групах (аспарту швидкої дії + базального інсуліну / базального інсуліну) становило 8,24 [4,93; 13,76]_{95% ді.}

□ Спостережена частота тяжких або підтверджених результатами аналізу вмісту глюкози в крові епізодів гіпоглікемії вдень становила 1111,8 в групі отримання аспарту швидкої дії + базального інсуліну та 142,3 епізоди на 100 пацієнто-років в групі базального інсуліну, розрахункове співвідношення кількості епізодів в двох терапевтичних групах становило 9,64 [5,57; 16,70]_{95% ді.}

□ Спостережена частота тяжких або підтверджених результатами аналізу вмісту глюкози в крові епізодів гіпоглікемії вночі (з 00:01 – 05:59 включно) становила 171,9 епізод на 100 пацієнто-років в групі отримання аспарту швидкої дії + базального інсуліну та 54,0 епізоди на 100 пацієнто-років в групі базального інсуліну, розрахункове співвідношення кількості епізодів в двох терапевтичних групах становило 4,15 [1,78; 9,67]_{95% ді.}

□ Спостережена частота тяжких або підтверджених результатами аналізу вмісту глюкози в крові епізодів гіпоглікемії протягом до двох годин після їжі становила 255,2 епізоди на 100 пацієнто-років в групі отримання аспарту швидкої дії + базального інсуліну та 2,5 епізоди на 100 пацієнто-років в групі базального інсуліну, розрахункове співвідношення кількості епізодів в двох терапевтичних групах становило 103,20 [12,13; 878,25]_{95% ді.}

□ Частота тяжких епізодів гіпоглікемії, відповідних критеріям ADA (Американська асоціація спеціалістів з діабету) становила 18,2 епізоди на 100 пацієнто-років в групі отримання аспарту швидкої дії + базального інсуліну та 2,5 епізоди на 100 пацієнто-років в групі базального інсуліну.

Гіперглікемія

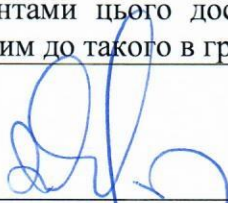
□ Частота епізодів гіперглікемії, підтверджених даними SMPG, становила 294,2 епізоди на 100 пацієнто-років в групі отримання аспарту швидкої дії + базального інсуліну та 473,6 епізоди на 100 пацієнто-років в групі базального інсуліну.

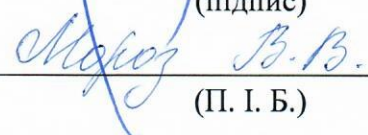
Лікарські обстеження, головні показники життєдіяльності організму, фундоскопія, ЕКГ обстеження, результати лабораторних аналізів

□ Клінічно значущі зміни, в порівнянні з показниками після завершення участі в дослідженні, а також різниця між групами, за

	<p>результатами лікарських обстежень, головними показниками життєдіяльності організму, результатами фундоскопії, ЕКГ обстеження, та лабораторних аналізів була відсутня.</p> <p>Реакції в місці ін'єкції</p> <p><input type="checkbox"/> Було зареєстровано чотири випадки реакції в місці ін'єкції, один в групі отримання аспарту швидкої дії + базального інсуліну та три в групі базального інсуліну. Про два випадки еритеми в місці ін'єкції було повідомлено пацієнтами з груп базального інсуліну та про один випадок гематоми в місці ін'єкції було повідомлено пацієнтами обох терапевтичних груп.</p>
22. Висновок	<p>Результатами цього 18-тижневого рандомізованого, відкритого, в паралельних групах дослідження продемонстрована ефективність та безпека додання, з належним коригування дози, під час прийому їжі, аспарту швидкої дії, до режиму повної базально-базисної терапії, в порівнянні з результатами терапії із введенням один раз на день базального інсуліну, обидві в комбінації з метформіном, пацієнтам з цукровим діабетом 2 типу. Отримані дані дають підстави для наступних висновків:</p> <p><input type="checkbox"/> Аспарт швидкої дії + базальний інсулін забезпечував ефективний довготривалий глікемічний контроль, за показниками вмісту HbA_{1c}, отримані дані підтверджують вищу ефективність, в порівнянні з терапії із застосуванням лише базального інсуліну, за показниками зниження вмісту HbA_{1c}.</p> <p><input type="checkbox"/> Аспарт швидкої дії + базальний інсулін забезпечив статистично вірогідний нижчий вміст глюкози в плазмі крові протягом двох годин після прийому їжі та менше зростання вмісту глюкози в плазмі крові протягом двох годин після прийому їжі.</p> <p><input type="checkbox"/> Додання болусного інсуліну та кращий глікемічний контроль, забезпечений аспартом швидкої дії при проведенні повного режиму базально-болусної терапії, асоціювались з:</p> <ul style="list-style-type: none"> - статистично вірогідно більшою кількістю тяжких або підтверджених результатами аналізу вмісту глюкози в крові епізодів гіперглікемії, як в цілому, так і пов'язаних з прийомом їжі; - статистично вірогідним але клінічно незначущим збільшенням маси тіла; <p><input type="checkbox"/> За винятком більшої кількості тяжких або підтверджених результатами аналізу вмісту глюкози в крові епізодів гіперглікемії та більшим зростанням маси тіла, аспарт швидкої дії, при застосуванні в режимі повної базально-болусної терапії, добре переносився пацієнтами цього дослідження, загальний профіль безпеки був подібним до такого в групі базального інсуліну.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



 (підпис)


 (П. І. Б.)