

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	СОЛІКВА®
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
2) проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	<p>Лікарський засіб СОЛІКВА® є комбінацією аналога інсуліну людини тривалої дії (інсуліну гларгіну) і агоніста рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) (ліксисенатиду). Оскільки фармакологія обох сполук вже була ретельно вивчена для окремих досьє, при поданні на реєстрацію комбінованого препарату увагу зосереджено на можливих взаємодіях <i>in vitro</i> на клітинному рівні.</p>
1) первинна фармакодинаміка	<p><u>Дослідження <i>in vitro</i></u> <u>Ефективність інсуліну гларгіну, ліксисенатиду, а також їх сумішей <i>in vitro</i> у лінії клітин карциноми щитовидної залози щурів RTC 6-23 (клон 6) (DIVT0064)</u></p> <p>Функціональний аналіз індукованого агоністами утворення внутрішньоклітинного циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) у лінії клітин карциноми щитовидної залози щурів RTC 6-23 (клон 6) був виконаний для визначення ефективності <i>in vitro</i> сполук інсуліну гларгіну та ліксисенатиду окремо, а також у комбінації.</p> <p>Кожен окремий експеримент проводили у форматі 96-лункового планшета з використанням серійних розведених концентрацій досліджуваної сполуки в триразовому визначенні.</p> <p><i>Результати:</i> Щодо інсуліну гларгіну окремо, реакції цАМФ не було виявлено в широкому діапазоні концентрацій сполуки, тому її вважали неактивною щодо передачі сигналів цАМФ у цій лінії клітин. Навпаки, у тому самому дослідженні виявилось, що застосований окремо ліксисенатид є високоефективним зі значенням ефективною концентрації, при якій активація лігандом наполовину максимальна (EC₅₀), у нижньому пікомолярному діапазоні. Вимірювання залежності доза-відповідь ліксисенатиду за наявності різних фіксованих концентрацій інсуліну гларгіну показало відсутність суттєвих змін такої залежності до 1 нМ інсуліну гларгіну. При 1 мкМ інсуліну гларгіну (найвища застосована концентрація) став очевидним легкий синергізм між AVE0010 (ліксисенатид) та інсуліном гларгіном.</p> <p><i>Висновок:</i> Виявлено, що ліксисенатид та інсулін гларгін не впливають на рівень передачі сигналів цАМФ у лінії клітин карциноми щитовидної залози щурів RTC 6-23 (клон 6) до концентрації 1 нМ інсуліну гларгіну. Однак при вищих</p>

	<p>концентраціях інсуліну в цій клітинній моделі <i>in vitro</i> може виникнути синергізм внутрішньоклітинної передачі сигналу.</p> <p><u>Характеристика стимульованого інсуліну гларгіном та ліксібсенатидом АКТ-фосфорилування у клітинах RTC6-23 (DIVT0056)</u></p> <p><i>Тест:</i> Аналіз серинового фосфорилування (pS473) АКТ методом внутрішньоклітинного вестерн-блотингу (IWT).</p> <p>У кожному окремому експерименті, проведеному в 96-лунковому планшеті, 8 лунок/планшет служили порожнім контролем і контролем з низькою концентрацією відповідно.</p> <p>Кожен окремий експеримент, проведений у 96-лунковому планшеті, проводили з використанням 10 концентрацій досліджуваної сполуки окремо або в комбінації (якщо зазначено) у двох або шести повторах. У кожен експериментальний день використовували від однієї до трьох пластин.</p> <p><i>Результати та висновок:</i> Фосфорилування АКТ, стимульоване інсуліном, інсуліну гларгіном та інсуліну гларгіну метаболітом M1 за відсутності або за наявності 100 пМ ліксібсенатиду, визначали в лінії клітин RTC6-23. Значення EC₅₀, отримані для інсуліну, інсуліну гларгіну та інсуліну гларгін-M1, були порівнянними зі значеннями, які спостерігалися в присутності 100 пМ ліксібсенатиду. У той час як значення EC₅₀ для інсуліну можна визначити при 0,709 нМ [0,504; 0,995] (n=11), у присутності ліксібсенатиду значення EC₅₀ становило 0,704 нМ [0,495; 1,002] (n=8). Значення EC₅₀ для стимульованого інсуліну гларгіном фосфорилування АКТ становило 1,035 нМ [0,874; 1,224] (n=8), стимуляція інсуліну гларгіном + 100 пМ ліксібсенатиду призвела до значення EC₅₀ 1,184 нМ [1,001; 1,401] (n=8). Для інсуліну гларгіну M1 значення EC₅₀ становило 1,120 нМ [0,946; 1,326] (n=7), що було порівнянним з інсуліну гларгіном M1 + ліксібсенатид ((1,291 нМ [1,090; 1,528] (n=7)).</p> <p>Співвідношення середніх значень EC₅₀, включаючи 90% довірчий інтервал (ДІ) між комбінаціями інсулін + ліксібсенатид, інсуліну гларгін + ліксібсенатид та інсуліну гларгіну M1 + ліксібсенатид та референтними сполуками інсуліном, інсуліну гларгіном та інсуліну гларгіном M1 відповідно, вважалося таким, що знаходиться в діапазоні біологічно незначущих відхилень від номінального. Застосований окремо ліксібсенатид не виявляв стимулюючої активності щодо фосфорилування АКТ. Таким чином, можна зробити висновок, що ліксібсенатид не має стимулюючої активності щодо АКТ у клітинах RTC6-23 та не впливає на активність інсуліну та аналогів інсуліну.</p> <p><u>Експресія мРНК GLP1R, IGF1R та INSR у лініях клітин I.1B4, 6-23 та TT (DIVT0063)</u></p> <p><i>Тест:</i> визначення експресії мРНК.</p> <p><i>Результати:</i> з клітинних ліній I.1B4, 6-23, B-CPAP, BHT-101, CAL-62, CGTH-W-1, ML-1, ONCO-DG-1, S-117 і TT</p>
--	---

виявилось, що тільки 1.1B4, 6-23 і ТТ експресують мРНК рецептора глюкагоноподібного пептиду 1 (GLP1R). Значення часу циклу (Ct), отримані для експресії гена «домашнього господарства» GAPDH у трьох клітинних лініях – 1.1B4, 6-23 і ТТ, коливалися від 10,9 до 15,4, що свідчить про успішну підготовку загальної РНК і успішний синтез кДНК. Значення Ct, отримані для експресії генів GLP1R, рецептора інсуліноподібного фактора росту 1 (IGF1R) і рецептора інсуліну (INSR), коливалися від 17,1 до 35,4 і не дали жодного сигналу, відмінного від фонового («невизначеного») у випадку гена IGF1R, виміряного в загальній РНК з клітин 6-23.

Висновок: експресію мРНК GLP1R, IGF1R та INSR можна було виявити в клітинних лініях 1.1B4, 6-23 і ТТ, за винятком експресії мРНК IGF1R, яка не піддавалась визначенню в клітинах 6-23.

Афінність зв'язування AVE0010 з рецептором GLP-1 (MVT0010)

Тест: радіолігандний аналіз рецептора GLP-1 людини порівняно з 0,03 нМ ^{125}I GLP1(7-36) аміду.

Тест-система: клітини CHO-K1, трансфіковані з рецептором GLP-1 людини.

Результати: AVE0010 (ZS42-0010) мав афінність зв'язування з рецептором GLP-1 людини з IC_{50} $1,43 \pm 0,239$ нМ ($\text{K}_i = 1,33 \pm 0,222$ нМ). GLP-1 людини (ZS42-0018) мав афінність зв'язування з рецептором GLP-1 людини зі значенням IC_{50} $5,48 \pm 1,28$ нМ ($\text{K}_i = 5,09 \pm 1,19$ нМ).

Висновок: AVE0010 має сильну афінність зв'язування з рецептором GLP-1 людини, яка приблизно в 4 рази більша, ніж у GLP-1 людини.

Зв'язування інсуліну гларгіну (SAR274136) з рецептором GLP-1 (звіт CEREP: дослідження SAR213916 і SAR274136) (DIVT0068)

Тест: Селективність інсуліну гларгіну порівняно з рецептором GLP-1.

Тест-система: клітини βTC6 (ендогенні, мишачі).

Спорідненість інсуліну гларгіну (= SAR274136) до рецептора GLP-1 оцінювали *in vitro*. Інші тести *in vitro* з лікисенатидом (= AVE0010 = SAR213916) проводилися в тому ж дослідженні, але про наведені в іншому звіті (SPRAB-MVT0011).

Результати: інсулін гларгін у концентрації 100 нмоль/л не пригнічував (-3%) специфічне зв'язування 25 пмоль/л радіоактивно-міченого ліганду ^{125}I GLP-1(7-36) з рецептором GLP-1. Референтна сполука ексендин-4 інгібувала специфічне зв'язування радіоліганду з IC_{50} 160 пмоль/л ($\text{K}_i = 130$ пмоль/л).

Висновок: інсуліну гларгін у концентрації 100 нмоль/л не має спорідненості з рецептором GLP-1.

Вплив ліксисенатиду на афінність зв'язування інсуліну гларгіну з рецептором інсуліну В (DIVT0057)

Тест: радіолігандний аналіз з використанням інсуліну A14^[125I] людини як радіоліганду (формат сцинтиляційного аналізу зближення (SPA) *in vitro*).

Було проведено чотири незалежних експерименти. Кожен окремий експеримент проводили з використанням 11 концентрацій досліджуваної сполуки в чотириразовому визначенні.

Результати. Ліксисенатид (C1015078) аналізували на його здатність інгібувати зв'язування міченого A14^[125I] інсуліну з рецептором інсуліну В (IR-B) людини *in vitro* або впливати на афінність зв'язування інсуліну гларгіну (2F406) з IR-B, використовуючи високу концентрацію 1 мкМ. Інсулін гларгін використовували в якості референтної сполуки. Було розраховано значення IC₅₀. Застосований окремо ліксисенатид не був здатний інгібувати зв'язування міченого A14^[125I] інсуліну з IR-B людини, тобто ліксисенатид не виявляв афінності зв'язування з IR-B до найвищої концентрації 1 мкМ, використаної в аналізі. Значення IC₅₀ інсуліну гларгіну при дії на IR-B людини становило 1,116 нмоль/л [0,940; 1,324] (n=4). Додавання ліксисенатиду у високій концентрації (1 мкМ) до інсуліну гларгіну в концентрації, при якій спостерігалася реакція, не мало істотного впливу. Значення IC₅₀ інсуліну гларгіну в присутності 1 мкМ ліксисенатиду становило 1,176 нмоль/л [0,991; 1,395] (n=4). Співвідношення середніх між значеннями IC₅₀ інсуліну гларгіну окремо та інсуліну гларгіну в присутності 1 мкМ ліксисенатиду становило 1,0538, а 90% ДІ цього співвідношення становив [0,870; 1,277]. Це не вважається біологічно значущим відхиленням.

Висновок. Були отримані значення IC₅₀ на IR-B людини ліксисенатиду, інсуліну гларгіну в присутності 1 мкМ ліксисенатиду та референтного інсуліну гларгіну окремо. Ліксисенатид не виявляв афінності зв'язування з IR-B людини. Інсулін гларгін у присутності 1 мкМ ліксисенатиду демонстрував майже ідентичну спорідненість до IR-B людини порівняно з референтним інсуліном гларгіном, застосованим окремо. Це свідчить, що ліксисенатид не має афінності зв'язування з IR-B і не впливає на афінність інсуліну гларгіну до IR-B.

Функціональна активність ліксисенатиду в тиреоїдних С-клітинах щурів та людини *in vitro* (DIVT0007)

Тест: Визначення утворення цАМФ у С-клітинах щитоподібної залози лінії 6-23 щурів та лінії ТТ людини.

Тест-система: Клітинний аналіз цАМФ на основі технології гомогенної флуоресценції з часовим розділенням (HTRF).

Кожен окремий експеримент проводили у 96-лунковому планшеті з використанням 6 концентрацій досліджуваної

сполуки ліксисенатиду (= AVE0010) у потрійному визначенні.

Результати: Сполуки ліксисенатид, амід GLP-1(7-36), екзендин-4 і ліраглутид (усі ліганди для рецептора GLP-1), а також глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид (GIP, ліганд для рецептора GIP) були протестовані у функціональному аналізі цАМФ на предмет впливу на С-клітини карциноми щитовидної залози в клітинних лініях 6-23 щурів і ТТ людини. Усі чотири агоністи рецептора GLP-1 мали сильну відповідь на клітинну лінію щурів зі значеннями $E_{max}\%$ в діапазоні 100 %, але лише слабку відповідь ($E_{max}\% = 15-26\%$) на клітини ТТ щитовидної залози людини. На відміну від цього, GIP як контроль для порівняння індукував сильну відповідь як в лініях С-клітин щурів, так і в С-клітинах людини ($E_{max}\% = 76\%$ в лінії 6-23 і 102% в лінії ТТ).

Висновок: Таким чином, в лініях С-клітин щитовидної залози обох видів спостерігалася потужна передача сигналу через рецептор GIP за допомогою нативного GIP, тоді як передача сигналу через рецептор GLP-1 за допомогою чотирьох агоністів рецептора GLP-1 була сильною лише в лінії С-клітин щурів, але слабкою в лінії С-клітин людини. Таким чином, можна зробити висновок, що існують значні видові відмінності у чутливості рецепторів GLP-1 щурів і людини. Це дає підстави припустити, що проліферація С-клітин, опосередкована рецептором GLP-1, у гризунів після тривалого впливу високих концентрацій агоністів рецептора GLP-1 може бути специфічним явищем для гризунів і не має відношення до людини.

Дослідження ефективності інсуліну гларгіну, ліксисенатиду та їхньої комбінації на бета-клітинах підшлункової залози людини лінії 1.1 В4 в умовах *in vitro* (DIVT0067)

Тест: Визначення індукованого агоністами утворення цАМФ у бета-клітинах підшлункової залози людини лінії 1.1 В4.

Кожен окремий експеримент проводили у 96-лунковому планшеті з використанням серійно розведених концентрацій досліджуваної сполуки у потрійному визначенні.

Результати: Щодо застосованого окремо інсуліну гларгіну, то в широкому діапазоні концентрацій (6,12 мкМ–61,2 нМ; спостереження з чотирьох незалежних експериментів) не було виявлено жодної реакції цАМФ на цю сполуку, і тому вона вважається неактивною щодо цАМФ-сигналізації в цій клітинній лінії. Натомість, застосований окремо ліксисенатид виявився високоефективним у тому ж дослідженні зі значенням EC_{50} у нижньому пікомолярному діапазоні. Вимірювання залежності «доза-відповідь» ліксисенатиду в присутності різних фіксованих концентрацій інсуліну гларгіну показало відсутність змін у залежності «доза-відповідь» для ліксисенатиду.

	<p><i>Висновок:</i> Між ліксисенатидом та інсуліном гларгіном на рівні передачі сигналу цАМФ у бета-клітинах підшлункової залози людини лінії I.1 B4 не спостерігається взаємодії.</p> <p><u>Вплив ліксисенатиду на стимульоване інсуліном гларгіном автофосфорилування рецептора інсуліну в клітинах CHO-IR (DIVT0049)</u></p> <p><i>Тест:</i> Аналіз автофосфорилування IP людини з використанням IWT.</p> <p>У кожному окремому експерименті, виконаному в 96-лунковому планшеті, 8 лунок/планшет служили в якості порожнього контролю і контролю з низькою концентрацією відповідно. Кожен окремий експеримент, виконаний у 96-лунковому планшеті, проводили з використанням 10 концентрацій досліджуваної сполуки у двох- або шестикратним визначенням. У кожен експериментальний день використовували три планшети.</p> <p><i>Результати та висновки:</i> Визначено дію інсуліну гларгіну в присутності 100 нМ ліксисенатиду на автофосфорилування рецепторів інсуліну. У цьому стандартному аналізі використовували клітини CHO з надмірною експресією рецептора інсуліну людини (CHO-IR) <i>in vitro</i>.</p> <p>Значення EC_{50}, отримане для інсуліну гларгіну (8,741 нМ [4,755; 16,067] (n=9)), було порівняним зі значенням, яке спостерігалось для інсуліну гларгіну в присутності 100 нМ ліксисенатиду (9,041 нМ ([4,889; 16,718] (n=6))). Співвідношення середніх значень EC_{50}, включаючи 90% ДІ, між інсуліном гларгіном та комбінацією інсулін гларгін + 100 нМ ліксисенатиду вважалося таким, що знаходиться в межах біологічно несуттєвих відхилень від номінальних значень. Ліксисенатид не виявляв стимулюючої активності щодо автофосфорилування рецептора інсуліну. Таким чином, можна зробити висновок, що ліксисенатид не має активності щодо IP і не впливає на активність інсуліну гларгіну щодо IP.</p> <p><u>Вплив ліксисенатиду на стимульоване інсуліном гларгіном автофосфорилування рецептора IGF 1 у клітинах MEF-IGFR (DIVT0044)</u></p> <p><i>Тест:</i> Аналіз автофосфорилування IGF1R людини з використанням технології ICW.</p> <p>У кожному окремому експерименті, виконаному в 96-лунковому планшеті, 8 лунок/планшет слугували в якості порожнього та контролю з низькою концентрацією відповідно. Кожен окремий експеримент, виконаний у 96-лунковому планшеті, проводився з використанням 10 концентрацій досліджуваної сполуки окремо або в комбінації (якщо вказано) з двох- або шестикратним визначенням.</p> <p><i>Результати та висновки:</i> Визначено активність інсуліну гларгіну в присутності 100 нМ ліксисенатиду щодо автофосфорилування рецептора IGF-1. У цьому стандартному аналізі використовували клітини MEF з</p>
--	--

надмірною експресією рецептора IGF1 людини (MEF-IGF1R) *in vitro*.

Значення EC_{50} , отримане для інсуліну гларгіну (166,3 нМ [109,7; 252,1] (n=7)), було порівнянним з тим, що спостерігалось для інсуліну гларгіну в присутності 100 нМ ліксібсенатиду (138,7 нМ [91,5; 210,2] (n=7)). Співвідношення середніх значень EC_{50} , включаючи 90% ДІ, між інсуліном гларгіном та комбінацією інсулін гларгін + 100 нМ ліксібсенатиду вважалося таким, що знаходиться в межах біологічно несуттєвих відхилень від номінальних значень.

Природний ліганд IGF-1 мав значення EC_{50} для IGF-1R людини 9,15 нМ ([7,423; 11,28] (n=11)), ліксібсенатид не виявляв стимулюючої активності щодо автофосфорилування рецептора IGF 1. Таким чином, можна зробити висновок, що ліксібсенатид є неактивним щодо IGF1R і не впливає на активність інсуліну гларгіну щодо IGF1R.

Характеристика стимульованого інсуліну гларгіном (НОЕ901) та ліксібсенатидом (AVE0010) фосфорилування АКТ у клітинах 1.1B4 (DIVT0070)

Короткий огляд: Метою цього дослідження було визначення значень EC_{50} для стимульованого інсуліном, інсуліну гларгіном та інсуліну гларгіну-М1 фосфорилування АКТ (pS473) за відсутності або присутності 10 нМ ліксібсенатиду в бета-клітинах підшлункової залози людини лінії 1.1B4 з використанням технології ICW. Крім того, в цій лінії клітин визначали вплив на фосфорилування АКТ застосованого окремо ліксібсенатиду.

Результати та висновки: Фосфорилування АКТ, стимульоване інсуліном, інсуліном гларгіном та метаболітом інсуліну гларгіну М1 за відсутності або присутності 10 нМ ліксібсенатиду, було визначено з використанням клітин 1.1B4. Значення EC_{50} , отримані для інсуліну, інсуліну гларгіну та інсуліну гларгіну-М1, були порівнянними з тими, що спостерігалися у присутності 10 нМ ліксібсенатиду. Тоді як значення EC_{50} для інсуліну можна було визначити при 76,00 нМ [58,72; 98,35] (n=6), у присутності ліксібсенатиду значення EC_{50} становило 86,95 нМ [67,18; 112,5] (n=6). Значення EC_{50} для стимульованого інсуліном гларгіном фосфорилування АКТ становило 13,33 нМ [11,24; 15,80] (n=26), стимуляція інсуліном гларгіном + 10 нМ ліксібсенатиду відбувалася при значенні EC_{50} 14,79 нМ [11,59; 18,88] (n=7). Для інсуліну гларгіну М1 можна було виміряти значення EC_{50} 299,6 нМ [237,3; 378,2] (n=8), що є порівнянним зі значенням для інсуліну гларгіну М1 + ліксібсенатид (314,3 нМ [249,0; 396,8] (n=6)).

Відношення середніх значень EC_{50} , включаючи 90% ДІ, між інсулін + ліксібсенатид, інсулін гларгін + ліксібсенатид та інсуліну гларгіну М1 + ліксібсенатид і референтними інсуліном, інсуліном гларгіном та інсуліну гларгіну М1 відповідно, вважалося таким, що знаходиться в межах

біологічно незначних відхилень від номінального значення 1,0. Ліксісенатид, застосований окремо, не виявляв стимулюючої активності щодо фосфорилування АКТ. Таким чином, можна зробити висновок, що ліксісенатид не має стимулюючої активності щодо АКТ у клітинах I.1B4 і не впливає на активність інсуліну та аналогів інсуліну.

Вплив комбінації ліксісенатиду та інсуліну гларгіну на процес апоптозу в клітинній лінії карциноми щитоподібної залози щурів RTC6-23 (DIVT0065)

Короткий огляд. Мета цього дослідження полягала у визначенні впливу комбінованого введення інсуліну гларгіну та ліксісенатиду в клітини щитовидної залози щурів (лінія клітин щитовидної залози щурів RTC 6-23) на процес апоптозу, індукований прозапальним цитокіном TNF альфа. У системі клітинного аналізу активацію каспази 3/7 вимірювали після 5–6-годинної обробки клітин 100 нг/мл TNF-альфа в присутності та/або відсутності відповідних сполук ліксісенатиду та інсуліну гларгіну (Лантус).

Кожен окремий експеримент, проведений у 96-лунковому планшеті, проводили з використанням 10 концентрацій (206 нМ, 20,6 нМ, 2,06 нМ, 206 пМ, 20,6 пМ, 2,06 пМ, 206 фМ, 20,6 фМ, 2,06 фМ, 0,206 фМ) досліджуваної сполуки ліксісенатиду окремо або в комбінації (якщо вказано) з 3 різними концентраціями (1 пМ, 1 нМ, 1 мкМ) інсуліну гларгіну з двократним визначенням. У кожен експериментальний день використовували дві пластини.

Результати: хоча для всіх концентрацій ліксісенатиду не було виявлено залежної від дози модуляції активності каспази 3/7, спостерігалось слабе, але значне зниження при середній (1 нМ) і високій (1 мкМ) концентрації інсуліну гларгіну. При комбінації обох досліджуваних сполук не виявлено відмінностей від обробки однією сполукою.

Висновок: на підставі отриманих результатів зроблено висновок, що в клітинах RTC 6-23 після обробки 100 нг/мл TNF альфа комбінація ліксісенатиду та інсуліну гларгіну не модулює активність каспази 3/7 більше, ніж окремі досліджувані сполуки самі по собі. Для комбінації обох досліджуваних сполук не було виявлено синергічного чи адитивного ефекту на опосередкований TNF альфа проапоптотичний шлях.

Вплив комбінації ліксісенатиду та інсуліну гларгіну на процес апоптозу бета-клітин підшлункової залози людини лінії I.1 B4 (DIVT0071)

Короткий огляд. Метою цього дослідження було визначити, чи впливає на процес апоптозу, індукований прозапальними цитокінами, комбіноване введення інсуліну гларгіну та ліксісенатиду в бета-клітини підшлункової залози людини лінії I.1B4. У системі клітинного аналізу активацію каспази 3/7 вимірювали після 5–6-годинної обробки клітин комбінацією 100 нг/мл TNF альфа / 30 нг/мл IL-β і 8 нг/мл

INF-гамма в присутності та/або відсутності відповідних сполук ліксисенатиду та інсуліну гларгіну (Лантус).

Кожен окремий експеримент, проведений у 96-лунковому планшеті, проводили з використанням 8–9 концентрацій (206 нМ, 20,6 нМ, 2,06 нМ, 206 пМ, 20,6 пМ, 2,06 пМ, 206 фМ, 20,6 фМ, 2,06 фМ) досліджуваної сполуки ліксисенатиду окремо або в комбінації (якщо вказано) з 3 різними концентраціями (1 пМ, 1 нМ, 1 мкМ) інсуліну гларгіну з 8-кратним визначенням.

Результати: Хоча для трьох перевірених концентрацій інсуліну гларгіну, що охоплюють широкий діапазон концентрацій, не було виявлено відповідної модуляції активності каспази 3/7, можна було виявити інгібування апоптотичного каспазного шляху ліксисенатидом. Було виміряно значення IC_{50} ліксисенатиду за відсутності та присутності інсуліну гларгіну. При комбінації обох досліджуваних сполук не виявлено суттєвих відмінностей порівняно з обробкою однією сполукою.

Висновок: на підставі отриманих результатів було зроблено висновок, що в бета-клітинах людини лінії 1.1B4 після обробки TNF альфа/IL- β /INF-гамма комбінація ліксисенатиду та інсуліну гларгіну не модулює активність каспази 3/7 більше, ніж окремі досліджувані сполуки самі по собі. Для комбінації обох досліджуваних сполук не було виявлено синергічного чи адитивного ефекту на прозапальний шлях апоптозу, опосередкований цитокінами.

Вплив комбінації ліксисенатиду та інсуліну гларгіну на проліферацію бета-клітин підшлункової залози людини лінії 1.1 B4 (DIVT0072)

Короткий огляд: визначення мітогенної активності комбінації ліксисенатиду та інсуліну гларгіну при обробці бета-клітин підшлункової залози людини лінії 1.1 B4.

Досліджувані речовини тестувалися паралельно в 4 незалежних експериментах; у кожному експерименті кожен досліджувану сполуку тестували на окремому 96-лунковому планшеті в 10 різних концентраціях з використанням 8-кратних визначень. Інсулін людини та інсулін гларгін тестували в діапазоні концентрацій від 100 пМ до 3000 нМ. Ліксисенатид тестували в концентраціях від 70 пМ до 1200 нМ. IGF1 тестували в концентраціях від 10 пМ до 300 нМ.

Результати: у цьому дослідженні застосований окремо ліксисенатид у різних дозах не виявив включення ^{14}C -тимідину в бета-клітини підшлункової залози людини лінії 1.1 B4, тому значення EC_{50} не реєструвалося. Рекombінантний IGF1 людини продемонстрував залежне від дози включення ^{14}C -тимідину в бета-клітини підшлункової залози людини лінії 1.1 B4 зі середнім геометричним значенням EC_{50} 0,192 нМ [0,175; 2.12]. Інсулін людини та інсулін гларгін також продемонстрували залежне від дози включення ^{14}C -тимідину в бета-клітини підшлункової залози людини лінії 1.1 B4 з

середніми геометричними значеннями EC_{50} відповідно 9,41 нМ [6,38; 13,9] і 0,996 нМ [0,808; 1,23]. Подібним чином, комбінація інсулін гларгін/ліксисенатид, як і інсулін гларгін, показала включення ^{14}C -тимідину у бета-клітини підшлункової залози людини лінії 1.1 B4 з середнім геометричним значенням EC_{50} 0,775 нМ [0,630; 0,953]. Співвідношення середніх значень EC_{50} комбінації інсулін гларгін/ліксисенатид та інсуліну гларгіну окремо з 90% ДІ становило 0,778 [0,611;0,990], IGF1 та інсуліну гларгіну окремо –0,193 [0,160;0,233], а інсуліну людини та інсуліну гларгіну окремо – 9,45 [6,59;13,5]. Співвідношення середніх значень між комбінацією інсулін гларгін/ліксисенатид та інсуліну гларгіну окремо із 90% ДІ було в межах діапазону біологічно незначущих відхилень від 1,0 у зазначених експериментальних умовах.

Висновок: комбінація інсулін гларгін/ліксисенатид не виявляє біологічно значущих відхилень мітогенної активності порівняно з інсуліном гларгіном, застосованим окремо.

Дослідження in vivo

Негайний гікемічний ефект комбінації AVE0010/інсулін гларгін при підшкірному введенні самкам мишей лінії db/db (M^VV0025)

Тест: негайний вплив підшкірного (п/ш) введення комбінації AVE0010/інсулін гларгін на базальний рівень глюкози в крові та толерантність перорально введеної глюкози (2 г глюкози/кг) у мишей лінії db/db.

Хворі на цукровий діабет миші db/db отримали одну п/ш ін'єкцію плацебо (5 мл/кг), AVE0010 (10 мкг/кг), інсуліну гларгін (5 ОД/кг) або попередньо змішану комбінацію обох сполук за 30 хвилин до перорального введення через зонд 2 г/кг глюкози.

Контрольній групі підшкірно вводили 5 мл/кг плацебо.

Результати: Базальний рівень глюкози в крові значно знизився порівняно з плацебо при застосуванні всіх трьох лікарських засобів. На описовому рівні зниження рівня глюкози в крові при застосуванні комбінації AVE0010/інсулін гларгін було більш вираженим, ніж при застосуванні рівних доз AVE0010 (до 120 хв) або інсуліну гларгіну окремо. Це зниження порівняно з комбінованою терапією не було статистично значущим для AVE0010, але було таким для застосованого окремо інсуліну гларгіну. Інсулін гларгін, AVE0010 та їх комбінація зменшували індуковане ПГТТ нормалізоване коливання рівня глюкози в крові порівняно з плацебо, що було статистично значущим до 90 хв, 120 хв та 210 хв відповідно. Комбінація AVE0010/інсулін гларгін суттєво зменшила індуковане ПГТТ коливання рівня глюкози в крові порівняно з монотерапією AVE0010 до 90 хвилин і порівняно з монотерапією інсуліном гларгіном до 150 хвилин.

Висновок: негайний ефект щодо зниження базального рівня глюкози в крові при монотерапії AVE0010 у дозі 10 мкг/кг п/ш зберігся при застосуванні комбінації AVE0010/інсулін гларгін, і ефект комбінації був статистично значущим порівняно з інсуліном гларгіном до 240 хв. У випадку ПГТТ покращення пероральної толерантності до глюкози при застосуванні комбінації було статистично значущим порівняно з AVE0010 та інсуліном гларгіном до 90 хвилин та 150 хвилин відповідно. Тому можна зробити висновок на описовому рівні, що комбінація AVE0010 та інсуліну гларгіну у вигляді одноразової підшкірної ін'єкції переважала одноразові ін'єкції або AVE0010, або інсуліну гларгіну окремо у покращенні як базального рівня глюкози в крові, так і пероральної толерантності до глюкози у мишей db/db з діабетом.

Негайний вплив підшкірного введення комбінації AVE0010/інсулін гларгін на пероральну толерантність до глюкози собак (MVV0026)

Тест: негайний вплив підшкірного застосування комбінації AVE0010/інсулін гларгін на пероральну толерантність до глюкози (2 г глюкози/кг) у нормоглікемічних собак породи Бігль.

Собаки отримували одноразові підшкірні ін'єкції плацебо або 0,5 і 1,0 мкг/кг AVE0010, або 1,0 ОД/кг інсуліну гларгіну як монотерапію, або комбінацію обох препаратів у дозах AVE0010/інсулін гларгін 0,15 мкг/кг/0,3 ОД/кг п/ш, 0,5 мкг/кг/0,3 ОД/кг п/ш, 1,0 мкг/кг/0,3 ОД/кг п/ш, 1,5 мкг/кг/0,3 ОД/кг п/ш та 1,0 мкг/кг/1,0 ОД/кг п/ш. Лікування розпочинали за 30 хвилин до перорального введення через зонд 2 г/кг глюкози.

Контрольній групі підшкірно вводили 6–60 мкл/кг розчину плацебо.

Результати: при ПГТТ через 15 хвилин після перорального введення глюкози (0,75 години), коли коливання глюкози в крові вже відбулося в групі плацебо, застосування AVE0010 0,5 і 1,0 мкг/кг п/ш, призвело до зниження рівня глюкози в крові порівняно з плацебо, яке залишалося статистично значущим до 2 год при застосуванні вищої дози (1,0 мкг/кг п/ш). Навпаки, монотерапія інсуліном гларгіном (Лантус) у дозі 1,0 ОД/кг п/ш не мала суттєвого впливу на індуковане ПГТТ коливання рівня глюкози в крові протягом фази абсорбції, але значно знижувало концентрацію глюкози в крові порівняно з плацебо у фазі після абсорбції з часу $\geq 2,5$ год. При кожній дозі комбінації AVE0010/інсулін гларгін продемонстровано зниження рівня глюкози в крові порівняно з плацебо. Це зниження було значним у фазі абсорбції (від 0,75 год до 2,5 год) для комбінацій з AVE0010 у дозі $\geq 0,5$ мкг/кг і у фазі після абсорбції (від 3 год до 6,5 год) для комбінації з високою концентрацією інсуліну гларгіну 1,0 ОД/кг. Комбінація AVE0010/інсулін гларгін суттєво

знижувала рівень глюкози в крові порівняно із застосованими окремо AVE0010 1,0 мкг/кг п/ш до 6,5 годин та інсуліном гларгіном 1,0 ОД/кг п/ш до 4,5 годин.

Рівень інсуліну в сироватці крові в групі інсуліну гларгіну був порівнянним з плацебо. В обох групах, які отримували одноразові дози лише AVE0010, концентрації інсуліну були нижчі, ніж у групі плацебо, під час фази абсорбції ПГТТ, але поверталися до початкових рівнів повільніше, ніж у групі плацебо. У тварин, які отримували комбінацію AVE0010/інсулін гларгін, форми кривих ендogenousного інсуліну були приблизно подібними до кривих при застосуванні AVE0010 окремо. Монотерапія інсуліном гларгіном мала незначний вплив на пік С-пептиду в сироватці крові, але через підвищення рівня інсуліну внаслідок екзогенного інсуліну гларгіну сироватковий С-пептид повертався раніше до вихідного рівня, ніж при застосуванні плацебо. Навпаки, при застосуванні AVE0010 окремо повернення С-пептиду до вихідного рівня сповільнювалося порівняно з плацебо. У фазі абсорбції ПГТТ в групі комбінації AVE0010/інсулін гларгін з найнижчою дозою AVE0010 (AVE/Lan 0,15+0,3) продемонстровано найнижчу супресію С-пептиду, тоді як при найвищій дозі обох сполук у комбінації (AVE/Lan 1,0+1,0) продемонстровано найвищу супресію. Крім того, у всіх групах дозування комбінації AVE0010/інсулін гларгін рівні С-пептиду були нижчими порівняно з плацебо.

Висновок: пероральне застосування 2 г/кг глюкози здоровим собакам з нормальною глікемією призвело до різкого коливання рівня глюкози в крові, яке досягло свого максимуму через 0,5–1 год та повернулося до вихідного рівня приблизно через 2 години після перорального введення. У тварин, які отримували п/ш одноразово 1,0 мкг/кг AVE0010, ці коливання рівня глюкози в крові значно зменшувалися до 2 годин, а повернення до вихідного рівня надалі затримувалося порівняно з тваринами, які отримували плацебо. Навпаки, коли собакам вводили інсулін гларгін, не спостерігалось істотного впливу на коливання рівня глюкози в крові під час фази абсорбції ПГТТ, але рівень глюкози в крові знижувався значно нижче контрольних рівнів у фазі після абсорбції. Однак, коли AVE0010 та інсулін гларгін вводили в комбінації, спостерігалось зниження рівня глюкози в крові як під час фази абсорбції, так і фази після абсорбції ПГТТ. Цей ефект зниження рівня глюкози в крові був статистично значущим порівняно з AVE0010 та інсуліном гларгіном під час фази абсорбції та надалі до 4,5 год. Після цього зберігався тривалий ефект інсуліну гларгіну щодо зниження рівня глюкози в крові.

Порівняно із застосуванням плацебо рівні ендogenousного інсуліну майже не змінювалися при монотерапії інсуліном гларгіном і мали тенденцію до зниження та уповільнення при

застосуванні AVE0010 окремо. Цей ефект AVE0010 узгоджується з добре відомою дією агоністів рецептора GLP-1 щодо уповільнення спорожнення шлунка і також спостерігається в усіх групах, які отримували AVE0010 у комбінації з інсуліном гларгіном. Однак, дивлячись на рівні С-пептиду в сироватці крові, очевидно, що в усіх групах, які отримували інсулін гларгін, незалежно від того, окремо чи в комбінації з AVE0010, рівні С-пептиду були помітно знижені близько або навіть нижче рівня виявлення через 3,5 години та пізніше. Це означає, що ендogenous інсулін пригнічувався, найімовірніше, під впливом екзогенного інсуліну гларгіну. Тому не можна виключати, що вищий рівень інсуліну в групі AVE/Lan 1.0+1.0 може бути пов'язаним з перехресною реактивністю аналізу інсуліну людини з вищими рівнями інсуліну гларгіну або його метаболітів.

Негайний вплив підшкірної ін'єкції низької дози ліксисенатиду, змішаного з інсуліну гларгіном у двох різних концентраціях, U100 та U300, на пероральну толерантність до глюкози самців собак (DIVV0050)

Короткий огляд. Мета дослідження полягала в порівнянні впливу на рівень глюкози в крові попередньо змішаної комбінації ліксисенатид/інсулін гларгін, введеної у двох різних концентраціях, але в однакових дозах тваринам, які отримували плацебо. Такі самі дози ліксисенатиду та інсуліну гларгіну окремо також вводили як порівняння.

Результати: у цьому дослідженні ПГТТ нормоглікемічним собакам низьку дозу ліксисенатиду (0,15 мкг/кг п/ш) поєднували з 0,3 ОД/кг п/ш інсуліну гларгіну, що вводився у розчині з різною силою дії (100 ОД/мл і 300 ОД/мл). Для порівняння вводили рівні дози ліксисенатиду та інсуліну гларгіну 100 ОД/мл як монотерапію. Після перорального введення глюкози через 0,5 години в контрольній групі спостерігалось негайне підвищення рівня глюкози в крові, яке досягало піку через 1 годину з наступним повільним поверненням до базового рівня приблизно через 3 години (фаза абсорбції). У наступній фазі після абсорбції рівень глюкози в крові в контрольній групі залишався на нормоглікемічному рівні до кінця експерименту через 8 годин. Лікування ліксисенатидом у дозі 0,15 мкг/кг суттєво зменшило відхилення рівня глюкози в крові через 1 годину, але рівні більше не відрізнялися суттєво від контрольних значень від 1,5 до 8 годин. Навпаки, лікування лише інсуліном гларгіном у дозі 0,3 ОД/кг (100 ОД/мл) продемонструвало значне зниження рівня глюкози в крові порівняно з контролем лише від 4 до 8 годин під час фази після абсорбції та було близьким до порогу значущості через 3 години. Підшкірні ін'єкції комбінацій, що містили ті самі дози ліксисенатиду та інсуліну гларгіну (0,15 мкг/кг і 0,3 ОД/кг), призвели до взаємодоповнюючих ефектів обох сполук, 50 мкг/мл і 100 ОД/мл або 150 мкг/мл і 300 ОД/мл.

	<p>Комбінований вплив сполук на рівень глюкози в крові був подібним до ефекту лікисенатиду під час фази абсорбції та ефекту інсуліну гларгіну у фазі після абсорбції при їх застосуванні окремо. Специфічні відмінності між двома концентраціями інсуліну гларгіну в комбінації можна було спостерігати через 3 години та через 8 годин, що відображає покращений профіль час-дія препарату при концентрації 300 ОД/мл порівняно зі 100 ОД/мл.</p> <p><i>Висновок:</i> При ПГТТ у собак попередньо змішана комбінація лікисенатиду та інсуліну гларгіну продемонструвала взаємодоповнюючий вплив на рівень глюкози в крові, подібний до ефекту лікисенатиду під час фази абсорбції та інсуліну гларгіну під час фази після абсорбції при їх застосуванні окремо. Крім того, можна спостерігати специфічні відмінності між двома концентраціями інсуліну гларгіну в комбінованому препараті, які відображають покращений профіль час-дія інсуліну гларгіну 300 ОД/мл порівняно з 100 ОД/мл.</p>
2) вторинна фармакодинаміка	<p>Дослідження вторинної фармакодинаміки комбінованого препарату інсулін гларгін/лікисенатид не проводились.</p>
3) фармакологія безпеки	<p><u>Комбінація інсулін гларгін/AVE0010 – Вплив одноразової внутрішньовенної дози на серцево-судинну функцію анестезованих собак (CVR0345)</u></p> <p>Метою цього дослідження було оцінити потенційний вплив одноразового введення комбінації інсуліну гларгін/AVE0010 на параметри ЕКГ (зокрема, тривалість інтервалу QT), а також на глікемію та каліємію у анестезованих собак із нормоглікемією.</p> <p>Дослідження проводилося на 8 анестезованих препаратом Асепан® (ізофлуран) собаках (від 7,2 до 10,9 кг). Відповідно до дизайну перехресного дослідження кожна тварина отримала один раз одну з чотирьох комбінацій лікування 1 з подальшим лікуванням 2 (групи лікування 1–4):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Перше лікування (носій AVE0010 або AVE0010) дозою 10 мкг/кг. • Друге лікування (носій інсуліну гларгіну або інсулін гларгін) дозою 0,1 МО/кг. <p>AVE0010 (лікисенатид) вводили у вигляді 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії. Інсулін гларгін (Лантус®) вводили у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції.</p> <p>Оцінюваними параметрами були частота серцевих скорочень (ЧСС), параметри ЕКГ (тривалість інтервалів PQ і QT, тривалість комплексу QRS і тривалість інтервалу QT, скоригована за змінами ЧСС за формулами Фредеріка і Ван де Ватера (QTcF і QTcW), концентрація глюкози і калію в сироватці крові, а також температура тіла.</p> <p><i>Результати:</i> AVE0010 дозою 10 мкг/кг спричиняв:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - помірне, але статистично значуще зниження концентрації глюкози в сироватці, що досягло максимуму $-1,43 \pm 0,22$ ммоль/л наприкінці інфузії (зберігалось значним через 60 хвилин після введення) - відсутній пов'язаний з AVE0010 вплив на концентрацію калію - невелике, але значуще збільшення ЧСС у середині інфузії та наприкінці інфузії, що досягло максимуму $+5 \pm 1,6$ уд/хв у середині інфузії - дуже невелике, але значуще зменшення тривалості інтервалу PQ у середині інфузії, пов'язане зі збільшенням ЧСС, і досягло максимуму $2 \pm 0,9$ мс - відсутність впливу на тривалість комплексу QRS і температуру тіла - відсутність впливу на тривалість інтервалу QT (скоригованого або ні). <p>Інсулін гларгін дозою 0,1 МО/кг спричиняв:</p> <ul style="list-style-type: none"> - значне зниження концентрації глюкози в сироватці крові, що досягло максимуму $-3,69 \pm 0,32$ ммоль/л через 30 хвилин після введення (зберігалось значним через 150 хвилин після введення) - значне зниження концентрації калію в сироватці крові, що досягло максимуму $-1,0 \pm 0,25$ ммоль/л через 15 хвилин після введення і залишалось значним через 90 хвилин після введення - значне збільшення ЧСС, що досягло максимуму $+15 \pm 5,2$ уд/хв через 45 хвилин після введення - відсутність пов'язаного з лікуванням впливу на тривалість інтервалу PQ і тривалість комплексу QRS - значне збільшення тривалості інтервалу QT (скоригованого або ні), що досягло максимуму $+15 \pm 4,5$ мс, $+23 \pm 3,5$ мс, $+17 \pm 3,2$ мс для QT, QTcF і QTcW відповідно через 15 хвилин. Вплив на QTcf та QTcw залишався значним відповідно від 15 до 90 та від 15 до 60 хвилин після введення - оборотні зміни морфології ЕКГ до 60 хвилин після ін'єкції (незначний підйом сегмента ST, морфологія та амплітуда зубця T). <p>Комбінація AVE0010 з інсуліном гларгіном спричиняла:</p> <ul style="list-style-type: none"> - значне зниження концентрації глюкози в сироватці крові, що досягло максимуму $-3,78 \pm 0,32$ ммоль/л через 30 хвилин після введення (залишалось значним через 180 хвилин після введення) - значне зниження концентрації калію в сироватці крові, що досягло максимуму $-1,1 \pm 0,25$ ммоль/л через 15 хвилин після введення, що залишалось значним через 90 хвилин після введення - значне збільшення ЧСС, що досягло максимуму $+16 \pm 5,3$ уд/хв через 45 хвилин після введення - відсутність пов'язаного з лікуванням впливу на тривалість інтервалу PQ, тривалість комплексу QRS
--	--

	<p>- збільшення тривалості інтервалу QT (скоригованого або ні), що досягло максимуму $+15 \pm 4,5$ мс, $+26 \pm 3,5$ мс і $+19 \pm 3,2$ мс для QT, QTcF і QTcW відповідно, значуще через 15 хвилин. Вплив на QTcf та QTcw залишався значним відповідно від 15 до 90 та від 15 до 60 хвилин після введення дози</p> <p>- оборотні зміни морфології ЕКГ до 60 хвилин після ін'єкції (незначний підйом сегмента ST, морфологія та амплітуда зубця T).</p> <p>У цьому дослідженні летальних випадків не зафіксовано. Не спостерігалось клінічних ознак після жодного експерименту. Температура тіла регулярно зростала протягом експерименту в чотирьох групах, включаючи контрольні групи. Інсулін гларгін не впливав на температуру тіла.</p> <p><i>Висновок:</i> в експериментальних умовах дослідження, проведеного на анестезованих самцях собак відповідно до перехресного дизайну, комбінація AVE0010 у дозі 10 мкг/кг з інсуліном гларгіном у дозі 0,1 МО/кг не змінювала ефекти, що спостерігалися при застосуванні інсуліну гларгіну окремо: подібні максимальні гіпоглікемічні та гіпокаліємічні ефекти, пов'язані зі збільшенням тривалості інтервалу QT (скоригованого або ні), тривалість і зміни морфології зубця T. Зміни морфології ЕКГ, що спостерігалися після введення інсуліну гларгіну, не змінювалися при введенні комбінації; ці ефекти, ймовірно, пов'язані зі зміною концентрації калію в сироватці крові.</p>
4) фармакодинамічні взаємодії	Дослідження фармакодинамічної взаємодії комбінованого препарату інсулін гларгін/ліксисенатид не проводились.
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	<p>Для кількісного визначення ліксисенатиду в плазмі крові собак було розроблено та валідовано аналітичний метод аналізу (дослідження DOS1247). Нижня межа кількісного визначення (LLOQ) становила 11 пг/мл.</p> <p>Концентрації інсуліну гларгіну та його метаболітів M1 і M2 у плазмі крові собак визначали дослідницьким методом РХ/МС-МС, який ідентичний валідованому методу РХ-МС/МС, що використовується для визначення інсуліну гларгіну та його метаболітів M1 і M2 у плазмі крові людини (дослідження DON1006).</p>
2) всмоктування	Після підшкірного введення інсуліну гларгіну (100 ОД/мл) у присутності ліксисенатиду собакам породи Бігль повні фармакокінетичні (ФК) профілі можна було зареєструвати лише для метаболіту M1 інсуліну гларгіну, але не для M2 або вихідного препарату через їх низькі концентрації. Середнє значення AUC_{0-8h} M1 становило 7,83 нг*год/мл після підшкірного введення інсуліну гларгіну (100 ОД/мл) у присутності ліксисенатиду. Це значення подібне до AUC_{0-8h} M1 при введенні інсуліну гларгіну окремо, що свідчить про

	<p>відсутність впливу ліксисенатиду на утворення М1 з інсуліну гларгіну та його абсорбцію (PMH0125-barк2/DIVV0050).</p> <p>Після підшкірного введення 0,15 мкг/кг ліксисенатиду в розчинах інсуліну гларгіну різної концентрації (100 ОД/мл та 300 ОД/мл) собакам породи породи Бігль середні значення t_{max} ліксисенатиду (1,09 години та 1,19 години відповідно) були подібними до таких після підшкірного введення ліксисенатиду окремо. Середні значення C_{max} і AUC_{0-8h} ліксисенатиду становили 223 пг/мл і 137 пг/мл і 457 пг*год/мл і 328 пг*год/мл відповідно. Ці значення істотно не відрізнялися ($p > 0,05$ кожне) від середніх значень C_{max} і AUC_{0-8h} ліксисенатиду при застосуванні окремо (PMH0125-pk1/DIVV0050).</p>
3) розподіл	<p>Дослідження розподілу на тваринах проводили із застосуванням окремих сполук.</p> <p>Оскільки не очікується взаємодії між інсуліну гларгіном та ліксисенатидом у системному кровообігу, дослідження розподілу комбінації інсуліну гларгін/ліксисенатид на тваринах не проводились.</p>
4) метаболізм	<p>Дослідження метаболізму на тваринах проводили із застосуванням окремих сполук.</p> <p>Оскільки не очікується взаємодії між інсуліну гларгіном та ліксисенатидом у системному кровообігу, дослідження метаболізму комбінації інсуліну гларгін/ліксисенатид на тваринах не проводились.</p>
5) виведення	<p>Після підшкірного введення інсуліну гларгіну (100 ОД/мл) собакам у присутності або відсутності ліксисенатиду не можна було оцінити періоди напіввиведення метаболіту гларгіну М1 протягом 8 годин (PMH0125-barк2/DIVV0050).</p> <p>Після підшкірного введення 0,15 мкг/кг ліксисенатиду в розчинах інсуліну гларгіну різної концентрації (100 ОД/мл та 300 ОД/мл) собакам породи Бігль періоди напіввиведення ліксисенатиду з плазми крові були значно коротшими (1,1 години кожен; $p < 0,05$ кожен), ніж після введення ліксисенатиду окремо (PMH0125-pk1/DIVV0050).</p>
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	<p>Оскільки не очікується взаємодії між інсуліну гларгіном та ліксисенатидом, дослідження фармакокінетичних взаємодій у комбінації інсуліну гларгін/ліксисенатид не проводились.</p>
7) інші фармакокінетичні дослідження	<p>Інші фармакокінетичні дослідження з комбінацією інсуліну гларгін/ліксисенатид не проводилися.</p>
<p>4. Токсикологія:</p> <p>Обидві сполуки були ретельно вивчені в токсикологічних дослідженнях окремо. Оскільки для комбінованого препарату не очікується додаткових токсикологічних ефектів, токсикологічний профіль комбінації вважається належним чином перевіреним за допомогою повних програм, проведених із використанням окремих сполук.</p>	

Було проведено три нових доклінічних дослідження інсуліну гларгіну. Оскільки дані не були частиною досьє інсуліну гларгіну, результати цих досліджень представлені для цієї заяви на реєстрацію.	
1) токсичність у разі одноразового введення	Дослідження токсичності у разі одноразового введення проводили з окремими сполуками. Досліджень токсичності у разі одноразового введення комбінованого препарату інсулін гларгін/ліксисенатид не проводили.
2) токсичність у разі повторних введень	Дослідження токсичності у разі повторних введень проводили з окремими сполуками. Досліджень токсичності в разі повторних введень комбінованого препарату інсулін гларгін/ліксисенатид не проводили.
3) генотоксичність: in vitro	Дослідження генотоксичності проводили з окремими сполуками. Досліджень генотоксичності комбінованого препарату інсулін гларгін/ліксисенатид не проводили.
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	-
4) канцерогенність:	Дослідження канцерогенності проводили з окремими сполуками. Досліджень канцерогенності комбінованого препарату інсулін гларгін/ліксисенатид не проводили.
довгострокові дослідження	-
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	-
додаткові дослідження	-
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Дослідження репродуктивної токсичності та токсичного впливу на розвиток потомства проводили з окремими сполуками. Досліджень комбінованого препарату інсулін гларгін/ліксисенатид не проводили.
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	-
ембріотоксичність	-
пренатальна і постнатальна токсичність	-
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	-
6) місцева переносимість	<u>AVE0010/Інсулін гларгін: дослідження місцевої переносимості при комбінованому п/ш, в/м, в/в, п/в введенні самкам кролів (TOL1122)</u> Суміш AVE0010 та інсуліну гларгіну досліджували на предмет місцевої переносимості шляхом одноразової підшкірної (п/ш, 0,1 мл), внутрішньовенної (в/в, 0,5 мл), паравенозної (п/в, 0,1 мл) або внутрішньом'язової (в/м,

	<p>0,5 мл) ін'єкції відповідним групам із 4 самок новозеландських кролів-альбіносів.</p> <p><i>Значущі результати:</i> у одного з 4 кролів, які отримували AVE0010/інсулін гларгін в/м (0,5 мл) спостерігалось зниження активності, положення лежачи та судоми через 8 годин, що свідчило про гіпоглікемію. Незважаючи на негайну ін'єкцію глюкози, тварина була знайдена мертвою на 2 день.</p> <p>Інших клінічних ознак у жодній групі не спостерігалось.</p> <p>Незначна втрата маси тіла спостерігалась в усіх групах між 1 і 2 днями, що пояснюється фармакологічною дією AVE0010. Між 2 і 6 днями маса тіла у більшості кролів відновилась.</p> <p>Прижиттєві ознаки в місцях ін'єкцій після в/в, п/ш та п/в введення були порівнянними в усіх групах. Під час прижиттєвого спостереження не спостерігалось змін у місцях в/м ін'єкцій.</p> <p>Макроскопічні ознаки в місцях ін'єкцій після в/в, п/ш, п/в та в/м введення вважалися порівнянними після введення досліджуваного препарату та контрольного препарату, що відображали зміни, пов'язані з ін'єкцією.</p> <p>Патогістологічне дослідження виявило хорошу переносимість у кролів при будь-якому шляху введення.</p> <p><i>Висновок:</i> при одноразовому введенні препарату AVE0010/інсулін гларгін новозеландським білим кролям продемонстровано добра переносимість після підшкірного введення, що є призначеним шляхом клінічного застосування. Після внутрішньом'язового, внутрішньовенного та паравенозного введення, що є потенційним помилковим введенням, також спостерігалась хороша переносимість у кролів.</p> <p><u>AVE0010/інсулін гларгін: дослідження місцевої переносимості при комбінованому п/ш, в/м, в/в та п/в введенні самкам кролів (TOL1145)</u></p> <p>Новозеландські білі кролі отримували фізіологічний розчин для парентерального застосування (0,9 %) або водний розчин препарату AVE0010/інсулін гларгін у концентрації 0,8 мг/мл AVE0010 та 3,6378 мг/мл інсуліну гларгін шляхом одноразової підшкірної (п/ш), внутрішньом'язової (в/м), внутрішньовенної (в/в) або паравенозної (п/в) ін'єкції. Для кожного місця введення використовували чотирьох кролів, досліджуючи двох з них через 24 години після введення, а двох інших – після періоду спостереження протягом 120 годин після введення.</p> <p><i>Значущі результати:</i> клінічних ознак, пов'язаних зі сполуками, не спостерігалось. Маса тіла була порівнянна в усіх групах.</p> <p>Прижиттєві ознаки в місцях ін'єкції після п/ш, в/в та п/в введення AVE0010/інсулін гларгін були порівнянними з контролем.</p> <p>У місцях в/м ін'єкцій не виявлено змін під час прижиттєвого спостереження.</p>
--	--

	<p>Макроскопічних ознак, пов'язаних із введенням препарату AVE0010/інсулін гларгін, не виявлено.</p> <p><i>Висновок:</i> при одноразовому п/ш, в/в та в/м введенні комбінації AVE0010/інсулін гларгін кролям у дозі 0,8 мг/мл/3,6378 мг/мл виявлено добру місцеву переносимість. Одноразове п/в введення AVE0010/інсулін гларгін у дозі 0,8 мг/мл/3,6378 мг/мл кролям призвело до помірної місцевої переносимості.</p> <p>Було проведено одне нове дослідження місцевої переносимості на кролях для порівняння лікарського засобу Лантус з двох різних центрів фасування – у Франкфурті та Пекіні.</p> <p><u>Дослідження місцевої переносимості підшкірної ін'єкції інсуліну гларгіну новозеландським кролям (ID Q19-029-IR)</u></p> <p>Мета цього дослідження полягала в порівнянні на новозеландських кролях потенційно різного місцевого подразнення після підшкірної ін'єкції препарату інсуліну гларгіну (Лантус, 100 ОД/мл) (щодня протягом 7 днів) з двох різних центрів фасування, у Франкфурті (оригінальний контрольний препарат) і в Пекіні (досліджуваний препарат).</p> <p>У цьому дослідженні було використано 12 самців кролів. Кожна з 6 тварин отримувала підшкірно 1 раз на день протягом 7 днів або досліджуваний препарат, або оригінальний контрольний препарат у дозі 0,1 мл (10 ОД)/тварину та 0,5 мл (10 ОД/10 мл) розчину для розведення (0,5 ОД)/тварину в праву частину спини та препарат негативного контролю (фізіологічний розчин) у тому самому об'ємі у ліву частину спини.</p> <p>Під час періоду дослідження один самець з групи оригінального контрольного препарату був знайдений мертвим на 8 день. Причиною смерті вважалася гіпоглікемія.</p> <p>За умов цього дослідження підшкірна ін'єкція інсуліну гларгіну (Lantus, 100 ОД/мл) у двох концентраціях (100 ОД/мл та 10 ОД/10 мл) новозеландським кролям не призвела до будь-якої пов'язаної з препаратом реакції подразнення в місцях ін'єкції. Отже, досліджуваний препарат і оригінальний контрольний препарат є порівнянними.</p>
7) додаткові дослідження токсичності:	<p>Нещодавно було проведено одне 3-місячне дослідження токсичності інсуліну гларгіну на щурах для визначення побічних продуктів, пов'язаних із застосуванням препарату. Оскільки дані не були частиною досьє інсуліну гларгіну, це дослідження представлено для цієї заяви на реєстрацію.</p> <p><u>НОЕ901: 13-тижневе дослідження токсичності при підшкірному введенні щурам для кваліфікації домішок (ТХС1539)</u></p> <p>Мета дослідження полягала в підтвердженні порівняльної токсичності між розведеним стандартним препаратом НОЕ901-U300 і стресовим препаратом НОЕ901-U300, збагаченим домішками/продуктами розпаду, загальними</p>

	<p>спорідненими білками та білками високої молекулярної маси (НМWP), при 8 Од/кг/добу після щоденного підшкірного введення щурам CrI:CD(SD) з використанням об'єму дози 1 мл/кг протягом 13 тижнів. Використано 10 щурів/стать/групу. Додаткова група такого ж розміру отримувала лише носій лікарського засобу і служила негативним контролем.</p> <p>Оцінюваними параметрами були летальність, клінічні ознаки, результати офтальмологічного обстеження, маса тіла, споживання корму, гематологічні показники, параметри коагуляції, біохімічні параметри та аналіз сечі.</p> <p><i>Висновок:</i> щоденне підшкірне введення щурам стандартного препарату НОЕ901 і стресового препарату НОЕ901 у дозі 8 ОД/кг/добу протягом 13 тижнів добре переносилося без смертності чи значних клінічних ознак. У самок середня маса печінки була нижчою в обох групах, які отримували препарати, порівняно з контрольною групою, а частота гепатоцелюлярної глікогенної вакуолізації була нижчою при застосуванні обох сполук порівняно з контрольною групою.</p> <p>Відмінності між групами дозування мінімальні за ступенем і не вважаються токсикологічно значущими. NOAEL становив 8 Од/кг/день для обох груп, які отримували стандартний препарат НОЕ901 або стресовий препарат НОЕ901.</p>
антигенність (утворення антитіл)	Не застосовне
імунотоксичність	<p>Тест на активну системну анафілаксію на морських свинках було проведено для порівняння лікарського засобу Лантус з двох різних центрів фасування, у Франкфурті та Пекіні.</p> <p><u>Тест на активну системну анафілаксію при введенні інсуліну гларгіну морським свинкам (ID G19-029-1AG)</u></p> <p>Метою цього дослідження було оцінити шляхом тесту на активну анафілактичну реакцію у морських свинок потенційну різницю препарату інсуліну гларгіну (Лантус, 100 ОД/мл) з двох різних центрів фасування, Франкфурта (оригінальний контрольний препарат) і Пекіна (досліджуваний препарат).</p> <p>Загалом 45 самок морських свинок Хартлі було випадковим чином розподілено на 5 груп: група негативного контролю (фізіологічний сольовий розчин), група позитивного контролю (альбумін людини, 22 мг/тварину для сенсibilізації та 22 мг/тварину для провокації), група оригінального контрольного препарату (0,55 ОД/тварину для сенсibilізації та 0,55 ОД/тварину для провокації), група досліджуваного препарату з низькою дозою (0,1 ОД/тварину для сенсibilізації та 0,1 ОД/тварину для провокації), і групу високої дози досліджуваного препарату (0,55 ОД/тварину для сенсibilізації та 0,55 ОД/тварину для провокації).</p>

	За умов цього дослідження не спостерігалось анафілаксії у морських свинок, коли інсулін гларгін незалежно від походження вводили шляхом підшкірної ін'єкції для сенсibiliзації в дозі 0,1 ОД/тварину або 0,55 ОД/тварину 1 раз через день, 3 рази загалом, з подальшою внутрішньовенною ін'єкцією тих самих доз для провокації через 14 або 21 день після останньої сенсibiliзації. Отже, досліджуваний препарат і оригінальний контрольний препарат є порівнянними.
дослідження механізмів дії	
лікарська залежність	Не застосовне.
токсичність метаболітів	Не застосовне.
токсичність домішок	Результати дослідження «НОЕ901: 13-тижневе дослідження токсичності при підшкірному введенні шурам для кваліфікації домішок (ТХС1539)» також підтверджують кваліфікацію домішок для комбінованого лікарського засобу.
інше	-
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	СОЛІКВА® є комбінацією аналога інсуліну людини тривалої дії (інсуліну гларгін) і агоніста рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) (ліксисенатиду). Разом із пакетами доклінічних токсикологічних досліджень і доклінічних досліджень фармакології безпеки окремих сполук, ліксисенатиду та інсуліну гларгіну, доклінічні дослідження, проведені або з комбінованим препаратом, або при одночасному введенні ліксисенатиду та інсуліну гларгіну, підтримують клінічні випробування та подання заяви на реєстрацію для комбінації з фіксованою дозою.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



(підпис)

(П.І.Б.)

Звіт про клінічне випробування № 01

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СОЛІКВА®
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Санофі-Авентіс Дойчланд ГмбХ, Німеччина
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 з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване перехресне відкрите дослідження з використанням еуглікемічного клемпу для вивчення відносної біодоступності та активності двох зазделегідь приготованих препаратів з фіксованим співвідношенням інсуліну гларгіну (Лантус) та AVE0010 порівняно з окремими одночасними ін'єкціями препаратів Лантус та AVE0010 пацієнтам з цукровим діабетом типу 1. Дослідження №: BDR10880.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого пацієнта: 11 травня 2009 року. Дата завершення дослідження останнім пацієнтом: 19 серпня 2009 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 40 пацієнтів. Фактична: рандомізовано: 43 пацієнти; отримали лікування: 42 пацієнти.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього дослідження було оцінити відносну біодоступність інсуліну гларгін та ліксисенатиду (AVE0010), що вводяться окремо одночасно, порівняно з препаратами інсуліну гларгін/ліксисенатид у фіксованому співвідношенні при одноразовому введенні підшкірно. Вторинними цілями цього дослідження було порівняти активність інсуліну гларгін та ліксисенатиду, що вводяться окремо одночасно, з препаратами інсулін гларгін/ліксисенатид у фіксованому співвідношенні при одноразовому введенні підшкірно, а також безпеку та переносимість препаратів інсулін гларгін/ліксисенатид у фіксованому співвідношенні.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване перехресне відкрите дослідження з використанням еуглікемічного клемпу
12. Основні критерії включення	Пацієнти чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 65 років, які хворіють на цукровий діабет 1 типу більше одного року, отримують середню загальну дозу інсуліну < 1,0 ОД/кг/добу; низький рівень С-

	пептиду в сироватці крові натще ($< 0,3$ нмоль/л); глікозильований гемоглобін (HbA1c) $\leq 9\%$; стабільний режим прийому інсуліну протягом щонайменше 2 місяців до початку дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Тест 1 (T1, сила дії 1): ін'єкції інсуліну гларгін (Лантус) 0,4 Од/кг та ліксисенатиду 0,264 мкг/кг як комбінованого препарату, що містить 100 Од/мл інсуліну гларгін та 66 мкг/мл ліксисенатиду, в одну навколосупупкову ділянку. Тест 2 (T2, сила дії 2): ін'єкції інсуліну гларгін (Лантус) 0,4 Од/кг та ліксисенатиду 0,100 мкг/кг як комбінованого препарату, що містить 100 Од/мл інсуліну гларгін та 25 мкг/мл ліксисенатиду, в одну навколосупупкову ділянку.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Порівняння 1 (R1, сила дії 1): окремі одночасні ін'єкції інсуліну гларгін 0,4 Од/кг та ліксисенатиду 0,264 мкг/кг у протилежні навколосупупкові ділянки. Порівняння 2 (R2, сила дії 2): окремі одночасні ін'єкції інсуліну гларгін 0,4 Од/кг та ліксисенатиду 0,100 мкг/кг у протилежні навколосупупкові ділянки.
15. Супутня терапія	Після скринінгу та підписання інформованої згоди до кінця дослідження не дозволялося приймати супутню терапію, за винятком гормонів щитовидної залози, метформіну, гіполіпідемічних та антигіпертензивних препаратів, а для жінок – за винятком гормональної контрацепції або замісної гормональної терапії в період менопаузи. Для симптоматичних небажаних явищ (НЯ), які не загрожували безпеці досліджуваних (наприклад, головний біль), супутнє лікування було дозволено для НЯ тяжкого або помірного ступеня, які спостерігалися протягом тривалого часу. Однак, якщо з будь-якої причини було необхідне специфічне лікування, то у відповідній реєстраційній формі робився точний запис, включаючи назву препарату (міжнародну непатентовану назву), добову дозу та тривалість такого застосування. Лікування потенційних алергічних реакцій проводилося відповідно до рекомендацій, опублікованих в інших джерелах. Залежно від тяжкості алергічної реакції могла розглядатися доцільність лікування антигістамінними препаратами, кортикостероїдами та адреналіном.
16. Критерії оцінки ефективності	<u>Фармакодинаміка</u> Для оцінки фармакодинаміки (ФД) інсуліну гларгін та ліксисенатиду, що вводилися окремо одночасно та у вигляді комбінованого препарату, концентрацію глюкози в крові та швидкість інфузії глюкози (GIR) безперервно реєстрували під час клемп-тесту і використовували для розрахунку площі під кривою (AUC) для GIR протягом 24 годин (GIR-AUC _{0-24 год}) та часу досягнення 50 % від загальної GIR-AUC протягом 24 годин (T50%-GIR-AUC _{0-24 год}), обидва показники було стандартизовано відповідно до маси тіла. Також розраховували максимальну GIR (GIR _{max}) і час до GIR _{max} , GIR-t _{max} . <u>Фармакокінетика</u>

	<p>Ліксисенатид: розраховували площу під кривою концентрації ліксисенатиду в плазмі крові як AUC_{last} і AUC, очевидний кліренс (CL/F), очевидний об'єм розподілу (Vz/F), а також кінцевий період напіввиведення $t_{1/2\lambda_z}$, максимальну концентрацію C_{max} і час до C_{max} (t_{max}).</p> <p>Інсулін гларгін: розраховували AUC концентрації інсуліну гларгіну в плазмі крові до 24 год ($AUC_{0-24\text{ год}}$), $T50\%$ від $AUC_{0-24\text{ год}}$, C_{max} і t_{max}.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Небажані явища (НЯ); стандартні гематологічні та біохімічні аналізи; аналіз сечі; основні показники життєдіяльності та електрокардіограма (ЕКГ); антитіла до ліксисенатиду; переносимість у місці ін'єкції.
18. Статистичні методи	<p>Фармакодинаміка Статистичний аналіз проводився окремо для T1 і T2. Для порівняння обох способів введення (T1/T2 порівняно з R1/R2) використовували лінійну модель змішаних ефектів для логарифмічно трансформованої $GIR-AUC_{0-24\text{ год}}$, а також були надані показники та 90 % ДІ для відношення геометричних середніх значень. Час до 50 % $GIR-AUC_{0-24\text{ год}}$ порівнювали між способами введення непараметричними методами.</p> <p>Безпека Аналіз безпеки ґрунтувався на аналізі індивідуальних значень та описової статистики за способами введення. Частота НЯ, що виникають під час лікування (TEAE), повідомлялася пацієнтами або відзначалася дослідником. Частота виникнення потенційно клінічно значущих відхилень (PCSA) була підсумована відповідно до способу введення для лабораторних даних, основних показників життєдіяльності та даних ЕКГ.</p> <p>Фармакокінетика Фармакокінетичні параметри узагальнені за способом введення з використанням описової статистики. Ліксисенатид: Для логарифмічно трансформованих AUC, AUC_{last} і C_{max} відносну біодоступність препаратів (T1/T2 і R1/R2) оцінювали за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів. Надані показники та 90 % довірчі інтервали (ДІ) для співвідношення середніх геометричних значень AUC, AUC_{last} та C_{max} при двох способах введення (комбінований препарат та окреме введення). Інсулін гларгін: Для логарифмічно трансформованої $AUC_{0-24\text{ год}}$ відносну біодоступність відповідного способу введення оцінювали за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів. Надано показник та 90 % ДІ для співвідношення геометричних значень $AUC_{0-24\text{ год}}$ при двох способах введення (T1/T2 та R1/R2). Час до 50 % від $AUC_{0-24\text{ год}}$ порівнювали між способами введення непараметричними методами.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Із 42 пацієнтів, які отримали лікування, 38 (90,5 %) були чоловічої статі і 4 (9,5 %) – жіночої. Середній вік пацієнтів становив 40,7 року (діапазон: 20–55 років), а середня маса тіла становила 78,65 кг (діапазон: 55,7–94,6 кг). Усі пацієнти (100 %) були представниками європеїдної раси.

20. Результати ефективності	<p>Результати щодо фармакодинаміки За оцінкою результатів GIR-AUC_{0-24 год} фармакодинамічна активність комбінованого препарату T1 була порівнянною з ефектами, що спостерігалися при застосуванні референтного препарату R1 (T1/R1: 0,95; 90 % ДІ: 0,76–1,18), а також порівнянною для T2 і R2, враховуючи, що нижня межа ДІ співвідношення становила 0,61 (T2/R2: 0,83; 90 % ДІ: 0,61–1,12). T50%-GIR AUC_{0-24 год} відрізнялася між препаратами приблизно на 1 год.</p> <p>Результати щодо фармакокінетики Ліксисенатид: Для AUC_{last} та AUC точкові оцінки співвідношення способів введення (T/R) становили від 0,82 до 0,97, причому лише останнє значення було розраховане в межах формальної еквівалентності.</p> <p>Загальна експозиція ліксисенатиду (AUC) при застосуванні у вигляді комбінованого препарату інсулін гларгін/ліксисенатид майже відповідала критеріям еквівалентності для сили дії 1 (точкова оцінка [TO] 0,92; 90 % ДІ: 0,78–1,08) і відповідала критеріям еквівалентності для сили дії 2 (TO 0,97; 90 % ДІ: 0,83–1,13) порівняно з експозицією ліксисенатиду при введенні окремо.</p> <p>Після введення будь-якого з комбінованих препаратів (T1 або T2) C_{max} ліксисенатиду була нижчою, ніж після окремого введення ліксисенатиду (R1 або R2), що не відповідало критеріям еквівалентності (80%–125%). C_{max} становила 66 % і 78 % при введенні окремо (R1 і R2 відповідно), а t_{max} досягалася на 1 год пізніше при T1 і на 0,75 год пізніше при T2 порівняно з R1 і R2 відповідно. Було показано пропорційність експозиції ліксисенатиду до дози як при введенні окремо одночасно з інсуліном гларгін, так і при введенні у складі комбінованих препаратів. C_{max} не збільшувалася пропорційно до дози.</p> <p>Додаткова інформація, отримана в результаті аналізу за силою дії (1 і 2), показала пропорційність експозиції ліксисенатиду до дози як для досліджуваного (T1/T2), так і для референтного введення (R1/R2). Було показано, що C_{max} збільшується менше ніж пропорційно до дози.</p> <p>Інсулін гларгін: Для AUC_{0-24 год} точкові оцінки становили 0,86 (90 % ДІ: 0,77–0,96) та 0,88 (90 % ДІ: 0,79–0,98) для співвідношень T1/R1 та T2/R2 відповідно, що свідчить про відсутність формальної еквівалентності експозиції інсуліну гларгін, оскільки нижня межа ДІ для співвідношень T1/R1 та T2/R2 була нижче 0,8000. Час досягнення 50 % AUC_{0-24 год} після введення R1 і T1 та R2 і T2 не відрізнявся.</p> <p>Додаткова інформація, отримана в результаті аналізу за силою дії (1 і 2), показала, що експозиція інсуліну гларгін не відрізнялася між T1 і T2 або між R1 і R2.</p>
21. Результати безпеки	<p>Незалежно від призначеного лікування, найчастішим ТЕАЕ, що спостерігалось під час дослідження, був головний біль (13 випадків у 10 пацієнтів). Головний біль є відомим побічним ефектом, пов'язаним із клемп-тестом.</p> <p>Найчастіше зареєстрованими ТЕАЕ для ліксисенатиду були шлунково-кишкові симптоми. Загалом у 9 пацієнтів спостерігалось 10</p>

	<p>TEAE, що включали нудоту, блювання, діарею, диспепсію та біль у верхній частині живота. Під час дослідження спостерігалось лише 9 PCSA основних показників життєдіяльності, і вони не вважалися клінічно значущими. Не виявлено індивідуально клінічно значущих відхилень параметрів ЕКГ. У двох (2) пацієнтів розвинулася реакція в місці ін'єкції, одна з яких була ледь помітною, а інша мала легкий характер. Загалом у 6 пацієнтів виявлено антитіла до ліксисенатиду.</p> <p>Втім, всі препарати та способи введення (R1, R2, T1 і T2) добре переносилися та були визнані безпечними для досліджуваної популяції.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Біодоступність комбінованих препаратів T1 і T2 була порівнянною з окремим одночасним введенням інсуліну гларгін та ліксисенатиду (R1 і R2).</p> <p>Ліксисенатид, застосований у вигляді комбінації інсуліну гларгін та ліксисенатиду у двох різних дозах (T1 і T2), мав приблизно однакову загальну експозицію та відповідав критеріям еквівалентності для T2 порівняно з ліксисенатидом, який вводили окремо. Також продемонстровано порівнянну експозицію комбінації T1 порівняно з ліксисенатидом, який вводили окремо. Експозиція комбінованих препаратів була досягнута при значно знижених і відстрочених максимальних концентраціях для обох дозувань у T1 і T2 порівняно з окремим одночасним введенням ліксисенатиду.</p> <p>Інсулін гларгін мав на 12–14 % нижчу експозицію при незмінному ФК-профілі при окремому одночасному введенні (R1 і R2). Однак експозиція інсуліну гларгін майже повністю відповідала критеріям еквівалентності при введенні у вигляді комбінованого препарату з ліксисенатидом порівняно з окремим одночасним введенням інсуліну гларгін.</p> <p>Згідно зі спостереженнями за експозицією інсуліну гларгін, активність препаратів (GIR AUC_{0-24 год}) була порівнянною між T1 і R1 (T1/R1: 0,95; 90 % ДІ: 0,76–1,18) і порівнянною між T2 і R2, враховуючи, що нижня межа ДІ співвідношення становила 0,61 (T2/R2: 0,83; 90 % ДІ: 0,61–1,12). T50 %-GIR-AUC_{0-24 год} відрізнявся приблизно на 1 годину між способами введення, що свідчить про незмінний профіль ФД.</p> <p>Усі види лікування добре переносилися та були визнані безпечними для досліджуваної популяції.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



(підпис)

(П.І.Б.)

Звіт про клінічне випробування №02

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СОЛІКВА®
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Санофі-Авентіс Дойчланд ГмбХ, Німеччина
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 з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Рандомізоване, перехресне, відкрите дослідження з еуглікемічним клемп-тестом для вивчення відносної біодоступності та активності інсуліну гларгіну 0,4 ОД/кг та AVE0010 20 мкг, які вводили у вигляді комбінації в одне місце у 2 дозуваннях, порівняно з окремими одночасними ін'єкціями у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу. Дослідження №: BDR11038.
6. Фаза клінічного випробування	I
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого пацієнта: 19 червня 2009 року. Дата завершення дослідження останнім пацієнтом: 10 вересня 2009 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 24 пацієнтів. Фактична: рандомізовано 26 пацієнтів; отримали лікування: 26 пацієнтів.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього дослідження було оцінити відносну біодоступність інсуліну гларгіну та ліксисенатиду (AVE0010), які вводили одночасно окремо, порівняно з їх введенням у вигляді комбінації в одне місце у 2 дозуваннях. Вторинними цілями цього дослідження були порівняння активності інсуліну гларгіну та ліксисенатиду, які одноразово підшкірно вводили одночасно окремо, та у вигляді комбінації, яку вводили у 2 дозуваннях в одне місце; а також оцінка безпеки та переносимості інсуліну гларгіну та ліксисенатиду при введенні у вигляді комбінації в одне місце у 2 дозуваннях у шприц-ручці.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, перехресне, відкрите дослідження з еуглікемічним клемп-тестом
12. Основні критерії включення	- Чоловіки та жінки віком від 18 до 65 років включно, з цукровим діабетом 1 типу більше 1 року - Середня загальна доза інсуліну <1,2 ОД/кг/добу.

	- Маса тіла від 65,0 кг до 95,0 кг включно для чоловіків та від 65,0 кг до 85,0 кг включно для жінок, індекс маси тіла від 18,0 до 30,0 кг/м ² включно.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджуваний лікарський засіб 1 (Д1; дозування А): ін'єкція в 1 місце комбінації інсуліну гларгіну (Лантус) U100 (0,4 Од/кг) та 100 мкг/мл небуферизованого ліксисенатиду (20 мкг) в одне місце параумбілікально;</p> <p>Досліджуваний лікарський засіб 2 (Д2; дозування В): ін'єкція в 1 місце комбінації інсуліну гларгіну (Лантус) U300 (0,4 Од/кг) і 100 мкг/мл небуферизованого ліксисенатиду (20 мкг) та ізотонічного розчину (у разі необхідності) в одне місце параумбілікально.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Препарат порівняння (П): окремі одночасні ін'єкції інсуліну гларгіну U100 (0,4 Од/кг) та 100 мкг/мл ліксисенатиду (20 мкг) параумбілікально у протилежні місця.
15. Супутня терапія	<p>Застосування супутніх лікарських засобів після скринінгу та підписання інформованої форми до завершального візиту дослідження було заборонено, за винятком гормонів щитоподібної залози, метформіну, гіполіпідемічних та антигіпертензивних препаратів, а для жінок – за винятком гормональної контрацепції або замісної гормональної терапії в період менопаузи.</p> <p>Супутні препарати призначали для симптоматичних побічних реакцій помірної або тяжкої інтенсивності, які не загрожували безпеці учасників (наприклад, головний біль) та зберігалися протягом тривалого періоду часу.</p> <p>Однак, якщо з будь-якої причини було необхідне специфічне лікування, то у відповідній обліковій формі робили точний запис, включаючи назву лікарського засобу (міжнародну непатентовану назву), добову дозу та тривалість такого застосування.</p> <p>Лікування потенційних алергічних реакцій проводилося відповідно до рекомендацій, опублікованих в інших джерелах. Залежно від тяжкості алергічної реакції могло розглядатися лікування антигістамінними засобами, кортикостероїдами та епінефріном.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Фармакодинаміка:</u> Для оцінки фармакодинаміки інсуліну гларгіну та ліксисенатиду, які вводилися окремо одночасно та у вигляді фіксованої комбінації, концентрацію глюкози в крові та швидкість інфузії глюкози (GIR) безперервно реєстрували під час клемп-тесту та використовували для розрахунку площі під стандартизованою за масою тіла кривою швидкості інфузії глюкози (GIR) протягом 24 годин (GIR-AUC_{0-24 h}) та часу досягнення 50% від загальної GIR-AUC протягом 24 годин (T_{50%}-GIR-AUC_{0-24h}). Також розраховували максимальну GIR (GIR_{max}) і час до GIR_{max} (GIR-t_{max}).</p> <p><u>Фармакокінетика:</u> Ліксисенатид: розраховували площу під кривою концентрації ліксисенатиду в плазмі як AUC і AUC_{last}, уявний кліренс (CL/F),</p>

	<p>уявний об'єм розподілу (V_z/F), а також кінцевий період напіввиведення $t_{1/2\lambda_z}$, максимальну концентрацію C_{\max} і час до C_{\max} (t_{\max}).</p> <p>Інсулін гларгін: розраховували концентрацію інсуліну гларгіну в плазмі крові до 24 год (AUC_{0-24h}), $T_{50\%}$-GIR-AUC_{0-24h}, C_{\max} і t_{\max}.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Побічні реакції (ПР); стандартні загальний аналіз крові та біохімічний аналіз крові; загальний аналіз сечі; основні показники життєво важливих функцій та електрокардіограма (ЕКГ); антитіла до ліксисенатиду; місцева (у місці ін'єкції) переносимість.</p>
18. Статистичні методи	<p>Фармакодинаміка:</p> <p>В статистичних аналізах порівнювали обидва Д-лікування з П-лікуванням.</p> <p>Для порівняння обох методів лікування (Д1 або Д2 проти П) використовували лінійну модель змішаних ефектів для логарифмічно перетворених значень GIR-AUC_{0-24h}, а також були обчислені оцінки та 90 % довірчі інтервали (ДІ) відношення геометричних середніх. Значення часу до 50 % GIR-AUC_{0-24h} порівнювали непараметрично між кожним Д-лікуванням і П-лікуванням.</p> <p>Безпека:</p> <p>Аналіз безпеки ґрунтувався на аналізі індивідуальних значень та описової статистики за видами лікування. Щодо побічних реакцій, то частоту побічних реакцій, які виникли під час лікування, повідомлені учасниками дослідження або зареєстровані дослідником, класифікували за класами систем органів і терміном переважного використання. Були перераховані всі ПР. Дані про частоту учасників із потенційно клінічно значущими відхиленнями (ПКЗВ) підсумовували за лікуванням. Також були підсумовані дані лабораторних показників, основних показників життєво важливих функцій та ЕКГ.</p> <p>Фармакокінетика:</p> <p>Фармакокінетичні параметри підсумовували за лікуванням з використанням описової статистики.</p> <p>Ліксисенатид: Для логарифмічно трансформованих AUC, AUC_{last} і C_{\max}, відносну біодоступність Д1 і Д2 оцінювали за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів. Для AUC, AUC_{last} та C_{\max} розраховували оцінку та 90 % ДІ для співвідношення геометричних середніх досліджуваного та порівнюваного лікування.</p> <p>Інсулін гларгін: Для логарифмічно трансформованих значень AUC_{0-24h} відносну біодоступність між досліджуваним та порівнювальним лікуванням оцінювали за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів. Для AUC_{0-24h} розраховували оцінку та 90 % ДІ для співвідношення геометричних середніх досліджуваного та порівнюваного лікування. Значення часу до 50 % показника AUC_{0-24h} непараметрично порівнювали між лікуваннями.</p>

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Із 26 пацієнтів, 20 (76,9 %) були чоловіками та 6 (23,1 %) були жінками. Середній вік учасників дослідження становив 38,1 року (діапазон: від 19 до 57 років), а середня маса тіла становила 78,75 кг (діапазон: від 66,2 до 94,8 кг). Усі учасники (100 %) були європеоїдної раси.
20. Результати ефективності	<p>Фармакодинамічні результати: Показники GIR-AUC_{0-24h} не були еквівалентними між лікуваннями Д1 і П, але були порівняними між лікуваннями Д2 і П. Точкові оцінки відмінностей лікування для Д1-П, Д2-П і Д2-Д1 для показників T_{50%}-GIR AUC_{0-24h} не виявили жодних відмінностей.</p> <p>Фармакокінетичні результати: Експозиція ліксисенатиду за AUC_{last}, загальною AUC та C_{max} не була еквівалентною між лікуваннями Д1 та П. При Д1-лікуванні спостерігали нижчу експозицію ліксисенатиду порівняно з Д-лікуванням. Експозиція ліксисенатиду була еквівалентною при лікуванні Д2 та П. Точкові оцінки співвідношення Д2/П для AUC_{last} становили 1,04 (90 % ДІ: 0,95–1,14), для AUC – 1,04 (90 % ДІ: 0,95–1,14) та для C_{max} – 0,91 (90 % ДІ: 0,82–1,02). Експозиція інсуліну гларгіну за показниками AUC_{0-24h} не була еквівалентною для Д1 і П. Експозиція інсуліну гларгіну була на 26 % вищою при лікуванні Д1 порівняно з лікуванням П. Експозиція інсуліну гларгіну за показниками AUC_{0-24h} була еквівалентною для Д2 і П. Точкова оцінка для співвідношення Д2/П для AUC_{0-24h} становила 1,02 (90% ДІ: 0,92–1,14). Показник T_{50%}-GIR AUC_{0-24h} був приблизно на 1 год коротшим при Д1 порівняно з П та Д2 лікуванням.</p>
21. Результати безпеки	<p>Незалежно від проведеного лікування, найчастішою побічною реакцією, що виникла під час лікування, був головний біль – 7 випадків у 4 пацієнтів. Головний біль є відомим побічним ефектом, пов'язаним із клемп-тестом.</p> <p>Найчастішими побічними реакціями, які виникли під час лікування, про які повідомляли для ліксисенатиду, були шлунково-кишкові симптоми. Загалом у 7 учасників спостерігали 13 випадків, які включали блювання, а також поодинокі випадки абдомінального дискомфорту, печії та діареї.</p> <p>В іншому, всі лікування, П, Д1 і Д2, добре переносилися та були оцінені як безпечні для досліджуваної популяції.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Використання комбінації інсуліну гларгіну U100 та ліксисенатиду (Д1-лікування), яку вводили однією ін'єкцією, для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу дало концентрацію інсуліну гларгіну близько U60. Це призвело до більшої експозиції інсуліну гларгіну та більших глюкодинамічних ефектів при меншій експозиції ліксисенатиду порівняно з окремим введенням інсуліну гларгіну та ліксисенатиду (П-лікування).</p> <p>На противагу цьому, використання комбінації інсуліну гларгіну U300 та ліксисенатиду (Д2-лікування), яку вводили однією ін'єкцією,</p>

дало кінцеву концентрацію інсуліну гларгіну U90. Це дало змогу досягти фармакокінетичної еквівалентності з окремим введенням інсуліну гларгіну та ліксисенатиду (П-лікування), демонструючи порівняний глюкодинамічний ефект (точкова оцінка Д2/П 0,97).
Всі лікування добре переносилися та були оцінені як безпечні для досліджуваної популяції.

Заявник (Власник
реєстраційного посвідчення)



Звіт про клінічне випробування №03

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СОЛІКВА®
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Санофі-Авентіс Дойчланд ГмбХ, Німеччина
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 з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Одноцентрове, однодозове, відкрите, рандомізоване, з шістьма послідовностями, трьома періодами, трьома лікуваннями перехресне дослідження відносної біодоступності 20 мкг ліксисенатиду з введенням у вигляді суміші в 1 місце у 2 дозуваннях (400 мкг/мл і 200 мкг/мл) з лікарським засобом Лантус® U100, порівняно з введенням тільки 20 мкг ліксисенатиду (100 мкг/мл) у здорових добровольців. Дослідження №: BDR11540.
6. Фаза клінічного випробування	I
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого учасника: 01 червня 2010 року. Дата завершення дослідження останнім учасником: 06 серпня 2010 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 24 досліджуваних. Фактична: рандомізовано 24 досліджуваних; отримали лікування: 24 досліджуваних.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього дослідження було оцінити відносну біодоступність 20 мкг ліксисенатиду, що вводився у вигляді суміші в 1 місце у 2 дозуваннях (400 мкг/мл та 200 мкг/мл) з лікарським засобом Лантус U100 порівняно з введенням тільки 20 мкг ліксисенатиду (100 мкг/мл) у здорових добровольців. Вторинними цілями цього дослідження були порівняння безпеки та переносимості ліксисенатиду, що вводився у вигляді суміші в 1 місце у 2 дозуваннях (400 мкг/мл та 200 мкг/мл) з лікарським засобом Лантус U100.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, однодозове, відкрите, рандомізоване, з шістьма послідовностями, трьома періодами, трьома лікуваннями перехресне дослідження.

12. Основні критерії включення	Чоловіки та жінки віком від 18 до 65 років; з масою тіла від 50 кг до 95 кг для чоловіків та від 40 кг до 85 кг для жінок; з індексом маси тіла від 18 до 30 кг/м ²
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Ліксисенатид та Лантус U100</p> <p>Доза: Досліджуване лікування 1 (Д1): 50 мкл суміші 20 мкг ліксисенатиду* (400 мкг/мл) та 5 ОД інсуліну гларгіну (Лантус) U100 (ліксисенатид 400 + Лантус U100)</p> <p>Досліджуване лікування 2 (Д2): 100 мкл суміші 20 мкг ліксисенатиду* (200 мкг/мл) та 10 ОД інсуліну гларгіну (Лантус) U100 (ліксисенатид 200 + Лантус U100)</p> <p>*Ліксисенатид – це була попередньо приготована суміш ліксисенатиду/інсуліну гларгіну (800 мкг/мл ліксисенатиду в препараті Лантус U100) та розведене препаратом Лантус U100 до 400 мкг/мл або 200 мкг/мл.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Ліксисенатид</p> <p>Доза: лікування порівняння (П): 200 мкл розчину, що містить тільки 20 мкг ліксисенатиду (100 мкг/мл).</p>
15. Супутня терапія	<p>Під час дослідження не дозволялося застосовувати супутні лікарські засоби, якщо це не було передбачено процедурами дослідження, за винятком гормональної контрацепції або замісної гормональної терапії в період менопаузи.</p> <p>Однак, якщо з будь-якої причини було необхідне специфічне лікування, то у відповідній обліковій формі робився точний запис.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Фармакодинаміка:</u> Не застосовно.</p> <p><u>Фармакокінетика:</u> Концентрацію ліксисенатиду в плазмі крові використовували для визначення наступних фармакокінетичних параметрів за допомогою стандартних некомпартментних методів: Основні критерії: C_{max}, AUC_{last} Вторинні критерії: AUC, t_{max}, $t_{1/2z}$, Vz/F та CL/F.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Клінічні лабораторні дослідження (гематологія, біохімія та аналіз сечі) та клінічні оцінки (показники життєво важливих функцій, місцева переносимість, автоматичне зчитування електрокардіограми [ЕКГ] та побічні реакції).
18. Статистичні методи	<p><u>Фармакодинаміка:</u> Фармакокінетичні параметри ліксисенатиду були узагальнені за лікуванням з використанням описової статистики. Статистичні аналізи порівнювали досліджуване лікування (Д1 і Д2) з референтним лікуванням (П). Також проводили додаткові порівняння (Д1 проти Д2).</p> <p>Для лог-трансформованих C_{max}, AUC_{last} та AUC ліксисенатиду аналізували різницю між лікуваннями. Для C_{max}, AUC_{last} та AUC наведені оцінки та 90 % довірчі інтервали для співвідношення</p>

	<p>геометричних середніх лікування [ліксисенатид 400 + Лантус U100 (Д1) порівняно з ліксисенатидом (П), ліксисенатид 200 + Лантус U100 (Д2) порівняно з ліксисенатидом (П) та ліксисенатид 400 + Лантус U100 (Д1) порівняно з ліксисенатид 200 + Лантус U100 (Д2)]. Розподіл значень t_{max} був представлений гістограмами для кожного лікування.</p> <p>Безпека та переносимість:</p> <p>Оцінка безпеки базувалася на аналізі окремих клінічно значущих відхилень та описової статистики (зведені таблиці). Усі побічні реакції кодували за допомогою Медичного словника для регуляторної діяльності (MedDRA) версії 13.0. Побічні реакції, які виникли під час лікування, були узагальнені за класом системи органів, терміном переважного використання та лікуванням.</p> <p>Відхилення в біохімічних і гематологічних показниках, показниках життєво важливих функцій та ЕКГ оцінювали з використанням критеріїв потенційно клінічно значущих відхилень (Перелік потенційно клінічно значущих відхилень, версія від 14 вересня 2009р.), а учасники з відхиленнями, які виникли під час лікування, були узагальнені за лікуванням. Для окремих показників життєво важливих функцій та ЕКГ були надані зведені таблиці з вихідними даними та змінами порівняно з початковим рівнем за лікуванням та часовими точками. Дані про частоту ознак місцевої непереносимості аналізували для кожного лікування.</p>																							
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Із 24 учасників, 17 (70,8 %) були чоловіками та 7 (29,2 %) – жінками. Середній вік учасників дослідження становив 34,7 року (діапазон: від 20 до 56 років), середня маса тіла становила 77,73 кг (діапазон: від 57,7 до 94,5 кг). Усі учасники були європеїдної раси, окрім 1 учасника-азіата та 1 учасника негроїдної раси.</p>																							
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Фармакодинамічні результати: Не застосовно.</p> <p>Фармакокінетичні результати: Ліксисенатид:</p> <p>Середнє значення \pm СВ (середнє геометричне) [КВ%] фармакокінетичних показників ліксисенатиду (n=24 на лікування)</p> <table border="1" data-bbox="547 1485 1447 1823"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Середнє значення \pm СВ (середнє геометричне) [КВ%]</th> <th colspan="3">Ліксисенатид 20 мкг</th> </tr> <tr> <th>Д1</th> <th>Д2</th> <th>П</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>24</td> <td>24</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (нг/мл)</td> <td>65,6 \pm 17,0 (63,5) [26,0]</td> <td>68,4 \pm 17,3 (66,5) [25,2]</td> <td>128 \pm 38,4 (123) [30,1]</td> </tr> <tr> <td>t_{max}^a (год)</td> <td>2,50 (1,00–5,00)</td> <td>2,50 (1,00–8,00)</td> <td>1,50 (0,50–3,08)</td> </tr> <tr> <td>t_{lag}^a (год)</td> <td>0,00 (0,00–0,50)</td> <td>0,25 (0,00–1,50)</td> <td>0,00 (0,00–0,25)</td> </tr> </tbody> </table>	Середнє значення \pm СВ (середнє геометричне) [КВ%]	Ліксисенатид 20 мкг			Д1	Д2	П	N	24	24	24	C_{max} (нг/мл)	65,6 \pm 17,0 (63,5) [26,0]	68,4 \pm 17,3 (66,5) [25,2]	128 \pm 38,4 (123) [30,1]	t_{max}^a (год)	2,50 (1,00–5,00)	2,50 (1,00–8,00)	1,50 (0,50–3,08)	t_{lag}^a (год)	0,00 (0,00–0,50)	0,25 (0,00–1,50)	0,00 (0,00–0,25)
Середнє значення \pm СВ (середнє геометричне) [КВ%]	Ліксисенатид 20 мкг																							
	Д1	Д2	П																					
N	24	24	24																					
C_{max} (нг/мл)	65,6 \pm 17,0 (63,5) [26,0]	68,4 \pm 17,3 (66,5) [25,2]	128 \pm 38,4 (123) [30,1]																					
t_{max}^a (год)	2,50 (1,00–5,00)	2,50 (1,00–8,00)	1,50 (0,50–3,08)																					
t_{lag}^a (год)	0,00 (0,00–0,50)	0,25 (0,00–1,50)	0,00 (0,00–0,25)																					

	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>t_{1/2z} (год)</td> <td>2,92 ± 1,22 (2,73) [41,8]</td> <td>2,66±1,07 (2,50) [40,2]^c</td> <td>2,16±0,981 (2,02) [45,4]</td> </tr> <tr> <td>AUC_{last} (пг•год/мл)</td> <td>343 ± 115 (325) [33,5]</td> <td>328±111 (313) [33,9]</td> <td>555±177 (524) [31,9]</td> </tr> <tr> <td>AUC (пг•год/мл)</td> <td>394 ± 128 (375) [32,5]^b</td> <td>391±123 (374) [31,5]^d</td> <td>621±200 (586) [32,3]</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a Середнє значення (мінімум – максимум) ^b n=20, 4 учасники не включені в розрахунок зведеної статистики через екстрапольовану AUC більше 30 %. ^c n=23, один учасник не включений в розрахунок зведеної статистики через неможливість розрахунку показника t_{1/2z}. ^d n=20, 4 учасники не включені в розрахунок зведеної статистики через екстрапольовану AUC більше 30 %.</p> <p>Оцінки співвідношення лікування з 90 % довірчими інтервалами</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Параметр</th> <th>Порівняння</th> <th>Оцінка</th> <th>90% ДІ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">C_{max}</td> <td>Д1 проти П</td> <td>0,52</td> <td>(0,47, 0,57)</td> </tr> <tr> <td>Д2 проти П</td> <td>0,54</td> <td>(0,50, 0,58)</td> </tr> <tr> <td>Д1 проти Д2</td> <td>0,96</td> <td>(0,89, 1,02)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">AUC_{last}</td> <td>Д1 проти П</td> <td>0,62</td> <td>(0,54, 0,70)</td> </tr> <tr> <td>Д2 проти П</td> <td>0,60</td> <td>(0,53, 0,68)</td> </tr> <tr> <td>Д1 проти Д2</td> <td>1,04</td> <td>(0,95, 1,13)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">AUC</td> <td>Д1 проти П</td> <td>0,64</td> <td>(0,56, 0,73)</td> </tr> <tr> <td>Д2 проти П</td> <td>0,65</td> <td>(0,56, 0,75)</td> </tr> <tr> <td>Д1 проти Д2</td> <td>0,99</td> <td>(0,89, 1,10)</td> </tr> </tbody> </table>	t _{1/2z} (год)	2,92 ± 1,22 (2,73) [41,8]	2,66±1,07 (2,50) [40,2] ^c	2,16±0,981 (2,02) [45,4]	AUC _{last} (пг•год/мл)	343 ± 115 (325) [33,5]	328±111 (313) [33,9]	555±177 (524) [31,9]	AUC (пг•год/мл)	394 ± 128 (375) [32,5] ^b	391±123 (374) [31,5] ^d	621±200 (586) [32,3]	Параметр	Порівняння	Оцінка	90% ДІ	C _{max}	Д1 проти П	0,52	(0,47, 0,57)	Д2 проти П	0,54	(0,50, 0,58)	Д1 проти Д2	0,96	(0,89, 1,02)	AUC _{last}	Д1 проти П	0,62	(0,54, 0,70)	Д2 проти П	0,60	(0,53, 0,68)	Д1 проти Д2	1,04	(0,95, 1,13)	AUC	Д1 проти П	0,64	(0,56, 0,73)	Д2 проти П	0,65	(0,56, 0,75)	Д1 проти Д2	0,99	(0,89, 1,10)
t _{1/2z} (год)	2,92 ± 1,22 (2,73) [41,8]	2,66±1,07 (2,50) [40,2] ^c	2,16±0,981 (2,02) [45,4]																																												
AUC _{last} (пг•год/мл)	343 ± 115 (325) [33,5]	328±111 (313) [33,9]	555±177 (524) [31,9]																																												
AUC (пг•год/мл)	394 ± 128 (375) [32,5] ^b	391±123 (374) [31,5] ^d	621±200 (586) [32,3]																																												
Параметр	Порівняння	Оцінка	90% ДІ																																												
C _{max}	Д1 проти П	0,52	(0,47, 0,57)																																												
	Д2 проти П	0,54	(0,50, 0,58)																																												
	Д1 проти Д2	0,96	(0,89, 1,02)																																												
AUC _{last}	Д1 проти П	0,62	(0,54, 0,70)																																												
	Д2 проти П	0,60	(0,53, 0,68)																																												
	Д1 проти Д2	1,04	(0,95, 1,13)																																												
AUC	Д1 проти П	0,64	(0,56, 0,73)																																												
	Д2 проти П	0,65	(0,56, 0,75)																																												
	Д1 проти Д2	0,99	(0,89, 1,10)																																												
21. Результати безпеки	<p>Про серйозні побічні реакції, які виникли під час лікування, або побічні реакції, які виникли під час лікування та призвели до остаточної відміни лікування, не повідомляли. Загалом повідомляли про 19 побічних реакцій, які виникли під час лікування, у 10 учасників в групі лікування лікссисенатид 400 + Лантус U100 (Д1), про 13 побічних реакцій, які виникли під час лікування, у 9 учасників в групі лікування лікссисенатид 200 + Лантус U100 (Д2), та про 19 побічних реакцій, які виникли під час лікування, у 13 учасників в групі лікування тільки лікссисенатидом (П). Всі побічні реакції, які виникли під час лікування, за ступенем тяжкості були легкими або помірними. Найбільш частими побічними реакціями, які виникли під час лікування, були порушення з боку травної системи, що узгоджується з відомим профілем переносимості лікссисенатиду.</p> <p>В даних показників основних життєво важливих функцій, ЕКГ та лабораторних показники не виявили жодних клінічно значущих зпахідок.</p>																																														
22. Висновок (заключення)	<p>Введення 20 мг лікссисенатиду в розчинах інсуліну гларгіну U100, що містять 5 ОД (Д1) та 10 ОД (Д2) інсуліну гларгіну, призводило до значно нижчої експозиції, ніж введення тільки 20 мг лікссисенатиду (П). Точкові оцінки співвідношення Д1/П для C_{max} та AUC_{last} становили 0,52 та 0,62 відповідно. Точкові оцінки співвідношення</p>																																														

Д2/П для C_{max} та AUC_{last} становили 0,54 та 0,60 відповідно. 2 комбіновані досліджувані лікування Д1 і Д2 були біоеквівалентними; точкові оцінки співвідношення Д1/П або Д2/П для C_{max} , AUC_{last} і AUC не показали біоеквівалентності.

В умовах цього дослідження всі лікування, які включали лікисенатид для підшкірного введення, добре переносилися після одноразової ін'єкції.

Заявник (Власник
реєстраційного посвідчення)



Звіт про клінічне випробування №04

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СОЛІКВА®
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Санофі-Авентіс Дойчланд ГмбХ, Німеччина
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 з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, з чотирма варіантами лікування, перехресне дослідження відносної біодоступності ліксисенатиду в присутності лікарського засобу Лантус® U100 у здорових чоловіків та жінок. Дослідження №: BDR12547.
6. Фаза клінічного випробування	I
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого учасника: 19 березня 2012 року. Дата завершення дослідження останнім учасником: 16 серпня 2012 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 16 досліджуваних. Фактична: рандомізовано 16 досліджуваних; отримали лікування: 16 досліджуваних.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього дослідження було оцінити відносну біодоступність ліксисенатиду в різних дозуваннях в присутності лікарського засобу Лантус® U100. Вторинною ціллю цього дослідження було оцінити безпеку та переносимість ліксисенатиду в різних дозуваннях в присутності лікарського засобу Лантус® U100.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, відкрите, рандомізоване, з 4-ма варіантами лікування, 4-ма періодами, 4-ма послідовностями перехресне дослідження біодоступності з мінімальним 72-годинним періодом вимивання між 2 введеннями.
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки та жінки віком від 18 до 45 років включно.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Ліксисенатид і Лантус® U100 (інсулін гларгін). Форми випуску: розчин для ін'єкцій у 3 мл картриджі в 3 різних дозуваннях: F1: 100 ОД/мл інсуліну гларгіну / 50 мкг/мл ліксисенатиду (співвідношення 2ОД/1 мкг)

	<p>F2: 100 ОД/мл інсуліну гларгіну / 100 мкг/мл ліксисенатиду (співвідношення 1ОД/1 мкг) F3: 100 ОД/мл інсуліну гларгіну / 200 мкг/мл ліксисенатиду (співвідношення 0,5ОД/1 мкг) <u>Режими дозування:</u> Лікування А – 1 ін'єкція 100 мкл з використанням F3 Лікування В – 1 ін'єкція 200 мкл з використанням F2 Лікування С – 1 ін'єкція 400 мкл з використанням F1 Лікування D – 4 окремі одночасні ін'єкції по 100 мкл з використанням F1</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно
15. Супутня терапія	За винятком пероральних гормональних контрацептивів, під час дослідження не дозволялося застосовувати супутні лікарські засоби. Однак, якщо з будь-якої причини було необхідне специфічне лікування, то у відповідній обліковій формі робили точний запис.
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Фармакодинаміка:</u> Не застосовно. <u>Фармакокінетика:</u> Для ліксисенатиду були розраховані наступні фармакокінетичні параметри, використовуючи некомпартментні методи: максимальна концентрація в плазмі крові (C_{max}), площа під кривою залежності концентрації в плазмі крові від часу від нуля до останньої часової точки вище нижньої межі кількісного визначення (AUC_{last}), площа під кривою залежності концентрації від часу, екстрапольована до нескінченності (AUC), час досягнення C_{max} (t_{max}) та термінальний період напіввиведення ($t_{1/2z}$).</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Моніторинг безпеки здійснювали шляхом реєстрації побічних реакцій, про які спонтанно повідомляли учасники, або які спостерігав дослідник, клінічних лабораторних аналізів (гематологічних, біохімічних, коагуляції та сечі), оцінки показників життєво важливих функцій, записів електрокардіограми (ЕКГ), приліжкового тесту на рівень глюкози крові, оцінки місцевої переносимості та наявності антитіл до ліксисенатиду.
18. Статистичні методи	<p><u>Фармакокінетика:</u> Фармакокінетичні параметри ліксисенатиду були узагальнені за групами лікування з використанням описової статистики. Також були розраховані та узагальнені співвідношення лікування (A/D, C/D, A/B, A/C та B/C). Використовуючи логарифмічно трансформовані C_{max}, AUC_{last} та AUC оцінювали відносну біодоступність між 4 методами лікування за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів з</p>

	<p>фіксованими умовами щодо лікування, статі, періоду, послідовності та статусу антитіл до лікарського засобу (ADA).</p> <p>Оцінки та 90 % довірчі інтервали (ДІ) для співвідношень середніх геометричних показників лікування (A/D, C/D, A/B, A/C та B/C) були отримані шляхом обчислення оцінок та 90% ДІ для різниць між середніми показниками лікування в рамках моделі змішаних ефектів, а потім переведення у співвідношення за допомогою антилогарифмічного перетворення. Для оцінки внутрішньосуб'єктного та загального стандартного відхилення (СВ) використовували ту саму структуру моделі.</p> <p>Безпека: Оцінка безпеки базувалася на аналізі окремих клінічно значущих відхилень та описової статистики (зведені таблиці). Усі побічні реакції кодували за допомогою Медичного словника для регуляторної діяльності (MedDRA) версії 15.0.</p> <p>Побічні реакції, які виникли під час лікування, були узагальнені за основним класом системи органів, терміном переважного використання та групою лікування.</p> <p>Відхилення в біохімічних (за винятком приліжкового тесту на рівень глюкози крові) та гематологічних показниках, показниках життєво важливих функцій та ЕКГ оцінювали з використанням критеріїв потенційно клінічно значущих відхилень (Перелік потенційно клінічно значущих відхилень, версія від 14 вересня 2009р.), а учасники з відхиленнями, які виникли під час лікування, були узагальнені за групами лікування. Дані приліжкового тесту на рівень глюкози крові були узагальнені за групами лікування та часом вимірювання, а потім перераховані. Для параметрів життєво важливих функцій та ЕКГ були надані зведені таблиці з вихідними даними та змінами порівняно з початковим рівнем за групами лікування та часовими точками.</p> <p>Дані про частоту ознак місцевої непереносимості документували та піддавали на стандартному аналізі побічних реакцій. Для кожного учасника було вказано статус щодо антитіл до лікарського засобу.</p>			
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Із 16 учасників, 12 (75,0 %) були чоловіками та 4 (25,0 %) були жінками. Середній вік учасників становив 27,1 року (діапазон: від 20 до 39 років), а середня маса тіла становила 69,84 кг (діапазон: від 50,0 до 93,6 кг). Із 16 учасників, 5 (32,3 %) були європеїдної раси, 8 (50,0 %) – негроїдної раси, 1 (6,3 %) – азійського походження та 2 (12,5 %) належали до категорії «інші».</p>			
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Фармакокінетичні результати: <u>Середнє значення ± СВ (середнє геометричне) [КВ%]</u> <u>фармакокінетичних параметрів ліксисенатиду в учасників з негативним статусом щодо антитіл до ліксисенатиду</u></p> <table border="1" data-bbox="600 1760 1437 1841"> <tr> <td data-bbox="600 1760 791 1841" rowspan="2">Середнє значення ± СВ</td> <td data-bbox="791 1760 1437 1794">Ліксисенатид 20 мг</td> </tr> <tr> <td data-bbox="791 1794 1437 1841">Лікування</td> </tr> </table>	Середнє значення ± СВ	Ліксисенатид 20 мг	Лікування
Середнє значення ± СВ	Ліксисенатид 20 мг			
	Лікування			

(середнє геометричне) [КВ%]	A	B	C	D
N	14	12	12	12
C _{max} (пг/мл)	116 ± 40,7 (110) [35,0]	125 ± 41,9 (119) [33,6]	138 ± 40,9 (132) [29,6]	139 ± 45,1 (131) [32,5]
t _{max} ^a (год)	2,50 (1,50 – 4,00)	2,50 (1,00 – 3,00)	2,00 (0,50 – 4,00)	2,50 (1,50 – 3,00)
t _{1/2z} (год)	2,43 ± 0,641 (2,35) [26,4]	2,29 ± 0,389 (2,26) [17,0]	2,29 ± 0,463 (2,25) [20,2]	2,36 ± 0,599 (2,30) [25,4]
AUC _{last} (пг•год/мл)	646 ± 226 (601) [35,1]	688 ± 233 (640) [33,9]	701 ± 258 (643) [36,8]	720 ± 285 (648) [39,6]
AUC (пг•год/мл)	710 ± 246 (664) [34,6]	742 ± 238 (695) [32,1]	755 ± 264 (700) [35,0]	785 ± 296 (714) [37,7]

^a Середнє значення (мінімум – максимум).

Профілі лікисенатиду в 2 учасників, позитивних на антитіла до лікисенатиду (з концентрацією антитіл до лікисенатиду 25,3 та 3,82 нмоль/л) помітно не відрізнялися від тих, які спостерігали в учасників, негативних на антитіла до лікисенатиду, за винятком профілю, отриманого в результаті лікування А в 1 учасника.

Оцінки співвідношення лікування з 90% довірчими інтервалами для лікисенатиду (всі учасники)

Параметр	Порівняння лікування	Оцінка	90 % ДІ
C _{max}	A проти D	0,91	(0,78, 1,05)
	C проти D	1,00	(0,93, 1,08)
	A проти B	1,00	(0,85, 1,16)
	A проти C	0,90	(0,78, 1,05)
	B проти C	0,91	(0,85, 0,97)
AUC _{last}	A проти D	1,02	(0,87, 1,21)
	C проти D	1,01	(0,93, 1,08)
	A проти B	1,03	(0,88, 1,21)
	A проти C	1,02	(0,89, 1,17)
	B проти C	0,99	(0,90, 1,09)
AUC	A проти D	1,03	(0,88, 1,20)
	C проти D	1,00	(0,93, 1,07)
	A проти B	1,04	(0,89, 1,21)
	A проти C	1,03	(0,90, 1,17)
	B проти C	0,99	(0,90, 1,09)

21. Результати безпеки

Під час цього дослідження про серйозні побічні реакції не повідомляли.

Два учасники припинили участь у дослідженні через побічні реакції: один через нудоту, інший через орхіт.

Про побічні реакції, які виникли під час лікування, повідомляли у 12/16 учасників (75,0 %), які отримували лікування А, у 13/14 учасників (92,9 %), які отримували лікування В, у 12/14 учасників

	<p>(85,7 %), які отримували лікування С, та у 13/14 учасників (92,9 %), які отримували лікування D. Усі побічні реакції, які виникли під час лікування, були легкого або помірною ступеня тяжкості та минули без наслідків.</p> <p>Найчастіше повідомлюваною побічною реакцією була гіпоглікемія, про яку повідомляли усі учасники, у яких була хоча б 1 побічна реакція під час дослідження. Ці явища гіпоглікемії, ймовірно, були пов'язані з механізмом дії лікарського засобу Лантус® у цій популяції здорових учасників.</p> <p>Іншими частими побічними реакціями були порушення з боку травної системи, які узгоджуються з відомим профілем переносимості лікисенатиду.</p> <p>Результати частоти потенційно значущих клінічних відхилень клінічних лабораторних параметрів, показників життєво важливих функцій та ЕКГ була низькими та жоден з них не вважався клінічно значущим.</p> <p>У двох учасників на останньому візиті дослідження були позитивні результати на антитіла до лікисенатиду з концентрацією антитіл 25,3 і 3,82 нмоль/л. Через 3–4 місяці після завершення дослідження антитіла до лікисенатиду залишалися позитивними в обох учасників, але їхня концентрація знизилася нижче нижньої межі кількісного визначення.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Введення 20 мкг лікисенатиду у розчинах лікарського засобу Лантус®, що містять 10 ОД (лікування А), 20 ОД (лікування В) або 40 ОД (лікування С, 1 × 400 мкл; лікування D, 4 × 100 мкл), призводило до подібної експозиції лікисенатиду незалежно від лікування. Біодоступність лікисенатиду не залежала ні від об'єму ін'єкції, ні від дози лікарського засобу Лантус® у досліджуваних діапазонах.</p> <p>Профіль безпеки, який спостерігали в умовах цього дослідження, відповідав відомій переносимості обох сполук.</p>

Заявник (Власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис)

(П.І.Б.)



Звіт про клінічне випробування №05

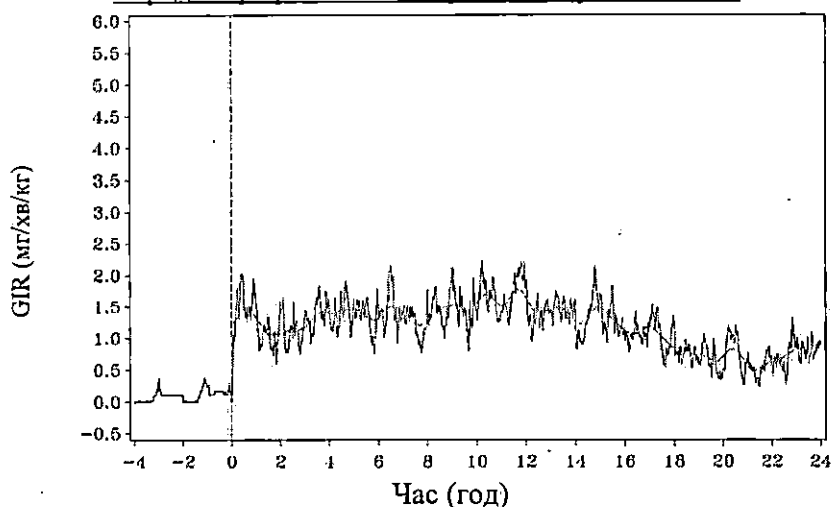
1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СОЛІКВА®
2. Заявник	ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Санofi-Авентіс Дойчланд ГмбХ, Німеччина
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, перехресне, відкрите дослідження з еуглікемічним клемп-тестом для вивчення відносної біодоступності та активності інсуліну гларгіну 0,6 ОД/кг та ліксисенатиду 20 мкг, які вводили у вигляді комбінації в одне місце, порівняно з окремими одночасними ін'єкціями у пацієнтів з цукровим діабетом I типу. Дослідження №: BDR11578.
6. Фаза клінічного випробування	I
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого учасника: 02 червня 2010 року. Дата завершення дослідження останнім учасником: 28 січня 2011 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 22 досліджуваних. Фактична: рандомізовано 23 досліджуваних; отримали лікування: 23 досліджуваних.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього дослідження було оцінити відносну біодоступність одноразової дози інсуліну гларгіну та ліксисенатиду (AVE0010), які вводили підшкірно (п/ш) як комбінацію, порівняно з їх одночасним окремим п/ш введенням. Вторинними цілями цього дослідження були порівняння активності одноразової дози інсуліну гларгіну та ліксисенатиду, які у вигляді комбінації п/ш вводили в одне місце та одночасного окремого п/ш введення цих лікарських засобів; а також оцінка безпеки та переносимості інсуліну гларгіну та ліксисенатиду при введенні у вигляді комбінації в одне місце.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, рандомізоване, відкрите, перехресне (2 лікування, 2 періоди лікування та 2 послідовності) дослідження з еуглікемічним клемп-тестом.

12. Основні критерії включення	Чоловіки та жінки віком від 18 до 65 років включно, з терміном перебігу цукрового діабету понад 1 рік, із загальною дозою інсуліну < 1,2 ОД/кг/добу.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджуваний препарат (Д): Розчину для ін'єкції в одне місце, що містить фіксований об'єм попередньо змішаних інсуліну гларгіну / ліксисенатиду (800 мкг/мл ліксисенатиду в 100 Од/мл інсуліну гларгіну [Лантус U100]). Об'єм лікарського засобу Лантус® U100 різнився, залежно від маси тіла пацієнта .</p> <p>Доза: 20 мкг ліксисенатиду та 0,6 ОД/кг інсуліну гларгіну (Лантус), які вводили як 25 мкл попередньо приготовленого розчину суміші плюс коригований за масою тіла об'єм лікарського засобу Лантус U100.</p> <p>Введення: п/ш, параумбілікально; натще.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Інсулін гларгін (Лантус® U100) 100 ОД/мл, розчин для ін'єкцій. Ліксисенатид 100 мкг/мл, розчин для ін'єкцій.</p> <p>Доза: ліксисенатид – 20 мкг, інсулін гларгін – 0.6 ОД/кг.</p> <p>Введення: 2 окремі (в протилежні параумбілікальні ділянки), одночасні (в межах 1 хвилини) п/ш ін'єкції; натще</p>
15. Супутня терапія	<p>Пацієнти не повинні були приймати жодних недосліджуваних лікарських засобів, які могли б вплинути на метаболічний контроль або чутливість до інсуліну протягом усього дослідження та протягом 2 тижнів перед дослідженням.</p> <p>Після скринінгу та підписання інформованої згоди до останнього візиту дослідження не дозволялося приймати супутні ліки, за винятком гормонів щитоподібної залози, ліпідознижуючих та антигіпертензивних засобів, а для жінок – за винятком гормональної контрацепції або замісної гормональної терапії в період менопаузи.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Фармакодинаміка:</u></p> <p>Площа під стандартизованою за масою тіла кривою швидкості інфузії глюкози (GIR) від часу 0 до 24 годин після дозування (GIR-AUC₀₋₂₄), час досягнення 50 % значення GIR-AUC₀₋₂₄ (t_{50%-GIR-AUC0-24}), а також максимальна GIR (GIR_{max}) та час до GIR_{max} (GIR-t_{max}).</p> <p><u>Фармакокінетика:</u></p> <p>Концентрації ліксисенатиду в плазмі крові використовували для визначення наступних фармакокінетичних (ФК) параметрів: максимальна концентрація в плазмі крові (C_{max}); час першого досягнення C_{max} (t_{max}); площа під кривою залежності концентрації в плазмі крові від часу від нуля до реального часу, що відповідає останній концентрації вище межі кількісного визначення (AUC_{last}); площа під кривою залежності концентрації в плазмі від часу, екстрапольована до нескінченності (AUC); загальний кліренс в організмі (CL/F); видимий об'єм розподілу у термінальній фазі (V_z/F); і термінальний період напіввиведення (t_{1/2z}).</p>

	<p>Сироваткові концентрації інсуліну гларгіну використовували для визначення таких параметрів ФК: максимальна концентрація в сироватці крові (C_{max}); t_{max}; площа під кривою залежності концентрації в сироватці крові від часу 0 до 24 годин після дозування (AUC_{0-24}); час досягнення 50 % значення AUC_{0-24} ($t_{50\%-AUC_{0-24}}$).</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Побічні реакції, про які повідомляв учасник або які відзначав дослідник, показники життєво важливих функцій, фізикальне обстеження, стандартні гематологічні та біохімічні показники крові, аналіз сечі, електрокардіограма (12 відведень і телеметрія), місцева переносимість у місці п/ш ін'єкції та антитіла до ліксисенатиду.</p>
18. Статистичні методи	<p>Фармакодинаміка: Фармакодинамічні параметри були узагальнені за методами лікування з використанням описової статистики. В статистичному аналізі порівнювали Д та П. Для $GIR-AUC_{0-24}$ співвідношення між лікуваннями Д і П оцінювали за допомогою моделі лінійних ефектів для логарифмічно перетворених значень. Для $GIR-AUC_{0-24}$ було надано оцінку та 90% довірчий інтервал (ДІ) для співвідношення середніх геометричних значень між лікуванням Д та П. Значення часу до 50 % $GIR-AUC_{0-24}$ ($T_{50\%-GIR-AUC_{0-24}}$) порівнювали непараметрично між лікуваннями Д і П. GIR_{max} і $GIR-t_{max}$ підлягали відповідному аналізу, хоча і як додаткові параметри. Популяція аналізу фармакодинаміки включала всіх пацієнтів без будь-яких серйозних відхилень, пов'язаних з досліджуваним лікуванням, і для яких були наявні параметри фармакодинаміки).</p> <p>Безпека: Аналіз безпеки базувався на аналізі індивідуальних значень (клінічно значущих відхилень) та описової статистики за видами лікування. Побічні реакції, які кодували відповідно до Медичного словника для регуляторної діяльності (MedDRA) версії 13.1 і класифікували за класами систем органів (КСО) та терміном переважного використання, з даними про частоту були представлені в таблицях за видами лікування. Були перераховані всі побічні реакції. Для статистичного аналізу лабораторних параметрів, показників життєво важливих функцій та ЕКГ використовували критерії потенційно клінічно значущих відхилень (Перелік потенційно клінічно значущих відхилень, (версія 2.0 від 14 вересня 2009 р.). Для показників життєво важливих функцій та ЕКГ дані про частоту пацієнтів із відхиленнями та про частоту потенційно клінічно значущих відхилень були підсумовані за лікуванням. Дані про частоту ознак місцевої непереносимості проаналізовані за лікуванням. До популяції аналізу безпеки входили всі пацієнти, які отримали будь-яке досліджуване лікування, незалежно від кількості введеного лікування).</p>

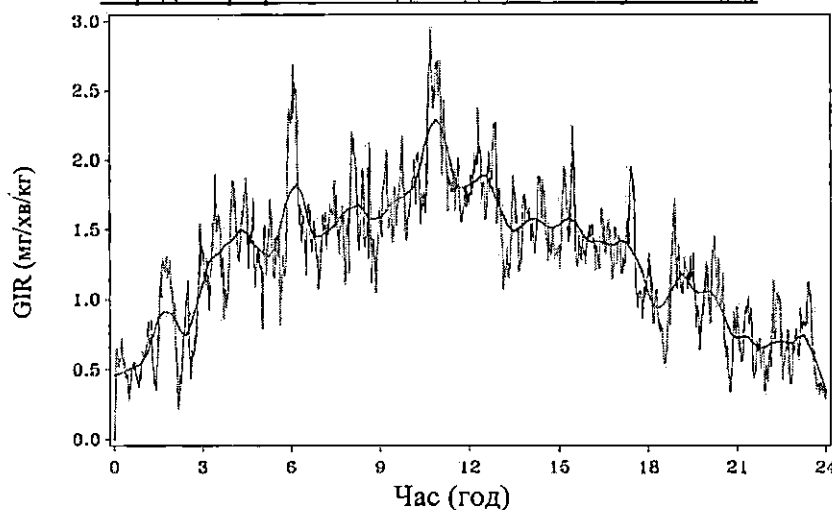
	<p>Фармакокінетика: Фармакокінетичні параметри були узагальнені за лікуванням з використанням описової статистики. Статистичні аналізи порівнювали лікування Д (введення комбінації в одне місце) та П (окремі ін'єкції). Відносну біодоступність між лікуваннями Д і П оцінювали за допомогою моделі лінійних ефектів для логарифмічно трансформованих значень AUC, AUC_{last} і C_{max} ліксисенатиду та значень AUC₀₋₂₄ інсуліну гларгіну. Для цих параметрів було надано оцінку та 90 % ДІ для відношення геометричних середніх між лікуваннями Д і П. Час до 50 % AUC₀₋₂₄ (t_{50%-AUC0-24}) порівнювали непараметрично між лікуваннями Д і П. Популяція аналізу фармакокінетики включала всіх пацієнтів без яких-небудь серйозних відхилень, пов'язаних з досліджуваним лікуванням, і для яких були доступні параметри фармакокінетики).</p>												
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Із 23 учасників 15 (65,2 %) були чоловіками та 8 (34,8 %) були жінками. Середній вік учасників становив 38,4 року (діапазон: від 18 до 56 років), а середня маса тіла становила 76,67 кг (діапазон: від 57,3 до 94,5 кг). Усі учасники були європеїдної раси.</p>												
20. Результати ефективності	<p>Фармакодинамічні результати: Описова статистика для GIR-AUC₀₋₂₄ і GIR_{max} та їх співвідношення для лікувань наведена у наступних 3 таблицях. GIR-AUC₀₋₂₄ та GIR_{max} були чисельно порівняними між лікуваннями, при цьому нижня межа ДІ співвідношення лікування GIR-AUC₀₋₂₄ дещо перевищувала діапазон прийнятності 80–125 %.</p> <p><u>Оцінки GIR-AUC та GIR_{max} співвідношення лікувань з 90 % довірчим інтервалом</u></p> <table border="1" data-bbox="592 1211 1426 1406"> <thead> <tr> <th>Параметр</th> <th>Порівняння лікування</th> <th>Оцінка</th> <th>90% ДІ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GIR-AUC_{0-24h} [мг/кг]</td> <td>Д / П</td> <td>0,91</td> <td>(від 0,71 до 1,17)</td> </tr> <tr> <td>GIR_{max} [мг/кг/хв]</td> <td>Д / П</td> <td>0,93</td> <td>(від 0,82 до 1,06)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Д та П: інсулін гларгін 0,6 ОД/кг маси тіла та ліксисенатид 20 мг. П (лікування порівняння): окремі одночасні ін'єкції ліксисенатиду та лікарського засобу Лантус®. Д (досліджуване лікування): ін'єкція в одне місце комбінації ліксисенатиду та інсуліну гларгіну (Лантус®).</p>	Параметр	Порівняння лікування	Оцінка	90% ДІ	GIR-AUC _{0-24h} [мг/кг]	Д / П	0,91	(від 0,71 до 1,17)	GIR _{max} [мг/кг/хв]	Д / П	0,93	(від 0,82 до 1,06)
Параметр	Порівняння лікування	Оцінка	90% ДІ										
GIR-AUC _{0-24h} [мг/кг]	Д / П	0,91	(від 0,71 до 1,17)										
GIR _{max} [мг/кг/хв]	Д / П	0,93	(від 0,82 до 1,06)										

Середні профілі GIR – лікування порівняння (П)



GIR = стандартизована за масою тіла швидкість інфузії глюкози.

Середні профілі GIR – досліджуване лікування (Д)



GIR = стандартизована за масою тіла швидкість інфузії глюкози.

Фармакокінетичні результати:

Ліксисенатид

Експозиція ліксисенатиду, AUC та AUC_{last} при введенні в комбінації з інсуліном гларгіном у вигляді суміші небуферизованого ліксисенатиду в розчині лікарського засобу Лантус (Д) відповідала критеріям біоеквівалентності порівняно з лікуванням порівняння з окремими ін'єкціями (П).

Максимальна концентрація (C_{max}) ліксисенатиду, що застосовувався у вигляді комбінованої суміші (Д), не відповідала формальним критеріям біоеквівалентності, оскільки нижня межа

	<p>ДІ знаходилася за межами загальноприйнятого діапазону прийнятності для біоеквівалентності.</p> <p><u>Інсулін гларгін</u></p> <p>Експозиція інсуліну гларгін не відрізнялася між 2 варіантами лікування. Жоден з параметрів фармакокінетики інсуліну гларгіну не показав достовірної різниці між 2 варіантами лікування.</p>
21. Результати безпеки	<p>Не було жодних серйозних побічних реакцій, тяжких побічних реакцій або побічних реакцій, які призвели до припинення лікування. У 7 та 9 пацієнтів повідомляли про побічні реакції, які виникли під час лікування Д та П відповідно. Найбільш поширеними побічними реакціями були головний біль, блювання та нудота. Нудота та блювання були однаково розподілені між обома лікуваннями. Потенційно клінічно значущі відхилення виникали нечасто та не мали тенденції до зростання при будь-якому лікуванні.</p> <p>При застосуванні лікування Д та П по 3 пацієнти повідомили про еритему, що була ледь помітною. Про пов'язані подразнення або біль не повідомляли.</p> <p>Позитивних результатів на антитіла до лікисенатиду не було.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Експозиція лікисенатиду в комбінації з інсуліном гларгіном у вигляді суміші лікисенатиду в розчині лікарського засобу Лантус (Д) відповідала критеріям біоеквівалентності порівняно з референтним лікуванням окремими ін'єкціями (П). Максимальна концентрація (C_{max}) лікисенатиду в комбінації не відповідала формальним критеріям біоеквівалентності, оскільки нижня межа ДІ знаходилася за межами загальноприйнятого діапазону прийнятності для біоеквівалентності.</p> <p>Експозиція інсуліну гларгіну не відрізнялася між 2 варіантами лікування.</p> <p>Фармакодинамічні параметри, отримані за допомогою клемп-тесту, були загалом порівнянними між лікуваннями, але показник GIR-AUC (і ДІ) для комбінованої ін'єкції порівняно з референтним лікуванням був дещо нижчим за критерій біоеквівалентності. Профілі GIR накладалися один на одного, окрім першої години після введення.</p> <p>Обидва лікування добре переносилися без відмінностей у параметрах, пов'язаних з безпекою, між лікуваннями.</p>

Заявник (Власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис)

(П.І.Б.)



Звіт про клінічне випробування №06

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СОЛІКВА®
2. Заявник	ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Санofi-Авентіс Дойчланд ГмбХ, Німеччина
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 з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, з 4-ма лікуваннями, перехресне дослідження відносної біодоступності ліксисенатиду в розчині інсуліну гларгіну у здорових добровольців. Дослідження №: PKD12406.
6. Фаза клінічного випробування	I
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого учасника: 12 червня 2012 року. Дата завершення дослідження останнім учасником: 14 січня 2013 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 20 досліджуваних. Фактична: рандомізовано 20 досліджуваних; отримали лікування: 20 досліджуваних.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього дослідження було оцінити відносну біодоступність ліксисенатиду у 3 концентраціях у розчині інсуліну гларгіну U300. Вторинними цілями цього дослідження були оцінка безпеки та переносимості ліксисенатиду в 3 концентраціях у розчині інсуліну гларгіну U300 та при застосуванні окремо.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, відкрите, рандомізоване, перехресне дослідження з 4-ма серіями, 4-ма періодами, 4-ма лікуваннями (дизайн Вільяма) із щонайменше 7-денним періодом вимивання перед введенням кожної дози.
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки та жінки віком від 18 до 45 років включно.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Ліксисенатид та інсулін гларгін U300 <u>Ліксисенатид</u> Ліксисенатид 100 мкг/мл, розчин для ін'єкцій 3 мл у картриджі (F1). <u>Ліксисенатид/інсулін гларгін U300</u> 3 мл розчину для ін'єкцій у картриджі, 3 різні дозування: F2: 300 ОД/мл інсуліну гларгіну / 75 мкг/мл ліксисенатиду;

	<p>F3: 300 ОД/мл інсуліну гларгіну / 150 мкг/мл ліксисенатид ; F4: 300 ОД/мл інсуліну гларгіну / 300 мкг/мл ліксисенатид/ Шлях введення: підшкірна (п/ш) ін'єкція, 5 см горизонтально праворуч або ліворуч від пупка. <i>Лікування:</i> Лікування А = 15 мкг ліксисенатиду; 1 ін'єкція 150 мкл з використанням F1. Лікування В = 15 мкг ліксисенатиду та 60 ОД інсуліну гларгіну U300; 1 ін'єкція 200 мкл з використанням F2. Лікування С = 15 мкг ліксисенатиду та 30 ОД інсуліну гларгіну U300; 1 ін'єкція 100 мкл з використанням F3. Лікування D = 15 мкг ліксисенатиду та 15 ОД інсуліну гларгіну U300; 1 ін'єкція 50 мкл з використанням F4.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно.
15. Супутня терапія	За винятком пероральних гормональних контрацептивів, використання супутніх ліків під час дослідження не дозволялося. Однак, якщо з будь-якої причини було необхідне специфічне лікування, то у відповідній обліковій формі робили точний запис.
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Фармакокінетика:</u> Для ліксисенатиду були розраховані наступні параметри фармакокінетики, використовуючи некомпартментні методи: максимальна концентрація в плазмі крові (C_{max}), час досягнення C_{max} (t_{max}), площа під кривою залежності концентрації в плазмі крові від часу від 0 до останньої часової точки, в якій концентрація перевищує нижню межу кількісного визначення (AUC_{last}), площа під кривою залежності концентрації в плазмі крові від часу від 0 до 12 годин (AUC_{0-12}), площа під кривою залежності концентрації в плазмі від часу, екстрапольована до нескінченності (AUC), та термінальний період напіввиведення ($t_{1/2z}$).</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні реакції, про які повідомляли учасниками, або які спостерігав дослідник, клінічні лабораторні аналізи (гематологічні, біохімічні, коагуляція, гормонів та сечі); оцінки показників життєво важливих функцій, записів електрокардіограми (ЕКГ), приліжкового тесту на рівень глюкози крові, оцінки місцевої переносимості в місці ін'єкції та наявності антитіл до ліксисенатиду.
18. Статистичні методи	Безпека: Оцінка безпеки базувалася на аналізі окремих клінічно значущих відхилень та описової статистики. Побічні реакції, які виникли під час лікування, були класифіковані за класом системи органів та терміном переважного використання Медичного словника для регуляторної діяльності (версія 15.0). Кількісні показники про побічні реакції зведені у таблиці за видами

	<p>лікування. Відхилення в біохімічних (за винятком приліжкового тесту на рівень глюкози крові) і гематологічних показниках, показниках життєво важливих функцій та ЕКГ оцінювали з використанням критеріїв потенційно клінічно значущих відхилень (Перелік потенційно клінічно значущих відхилень, версія від 14 вересня 2009р.) і згрупували за видами лікування. Дані приліжкового тесту на рівень глюкози крові, початкові дані та зміни порівняно з початковим рівнем узагальнювали за допомогою описової статистики за лікуванням, візитом та часом вимірювання. Для показників життєво важливих функцій та ЕКГ всі параметри були узагальнені за допомогою описової статистики.</p> <p>Дані про кількість учасників з ознаками непереносимості у місці п/ш ін'єкції були зведені у таблиці за видами лікування. Для кожного учасника було вказано статус щодо антитіл до ліксисенатиду.</p> <p>Фармакокінетика Фармакокінетичні параметри ліксисенатиду були узагальнені за групами лікування з використанням описової статистики. Також були розраховані та узагальнені співвідношення лікування (B/A, C/A, D/A, C/B, D/B та C/D). Значення C_{max}, AUC_{last}, AUC та AUC_{0-12} також розраховували та узагальнювали.</p> <p>Для логарифмічно трансформованих C_{max}, AUC_{last}, AUC та AUC_{0-12} відносну біодоступність між лікуваннями оцінювали за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів з фіксованими параметрами для послідовності, періоду, лікування та статі. Оцінки та 90 % довірчі інтервали (ДІ) для співвідношення середніх геометричних значень лікувань (B/A, C/A та D/A) були отримані шляхом обчислення оцінок та 90 % ДІ для різниці між середніми значеннями лікувань у рамках лінійної моделі змішаних ефектів з подальшим перетворенням на співвідношення за допомогою антилогарифмічного перетворення. У контексті цього ж аналізу були отримані результати для співвідношень C/B, D/B та C/D.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Із 20 учасників, 16 (80,0 %) були чоловіками та 4 (20,0 %) були жінками. Середній вік учасників становив 36,0 року (діапазон: від 22 до 45 років), а середня маса тіла становила 76,30 кг (діапазон: від 62,0 до 88,0 кг).</p> <p>Усі учасники були європейської раси</p>
20. Результати ефективності	<p>Фармакокінетичні результати:</p> <p>Дані описової статистики для ліксисенатиду в плазмі крові для режимів лікування від А до D представлені в наступній таблиці:</p>

**Середнє значення \pm СВ (середнє геометричне) [КВ%]
фармакокінетичних параметрів лікисенатиду в плазмі крові
(учасники з негативним результатом на антитіла)**

	Лікування			
	A	B	C	D
N	18	20	19	19
C_{max} (нг/мл)	108 \pm 21,0 (106) [19,4]	72,4 \pm 23,5 (68,8) [32,5]	87,5 \pm 42,5 (80,9) [48,6]	73,2 \pm 23,3 (70,0) [31,8]
t_{max}^a (год)	2,00 (0,50–3,00)	2,50 (1,50–4,00)	2,50 (0,25–4,00)	3,00 (1,50–4,00)
AUC_{last} (нг*год/мл)	517 \pm 128 (501) [24,7]	453 \pm 129 (436) [28,4]	486 \pm 122 (472) [25,0]	449 \pm 134 (430) [29,9]
AUC_{0-12} (нг*год/мл)	522 \pm 124 (507) [23,7]	454 \pm 128 (437) [28,2]	487 \pm 121 (473) [24,8]	444 \pm 119 (429) [26,9]
AUC (нг*год/мл)	544 \pm 135 (527) [24,9]	498 \pm 139 (480) [27,9]	528 \pm 131 (513) [24,8]	491 \pm 146 (471) [29,6]
$t_{1/2z}$ (год)	2,25 \pm 0,300 (2,23) [13,3]	2,86 \pm 0,621 (2,80) [21,7]	2,70 \pm 0,622 (2,64) [23,0]	2,76 \pm 0,957 (2,64) [34,7]

**Оцінки співвідношення лікування з 90 % довірчими
інтервалами для лікисенатиду у пацієнтів з підтвердженим
негативним статусом щодо антитіл до лікисенатиду в день**

ДОЗУВАННЯ

Співвідношення лікування	Параметр	Оцінка	90 % ДІ
B / A	C_{max}	0,64	(0,57, 0,71)
C / D		0,76	(0,67, 0,87)
D / A		0,65	(0,59, 0,72)
C / B		1,19	(1,07, 1,33)
D / B		1,03	(0,95, 1,11)
C / D		1,16	(1,02, 1,33)
B / A	AUC_{last}	0,85	(0,75, 0,96)
C / D		0,93	(0,83, 1,05)
D / A		0,85	(0,77, 1,93)
C / B		1,10	(1,01, 1,19)
D / B		1,00	(0,91, 1,09)
C / D		1,10	(1,00, 1,21)
B / A	AUC	0,89	(0,79, 1,00)
C / D		0,96	(0,86, 1,07)
D / A		0,88	(0,80, 0,96)
C / B		1,08	(1,00, 1,17)
D / B		0,99	(0,91, 1,07)
C / D		1,09	(1,00, 1,20)
B / A	AUC_{0-12}	0,84	(0,75, 0,95)
C / D		0,92	(0,82, 1,04)
D / A		0,83	(0,76, 0,91)
C / B		1,09	(1,01, 1,19)
D / B		0,99	(0,92, 1,07)
C / D		1,11	(1,02, 1,20)

	<p>При порівнянні 3 комбінованих лікувань (лікування В, С і D) з лікуванням А (ліксисенатид без інсуліну гларгін) експозиція ліксисенатиду (на основі AUC, AUC_{last} і AUC₀₋₁₂) була загалом порівнянною між лікуваннями, з точковими оцінками експозиції від 0,83 до 0,96, але не всі ДІ були повністю в межах стандартної межі еквівалентності від 0,8 до 1,25. Максимальна концентрація ліксисенатиду при одночасному застосуванні з інсуліном гларгіном знижувалася порівняно з введенням тільки ліксисенатиду з точковими оцінками співвідношення від 0,64 до 0,76. При порівнянні між 3 комбінованими лікуваннями всі співвідношення експозицій, але не всі максимальні концентрації, відповідали критеріям еквівалентності. Не було виявлено послідовного зв'язку між дозою або об'ємом інсуліну гларгіну та експозицією або максимальними концентраціями ліксисенатиду.</p>
21. Результати безпеки	<p>Під час дослідження не було зареєстровано жодних серйозних побічних реакцій, які виникли під час лікування, або побічних реакцій, які виникли під час лікування, та призвели до його припинення. Про побічні реакції, які виникли під час лікування, повідомляли у 4/20 пацієнтів (20 %), які отримували лікування А, у 5/20 пацієнтів (25 %), які отримували лікування В, у 6/20 пацієнтів (30 %), які отримували лікування С, і у 7/20 пацієнтів (35 %), які отримували лікування D. Усі побічні реакції були легкого або помірного ступеня тяжкості та минали без наслідків.</p> <p>Найчастіше повідомляли про безсимптомну гіпоглікемію (за винятком 1 випадку, який був симптоматичним) у 3/20 пацієнтів (15 %), які отримували лікування А, лікування В, лікування С, та у 4/20 пацієнтів (20 %), які отримували лікування D.</p> <p>Побічні реакції з класу «Порушення з боку травної системи» відповідали відомому профілю переносимості ліксисенатиду. Про ці побічні реакції повідомляли у 3/20 пацієнтів (15 %), які отримували лікування А та лікування С, та у 2/20 пацієнтів (10 %), які отримували лікування В та лікування D.</p> <p>Частота виявлення потенційно клінічно значущих відхилень в клінічних лабораторних показниках (за винятком рівня глюкози в крові у 5/20 осіб, які отримували лікування В, і у 2/20 осіб, які отримували лікування С) та відхилень на ЕКГ була дуже низькою, і жодне з них не вважали клінічно значущим. У жодного пацієнта не було виявлено потенційно клінічно значущих відхилень у параметрах життєво важливих функцій.</p> <p>У всіх пацієнтів, зразки плазми яких можна було оцінити, антитіла до ліксисенатиду були негативними перед першим введенням. В одного пацієнта антитіла до ліксисенатиду були позитивними на останньому візиті дослідження (EOS). Однак концентрація антитіл до ліксисенатиду була нижчою за нижню межу кількісного визначення 3,21 нмоль/л. Через три з половиною</p>

	<p>місяці після останнього візиту дослідження статус антитіл до ліксисенатиду залишався позитивним, а концентрація антитіл до ліксисенатиду була нижчою за нижню межу кількісного визначення.</p>
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<p>Введення 15 мкг ліксисенатиду з інсуліном гларгіном U300 у дозах 60, 30 або 15 ОД (лікування В, С і D відповідно) порівняно з введенням тільки 15 мкг ліксисенатиду (лікування А) призводило до загалом порівнянної експозиції ліксисенатиду, але при цьому знижувалися максимальні концентрації. Експозиція ліксисенатиду та зниження максимальної концентрації не залежали від дози або об'єму ін'єкції інсуліну гларгіну U300.</p> <p>Профіль безпеки, який спостерігали в умовах дослідження, відповідав відомій переносимості обох сполук.</p>

Заявник (Власник
реєстраційного посвідчення)



Звіт про клінічне випробування №07

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СОЛІКВА®
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Санофі-Авентіс Дойчланд ГмбХ, Німеччина
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 з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Фармакокінетика та безпека одноразових підшкірних доз 5 мкг препарату AVE0010 у пацієнтів із різними ступенями порушення ниркової функції та у здорових учасників у відкритому, з паралельними групами, нерандомізованому, дослідженні однієї дози. Дослідження №: POP6053.
6. Фаза клінічного випробування	I
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого учасника: 13 червня 2006 року. Дата завершення дослідження останнім учасником: 02 березня 2007 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 32 досліджуваних. Фактична: отримали лікування: 32 досліджуваних.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього дослідження було порівняти фармакокінетику препарату AVE0010 після одноразового підшкірного (п/ш) введення 5 мкг у групах з різним ступенем порушення функції нирок. Вторинною ціллю цього дослідження була оцінка безпеки одноразової п/ш дози препарату AVE0010.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, одноступеневе, відкрите, нерандомізоване, контрольоване дослідження в паралельних групах.
12. Основні критерії включення	Чоловіки, хірургічно стерильні жінки або жінки у постменопаузі, віком від 18 до 75 років, з масою тіла > 50 кг та індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 35 кг/м ² , з нормальною функцією нирок або легкими, помірними або тяжкими порушеннями функції нирок. Учасники з нормальною функцією нирок могли мати цукровий діабет 2 типу.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	AVE0010 Доза: одноразова доза 5 мкг (0,05 мл)

	Введення: п/ш в положенні лежачи на спині о 8:00 ранку в День 1, за 30 хвилин до сніданку.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно.
15. Супутня терапія	Наступні препарати не були дозволені під час цього дослідження: <ul style="list-style-type: none"> • Системні кортикостероїди; • Будь-які інші препарати, що впливають на рівень глюкози в крові; • Імунодепресанти.
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетика: C_{max} , t_{max} , AUC_{last} , AUC , $AUC_{(0-24)}$, CL/F , V_z/F , MRT (середній час утримання) та $t_{1/2z}$
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні реакції, про які повідомляли учасниками, або які спостерігав дослідник, клінічні лабораторні аналізи (гематологічні, біохімічні та глікозильований гемоглобін [HbA1c]), фізикальне обстеження, показники життєво важливих функцій, електрокардіограма (ЕКГ) та антитіла до анти-AVE0010.
18. Статистичні методи	<p>Безпека: Оцінка безпеки базувалася на аналізі індивідуальних показників (клінічно значущих відхилень) та описової статистики (зведені таблиці).</p> <p>Побічні реакції, які виникли під час лікування, були узагальнені за групами учасників, шляхом табличного переліку кількості та відсотка учасників із побічними реакціями, які виникли під час лікування, у відповідному класі системи органів.</p> <p>Для лабораторних даних, показників життєво важливих функцій та ЕКГ проводили аналіз подій, які виникли під час лікування та підсумовувалася кількість учасників із потенційно клінічно значущими відхиленнями.</p> <p>Фармакокінетика: Усі фармакокінетичні параметри AVE0010 у плазмі крові були підсумовані окремо за групами ниркової функції.</p> <p>Популяційний ефект для C_{max}, $AUC_{(0-24)}$, AUC_{last}, AUC і CL/F оцінювали за допомогою лінійної моделі з фіксованим ефектом на логарифмічно трансформованих значеннях. Були надані оцінки з 90 % довірчими інтервалами (ДІ) для попарних групових співвідношень (легке порушення ниркової функції порівняно зі здоровими учасниками, помірне порушення ниркової функції порівняно зі здоровими учасниками та тяжке порушення ниркової функції порівняно зі здоровими учасниками).</p> <p>Для $t_{1/2z}$ вплив групи ниркової функції оцінювали за допомогою лінійної моделі фіксованих ефектів на логарифмічно трансформовані значення $t_{1/2z}$. Оцінка та 90 % ДІ для середнього геометричного значення була надана в цілому та за групами ниркової функції.</p> <p>Взаємозв'язок між ступенем порушення ниркової функції та всмоктуванням і розподілом AVE0010 оцінювали шляхом регресії фармакокінетичних параметрів на кліренс креатиніну.</p>

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Із 32 учасників, 22 (68,8 %) були чоловіками та 10 (31,3 %) були жінками. Середній вік учасників становив 59,1 року (діапазон: від 36 до 74 років), а середня маса тіла становила 80,10 кг (діапазон: від 61,0 до 104,9 кг).</p> <p>Усі учасники були європеїдної раси.</p>																																																											
20. Результати ефективності	<p>Фармакокінетичні результати:</p> <p>Очевидної різниці в C_{max} і AUC не спостерігали між учасниками з нормальною функцією нирок і пацієнтами з легким порушенням ниркової функції після одноразової п/ш дози 5 мкг AVE0010; потім, зі збільшенням ступеня порушення ниркової функції, експозиція зростала, а кліренс знижувався. На відміну від помірного, при тяжкому порушенні ниркової функції цей ефект став статистично значущим для AUC (+67 %), тоді як для C_{max} цього не відбулося (+29 %).</p> <p>Фармакокінетичні параметри AVE0010 за групами стану ниркової функції</p> <table border="1" data-bbox="566 795 1412 1713"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Фармакокінетичний показник</th> <th colspan="4">Середнє значення (\pmСВ) (КВ%) [середнє геометричне]^a</th> </tr> <tr> <th>Здорові учасники (N=8)</th> <th>Легке порушення функції нирок (N=8)</th> <th>Помірне порушення функції нирок (N=8)</th> <th>Тяжке порушення функції нирок (N=8)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} (нг/мл)</td> <td>54,4 \pm 28,2 (52) [48,5]</td> <td>50,4 \pm 18,7 (37) [47,6]</td> <td>54,1 \pm 27,0 (50) [48,2]</td> <td>64,4 \pm 15,3 (24) [62,7]</td> </tr> <tr> <td>t_{max} (год)</td> <td>2,25 (0,50 3,00)</td> <td>2,25 (0,50 3,00)</td> <td>2,29 (1,50 3,50)</td> <td>1,77 (1,50 3,52)</td> </tr> <tr> <td>$t_{1/2}$ (год)</td> <td>2,62 \pm 0,996 (38) [2,46]</td> <td>2,41 \pm 1,21 (50) [2,22]</td> <td>2,62 \pm 0,844 (32) [2,52]</td> <td>2,87 \pm 1,15 (40) [2,70]</td> </tr> <tr> <td>AUC_{last} (год.нг/мл)</td> <td>210 \pm 89,7 (43) [195]</td> <td>211 \pm 104 (49) [183]</td> <td>274 \pm 116 (42) [250]</td> <td>346 \pm 116 (34) [327]</td> </tr> <tr> <td>AUC (год.нг/мл)</td> <td>270 \pm 92,6 (34) [258]</td> <td>285 \pm 94,2 (33) [272]</td> <td>336 \pm 104 (31) [321]</td> <td>397 \pm 129 (32) [377]</td> </tr> <tr> <td>t_{lag} (год)</td> <td>0,00 (0,00 0,50)</td> <td>0,00 (0,00 0,50)</td> <td>0,00 (0,00 0,50)</td> <td>0,00 (0,00 0,00)</td> </tr> <tr> <td>AUC₍₀₋₂₄₎ (год.нг/мл)</td> <td>219 \pm 91,2 (42) [204]</td> <td>221 \pm 107 (48) [193]</td> <td>285 \pm 116 (41) [262]</td> <td>358 \pm 120 (33) [338]</td> </tr> <tr> <td>CL/F (л/год)</td> <td>20,3 \pm 6,20 (31) [19,4]</td> <td>19,3 \pm 6,54 (34) [18,4]</td> <td>16,3 \pm 5,66 (35) [15,6]</td> <td>14,1 \pm 5,39 (38) [13,3]</td> </tr> <tr> <td>V_z/F (л)</td> <td>67,3 \pm 23,6 (35) [63,7]</td> <td>55,4 \pm 21,0 (38) [52,5]</td> <td>55,8 \pm 20,7 (37) [52,8]</td> <td>53,3 \pm 13,7 (26) [51,6]</td> </tr> <tr> <td>MRT (год)</td> <td>4,42 \pm 1,42 (32) [4,25]</td> <td>4,40 \pm 0,989 (22) [4,32]</td> <td>5,02 \pm 1,03 (21) [4,95]</td> <td>5,29 \pm 1,55 (29) [5,11]</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a Для t_{max} і t_{lag}, середні значення (мінімум, максимум) наведені. N = кількість учасників з експозицією; SD = стандартне відхилення. MRT = середній час утримання.</p>	Фармакокінетичний показник	Середнє значення (\pm СВ) (КВ%) [середнє геометричне] ^a				Здорові учасники (N=8)	Легке порушення функції нирок (N=8)	Помірне порушення функції нирок (N=8)	Тяжке порушення функції нирок (N=8)	C_{max} (нг/мл)	54,4 \pm 28,2 (52) [48,5]	50,4 \pm 18,7 (37) [47,6]	54,1 \pm 27,0 (50) [48,2]	64,4 \pm 15,3 (24) [62,7]	t_{max} (год)	2,25 (0,50 3,00)	2,25 (0,50 3,00)	2,29 (1,50 3,50)	1,77 (1,50 3,52)	$t_{1/2}$ (год)	2,62 \pm 0,996 (38) [2,46]	2,41 \pm 1,21 (50) [2,22]	2,62 \pm 0,844 (32) [2,52]	2,87 \pm 1,15 (40) [2,70]	AUC _{last} (год.нг/мл)	210 \pm 89,7 (43) [195]	211 \pm 104 (49) [183]	274 \pm 116 (42) [250]	346 \pm 116 (34) [327]	AUC (год.нг/мл)	270 \pm 92,6 (34) [258]	285 \pm 94,2 (33) [272]	336 \pm 104 (31) [321]	397 \pm 129 (32) [377]	t_{lag} (год)	0,00 (0,00 0,50)	0,00 (0,00 0,50)	0,00 (0,00 0,50)	0,00 (0,00 0,00)	AUC ₍₀₋₂₄₎ (год.нг/мл)	219 \pm 91,2 (42) [204]	221 \pm 107 (48) [193]	285 \pm 116 (41) [262]	358 \pm 120 (33) [338]	CL/F (л/год)	20,3 \pm 6,20 (31) [19,4]	19,3 \pm 6,54 (34) [18,4]	16,3 \pm 5,66 (35) [15,6]	14,1 \pm 5,39 (38) [13,3]	V_z/F (л)	67,3 \pm 23,6 (35) [63,7]	55,4 \pm 21,0 (38) [52,5]	55,8 \pm 20,7 (37) [52,8]	53,3 \pm 13,7 (26) [51,6]	MRT (год)	4,42 \pm 1,42 (32) [4,25]	4,40 \pm 0,989 (22) [4,32]	5,02 \pm 1,03 (21) [4,95]	5,29 \pm 1,55 (29) [5,11]
Фармакокінетичний показник	Середнє значення (\pm СВ) (КВ%) [середнє геометричне] ^a																																																											
	Здорові учасники (N=8)	Легке порушення функції нирок (N=8)	Помірне порушення функції нирок (N=8)	Тяжке порушення функції нирок (N=8)																																																								
C_{max} (нг/мл)	54,4 \pm 28,2 (52) [48,5]	50,4 \pm 18,7 (37) [47,6]	54,1 \pm 27,0 (50) [48,2]	64,4 \pm 15,3 (24) [62,7]																																																								
t_{max} (год)	2,25 (0,50 3,00)	2,25 (0,50 3,00)	2,29 (1,50 3,50)	1,77 (1,50 3,52)																																																								
$t_{1/2}$ (год)	2,62 \pm 0,996 (38) [2,46]	2,41 \pm 1,21 (50) [2,22]	2,62 \pm 0,844 (32) [2,52]	2,87 \pm 1,15 (40) [2,70]																																																								
AUC _{last} (год.нг/мл)	210 \pm 89,7 (43) [195]	211 \pm 104 (49) [183]	274 \pm 116 (42) [250]	346 \pm 116 (34) [327]																																																								
AUC (год.нг/мл)	270 \pm 92,6 (34) [258]	285 \pm 94,2 (33) [272]	336 \pm 104 (31) [321]	397 \pm 129 (32) [377]																																																								
t_{lag} (год)	0,00 (0,00 0,50)	0,00 (0,00 0,50)	0,00 (0,00 0,50)	0,00 (0,00 0,00)																																																								
AUC ₍₀₋₂₄₎ (год.нг/мл)	219 \pm 91,2 (42) [204]	221 \pm 107 (48) [193]	285 \pm 116 (41) [262]	358 \pm 120 (33) [338]																																																								
CL/F (л/год)	20,3 \pm 6,20 (31) [19,4]	19,3 \pm 6,54 (34) [18,4]	16,3 \pm 5,66 (35) [15,6]	14,1 \pm 5,39 (38) [13,3]																																																								
V_z/F (л)	67,3 \pm 23,6 (35) [63,7]	55,4 \pm 21,0 (38) [52,5]	55,8 \pm 20,7 (37) [52,8]	53,3 \pm 13,7 (26) [51,6]																																																								
MRT (год)	4,42 \pm 1,42 (32) [4,25]	4,40 \pm 0,989 (22) [4,32]	5,02 \pm 1,03 (21) [4,95]	5,29 \pm 1,55 (29) [5,11]																																																								

Оцінки співвідношень між групами за станом ниркової функції середніх значень з 90% довірчими інтервалами для ключових фармакокінетичних параметрів в плазмі крові

Параметр	Порівняння	Оцінка (%)	90 % ДІ (%)
C _{max} (пг/мл)	Легке ПФН/Здорові учасники	98	(68, 141)
	Помірне ПФН/Здорові учасники	99	(69, 143)
	Тяжке ПФН/Здорові учасники	129	(90, 186)
AUC ₍₀₋₂₄₎ (пг.год/мл)	Легке ПФН/Здорові учасники	95	(64, 141)
	Помірне ПФН/Здорові учасники	128	(86, 191)
	Тяжке ПФН/Здорові учасники	166	(111, 247)
AUC _{last} (пг.год/мл)	Легке ПФН/Здорові учасники	94	(62, 141)
	Помірне ПФН/Здорові учасники	128	(85, 193)
	Тяжке ПФН/Здорові учасники	167	(112, 251)
AUC (пг.год/мл)	Легке ПФН/Здорові учасники	105	(76, 145)
	Помірне ПФН/Здорові учасники	124	(91, 170)
	Тяжке ПФН/Здорові учасники	146	(108, 197)
CL/F (л/год)	Легке ПФН/Здорові учасники	95	(69, 131)
	Помірне ПФН/Здорові учасники	80	(59, 110)
	Тяжке ПФН/Здорові учасники	68	(51, 92)

ДІ = довірчий інтервал; ПФН = порушення функції нирок.

21. Результати безпеки

Одноразова п/ш доза 5 мкг AVE0010 добре переносилася в усіх групах порушення функції нирок, а також у групі здорових учасників. У цьому дослідженні не було летальних випадків та серйозних побічних реакцій, які виникли під час лікування. Жоден учасник не припинив дослідження передчасно. Частота побічних реакцій була низькою і не було суттєвих відмінностей між групами порушення функції нирок. Крім того, частота побічних реакцій у групах з легким, помірним або тяжким порушенням функції нирок не була вищою, ніж у групі здорових учасників.

Загалом у 7 досліджуваних було зафіксовано 9 випадків побічних реакцій. Найчастішою побічною реакцією був головний біль – 4 випадки (всі у групі здорових учасників), за ним йшли порушення з боку травної системи, які включали блювання (2 випадки; 1 у групі здорових учасників і 1 у групі помірною порушення ниркової функції), нудоту (1 випадок у групі помірною порушення функції нирок, про який повідомив той самий пацієнт, який також повідомляв про блювання) і діарею (1 випадок у групі тяжкого порушення функції нирок). Три з 4 випадків головного болю були класифіковані як помірні за інтенсивністю, 1 випадок головного болю – як легкий. Всі інші TEAE також були класифіковані як легкі. Під час дослідження не було зареєстровано жодного випадку гіпоглікемії.

Антитіла до AVE0010 не були виявлені у жодного учасника на початковому етапі, і титри залишалися негативними наприкінці дослідження.

	<p>Підвищені рівні креатиніну та сечовини у пацієнтів з легким, помірним та тяжким порушенням ниркової функції були стабільними після дозування препарату порівняно з початковим рівнем.</p> <p>Лише деякі пацієнти відповідали критеріям потенційно клінічно значущих відхилень для показників життєво важливих функцій. Кількість пацієнтів з потенційно клінічно значущим підвищенням систолічного або діастолічного артеріального тиску (АТ) була дещо вищою в групі тяжкого порушення функції нирок, ніж в інших групах порушення ниркової функції або у групі здорових учасників.</p> <p>Було 2 випадки подовження інтервалу QTc понад 500 мс: 1 пацієнт у групі здорових мав ізольоване збільшення QTc до 502 мс (з нормального початкового рівня 421 мс) через 36 годин після дозування препарату, всі вимірювання QTc до і після 36-годинного вимірювання були між 421 і 459 мс; 1 пацієнт у групі тяжкого порушення функції нирок мав стабільні показники QTc між 505 мс (початковий рівень) і 518 мс у 6 вимірюваннях, проведених під час дослідження.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Очевидної різниці в C_{max} і AUC не спостерігали між учасниками з нормальною функцією нирок і легким порушенням ниркової функції після одноразової п/ш дози 5 мкг AVE0010; потім, зі збільшенням ступеня порушення ниркової функції, експозиція зростала, а кліренс знижувався. На відміну від помірного порушення ниркової функції, при тяжкому порушенні ниркової функції цей ефект був статистично значущим для AUC (+67%), тоді як для C_{max} цього не відбулося (+29%).</p> <p>Одноразова п/ш доза 5 мкг AVE0010 добре переносилася в усіх групах порушення функції нирок, а також у групі здорових учасників. У цьому дослідженні не було випадків смерті та серйозних побічних реакцій. Жоден учасник не припинив дослідження передчасно. Частота побічних реакцій не була вищою в групах з легким, помірним або тяжким порушенням ниркової функції порівняно з відповідною групою здорових учасників. Найчастішою побічною реакцією був головний біль (4 випадки), який спостерігали лише у здорових осіб. З 4 побічних реакцій з боку травної системи 3 були в групах помірного або тяжкого порушення ниркової функції. Випадків гіпоглікемії не було.</p>

Заявник (Власник
реєстраційного посвідчення)



Звіт про клінічне випробування №08

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СОЛІКВА®
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Санофі-Авентіс Дойчланд ГмБХ, Німеччина
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 з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, з 2 групами лікування, 2 послідовностями перехресне дослідження для оцінки впливу багаторазового підшкірного введення препарату AVE0010 на фармакокінетику одноразової пероральної дози варфарину 25 мг у здорових чоловіків. Дослідження №: INT10408.
6. Фаза клінічного випробування	I
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого учасника: 12 січня 2009 року. Дата завершення дослідження останнім учасником: 16 березня 2009 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 16 досліджуваних. Фактична: рандомізовано 16 досліджуваних; отримали лікування: 16 досліджуваних.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього дослідження було оцінити вплив багаторазових підшкірних (п/ш) щоденних доз 20 мкг препарату AVE0010 з негайним вивільненням на фармакокінетичний профіль S-варфарину у здорових чоловіків. Вторинними цілями цього дослідження були: - оцінити вплив багаторазових п/ш щоденних доз 20 мкг препарату AVE0010 у формі з негайним вивільненням на фармакодинамічний профіль варфарину у здорових чоловіків; - оцінити клінічну та лабораторну безпеку одночасного застосування AVE0010 з варфарином порівняно із застосуванням тільки варфарину у здорових чоловіків.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, відкрите, рандомізоване, з 2 послідовностями, 2 періодами, 2 лікуваннями перехресне дослідження.
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки віком від 18 до 45 років із масою тіла від 50,0 кг до 95,0 кг та індексом маси тіла (ІМТ) від 18 до 28 кг/м ² на момент скринінгу.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Ліксисенатид (AVE0010) Доза: 10 та 20 мкг, один раз на добу, багаторазове дозування Введення: п/ш ін'єкція
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно.
15. Супутня терапія	Застосування супутніх препаратів, включаючи рослинні та безрецептурні препарати, не дозволялося під час дослідження, за винятком випадків, коли це було чітко показано з медичної точки зору для лікування побічних реакцій. Для лікування симптоматичних побічних реакцій, які не загрожували безпеці учасників (наприклад, головного болю), супутні препарати призначали лише для лікування побічних реакцій тяжкого або помірного ступеня тяжкості, які зберігалися протягом тривалого часу.
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакодинаміка: Міжнародне нормалізоване відношення (МНВ): максимальна величина, час до максимальної величини, середні значення (AUC_{0-168h} , нормалізована за тривалістю). Фармакокінетика: <ul style="list-style-type: none"> • S-варфарин (первинна кінцева точка): C_{max}, t_{max}, AUC_{last}, AUC після одноразового введення тільки варфарину (лікування А) або у комбінації з ліксисенатидом (лікування В); • R-варфарин: C_{max}, t_{max}, AUC_{last}, AUC після одноразового введення тільки варфарину (лікування А) або у комбінації з ліксисенатидом (лікування В); • Фармакокінетика ліксисенатиду: C_{max}, $AUC(0-\tau)$, t_{max} після багаторазових доз, у комбінації з варфарином (лікування В).
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні реакції, які виникли під час лікування, показники життєво важливих функцій (артеріальний тиск і частота пульсу в положенні лежачи і стоячи), температура тіла, електрокардіограма (ЕКГ) у 12 відведеннях, лабораторні (аналізи крові та сечі) показники безпеки, антитіла до ліксисенатиду.
18. Статистичні методи	Фармакодинаміка: Графіки профілів середніх геометричних значень МНВ протягом теоретичного часу з моменту прийому варфарину були побудовані для кожного лікування. Середнє значення МНВ, максимальна величина МНВ та час досягнення максимальної величини МНВ узагальнювали за лікуванням з використанням описової статистики. Логарифмічно трансформований середнє значення МНВ та максимальну величину МНВ аналізували за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів. Оцінки та 90 % довірчі інтервали для співвідношень середніх геометричних варфарину при одночасному застосуванні з ліксисенатидом порівняно із застосуванням тільки варфарину були розраховані в рамках лінійної моделі змішаних ефектів, а потім перетворені у співвідношення за допомогою антилогарифмічного

	<p>перетворення. Якщо 90 % довірчий інтервал повністю містився в межах [0,8000; 1,2500], то можна було зробити висновок про відсутність взаємодії.</p> <p>Безпека: Аналіз безпеки ґрунтувався на перегляді індивідуальних значень (клінічно значущих відхилень) та описової статистики (зведені таблиці) за лікуванням.</p> <p>Усі побічні реакції кодували за допомогою Медичного словника для регуляторної діяльності (MedDRA, версія 12.0). Побічні реакції, які виникли під час лікування, класифікували за класами систем органів (КСО) і термінами переважного використання, а потім узагальнювали за кількістю та відсотком учасників для кожного лікування. Індивідуальні клінічні лабораторні дані, показники життєво важливих функцій та дані ЕКГ були позначені у разі наявності потенційно клінічно значущих відхилень та виходу за нижню та верхню межі клінічних лабораторних показників. Дані про частоту учасників з відхиленнями від норми та з потенційно клінічно значущими відхиленнями підсумовували для кожного типу параметрів за лікуванням.</p> <p>Дані про частоту відхилень від початкового рівня в результатах аналізів на антитіла до лікисенатиду були представлені за послідовністю.</p> <p>Фармакокінетика: Фармакокінетичні параметри S- і R-варфарину та лікисенатиду були узагальнені з використанням описової статистики.</p> <p>Для дослідження впливу повторних доз лікисенатиду на фармакокінетичні параметри одноразової дози 25 мг варфарину, лог-трансформовані C_{max}, AUC_{last} та AUC S-варфарину було проаналізовано за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів.</p> <p>Оцінки та 90% довірчі інтервали для співвідношень середніх геометричних значень варфарину при одночасному застосуванні з лікисенатидом та при застосуванні тільки варфарину були розраховані в рамках лінійної моделі змішаних ефектів, а потім перетворені у відношення за допомогою антилогарифмічного перетворення. Якщо 90 % довірчий інтервал повністю містився в межах [0,80; 1,25], то робили висновок про відсутність взаємодії.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Із 16 учасників, усі (100,0 %) були чоловіками. Середній вік учасників становив 34,9 року (діапазон: від 21 до 44 років), а середня маса тіла становила 73,07 кг (діапазон: від 62,4 до 80,4 кг).</p> <p>Усі учасники були європеїдної раси.</p>
20. Результати ефективності	<p>Фармакодинамічні результати:</p> <p>Для оцінки потенційного впливу лікисенатиду на фармакодинамічні властивості варфарину спостерігали за МНВ протягом 8 днів після прийому варфарину. Профіль МНВ для варфарину, який застосовували окремо або одночасно з лікисенатидом, був порівняним (див. таблицю нижче).</p>

Оцінки співвідношення лікування варфарин плюс ліксібсенатид порівняно з тільки варфарин з 90 % довірчим інтервалом (популяція аналізу фармакодинаміки)

Параметр	Порівняння	Оцінка	90% CI
Середні значення МНВ (1)	Варфарин+AVE0010 1 р/добу порівняно з тільки варфарин	1,04	(1,01, 1,07)
Максимальна величина МНВ (1)	Варфарин+AVE0010 1 р/добу порівняно з тільки варфарин	1,04	(0,97, 1,11)

(1) Показник МНВ показав значний ефект періоду з нижчими профілями МНВ під час другого циклу лікування незалежно від схеми лікування. Даний ефект періоду був повністю збалансований дизайном з 2-ма послідовностями і, таким чином, не вплинув на інтерпретацію результатів дослідження.

Фармакокінетичні результати:

Параметр фармакокінетики	Тільки варфарин	AVE0010 + варфарин
C_{max} (нг/мл)	1160 ± 173 (15) [1150]	970 ± 244 (25) [928]
t_{max} (год)	1,00 (1,00, 8,00)	8,00 (1,00, 12,05)
$t_{1/2z}$ (год)	37,4 ± 8,80 (24) [36,5]	40,8 ± 7,68 (19) [40,2]
AUC_{last} (год.нг/мл)	45200 ± 14300 (32) [43300]	46500 ± 15400 (33) [43900]
AUC (год.нг/мл)	47200 ± 15700 (33) [45000]	49400 ± 17400 (35) [46500]

Величинами в таблиці є середні значення ± СВ (КВ%) [середнє геометричне значення], за винятком t_{max} , для якого представлені величини: середнє значення (мінімум, максимум).

90% довірчі інтервали (ДІ) для AUC_{last} та AUC S-варфарину були повністю в межах визначених протоколом меж/діапазону [80, 125 %], таким чином демонструючи відсутність фармакокінетичної взаємодії повторних доз 20 мкг ліксібсенатиду на фармакокінетику одноразової дози 25 мг S-варфарину. Таким чином, не було виявлено жодної взаємодії між лікарськими засобами та впливу на загальну експозицію.

90 % ДІ для фармакокінетичного параметра C_{max} не повністю знаходився в межах, визначених протоколом (відношення середніх геометричних значень C_{max} S-варфарину для варфарин + ліксібсенатид порівняно з тільки варфарин становило 0,81, а 90 % ДІ: 68–96 %. Однак вплив на C_{max} в основному зумовлений результатами, отриманими від одного учасника. Результати інференційної статистики без урахування результатів цього одного учасника забезпечують еквівалентність також і для C_{max} (оцінка співвідношення середніх геометричних 0,88, 90 % ДІ: 82–95 %).

Через відомий уповільнюючий ефект ліксібсенатиду на спорожнення шлунку величини t_{max} демонструють зміщення у бік більшого

	значення показника (середнє значення при застосуванні тільки варфарину – 1 година, застосування варфарину з ліксібсенатидом – 8 годин).
21. Результати безпеки	<p>Одночасне застосування варфарину та ліксібсенатиду було безпечним. Усі рандомізовані учасники завершили дослідження, як і було заплановано. Не було жодного випадку передчасного припинення лікування та жодної серйозної побічної реакції.</p> <p>Побічні реакції в учасників, які отримували тільки варфарин, не були клінічно значущими. Побічні реакції в учасників, які отримували ліксібсенатид, були представлені переважно порушеннями з боку травної системи, такими як нудота легкого ступеня тяжкості або дискомфорт у животі. Два учасники повідомили про блювання легкого ступеня тяжкості: 1 учасник, який отримував 10 мкг ліксібсенатиду (тобто не в день прийому варфарину), і 1 учасник після отримання варфарину + 20 мкг ліксібсенатиду. Порівняно з лікуванням тільки ліксібсенатидом, характер та частота побічних реакцій не змінилися при сумісному застосуванні варфарину і ліксібсенатиду. Не було жодної побічної реакції, підозрілої на алергічну реакцію.</p> <p>Аналіз клінічних лабораторних досліджень, результатів аналізу сечі, показників життєво важливих функцій та ЕКГ не виявив клінічно значущих відхилень; усі параметри залишалися стабільними впродовж усього дослідження.</p> <p>У 7 пацієнтів антитіла до ліксібсенатиду були виявлені наприкінці дослідження або раніше, причому 3 пацієнти отримували одночасно варфарин і ліксібсенатид як друге лікування, а 4 пацієнти отримували одночасно варфарин і ліксібсенатид як перше лікування.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Фармакокінетика: 90 % ДІ для AUC_{last} та AUC S-варфарину були повністю в межах зазначених у протоколі меж/діапазону [80, 125%], що свідчить про відсутність фармакокінетичної взаємодії та її впливу на загальну експозицію.</p> <p>Ознаки впливу фармакокінетичної взаємодії на C_{max} (співвідношення середніх геометричних значень C_{max} S-варфарину 0,81 з 90 % ДІ 68–96 %) в основному були зумовлені відхиленням від норми в 1 учасника (учасник 276001013). Результати інференційної статистики без урахування результатів цього одного учасника забезпечують еквівалентність також і для C_{max} (оцінка співвідношення середніх геометричних 0,88, 90 % ДІ: 82–95 %).</p> <p>Фармакодинаміка: Фармакодинамічний ефект варфарину, визначений за профілями МНВ, не вказував на вплив супутнього лікування ліксібсенатидом.</p> <p>Безпека:</p>

Загалом, в умовах цього дослідження одночасне застосування варфарину та ліксібсенатиду було безпечним. Не було зареєстровано жодних серйозних побічних реакцій, і жоден учасник не був передчасно виведений із дослідження через побічні реакції. Побічні реакції здебільшого виникали у групах ліксібсенатиду та переважно були представлені порушеннями з боку травної системи.

За результатами дослідження не було виявлено жодних ознак того, що лікування варфарином потребує модифікації через початок лікування ліксібсенатидом.

Заявник (Власник
реєстраційного посвідчення)



Звіт про клінічне випробування №09

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СОЛІКВА®
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Санофі-Авентіс Дойчланд ГмбХ, Німеччина
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 з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, з двома паралельними групами, однією послідовністю перехресне дослідження для оцінки впливу багаторазових доз AVE0010 на фармакокінетику багаторазових доз аторвастатину у здорових чоловіків. Дослідження №: INT10409.
6. Фаза клінічного випробування	I
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого учасника: 01 жовтня 2008 року. Дата завершення дослідження останнім учасником: 28 січня 2009 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 36 досліджуваних. Фактична: рандомізовано 36 досліджуваних; отримали лікування: 36 досліджуваних.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього дослідження було оцінити вплив AVE0010 на фармакокінетику аторвастатину, який застосовували вранці або ввечері. Вторинними цілями цього дослідження були: - Дослідити вплив AVE0010 на фармакокінетику метаболітів аторвастатину (пара- та орто-гідроксиаторвастатину) - Дослідити вплив AVE0010 на інгібіторну активність ГМГ-КоА-редуктази (вилучено згідно з поправкою 2 до протоколу) - Вивчити безпеку AVE0010 та аторвастатину при одночасному застосуванні.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, з двома паралельними групами, однією послідовністю перехресне дослідження
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки віком від 18 до 45 років, з індексом маси тіла ≤ 28 кг/м ²
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	AVE0010 (Ліксисенатид): 10 мкг ліксисенатиду (100 мкг/мл розчин для ін'єкцій), потім 20 мкг (тільки у 2-му періоді лікування) вранці

	Спосіб застосування: підшкірна ін'єкція Аторвастатин: 40 мг таблетки у 1-му та 2-му періодах лікування, вранці (група А) або ввечері (група В) Спосіб застосування: перорально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно
15. Супутня терапія	Застосування супутніх препаратів, включаючи рослинні та безрецептурні препарати, не дозволялося під час дослідження, за винятком випадків, коли це було чітко показано з медичної точки зору для лікування побічних реакцій. Для лікування симптоматичних побічних реакцій, які не загрожували безпеці учасників (наприклад, головного болю), супутні препарати призначали лише для лікування побічних реакцій тяжкого або помірного ступеня тяжкості, які зберігалися протягом тривалого часу.
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетика: Аналіз первинної кінцевої точки: Вплив повторних доз ліксисенатиду на фармакокінетичні параметри повторних доз аторвастатину (C_{max} , t_{max} та AUC_{0-24}). Аналіз вторинних кінцевих точок: • Фармакокінетика аторвастатину: t_{max} • Фармакокінетичні параметри (C_{max} , t_{max} та AUC_{0-24}) активних метаболітів аторвастатину (орто-гідрокси-аторвастатинової кислоти та пара-гідрокси-аторвастатинової кислоти) для кожного лікування були узагальнені за допомогою описової статистики. • Фармакокінетика AVE0010: C_{max} , t_{max} та AUC_{0-24}
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні реакції, про які повідомляли учасники та які відзначав дослідник; стандартні клінічний аналіз крові та біохімічний аналіз крові; фізикальне обстеження; температура тіла, аналіз сечі, показники життєво важливих функцій та ЕКГ у 12 відведеннях; антитіла до ліксисенатиду.
18. Статистичні методи	Безпека: Аналіз даних із безпеки базувався на розгляді індивідуальних значень (клінічно значущих відхилень) та даних описової статистики. Дані побічних реакцій та побічних реакцій, які виникли під час лікування, які класифікували за допомогою Медичного словника з регуляторної діяльності (MedDRA) за класами систем органів та терміном переважного використання, були зведені в таблиці за видами лікування, і всі побічні реакції були перераховані. Клінічні лабораторні дані, показники життєво важливих функцій та електрокардіограми (ЕКГ) були позначені у разі наявності потенційно клінічно значущих відхилень. Дані про частоту учасників з відхиленнями від норми та з потенційно клінічно значущими відхиленнями підсумовували за видом лікування.

	<p>Фармакокінетика: <u>Аналіз первинної кінцевої точки:</u> Для логарифмічно трансформованих показників C_{max} та AUC_{0-t} ($=AUC_{0-24}$) повторних доз аторвастатину вплив повторних доз ліксібсенатиду було проаналізовано з використанням оцінок та 90 % довірчого інтервалу (ДІ) для відношень геометричних середніх аторвастатину при одночасному застосуванні з ліксібсенатидом порівняно із застосуванням тільки аторвастатину за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів. Якщо значення 90 % ДІ для C_{max} і AUC_{0-t} ($=AUC_{0-24}$) повністю знаходилися в межах [0,8, 1,25], то робили висновок про відсутність взаємодії. <u>Аналіз вторинних кінцевих точок:</u> Фармакокінетичні параметри кожного лікування були узагальнені за допомогою описової статистики. Логарифмічно трансформовані C_{max} і AUC_{0-t} ($=AUC_{0-24}$) метаболітів аторвастатину були проаналізовані за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів. Були отримані оцінки та 90 % довірчі інтервали для співвідношення середніх геометричних значень для аторвастатину + ліксібсенатиду порівняно з тільки аторвастатином.</p>																								
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Із 36 учасників, усі (100,0 %) були чоловіками. Середній вік учасників становив 35,6 року (діапазон: від 21 до 45 років), а середня маса тіла становила 75,71 кг (діапазон: від 61,2 до 89,8 кг). Із 36 учасників, 35 (97,2 %) учасників були європейської раси та 1 (2,8 %) учасник був негроїдної раси.</p>																								
20. Результати ефективності	<p>Фармакодинамічні результати: Для C_{max} та AUC_{0-t}, точкові оцінки та 90 % ДІ для порівняння лікування аторвастатин плюс ліксібсенатид з лікуванням тільки аторвастатином наведені нижче для аторвастатину та його 2 основних метаболітів. t_{max} наведена для аторвастатину. <u>Аторвастатин</u> Ранкова доза аторвастатину (група А) – C_{max} та AUC_{0-t}</p> <table border="1" data-bbox="598 1422 1436 1568"> <thead> <tr> <th>Параметр</th> <th>Порівняння</th> <th>Оцінка</th> <th>90 % ДІ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} (нг/мл)</td> <td>Аторвастатин (р)+ АВЕ0010 проти Аторвастатин (р)</td> <td>0,69</td> <td>(0,55, 0,86)</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t} (нг.год/мл)</td> <td>Аторвастатин (р)+ АВЕ0010 проти Аторвастатин (р)</td> <td>1,08</td> <td>(0,99, 1,18)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Фармакокінетичні параметри для ранкових (р) доз аторвастатину.</p> <p>Вечірня доза аторвастатину (група В) – C_{max} та AUC_{0-t}</p> <table border="1" data-bbox="598 1668 1436 1814"> <thead> <tr> <th>Параметр</th> <th>Порівняння</th> <th>Оцінка</th> <th>90 % ДІ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} (нг/мл)</td> <td>Аторвастатин (в)+ АВЕ0010 проти Аторвастатин (в)</td> <td>1,66</td> <td>(1,36, 2,03)</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t} (нг.год/мл)</td> <td>Аторвастатин (в)+ АВЕ0010 проти Аторвастатин (в)</td> <td>1,27</td> <td>(1,18, 1,36)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Фармакокінетичні параметри для вечірніх (в) доз аторвастатину.</p>	Параметр	Порівняння	Оцінка	90 % ДІ	C_{max} (нг/мл)	Аторвастатин (р)+ АВЕ0010 проти Аторвастатин (р)	0,69	(0,55, 0,86)	AUC_{0-t} (нг.год/мл)	Аторвастатин (р)+ АВЕ0010 проти Аторвастатин (р)	1,08	(0,99, 1,18)	Параметр	Порівняння	Оцінка	90 % ДІ	C_{max} (нг/мл)	Аторвастатин (в)+ АВЕ0010 проти Аторвастатин (в)	1,66	(1,36, 2,03)	AUC_{0-t} (нг.год/мл)	Аторвастатин (в)+ АВЕ0010 проти Аторвастатин (в)	1,27	(1,18, 1,36)
Параметр	Порівняння	Оцінка	90 % ДІ																						
C_{max} (нг/мл)	Аторвастатин (р)+ АВЕ0010 проти Аторвастатин (р)	0,69	(0,55, 0,86)																						
AUC_{0-t} (нг.год/мл)	Аторвастатин (р)+ АВЕ0010 проти Аторвастатин (р)	1,08	(0,99, 1,18)																						
Параметр	Порівняння	Оцінка	90 % ДІ																						
C_{max} (нг/мл)	Аторвастатин (в)+ АВЕ0010 проти Аторвастатин (в)	1,66	(1,36, 2,03)																						
AUC_{0-t} (нг.год/мл)	Аторвастатин (в)+ АВЕ0010 проти Аторвастатин (в)	1,27	(1,18, 1,36)																						

Ранкові та вечірні дози (група А + В) – t _{max}			
	Ранок	Вечір	
Тільки аторвастатин t _{max} (год), середнє значення (мінімум, максимум)	1,50 (0,50, 4,00)	2,00 (1,00, 4,00)	
Аторвастатин + ліксісенатид t _{max} (год), середнє значення (мінімум, максимум)	4,03 (0,50, 10,03)	1,76 (1,00, 4,02)	
Пара-гідрокси-аторвастатин			
Ранкова доза аторвастатину (група А)			
Параметр	Порівняння	Оцінка	90 % ДІ
C _{max} (нг/мл)	Аторвастатин (р)+ AVE0010 проти Аторвастатин (р)	1,44	(1,27, 1,62)
AUC _{0-τ} (нг.год/мл)	Аторвастатин (р)+ AVE0010 проти Аторвастатин (р)	1,47	(1,32, 1,63)
Фармакокінетичні параметри для ранкових (р) доз аторвастатину.			
Вечірня доза аторвастатину (група В)			
Параметр	Порівняння	Оцінка	90 % ДІ
C _{max} (нг/мл)	Аторвастатин (в)+ AVE0010 проти Аторвастатин (в)	1,52	(1,32, 1,75)
AUC _{0-τ} (нг.год/мл)	Аторвастатин (в)+ AVE0010 проти Аторвастатин (в)	1,48	(1,37, 1,60)
Фармакокінетичні параметри для вечірніх (в) доз аторвастатину.			
Орто-гідрокси-аторвастатин			
Ранкова доза аторвастатину (група А)			
Параметр	Порівняння	Оцінка	90 % ДІ
C _{max} (нг/мл)	Аторвастатин (р)+ AVE0010 проти Аторвастатин (р)	0,92	(0,79, 1,07)
AUC _{0-τ} (нг.год/мл)	Аторвастатин (р)+ AVE0010 проти Аторвастатин (р)	1,23	(1,14, 1,33)
Фармакокінетичні параметри для ранкових (р) доз аторвастатину.			
Вечірня доза аторвастатину (група В)			
Параметр	Порівняння	Оцінка	90 % ДІ
C _{max} (нг/мл)	Аторвастатин (в)+ AVE0010 проти Аторвастатин (в)	1,37	(1,16, 1,61)
AUC _{0-τ} (нг.год/мл)	Аторвастатин (в)+ AVE0010 проти Аторвастатин (в)	1,31	(1,21, 1,43)
Фармакокінетичні параметри для вечірніх (в) доз аторвастатину.			
21. Результати безпеки	Під час дослідження не було зареєстровано жодної серйозної побічної реакції.		
	Більшість побічних реакцій, про які повідомляли у цьому дослідженні, – це зниження апетиту, нудота та здуття живота, вже описані в інших дослідженнях цієї програми. Кількість пацієнтів із побічними реакціями була невеликою під час лікування лише аторвастатином (період лікування 1), але зросла під час		

	<p>монотерапії лікисенатидом (період лікування 2) в обох групах (ранкова та вечірня доза аторвастатину).</p> <p>Кількість пацієнтів із побічними реакціями та кількість побічних реакцій були порівняними між групами А та В при лікуванні лікисенатидом з аторвастатином та при лікуванні тільки лікисенатидом. Хоча кількість пацієнтів, які мали принаймні 1 побічну реакцію, була подібною між монотерапією лікисенатидом та комбінованою терапією, в обох групах повідомляли про більшу кількість побічних реакцій після переходу з монотерапії лікисенатидом на комбіновану терапію. Це можна пояснити подвоєнням добової дози лікисенатиду з 10 до 20 мг.</p> <p>Під час комбінованого лікування в періоді 2 лікування кількість учасників із побічними реакціями була однаковою в групах А і В, тоді як кількість побічних реакцій була приблизно вдвічі вищою у вечірній групі. Пояснення такої різниці в кількості побічних реакцій немає.</p> <p>Один пацієнт у групі В (вечірній прийом аторвастатину) припинив лікування через побічну реакцію (біль у яснах) на 4-й день періоду 1 лікування. Один учасник групи В припинив дослідження до початку періоду 2 лікування через прийом забороненого супутнього препарату (ципрофлоксацину гідрохлориду).</p> <p>Про побічні реакції, які б пов'язували з алергічною реакцією, не повідомляли.</p> <p>Спостерігалися лише поодинокі випадкові потенційно клінічно значущі відхилення у показниках життєво важливих функцій та параметрах ЕКГ.</p> <p>У сімнадцяти учасників під час дослідження з'явилися антитіла до лікисенатиду (9 у ранковій групі А та 8 у вечірній групі В).</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Висновки щодо фармакокінетики:</p> <p>На експозицію ранкової аторвастатину при застосуванні вранці супутнє лікування лікисенатидом не впливало, оскільки 90 % довірчий інтервал для $AUC_{0-\tau}$ ($=AUC_{0-24}$) для аторвастатину повністю знаходився в межах [80-125]. C_{max} була дещо знижена.</p> <p>При застосуванні аторвастатину та лікисенатиду з 12-годинним інтервалом спостерігали очевидне збільшення біодоступності аторвастатину за показниками AUC та C_{max}. Значення 90 % ДІ для цих фармакокінетичних параметрів не знаходилися в межах визначеного протоколом діапазону [80-125].</p> <p>При одночасному застосуванні аторвастатину та лікисенатиду вранці значення t_{max} для аторвастатину чітко зміщувалися на пізніший час. Вважається, що це зміщення є наслідком затримки спорожнення шлунку, спричиненої лікисенатидом. У групі вечірнього прийому такого зміщення t_{max} не спостерігали.</p>

У двох учасників у день аналізу фармакокінетики аторвастатину та його метаболітів (14-й день, 2-й період лікування) з'явилися антитіла проти ліксисенатиду, але на фармакокінетику ліксисенатиду це не вплинуло.

Немає пояснення збільшенню експозиції, яке спостерігали при застосуванні вечірньої дози аторвастатину разом з ліксисенатидом порівняно з прийомом тільки аторвастатину. Оскільки t_{max} вечірньої дози аторвастатину не змінювалася, вплив зниження спорожнення шлунку, індукованого ліксисенатидом, є мало ймовірним. Не можна виключити вплив послідовності лікування. Крім того, подібна різниця в експозиції для ранкової дози аторвастатину порівняно з вечірньою дозою також була виявлена у періоді лікування 1 (аторвастатин приймали окремо, вранці та ввечері), що вказує на можливість незалежних від ліксисенатиду відмінностей в експозиції аторвастатину.

Точкові оцінки для 2 основних метаболітів аторвастатину показали збільшення C_{max} та AUC при комбінованому лікуванні з ліксисенатидом порівняно з лікуванням тільки аторвастатином. Збільшення було подібним у групах вечірнього та ранкового прийому (приблизно від 25 % до 50 %), за винятком C_{max} орто-гідрокси-аторвастатину у групі ранкового прийому (зниження на 8 %). Паралельне збільшення експозиції для метаболітів та вихідної сполуки свідчить про те, що ліксисенатид не інгібує метаболізм аторвастатину.

Висновки щодо безпеки:

Кількість учасників із побічними реакціями та кількість побічних реакцій були порівнянними між групами А та В при лікуванні аторвастатином та тільки ліксисенатидом. В обох групах повідомляли про більшу кількість побічних реакцій після переходу з лікування лише ліксисенатидом на комбіноване лікування, ймовірно, як наслідок подвоєння добової дози ліксисенатиду з 10 до 20 мкг.

При комбінованому лікуванні кількість учасників із побічними реакціями була однаковою в групах А і В, тоді як у вечірній групі кількість побічних реакцій була приблизно вдвічі вищою. Пояснення цієї знахідки немає.

Заявник (Власник
реєстраційного посвідчення)



Звіт про клінічне випробування №10

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СОЛІКВА®
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Санофі-Авентіс Дойчланд ГмбХ, Німеччина
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 з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, з 2-ма послідовностями, 2-ма лікуваннями перехресне дослідження фармакокінетичної взаємодії повторних підшкірних доз 20 мкг ліксисенатиду з повторними протягом 6 днів пероральними дозами раміприлу 5 мг 1 раз на добу у здорових учасників. Дослідження №: INT10782.
6. Фаза клінічного випробування	I
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого учасника: 01 лютого 2010 року. Дата завершення дослідження останнім учасником: 27 травня 2010 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 30 досліджуваних. Фактична: рандомізовано 30 досліджуваних; отримали лікування: 30 досліджуваних.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього дослідження було оцінити вплив повторних підшкірних доз 20 мкг ліксисенатиду на фармакокінетичний профіль раміприлу та його активного метаболіту раміприлату у здорових добровольців. Вторинними цілями цього дослідження були: - Оцінити вплив повторних підшкірних доз 20 мкг ліксисенатиду на фармакодинамічну відповідь на раміприл у здорових добровольців. - Оцінити фармакокінетичний профіль повторних підшкірних введень 20 мкг ліксисенатиду при одночасному застосуванні з раміприлом. - Оцінити клінічну та лабораторну безпеку сумісного застосування раміприлу з ліксисенатидом порівняно з безпекою застосування тільки раміприлу у здорових добровольців.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, відкрите, рандомізоване, з 2 лікуваннями, 2 періодами, 2 послідовностями перехресне дослідження.

12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки та жінки віком від 18 та 45 років.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Ліксисенатид, 100 мкг/мл розчин для ін'єкцій у скляному картриджі по 3 мл. Доза: один раз на добу по 10 мкг з 1-го по 7-й день, по 20 мкг з 8-го по 14-й день. Спосіб застосування: підшкірна ін'єкція. <u>Взаємодіюча терапія:</u> раміприл, таблетки по 5 мг, добова доза 5 мг, перорально.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно
15. Супутня терапія	За винятком пероральних гормональних контрацептивів, під час дослідження не дозволялося приймати супутні ліки (включаючи рослинні та безрецептурні препарати), окрім випадків, коли це було необхідно за медичними показаннями для лікування побічних реакцій.
16. Критерії оцінки ефективності	<u>Фармакодинаміка:</u> Зміна AUC_{0-24h} для N-ацетил-Ser-Asp-Lys-Pro (AcSDKP) від початкового рівня у кожному періоді лікування після 6 щоденних доз 5 мг тільки раміприлу (день -1 [початковий рівень] – день 6, лікування А) та раміприлу разом з ліксисенатидом (день 8 [початковий рівень] – день 14, лікування В). <u>Фармакокінетика:</u> Плазмові концентрації ліксисенатиду, раміприлу та метаболіту раміприлу – раміприлату використовували для визначення C_{max} (максимальна концентрація в плазмі), t_{max} (час до першого досягнення C_{max}), C_{trough} (концентрація перед введенням під час повторного дозування) та AUC_{0-24h} (площа під кривою залежності концентрації в плазмі крові від часу протягом інтервалу дозування від 0 до 24 годин у рівноважному стані, еквівалентно AUC_{τ}), використовуючи некомпартментні методи.
17. Критерії оцінки безпеки	<u>Безпека:</u> Побічні реакції, які виникли під час лікування, про які повідомляв учасник або які спостерігав дослідник; стандартні клінічні лабораторні дослідження (біохімія, гематологія, аналіз сечі); кальцитонін на початковому рівні та на останньому візиті дослідження; показники життєво важливих функцій та електрокардіограми (ЕКГ; автоматичне зчитування); антитіла до ліксисенатиду.
18. Статистичні методи	<u>Фармакокінетика:</u> Фармакокінетичні параметри раміприлу, раміприлату та ліксисенатиду були узагальнені за допомогою описової статистики. Для дослідження впливу повторних доз ліксисенатиду на фармакокінетичні параметри після повторних доз раміприлу було проаналізовано лог-трансформовані C_{max} (раміприлат) і AUC_{0-24h} (дорівнює AUC_{τ} для раміприлу та раміприлату) з використанням лінійної моделі змішаних ефектів. Оцінки та 90 % довірчі інтервали (ДІ) для співвідношень середніх

	<p>геометричних значень для лікування раміприл + ліксисенатид порівняно з тільки раміприлом були розраховані в рамках моделі з подальшим перетворенням співвідношень за допомогою антилогарифмічного перетворення. Якщо значення 90 % ДІ повністю містилися в межах діапазону [0,80, 1,25], то можна було зробити висновок про відсутність взаємодії. Такий самий аналіз проводили для вторинного фармакокінетичного параметра (C_{max} для раміприлу). Наявність рівноважного стану для раміприлу, раміприлату та ліксисенатиду оцінювали графічно (C_{trough} залежно від дня) у періоді сумісного застосування.</p> <p>Фармакодинаміка: Для дослідження впливу повторних доз ліксисенатиду на фармакодинамічний параметр (A_cSDKP: зміна AUC_{0-24h} від початкового рівня) після повторних доз раміприлу було проаналізовано лог-трансформовані значення зміни AUC_{0-24h} від початкового рівня для A_cSDKP за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів. У рамках моделі було визначено оцінку та 90% ДІ для відношення середніх геометричних значень зміни AUC_{0-24h} для A_cSDKP від початкового рівня при застосуванні раміприлу + ліксисенатиду порівняно з таким при застосуванні тільки раміприлу.</p> <p>Безпека:</p> <p>Оцінка безпеки базувалася на аналізі індивідуальних показників (потенційно клінічно значущих відхилень) та описової статистики за видами лікування (тільки раміприл, тільки ліксисенатид, комбіноване лікування раміприлом та ліксисенатидом). Побічні реакції, які виникли під час лікування, кодували за Медичним словником для регуляторної діяльності [MedDRA] версії 13.0), та були представлені у вигляді таблиць (кількість та відсотки) за класами систем органів, терміном переважного використання та лікуванням. Окремі клініко-лабораторні дані, показники життєво важливих функцій та ЕКГ позначали за критеріями потенційно клінічно значущих відхилень (PCSA, версія 2.0 від 14 вересня 2009 р.) та у разі перевищення нижньої та верхньої меж клінічних лабораторних показників. Дані про частоту учасників із потенційно клінічно значущими відхиленнями та з патологічними показниками підсумовували за лікуванням.</p> <p>Результати тестів на антитіла до ліксисенатиду були перераховані та узагальнені в таблицях протягом дослідження для кожної послідовності окремо.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Із 30 учасників, 19 (63,3 %) були чоловіками та 11 (36,7 %) були жінками. Середній вік учасників становив 32,9 року (діапазон: від 21 до 45 років), а середня маса тіла становила 73,19 кг (діапазон: від 52,4 до 93,5 кг).</p> <p>Із 30 учасників, 29 (96,7 %) учасників були європеїдної раси та 1 (3,3 %) учасник був азійського походження.</p>

20. Результати ефективності

Фармакокінетичні результати:**Фармакокінетичні дані для раміприлу та раміприлату з та без одночасного застосування ліксисенатиду**

Середнє значення ± СВ (середнє геометричне) [КВ%]	Раміприл, плазма крові		Раміприлат, плазма крові	
	Тільки раміприл	Ліксисенатид + раміприл	Тільки раміприл	Ліксисенатид + раміприл
N	29	26	29	26
AUC _τ (нг·год/мл)	9,04 ± 4,27 (8,28) [47,2]	11,1 ± 5,02 ^b (10,2) [45,4]	88,8 ± 17,0 (87,2) [19,1]	96,6 ± 19,8 (94,7) [20,5]
C _{max} (нг/мл)	12,1 ± 6,60 ^c (10,6) [54,5]	5,09 ± 4,32 (3,86) [84,8]	9,03 ± 3,45 (8,40) [38,2]	8,74 ± 2,98 (8,29) [34,1]
t _{max} ^a (год)	0,50 (0,25–0,75)	2,78 (0,52–6,02)	2,50 (1,50–5,00)	5,02 (2,03–8,02)

^a Середнє значення (мінімум–максимум)^b n=21^c вторинний параметр**Оцінки співвідношення лікування з 90 % ДІ для раміприлу**

Параметр	Порівняння	Оцінка	90 % ДІ
AUC ₀₋₂₄ (нг.год/мл)	Раміприл + ліксисенатид проти Раміприл	1,21	(1,06, 1,39)
C _{max} (нг/мл)	Раміприл + ліксисенатид проти Раміприл	0,37	(0,29, 0,46)

У таблиці нижче наведено оцінки співвідношення фармакокінетики раміприлату при лікуванні ліксисенатидом + раміприлом порівняно з лікуванням тільки раміприлом.

Оцінки співвідношення лікування з 90 % ДІ для раміприлату

Параметр	Порівняння	Оцінка	90 % ДІ
AUC ₀₋₂₄ (нг.год/мл)	Раміприл + ліксисенатид проти Раміприл	1,11	(1,06, 1,16)
C _{max} (нг/мл)	Раміприл + ліксисенатид проти Раміприл	1,02	(0,92, 1,14)

90% ДІ для C_{max} та AUC₀₋₂₄ (=AUC_τ) для діючої речовини раміприлату повністю знаходилися в межах [0,80, 1,25], що свідчить про відсутність взаємодії повторних доз 20 мкг ліксисенатиду на фармакокінетику раміприлату при повторних дозах 5 мг раміприлу. Для раміприлу відсутність взаємодії не була продемонстрована: 90% ДІ для AUC₀₋₂₄ (=AUC_τ) не повністю знаходився в межах референтного діапазону [0,80, 1,25], а для вторинного параметра C_{max} – повністю за межами цього діапазону.

Однак, виходячи з відсутності взаємодії для раміприлату як активного метаболіту раміприлу, а також для самого раміприлу на основі

	<p>точкової оцінки та ширини ДІ для AUC₀₋₂₄, загальний ефект не вважається клінічно значущою взаємодією.</p> <p>Фармакодинамічні результати:</p> <p>Середня зміна від початкового рівня AUC_{0-24h} для AcSDKP при одночасному застосуванні раміприлу та ліксібенаїду була вищою, ніж при застосуванні лише раміприлу (середнє значення 0,442 нмоль*год/л та 0,382 нмоль*год/л відповідно). 90% довірчі інтервали для співвідношення AUC_{0-24h} не знаходилися в межах [0,80, 1,25], визначених протоколом (див. таблицю нижче), що вказує на те, що для цього фармакодинамічного параметра неможливо зробити висновок про відсутність впливу ліксібенаїду при багаторазовому дозуванні на фармакодинамічний ефект раміприлу.</p> <p>Підвищення концентрації AcSDKP було більшим після застосування тільки раміприлу, ніж після спільного застосування раміприлу з ліксібенаїдом. C_{max} була дещо вищою та досягалася приблизно на 4 години пізніше, коли раміприл застосовували разом з ліксібенаїдом, порівняно із застосуванням тільки раміприлу.</p> <p><u>Оцінка співвідношення AUC_{0-24h} AcSDKP з 90 % ДІ – популяція фармакодинамічного аналізу</u></p> <table border="1" data-bbox="549 869 1394 965"> <thead> <tr> <th>Порівняння</th> <th>Оцінка</th> <th>90 % ДІ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Раміприл + ліксібенаїд проти тільки раміприл</td> <td>1,19</td> <td>(1,03, 1,37)</td> </tr> </tbody> </table>	Порівняння	Оцінка	90 % ДІ	Раміприл + ліксібенаїд проти тільки раміприл	1,19	(1,03, 1,37)
Порівняння	Оцінка	90 % ДІ					
Раміприл + ліксібенаїд проти тільки раміприл	1,19	(1,03, 1,37)					
21. Результати безпеки	<p>Загалом ліксібенаїд добре переносився як при застосуванні окремо, так і разом з раміприлом у дозі 5 мг. Під час дослідження не повідомляли про серйозні побічні реакції. Один пацієнт припинив лікування через алергічну реакцію під час лікування раміприлом + ліксібенаїдом.</p> <p>Кількість пацієнтів з побічними реакціями була помітно більшою при сумісному застосуванні раміприлу з ліксібенаїдом, ніж при застосуванні тільки раміприлу. Зокрема, про побічні реакції, пов'язані з порушеннями метаболізму та харчування, а також порушеннями з боку травної системи, повідомляли від більшої кількості пацієнтів при сумісному застосуванні цих 2 препаратів, ніж при застосуванні тільки раміприлу. До цих побічних реакцій належать, зокрема, зниження апетиту, нудота, блювання, відрижка, здуття живота та сухість у роті. Також неврологічні симптоми, такі як запаморочення, головний біль, дисгевзія та сонливість, були зареєстровані у більшій кількості пацієнтів, які отримували раміприл + ліксібенаїд, ніж тільки раміприл. Однак кількість пацієнтів, які повідомляли про вищезазначені категорії побічних реакцій, не була більшою при сумісному застосуванні раміприлу та ліксібенаїду, ніж при застосуванні лише ліксібенаїду. Отже, профіль побічних реакцій ліксібенаїду не призводить до очевидного погіршення при одночасному застосуванні з раміприлом. Найчастіше повідомляли про нудоту. Усі побічні реакції були легкого або помірною ступеня тяжкості та минали без наслідків.</p>						

	<p>Клінічно значущих змін лабораторних показників не було. Потенційні клінічно значущі відхилення рівня КФК (підвищення) у 2 учасників спостерігали на останньому візиті дослідження та були пов'язані з інтенсивним фізичним навантаженням. Ці показники були в межах діапазону норми під час наступного контрольного візиту.</p> <p>Клінічно значущих відхилень у показниках життєво важливих функцій та параметрах ЕКГ не виявлено. У кількох пацієнтів під час лікування тільки раміприлом та раміприлом + ліксисенатидом, але не тільки ліксисенатидом, були зареєстровані потенційні клінічно значущі відхилення (зниженням систолічного та/або діастолічного артеріального тиску).</p>
22. Висновок (заключення)	<p>90% ДІ для оцінок порівняння лікування ліксисенатид + раміприл з лікуванням тільки раміприлом за показниками C_{max} та AUC_{0-24h} активного метаболіту раміприлу – раміприлату повністю знаходилися в межах [0,80, 1,25], що свідчить про відсутність впливу повторних доз 20 мкг ліксисенатиду на фармакокінетику раміприлу в рівноважному стані після повторних доз 5 мг.</p> <p>Для раміприлу відсутність взаємодії не була продемонстрована: 90% ДІ для оцінки співвідношення показників AUC_{0-24} не повністю знаходився в межах референтного діапазону [0,80, 1,25], а для вторинного параметра C_{max} – повністю за межами цього діапазону.</p> <p>90 % ДІ оцінки співвідношення зміни від початкового рівня показника AUC_{0-24h} для AcSDKP при одночасному застосуванні раміприлу та ліксисенатиду порівняно із застосуванням тільки раміприлу не був у діапазоні [0,80, 1,25], тому не можна зробити висновок про відсутність впливу багаторазового застосування ліксисенатиду на фармакодинаміку раміприлу в рівноважному стані.</p> <p>Ліксисенатид добре переносився при застосуванні окремо у щоденних підшкірних дозах 10 мкг та 20 мкг або при застосуванні щоденної підшкірної дози 20 мкг у комбінації з щоденною дозою 5 мг раміприлу. Кількість пацієнтів із побічними реакціями не відрізнялася між цими 2 періодами лікування. Однак кількість пацієнтів із побічними реакціями була помітно вищою при одночасному застосуванні раміприлу з ліксисенатидом, ніж при застосуванні тільки раміприлу.</p> <p>Один пацієнт був достроково виведений із дослідження через алергічну реакцію під час сумісного застосування ліксисенатиду з раміприлом.</p>

Заявник (Власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)

(Д.Д.В.)

Звіт про клінічне випробування №11

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СОЛІКВА®
2. Заявник	ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Санofi-Авентіс Дойчланд ГмбХ, Німеччина
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 з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, з 2-ма послідовностями перехресне дослідження фармакокінетичної взаємодії повторних підшкірних доз 20 мкг ліксисенатиду з повторними протягом 6 днів пероральними дозами дигоксину 0,25 мг у здорових учасників. Дослідження №: INT10783.
6. Фаза клінічного випробування	I
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого учасника: 08 червня 2009 року. Дата завершення дослідження останнім учасником: 16 вересня 2009 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 24 досліджуваних. Фактична: рандомізовано 24 досліджуваних; отримали лікування: 24 досліджуваних.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього дослідження було оцінити вплив повторних підшкірних (п/ш) доз 20 мкг ліксисенатиду на фармакокінетичний профіль дигоксину у здорових добровольців. Вторинною ціллю цього дослідження було оцінити клінічну та лабораторну безпеку ліксисенатиду при одночасному застосуванні з дигоксином порівняно з безпекою при застосуванні тільки дигоксину у здорових добровольців.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, відкрите, рандомізоване, з 2 послідовностями, 2 періодами, 2 лікуваннями перехресне дослідження
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки та жінки віком від 18 до 45 років включно.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Ліксисенатид, 100 мкг/мл розчин для ін'єкцій у 3 мл скляному картриджі Доза: 10 мкг один раз на добу протягом 7 днів (з дня 1 по день 7 лікування В), потім по 20 мкг один раз на добу протягом 10 днів (з дня 8 по день 17 лікування В) Введення: підшкірна ін'єкція. <u>Взаємодіюча терапія:</u> дигоксин, таблетки 0,25 мг.

	<p>Доза: 0,25 мг 2 рази на добу у день 1, потім 0,25 мг 1 раз на добу протягом 6 днів – тобто по 7 днів у кожному періоді лікування: 3 дня 1 по день 7 без супутнього застосування ліксібсенатиду (лікування А); з дня 11 по день 17 одночасно з ліксібсенатидом (лікування В) Введення: перорально. В день 1 (лікування А) та день 11 (лікування В) 2 рази на добу, вранці та ввечері; 3 дня 2 по день 7 (лікування А) та з дня 12 по день 17 (лікування В) 1 на добу, вранці.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно
15. Супутня терапія	За винятком пероральних гормональних контрацептивів, під час дослідження не дозволялося приймати супутні ліки (включаючи рослинні та безрецептурні препарати), окрім випадків, коли це було необхідно за медичними показаннями для лікування побічних реакцій.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Фармакокінетика: Первинні фармакокінетичні показники: максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) та площа під кривою залежності концентрації у плазмі крові від часу в інтервалі дозування (0-24 год) (AUC_{0-24h}) дигоксину. Вторинні фармакокінетичні показники: - час першого досягнення C_{max} (t_{max}) та концентрація у плазмі крові перед застосуванням наступної дози (C_{trough}) дигоксину; - C_{max}, t_{max}, C_{trough} та AUC_{0-24h} ліксібсенатиду в плазмі крові.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека: Побічні реакції, про які повідомляв учасник або які спостерігав дослідник. Фізикальне обстеження, показники життєво важливих функцій, електрокардіограма (ЕКГ). Стандартний загальний аналіз крові та біохімічний аналіз крові. Антитіла до ліксібсенатиду.</p>
18. Статистичні методи	<p>Фармакокінетика: Фармакокінетичні параметри дигоксину та ліксібсенатиду були узагальнені за допомогою описової статистики. Для дослідження впливу повторних доз ліксібсенатиду на фармакокінетичні параметри дигоксину в повторних дозах за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів аналізували лог-трансформовані C_{max} і AUC_{0-24h} у рівноважному стані ($=AUC_{\tau}$) дигоксину. Оцінки та 90% довірчі інтервали (ДІ) для співвідношень середніх геометричних значень дигоксину при одночасному застосуванні з ліксібсенатидом та при застосуванні тільки дигоксину розраховували в рамках лінійної моделі змішаних ефектів, а потім перетворені у співвідношення за допомогою антилогарифмічного</p>

	<p>перетворення. Якщо значення 90 % ДІ повністю містилися в межах діапазону [0,80, 1,25], то можна було зробити висновок про відсутність взаємодії.</p> <p>Безпека: Аналіз безпеки ґрунтувався на аналізі індивідуальних показників (потенційно клінічно значущих відхилень) та описової статистики (зведені таблиці) за видами лікування.</p> <p>Усі побічні реакції кодували за допомогою Медичного словника для регуляторної діяльності (MedDRA) версії 12.0. Побічні реакції, які виникли під час лікування, класифікували за класами систем органів (КСО) та термінами переважного використання, а потім узагальнили за кількістю та відсотком учасників за видами лікування. Окремі клінічні лабораторні дані, показники життєво важливих функцій та дані ЕКГ позначали для потенційно клінічно значущих відхилень та у разі перевищення нижньої та верхньої межі норми для клінічних лабораторних показників. Частоту учасників з відхиленнями від норми та з потенційно клінічно значущими відхиленнями підсумовували для кожного типу параметрів за лікуванням.</p> <p>Зміни від початкового рівня результатів аналізу на антитіла до лікисенатиду були представлені за послідовністю.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Із 24 учасників, 16 (66,7 %) були чоловіками та 8 (3,3 %) були жінками. Середній вік учасників становив 34,6 року (діапазон: від 21 до 45 років), а середня маса тіла становила 73,91 кг (діапазон: від 51,2 до 93,1 кг).</p> <p>Із 24 учасників, 23 (96,7 %) учасники були європеїдної раси та 1 (3,3 %) учасник був віднесений до категорії «Інші».</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Фармакокінетичні результати: 90% ДІ для AUC_t дигоксину повністю знаходився в межах, визначеного протоколом діапазону [80, 125 %], таким чином демонструючи відсутність фармакокінетичної взаємодії між повторними дозами 20 мкг лікисенатиду та експозицією дигоксину при повторних дозах 0,25 мг.</p> <p>90% ДІ для C_{max} не повністю знаходився у межах визначеного протоколом діапазону (середнє геометричне значення оцінки співвідношення дигоксин плюс лікисенатид порівняно з тільки дигоксином 0,74, при 90% ДІ 0,64–0,86), що свідчить про зниження впливу лікисенатиду на швидкість експозиції дигоксину. Крім того, значення t_{max} змістилися в сторону більшого значення (медіана при застосуванні тільки дигоксину – 0,5 години, при застосуванні дигоксину та лікисенатиду – 2 години). Це узгоджується з відомим ефектом лікисенатиду – уповільнення спорожнення шлунку.</p>

21. Результати безпеки

Серйозних побічних реакцій та остаточного припинення лікування через побічні реакції С не було. Не було жодної побічної реакції, підозрілої на алергічну реакцію.

У 4 проаналізованих групах лікування (дигоксин; ліксисенатид 10 мкг; ліксисенатид 20 мкг; ліксисенатид 20 мкг плюс дигоксин), що склалися з 24 учасників у кожній, кількість учасників з побічними реакціями на дигоксин (4 учасники) була значно меншою, ніж на ліксисенатид (18 учасників, які отримували дозу 10 мкг і 13 учасники, які отримували дозу 20 мкг) або комбінацію ліксисенатиду з дигоксином (16 учасників). Найбільш поширеними побічними реакціями були порушення з боку травної системи з однаковою частотою в групах, які отримували тільки ліксисенатид (у 13 та 12 учасників відповідно в групах ліксисенатиду 10 мкг і ліксисенатиду 20 мкг) або його комбінацію з дигоксином (15 учасників).

Найчастіше повідомляли про нудоту, здуття живота та метеоризм. Про порушення з боку травної системи повідомляли лише у 3 учасників, які отримували дигоксин. Про зниження апетиту повідомляли на початку лікування ліксисенатидом (7 учасників, які отримували ліксисенатид 10 мкг), яке зменшувалося в подальшому (по 2 учасники, які отримували ліксисенатид 20 мкг та комбінацію ліксисенатиду з дигоксином). Загалом, побічні реакції частіше виникали на початку лікування ліксисенатидом (у групі ліксисенатиду 10 мкг). Три побічні реакції були класифіковані як помірного ступеня тяжкості (головний біль, нудота, біль у животі); всі інші були легкого ступеня тяжкості.

Було виявлено лише кілька лабораторних потенційних клінічно значущих відхилень. Низькі значення рівня глюкози (від 3,7 до 3,8 ммоль/л) переважно спостерігали у пацієнтів, які отримували лише дигоксин (4 учасники з 23 із нормальними початковими показниками).

Потенційно клінічно значущі відхилення показників життєво важливих функцій та ЕКГ були поодинокими випадками, незалежно від застосованого лікування, та вважалися загалом клінічно несуттєвими. Ортостатичний систолічний артеріальний тиск (САТ) ≤ 20 мм рт.ст. спостерігали у 3 учасників, які отримували дигоксин (мінімально -26 мм рт.ст.), та у 3 учасників, які отримували комбінацію ліксисенатиду з дигоксином (мінімально -23 мм рт.ст.).

У 9 учасників антитіла до ліксисенатиду були виявлені на останньому візиті дослідження або раніше, причому 4 учасники отримували одночасно дигоксин і ліксисенатид як перше лікування (послідовність В-А) і 5 учасників отримували одночасно дигоксин і ліксисенатид як друге лікування (послідовність А-В). Фармакокінетичні параметри ліксисенатиду

	у 6 учасників, які були позитивними на день забору зразків для профілю (17-й день), не показали очевидних відмінностей порівняно з учасниками, які не мали антитіл до ліксібсенатиду.
22. Висновок (заклучення)	<p>Фармакокінетика: Після одночасного багаторазового застосування ліксібсенатиду (20 мкг) та дигоксину (0,25 мг) загальна експозиція дигоксину не змінювалася. Через відому затримку спорожнення шлунку ліксібсенатидом, значення t_{max} збільшувалися на 1,5 години, а максимальна експозиція (C_{max}) знижувалася на 26 %.</p> <p>Безпека: Загалом одночасне застосування дигоксину та ліксібсенатиду було безпечним. Не повідомляли про серйозні побічні реакції та передчасне припинення участі у дослідженні через побічні реакції. Побічні реакції, які виникали під час лікування, спостерігали переважно у групах ліксібсенатиду, більшість з них були пов'язані з порушеннями з боку травної системи. Результати дослідження не вказують на необхідність коригування лікування дигоксином при одночасному застосуванні з ліксібсенатидом.</p>

Заявник (Власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)

(П.І.Б.)

[Handwritten signature]

Звіт про клінічне випробування №12

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СОЛІКВА®
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Санофі-Авентіс Дойчланд ГмбХ, Німеччина
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 з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Вивчення фармакокінетики одноразової дози перорального контрацептиву, яку застосовували в різний час відносно підшкірної ін'єкції 10 мкг препарату AVE0010 у здорових жінок у постменопаузі. Дослідження №: INT6052.
6. Фаза клінічного випробування	I
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого учасника: 01 червня 2006 року. Дата завершення дослідження останнім учасником: 19 жовтня 2006 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 25 досліджуваних. Фактична: рандомізовано 25 досліджуваних; отримали лікування: 25 досліджуваних.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього дослідження було оцінити вплив ін'єкції 10 мкг препарату AVE0010 на фармакокінетичні параметри одноразової дози перорального контрацептиву (ПК), яку застосовували у різні часові проміжки відносно підшкірної (п/ш) ін'єкції 10 мкг препарату AVE0010 у здорових жінок у постменопаузальному періоді. Вторинною ціллю цього дослідження була оцінка клінічної переносимості та лабораторної безпеки ін'єкції препарату AVE0010 у дозі 10 мкг при одночасному застосуванні з ПК та оцінка фармакокінетики AVE0010.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, просте сліпе, плацебо-контрольоване, рандомізоване, з 5 лікуваннями, 5 періодами перехресне дослідження
12. Основні критерії включення	Здорові жінки у постменопаузі, віком від 40 до 65 років, із масою тіла від 50 до 80 кг та індексом маси тіла (ІМТ) від 18 до 28 кг/м ² , які не застосовують гормональну терапію.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>AVE0010, п/ш ін'єкція Доза: 10 мкг (0,1 мл) 1 раз на добу в день 1 та/або день 2, залежно від режиму лікування Застосування: п/ш о 20-й годині у день 1 та о 8-й годині у день 2. Взаємодіюча терапія: Мінідріл Доза: одна таблетка (0,03 мг етинілестріадіолу та 0,15 мг левоноргестрелу) Спосіб застосування: перорально. У день 2 о 7-й годині ранку, 9-й годині ранку або 12-й годині дня.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Плацебо Доза: відповідно досліджуваному препарату Застосування: п/ш о 20-й годині у день 1 та о 8-й годині у день 2.</p>
15. Супутня терапія	<p>Під час дослідження не дозволялося приймати супутні ліки. Однак, якщо з будь-якої причини було необхідне специфічне лікування, то у відповідній обліковій формі робили точний запис.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Фармакокінетика: Первинні фармакокінетичні параметри: максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) та площа під кривою залежності концентрації у плазмі крові від часу в інтервалі дозування (0-24 год) (AUC_{0-24h}) дигоксину. Вторинні фармакокінетичні параметри: - час першого досягнення C_{max} (t_{max}) та концентрація у плазмі крові перед наступним дозуванням (C_{trough}) дигоксину; - C_{max}, t_{max}, C_{trough} та AUC_{0-24h} ліксібсенатиду в плазмі крові.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека: Побічні реакції, про які повідомляв учасник або які спостерігав дослідник. Фізикальне обстеження, показники життєво важливих функцій, електрокардіограма (ЕКГ). Стандартний загальний аналіз крові та біохімічний аналіз крові. Антитіла до ліксібсенатиду.</p>
18. Статистичні методи	<p>Фармакокінетика: Етинілестріадіол та левоноргестрел Концентрації етинілестріадіолу та левоноргестрелу в плазмі крові були наведені окремо та підсумовані описово. Профілі залежності концентрації від часу були побудовані для кожного лікування з використанням індивідуальних та середніх концентрацій у плазмі крові. Фармакокінетичні параметри після одноразового перорального застосування були узагальнені за лікуванням з використанням стандартної описової статистики. Після логарифмічного перетворення параметри C_{max}, AUC_{last}, AUC та $t_{1/2}$ етинілестріадіолу та левоноргестрелу аналізували за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів окремо для етинілестріадіолу та левоноргестрелу. Оцінки та 90 % довірчі інтервали (ДІ) для співвідношень методів лікування були</p>

	<p>отримані для C_{max}, AUC_{last} та AUC шляхом обчислення оцінок та 90% ДІ для різниць між методами лікування в рамках змішаної моделі та шляхом перетворення у співвідношення геометричних середніх за допомогою антилогарифмічного перетворення. Для $t_{1/2}$ середні геометричні значення та відповідні 95 % ДІ були надані для кожного лікування.</p> <p>Відсутність фармакокінетичної взаємодії була продемонстрована, якщо нижня довірна межа двостороннього 90% ДІ для C_{max}, AUC_{last} та AUC була більшою за значення специфікації не меншої ефективності 0,80.</p> <p>Розглядали такі співвідношення лікування: лікування В порівняно з А, С порівняно з А, D порівняно з А, Е порівняно з А. Переліки всіх індивідуальних співвідношень лікування були надані з відповідними описовими статистичними даними. Для опису t_{max} використовували гістограми, а для графічного представлення t_{lag} – діаграми розсіювання.</p> <p><u>AVE0010</u></p> <p>Дані про концентрацію AVE0010 через 2 години після введення дози AVE0010 у день 1 і день 2 підсумовували за лікуванням з використанням описової статистики.</p> <p>Безпека:</p> <p>Оцінка ґрунтувалася на аналізі індивідуальних значень та описової статистики. Кількість та відсоток учасників, у яких виникла щонайменше 1 побічна реакція, підсумовували та/або перераховували за видами лікування, класами систем органів та терміном переважного використання для побічних реакцій, серйозних побічних реакцій та випадків припинення лікування через побічну реакцію (словник MedDRA, версія 9.1). Відхилення в біохімічних і гематологічних показниках, показниках життєво важливих функцій та ЕКГ оцінювали за допомогою критеріїв потенційно клінічно значущих відхилень, а пацієнти з потенційно клінічно значущими відхиленнями під час лікування були узагальнені та перераховані.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Із 25 учасників всі (100 %) були жінками. Середній вік учасників становив 57,0 років (діапазон: від 48 до 64 років), а середня маса тіла становила 62,46 кг (діапазон: від 50,3 до 79,8 кг).</p> <p>Із 25 учасників, всі (100 %) учасники були європеїдної раси.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Фармакокінетичні результати:</p> <p>Після прийому одноразової пероральної дози препарату Мінідріл через 11 годин після (лікування В) або за 1 годину до (лікування С) ін'єкції 10 мкг AVE0010 порівняно з одночасним застосуванням із плацебо (лікування А), всмоктування/кінетика (C_{max}, AUC_{last}, AUC, $t_{1/2}$, t_{lag} і t_{max}) етинілестрадіолу та левоноргестрелу не змінювалася. Таким чином, ПК можна</p>

	<p>безпечно приймати за 1 годину до або через 11 годин після ін'єкції 10 мкг препарату AVE0010.</p> <p>Після одноразового перорального прийому препарату Мінідріл через 1 годину (лікування D) або через 4 години (лікування E) після ін'єкції 10 мкг AVE0010 порівняно з одночасним застосуванням із плацебо (A) спостерігали збільшення t_{lag} і t_{max} етинілестрадіолу та левоноргестрелу; C_{max} етинілестрадіолу становила 48 % (D) або 39 % (E) від C_{max} при одночасному застосуванні з плацебо, а C_{max} левоноргестрелу становила 54 % (D) або 80 % (E) від C_{max} при одночасному застосуванні з плацебо. Однак AUC_{last}, AUC та $t_{1/2}$ були незмінними.</p>
21. Результати безпеки	<p>Під час дослідження не спостерігали серйозних побічних реакцій, і жодна з побічних реакцій не призвела до передчасного припинення лікування. Лише декілька учасників повідомили про щонайменше 1 побічну реакцію під час дослідження, і більшість побічних реакцій були пов'язані з порушеннями з боку травної системи, найчастіше повідомляли про нудоту та блювання. Було зафіксовано лише кілька поодиноких випадків лікування AVE0010, які відповідали критеріям потенційно клінічно значущих відхилень щодо будь-яких лабораторних показників, показників життєво важливих функцій або параметрів ЕКГ, при цьому не спостерігали жодних істотних відмінностей між лікуваннями. Повідомляли про одне ізольоване подовження інтервалу $QTc > 470$ мс ($QTc = 475$ мс з дельтою 30 мс від початкового значення). Не спостерігали даних ЕКГ для $QTc > 500$ мс або з дельтою $QTc > 60$ мс.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Ін'єкція 10 мкг препарату AVE0010 не впливала на фармакокінетику одноразової дози ПК при введенні через 1 годину після або за 11 годин до прийому ПК у здорових жінок у постменопаузальному періоді.</p> <p>Підшкірна ін'єкція дози 10 мкг препарату AVE0010 при одночасному застосуванні з ПК, який застосовували у різні часові проміжки відносно ін'єкції AVE0010, переносилася добре.</p>

Заявник (Власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)

(Т.І.Б.)

Звіт про клінічне випробування №13

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СОЛІКВА®
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Санофі-Авентіс Дойчланд ГмбХ, Німеччина
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 з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження фармакокінетики одноразової пероральної дози ацетамінофену, застосованої в різний час відносно підшкірної ін'єкції 10 мкг AVE0010 у здорових добровольців Дослідження №: INT6863.
6. Фаза клінічного випробування	I
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого учасника: 27 грудня 2006 року. Дата завершення дослідження останнім учасником: 16 лютого 2007 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 15 досліджуваних. Фактична: рандомізовано 15 досліджуваних; отримали лікування: 15 досліджуваних.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього дослідження було оцінити вплив ін'єкції 10 мкг препарату AVE0010 на фармакокінетичні параметри одноразової пероральної дози ацетамінофену, застосованої в різний час відносно підшкірної (п/ш) ін'єкції 10 мкг AVE0010 у здорових чоловіків та жінок. Вторинною ціллю цього дослідження була оцінка безпеки та переносимості AVE0010 у разовій дозі 10 мкг при введенні п/ш.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, одноступеневе, відкрите, рандомізоване, плацебо-контрольоване, з 5 лікуваннями, 5 періодами, 5 послідовностями перехресне дослідження
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки та жінки (щонайменше 30 % учасників кожної статі), віком від 18 до 65 років, з масою тіла від 50 до 90 кг (чоловіки) або від 40 до 80 кг (жінки) та індексом маси тіла (ІМТ) від 18 до 35 кг/м ² .
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	AVE0010 Доза: одноразова доза 10 мкг (0,1 мл) у день 1 кожного періоду лікування Застосування: п/ш ін'єкція о 8:00 ранку, за 30 хвилин до сніданку.

	<p><u>Взаємодіюча терапія:</u> Ацетамінофен Доза: таблетка 1000 мг в день 1 кожного періоду лікування. Застосування: перорально. Для лікування А і В за 1,5 години до сніданку; для лікування С і Е – через 30 хвилин після сніданку; для лікування D – за 1,5 години до обіду.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>AVE0010-плацебо Доза: одноразова доза 0,1 мл у день 1 кожного періоду лікування. Застосування: п/ш ін'єкція о 8:00 ранку, за 30 хвилин до сніданку.</p>
15. Супутня терапія	<p>Під час дослідження не дозволялося приймати супутні ліки. Однак, якщо з будь-якої причини було необхідне специфічне лікування, то у відповідній обліковій формі робили точний запис.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Фармакокінетика:</u> Концентрації ацетамінофену в плазмі крові через 24 години після прийому були використані для визначення наступних основних фармакокінетичних параметрів кожного періоду лікування за допомогою стандартних некомпартментних методів: C_{max}, t_{max}, AUC_{last}, AUC та $t_{1/2z}$.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p><u>Безпека:</u> Побічні реакції, клінічні лабораторні дослідження (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, приліжковий тест на рівень глюкози, аналіз сечі), показники життєво важливих функцій, електрокардіограма (ЕКГ) у 12 відведеннях та антитіла до AVE0010.</p>
18. Статистичні методи	<p><u>Фармакокінетика:</u> <u>Ацетамінофен</u> Ацетамінофен: індивідуальні та середні профілі концентрація–час були представлені графічно, а окремі дані про концентрацію в плазмі крові були зведені в таблиці разом з описовою статистикою для кожного лікування. Параметри фармакокінетики узагальнювали за кількістю учасників (N), середнім арифметичним і геометричним значенням, стандартним відхиленням (SD), коефіцієнтом варіації (CV%), медіаною, мінімумом і максимумом. Логарифмічно трансформовані параметри C_{max}, AUC_{last} та AUC ацетамінофену були проаналізовані за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів. Оцінки та 90 % довірчі інтервали (ДІ) були розраховані для наступних співвідношень кожного з лікувань В, D та Е порівняно з лікуванням А, а лікування С порівняно з лікуванням Е. Відмінності між лікуваннями для логарифмічно трансформованого $t_{1/2z}$ перевіряли на значущість за допомогою р-значень, розрахованих у рамках лінійної моделі змішаних ефектів. Для t_{max} відмінності між лікуваннями перевіряли на значущість за допомогою р-значень, обчислених за допомогою знакового рангового критерію Вілкоксона. <u>AVE0010</u></p>

	<p>Концентрації AVE0010 через 1 годину, 2 години та 4 години після введення були узагальнені за N, середнім арифметичним та геометричним значенням, СВ, КВ%, медіаною, середніми арифметичним та геометричним значеннями, мінімумом та максимумом для кожного лікування.</p> <p>Безпека: Оцінка безпеки базувалася на аналізі індивідуальних показників (клінічно значущих відхилень) та описової статистики (зведені таблиці). Побічні реакції, які виникли під час лікування, були згруповані відповідно до лікування на момент виникнення побічної реакції. Окремі гематологічні та біохімічні дані були позначені, якщо вони були нижчими або вищими за відповідні лабораторні межі. Окремі гематологічні та біохімічні показники, показники життєво важливих функцій та ЕКГ відмічали, якщо вони відповідали критеріям потенційного клінічно значущих відхилень. Показники життєво важливих функцій та ЕКГ, які включали початкові дані та зміни порівняно з початковим рівнем, були узагальнені за допомогою методів описової статистики.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Із 15 учасників, 10 (66,7 %) були чоловіками та 5 (3,3 %) були жінками. Середній вік учасників становив 38,5 року (діапазон: від 25 до 65 років), а середня маса тіла становила 69,18 кг (діапазон: від 53,3 до 89,5 кг).</p> <p>Із 15 учасників, 12 (80,0 %) учасників були європеїдної раси та 3 (20,0 %) учасники були негроїдної раси.</p>
20. Результати ефективності	<p>Фармакокінетичні результати: Швидкість та ступінь всмоктування (C_{max}, t_{max}, AUC_{last} та AUC) ацетамінофену не змінювалися після одноразового перорального прийому ацетамінофену за 1 годину до п/ш ін'єкції 10 мкг AVE0010 порівняно з прийомом ацетамінофену за 1 годину до п/ш ін'єкції плацебо. Однак при введенні через 1 годину або 4 години після ін'єкції AVE0010 t_{max} ацетамінофену подовжувався (медіана t_{max} зростала до 4,5 години), а C_{max} становила 71 % і 69 % від показників контрольних груп відповідно. На противагу цьому, AUC_{last} та AUC були незмінними, виходячи з оцінок співвідношення близько 95 % та 90 % ДІ, які знаходяться в межах діапазону еквівалентності 80–125 %. Це дослідження підтвердило, що їжа уповільнює швидкість всмоктування ацетамінофену (C_{max} знижується, а t_{max} подовжується). Крім того, концентрації AVE0010 явно не відрізнялися між 3 лікуваннями AVE0010 (прийом ацетамінофену за 1 годину до, 1 годину після або через 4 години після AVE0010 відповідно).</p>
21. Результати безпеки	<p>Під час дослідження не було зафіксовано жодної серйозної побічної реакції або летальних випадків, і жодна з побічних реакцій не призвела до передчасного припинення лікування досліджуваним препаратом. У цілому, 8 учасників (53,3 %) повідомили загалом про 10 побічних реакцій під час дослідження, і найчастіше повідомлялося про побічні</p>

	<p>реакції, які відносилися до порушень з боку травної системи, причому нудота та блювання були єдиними зареєстрованими побічними реакціями з цього класу системи органів. Вісім із 10 зареєстрованих побічних реакцій були легкого ступеня тяжкості, а 2 (обидві – нудота) – помірного ступеня тяжкості. Чотири побічні реакції (усі – нудота) дослідник вважав можливо пов'язаними з досліджуваним лікуванням. Лабораторних відхилень не було, і лише у кількох учасників показники життєво важливих функцій або ЕКГ відповідали критеріям потенційно клінічно значущих відхилень при застосуванні будь-якого з лікувань.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Швидкість і ступінь всмоктування ацетамінофену не змінювалися при п/ш ін'єкції 10 мкг AVE0010 через 1 годину після прийому ацетамінофену. При введенні AVE0010 за 1 годину або за 4 години до прийому ацетамінофену t_{max} ацетамінофену подовжувався (медіана t_{max} збільшувалася до 4,5 години), а C_{max} ацетамінофену знижувалася (на 71% і 69% від показника контрольної групи відповідно), але AUC_{last} і AUC залишалися незмінними. Це дослідження підтвердило, що їжа уповільнює швидкість всмоктування ацетамінофену. Крім того, концентрації AVE0010 явно не відрізнялися між 3 варіантами лікування AVE0010.</p> <p>П/ш введення одноразової дози 10 мкг препарату AVE0010 у різний час відносно прийому ацетамінофену або їжі переносилося добре. Серйозних побічних реакцій, летальних випадків або побічних реакцій, які призвели до передчасного припинення лікування, під час дослідження не спостерігали. Лише кілька учасників повідомили щонайменше про 1 побічну реакцію, і більшість таких повідомлень стосувалися порушень з боку травної системи (нудота або блювання). Не було жодного лабораторного показника та спостерігали лише кілька показників життєво важливих функцій або ЕКГ, які відповідали б критеріям потенційно клінічно значущих відхилень при застосуванні будь-якого з лікувань.</p>

Заявник (Власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)

(П.І.Б.)

Звіт про клінічне випробування №14

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СОЛІКВА®
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Санофі-Авентіс Дойчланд ГмбХ, Німеччина
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 з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Одноцентрове, рандомізоване, відкрите, плацебо-контрольоване, з 5 послідовностями, 5 періодами, 5 лікуваннями перехресне дослідження для вивчення залежності «доза-відповідь» різних доз ліксисенатиду на профілі глюкози та спорожнення шлунку після підшкірних ін'єкцій у здорових добровольців. Дослідження №: PDY12545.
6. Фаза клінічного випробування	I
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого учасника: 23 січня 2013 року. Дата завершення дослідження останнім учасником: 18 березня 2013 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 20 досліджуваних. Фактична: рандомізовано 20 досліджуваних; отримали лікування: 20 досліджуваних.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього дослідження було встановити залежність «доза-відповідь» різних доз ліксисенатиду від рівня глюкози в плазмі крові після стандартизованого прийому рідкої їжі порівняно з плацебо. Вторинними цілями цього дослідження були: - Встановити залежність «доза-відповідь» різних доз ліксисенатиду на постпрандіальну швидкість спорожнення шлунку порівняно з плацебо. - Встановити залежність «доза-відповідь» різних доз ліксисенатиду на постпрандіальну концентрацію інсуліну порівняно з плацебо. - Оцінити фармакокінетику різних доз ліксисенатиду. - Оцінити вплив різних доз ліксисенатиду на профілі С-пептиду та глюкагону.

11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, рандомізоване, відкрите, плацебо-контрольоване, перехресне (з 5 послідовностями, 5 періодами, 5 лікуваннями) дослідження.
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки та жінки віком від 18 до 45 років, з індексом маси тіла від 18,0 до 28,0 кг/м ² включно.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Лікисенатид, розчин для ін'єкцій 100 мкг/мл, 3 мл у скляному картриджі. Шлях введення: п/ш ін'єкція. Режим дозування: Одноразові дози 2,5 мкг [A], 5 мкг [B], 10 мкг [C] та 20 мкг [D] лікисенатиду вводили одноразово у рандомізованій послідовності у 4 з 5 періодів лікування з 2–7-денним періодом вимивання між періодами лікування.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо для лікисенатиду, розчин для ін'єкцій, 3 мл у скляному картриджі. Шлях введення: п/ш ін'єкція. Режим дозування: Одноразову дозу 200 мкл плацебо [E] вводили один раз у рандомізованій послідовності в 1 з 5 періодів лікування.
15. Супутня терапія	Використання будь-яких супутніх ліків, включаючи рослинні та безрецептурні препарати, не дозволялося під час дослідження та протягом обґрунтованого часу до першого введення досліджуваного лікування. Однак, якщо з будь-якої причини було необхідне специфічне лікування, то у відповідній обліковій формі робили точний запис.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Фармакодинаміка:</p> <p><i>Первинна мета:</i> постпрандіальний рівень глюкози в плазмі крові (PPG): площа під кривою рівня глюкози в плазмі від 0 до 1 години після прийому їжі (PPG-AUC₀₋₁)</p> <p><i>Вторинні цілі:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Глюкоза плазми крові: <ul style="list-style-type: none"> - Максимальний рівень глюкози в плазмі крові після прийому їжі (PPG-C_{max}), - Час досягнення максимального рівня глюкози в плазмі крові (PPG-t_{max}), - Співвідношення фракційних площ під часовою кривою рівня глюкози в плазмі від 0 до x годин (x = 1, 2, 3 і 4) після прийому їжі (PPG-AUC_{0-x} / PPG-AUC₀₋₅). • Інсулін: <ul style="list-style-type: none"> - Площа під кривою концентрації інсуліну в сироватці крові від 0 до 1 години після прийому їжі (INS-AUC₀₋₁), - Максимальна концентрація інсуліну в сироватці крові після прийому їжі (INS-C_{max}), - Час досягнення максимальної концентрації інсуліну в сироватці крові (INS-t_{max}),

	<ul style="list-style-type: none"> - Співвідношення фракційних площ під часовою кривою концентрації інсуліну в сироватці крові від 0 до x годин ($x = 1, 2, 3$ і 4) після прийому їжі ($INS-AUC_{0-x} / INS-AUC_{0-5}$) • Концентрація глюкагону в сироватці крові та С-пептиду в плазмі крові. <p>Фармакокінетика: Плазмові концентрації ліксисенатиду та ацетамінофену використовували для визначення наступних фармакокінетичних (ФК) параметрів за допомогою стандартного некомпартментного аналізу:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Спорожнення шлунка – ФК параметри ацетамінофену (АСТ): - Площа під кривою залежності концентрації АСТ у плазмі крові від часу від 0 до 1 години після прийому їжі ($АСТ-AUC_{0-1}$), - Максимальна концентрація АСТ у плазмі крові після прийому їжі ($АСТ-C_{max}$), - Час досягнення максимальної концентрації АСТ у плазмі крові ($АСТ-t_{max}$), - Період напіввиведення АСТ $t_{1/2z}$ ($АСТ-t_{1/2z}$), - Відношення часткових площ під кривою залежності концентрації від часу від 0 до x години ($x = 1, 2, 3$ і 4) після прийому їжі до $АСТ-AUC_{0-5}$ ($АСТ-AUC_{0-x} / АСТ-AUC_{0-5}$). • ФК параметр концентрації ліксисенатиду в плазмі крові: - Площа під кривою залежності концентрації в плазмі крові від часу, екстрапольована до нескінченності (AUC), - Площа під кривою залежності концентрації в плазмі крові від часу від нуля до реального відносного часу, що відповідає останній концентрації вище межі кількісного визначення (AUC_{last}), - Термінальний період напіввиведення ($t_{1/2z}$), - Максимальна концентрація в плазмі крові (C_{max}), - Час досягнення C_{max} (t_{max}).
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Побічні реакції, про які повідомляв учасник або які спостерігав дослідник; клінічні лабораторні аналізи (біохімічний та загальний аналізи крові, аналіз сечі); приліжковий тест на рівень глюкози; оцінка показників життєво важливих функцій; записи електрокардіограми (ЕКГ); місцева переносимість, фізикальне обстеження та наявність антитіл до ліксисенатиду.</p>
18. Статистичні методи	<p>Фармакодинаміка:</p> <p>PPG-AUC_{0-1} аналізували за допомогою моделі коваріаційного аналізу (ANCOVA). У рамках лінійної змішаної моделі розраховували відмінності середніх значень за методом найменших квадратів між групами лікування та відповідний 90 % довірчий інтервал (ДІ).</p> <p>PPG-C_{max}, INS-AUC_{0-1} та INS-C_{max} аналізували за допомогою тієї ж моделі ANCOVA. Відмінності середніх значень за методом</p>

найменших квадратів між групами лікування, відповідні 90% ДІ та р-значення були розраховані в рамках лінійної змішаної моделі.

Для PPG- t_{max} , INS- t_{max} та співвідношень PPG-AUC_{0-x}/PPG-AUC₀₋₅ та INS-AUC_{0-x}/INS-AUC₀₋₅ (з $x = 1, 2, 3$ та 4) були представлені описові статистики.

Були побудовані графіки окремих, середніх та медіанних концентрацій глюкози, глюкагону, інсуліну та С-пептиду в плазмі крові.

Фармакокінетика:

Фармакокінетичні параметри ацетамінофену та ліксібсенатиду були узагальнені за лікуванням за допомогою описової статистики.

Ацетамінофен: логарифмічно трансформовані фармакокінетичні параметри ацетамінофену АСТ-AUC₀₋₁, АСТ- C_{max} і АСТ- $t_{1/2z}$ порівнювали між 5 методами лікування за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів.

Для оцінок АСТ-AUC₀₋₁, АСТ- C_{max} і АСТ- $t_{1/2z}$ та 90 % ДІ для співвідношення середніх значень лікування були отримані шляхом обчислення оцінок і 90 % ДІ для відмінностей між середніми значеннями лікування в лінійній моделі змішаних ефектів, а потім перетворення на співвідношення за допомогою антилогарифмічного перетворення.

Розподіл значень t_{max} було представлено гістограмами окремо для кожного лікування.

Ліксібсенатид: Логарифмічно трансформовані ФК параметри ліксібсенатиду C_{max} , AUC_{last}, AUC та $t_{1/2z}$ порівнювали між 4-ма дозами ліксібсенатиду за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів.

Для оцінок C_{max} , AUC_{last}, AUC і $t_{1/2z}$ та 90% ДІ співвідношення середніх значень лікування були отримані шляхом обчислення оцінок і 90% ДІ для відмінностей між середніми значеннями лікування в рамках лінійної моделі змішаних ефектів, а потім перетворення на співвідношення за допомогою антилогарифмічного перетворення.

Розподіл значень t_{max} було представлено гістограмами окремо для кожного лікування.

Описова статистика була надана для співвідношень АСТ-AUC_{0-x} / АСТ-AUC₀₋₅ (з $x = 1, 2, 3$ і 4).

Парні співвідношення лікування для ФК параметрів ацетамінофену АСТ-AUC₀₋₁, АСТ- C_{max} і АСТ- $t_{1/2z}$ та ФК параметрів ліксібсенатиду C_{max} , AUC_{last}, AUC і $t_{1/2z}$ були перераховані за учасниками та узагальнені за допомогою описової статистики.

Безпека:

Побічні реакції кодували відповідно до Медичного словника для регуляторної діяльності (версія 16.0). Оцінка безпеки

	<p>грунтувалася на огляді побічних реакцій, які виникли під час лікування. Усі ПР були включені до переліку.</p> <p>Для показників життєво важливих функцій, ЕКГ, клінічних лабораторних аналізів та приліжкового тесту рівня глюкози в крові, кількість пацієнтів із патологічними показниками та потенційно клінічно значущими відхиленнями підсумовували за лікуванням для кожного типу параметрів.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Із 20 учасників, 10 (50,0 %) були чоловіками та 10 (50,0 %) були жінками. Середній вік учасників становив 31,0 року (діапазон: від 18 до 44 років), а середня маса тіла становила 69,73 кг (діапазон: від 51,7 до 99,9 кг).</p> <p>Із 20 учасників, 19 (95,0 %) учасників були європеїдної раси та 1 (5,0 %) учасник був азійського походження.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Фармакодинамічні результати:</p> <p>Було розраховано середню різницю між 4 рівнями доз ліксисенатиду та плацебо та відповідний 90 % ДІ для первинної кінцевої точки, PPG-AUC₀₋₁, та вторинних кінцевих точок PPG-C_{max}, INS-AUC₀₋₁ та INS-C_{max}. Для первинної та вторинних кінцевих точок було продемонстровано дозозалежний ефект лікування від дози 2,5 мкг до дози 20 мкг, хоча суттєвої різниці між дозами 10 мкг та 20 мкг не було.</p> <p>Рівень глюкози в плазмі крові натще знижувався дозозалежним чином після прийому ліксисенатиду порівняно з плацебо до стандартизованого прийому рідкої їжі. Після прийому їжі було продемонстровано чітке, дозозалежне зниження PPG від дози 2,5 мкг до дози 20 мкг порівняно з плацебо, хоча суттєвої різниці між дозами 10 мкг та 20 мкг не спостерігали.</p> <p>Як наслідок зниження рівня глюкози в плазмі крові натщесерце, невеликі та транзиторні підвищення концентрації інсуліну спостерігали перед прийомом їжі після ін'єкції ліксисенатиду. Після стандартизованого прийому рідкого їжі, що відповідає зменшенню експерсії PPG, секреція інсуліну знижувалася дозозалежно до 3 годин після прийому їжі, що підтверджує затримку спорожнення шлунку як спосіб дії в цьому дослідженні. Доза 20 мкг ліксисенатиду спричиняла більш тривалу затримку секреції інсуліну, ніж доза 10 мкг.</p> <p>Порівняно з концентрацією інсуліну, після ін'єкції ліксисенатиду спостерігали невелике та транзиторне підвищення концентрації С-пептиду перед навантажувальним прийомом їжі. Після стандартизованого прийому рідкої їжі концентрація С-пептиду знижувалася дозозалежним чином до 3 годин після прийому їжі після введення ліксисенатиду. Доза 20 мкг ліксисенатиду спричиняла більш стійке зниження рівня С-пептиду, ніж доза 10 мкг.</p>

Після введення ліксисенатиду спостерігали незначне зниження концентрації глюкагону від часу -1 год до 0 год порівняно з плацебо. Після стандартного прийому рідкої їжі не було виявлено жодних очевидних тенденцій у концентрації глюкагону в плазмі крові, пов'язаних з лікуванням або дозою, порівняно з плацебо.

Фармакокінетичні результати:

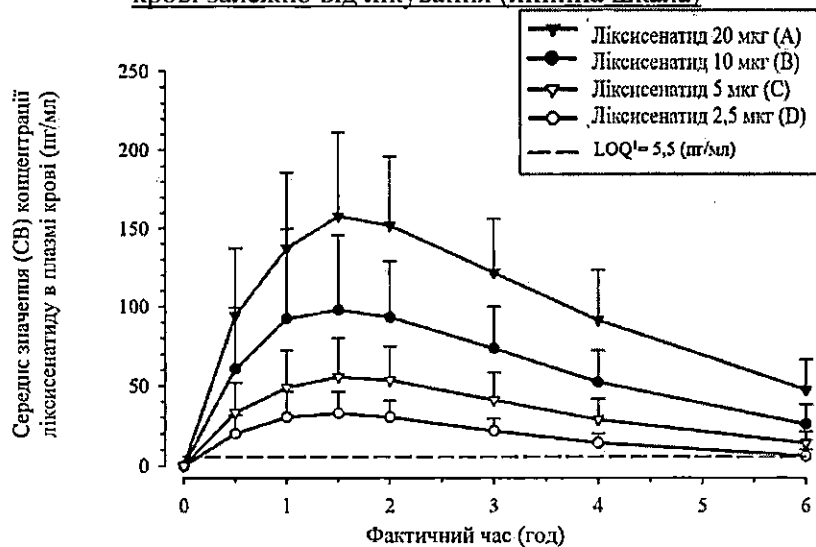
У таблиці нижче наведено дозозалежну динаміку показників ліксисенатиду в плазмі крові. Експозиція ліксисенатиду зростала разом із введеною дозою, але у діапазоні доз від 2,5 мкг до 20 мкг експозиція збільшувалась дещо менш, ніж пропорційно дозі (див. рисунок нижче).

Фармакокінетичні дані ліксисенатиду залежно від введеної дози

Середнє значення ± СВ (середнє геометричне) [КВ%]	Ліксисенатид, доза мкг (лікування)			
	2,5 мкг (A)	5 мкг (B)	10 мкг (C)	20 мкг (D)
C_{max} (нг/мл)	34,5 ± 14,5 (31,8) [42,1]	58,9 ± 24,7 (53,7) [42,0]	105 ± 55,1 (95,1) [52,4]	166 ± 52,5 (159) [31,6]
t_{max}^a (год)	1,51 (0,52–2,02)	1,52 (0,95–3,03)	1,52 (0,50–3,05)	2,00 (0,97–2,03)
$t_{1/2z}$ (год)	1,99 ± 0,768 (1,88) [38,6]	2,17 ± 0,607 (2,09) [28,0]	2,12 ± 0,630 (2,04) [29,8]	2,54 ± 0,972 (2,39) [38,2]
AUC_{last} (нг·год/мл)	112 ± 42,4 (102) [37,9]	209 ± 85,1 (187) [40,8]	376 ± 150 (346) [39,9]	620 ± 164 (598) [26,5]
AUC (нг·год/мл)	139 ± 38,8 (134) [27,9]	260 ± 98,7 (246) [38,0]	455 ± 185 (418) [40,6]	797 ± 237 (760) [29,7]

^a Медіана (мінімум – максимум)

Середні значення (+СВ) концентрацій ліксисенатиду в плазмі крові залежно від лікування (лінійна шкала)



	LOQ – межа кількісного визначення
21. Результати безпеки	<p>Під час дослідження не повідомляли про серйозні побічні реакції та жоден учасник не припинив участь у дослідженні через побічну реакцію. Загалом, у групі ліксисенатиду кількість досліджуваних із побічними реакціями збільшувалася залежно від дози (плацебо: 5/19, ліксисенатид 2,5 мкг: 2/20, ліксисенатид 5 мкг: 4/20, ліксисенатид 10 мкг: 9/20, ліксисенатид 20 мкг: 12/19 досліджуваних). Найчастішими побічними реакціями були порушення з боку травної системи (нудота та блювання). Кількість досліджуваних, які повідомили про нудоту, була такою: плацебо: 0/19, ліксисенатид 2,5 мкг: 1/20, ліксисенатид 5 мкг: 2/20, ліксисенатид 10 мкг: 6/20, ліксисенатид 20 мкг: 8/19. Відповідні цифри для побічної реакції блювання становили: 0 досліджуваних для груп плацебо, ліксисенатиду 2,5 мкг та ліксисенатиду 5 мкг, 2/20 досліджуваних для групи ліксисенатиду 10 мкг та 3/19 досліджуваних для групи ліксисенатиду 20 мкг.</p> <p>Рівень глюкози в крові нижче нижньої межі норми (тобто 3,5 ммоль/л [63 мг/дл]) був виявлений у кількох учасників (3/20, 5/20 та 10/19 учасників, які отримували 5, 10 та 20 мкг ліксисенатиду відповідно). Однак симптоми гіпоглікемії виникли лише у 1 учасника в групі ліксисенатиду в дозі 20 мкг, і прийом їжі усунув ці симптоми протягом 1 години. Подовження інтервалу QTc спостерігали в 1 учасниці після лікування ліксисенатидом у дозі 5 мкг. Подовження інтервалу QTc спостерігали протягом усього періоду лікування 1 (435 мс на початку лікування, ЧСС 73 уд/хв), а максимальний інтервал QTc спостерігали через 2 години 30 хвилин після дозування (487 мс, ЧСС 65 уд/хв, що не відповідало критеріям для відміни препарату). Подовження інтервалу QTc зникло через 5 годин після дозування (417 мс, ЧСС 65 уд/хв), і подовження інтервалу QTc у цієї учасниці не спостерігали в жодні інші періоди лікування. На останньому візиті дослідження у цієї учасниці інтервал QTc становив 420 мс (ЧСС 54 уд/хв). Жодних симптомів, пов'язаних з подовженням інтервалу QTc, не спостерігали.</p> <p>Не було зафіксовано жодного потенційно клінічно значущого відхилення для гематологічних, біохімічних показників та показників життєво важливих функцій.</p> <p>Жоден пацієнт не мав позитивного результату на антитіла до ліксисенатиду на початковому рівні та на останньому візиті дослідження (під час дослідження не було зареєстровано жодного випадку сероконверсії).</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Ліксисенатид зменшував підвищення PPG після стандартизованого прийому рідкої їжі порівняно з плацебо. Ліксисенатид також зменшував всмоктування ацетамінофену, сурогатного показника спорожнення шлунку. Постпрандіальна</p>

секреція інсуліну (і С-пептиду) також знижувалася після прийому ліксисенатиду порівняно з плацебо, що свідчить про те, що в цьому дослідженні уповільнення спорожнення шлунку було рушійною силою зниження PPG, а не інсулінотропні ефекти. Після застосування ліксисенатиду спостерігали пов'язане з лікуванням зниження концентрації глюкозону в плазмі крові; однак це зниження не було пов'язане з дозою. Для більшості спостережуваних фармакодинамічних ефектів спостерігали залежність від дози в діапазоні від 2,5 мкг до 20 мкг, з мінімальними відмінностями між дозами 10 і 20 мкг.

Експозиція ліксисенатиду зростала зі збільшенням дози, але в діапазоні доз від 2,5 мкг до 20 мкг експозиція зростала дещо менше, ніж пропорційно дозі.

Одноразові п/ш дози від 2,5 до 20 мкг ліксисенатиду були безпечними та добре переносилися у цьому дослідженні. Не повідомляли про серйозні побічні реакції. Жоден учасник не припинив лікування через побічну реакцію. Найчастішими побічними реакціями після застосування ліксисенатиду були порушення з боку травної системи (нудота та блювання). У жодного пацієнта не було виявлено антитіл до ліксисенатиду.

Заявник (Власник
реєстраційного посвідчення)



Звіт про клінічне випробування №15

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СОЛІКВА®
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Санофі-Авентіс Дойчланд ГмбХ, Німеччина
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 з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, подвійно сліпе, 2x2 перехресне дослідження з еуглікемічним клемп-тестом у двох паралельних когортах для оцінки безпеки та переносимості двох рівнів доз нової форми інсуліну гларгіну та порівняння його фармакодинамічних і фармакокінетичних властивостей з 0,4 ОД/кг/добу препарату Лантус® у режимі багаторазового 8-денного дозування у пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу. Дослідження №: TDR11626.
6. Фаза клінічного випробування	I
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого учасника: 28 березня 2011 року. Дата завершення дослідження останнім учасником: 28 травня 2011 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 30 досліджуваних. Фактична: рандомізовано 30 досліджуваних; отримали лікування: 30 досліджуваних.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Цілі: • Оцінити безпеку та переносимість двох рівнів доз НОЕ901-U300 у режимі багаторазового застосування один раз на добу. • Порівняти фармакокінетичні (ФК) та фармакодинамічні (ФД) властивості двох рівнів доз НОЕ901-U300 з препаратом Лантус® 0,4 ОД/кг у режимі багаторазового застосування один раз на добу.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, рандомізоване, подвійно сліпе, з 2 лікуваннями, 2-періодами, 2 послідовностями перехресне, з еуглікемічним клемп-тестом дослідження у 2 паралельних когортах доз.
12. Основні критерії включення	Чоловіки та жінки віком від 18 до 65 років включно, з цукровим діабетом 2 типу з терміном перебігу понад 1 рік.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Інсулін гларгін, розчин для ін'єкцій 300 ОД/мл (НОЕ901-U300). Доза: 0,4 ОД/кг (досліджуване лікування 1 [Д1]) у когорті 1; 0,6 ОД/кг (досліджуване лікування 2 [Д2]) у когорті 2.

	Спосіб застосування: Один раз на добу, 8 днів в одному періоді лікування, підшкірно (п/ш), параумбілікально.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Комерційно доступний інсулін гларгін, розчин для ін'єкцій 100 ОД/мл (Лантус U100). Доза: 0,4 ОД/кг в обох когортах (референтне лікування 1 [P1] у когорті 1; референтне лікування 1 [P2] у когорті 2). Введення: 1 раз на добу, 8 днів у одному періоді лікування, п/ш, параумбілікально.
15. Супутня терапія	Пацієнти повинні були продовжувати приймати свої звичайні інсуліни короткої дії. Використання супутніх неінсулінових препаратів під час дослідження не дозволялося. Для симптоматичних побічних реакцій, які не загрожували безпеці пацієнтів (наприклад, головний біль), супутні ліки були зарезервовані на випадок побічних реакцій тяжкого або помірного ступеня тяжкості, які зберігалися протягом тривалого часу. Але застосування ацетамінофену/парацетамолу було заборонено, якщо існував відомий ризик гепатотоксичності або як тільки виникали відхилення від норми функціональних печінкових проб.
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакодинаміка: Жодна зі змінних ФД не була визначена як первинна. Були визначені наступні вторинні змінні ФД: <ul style="list-style-type: none"> • Площа під стандартизованою за масою тіла кривою швидкості інфузії глюкози (GIR) до 24 годин (год) після дозування (GIR-AUC₀₋₂₄ [мг/кг]); • Площа під стандартизованою за масою тіла кривою GIR до 36 год після дозування (GIR-AUC₀₋₃₆ [мг/кг]); • Час (год) до 50% GIR-AUC₀₋₂₄ (T_{50%}-GIR-AUC₀₋₂₄ [год]); • Час (год) до 50% від GIR-AUC₀₋₃₆ (T_{50%}-GIR-AUC₀₋₃₆ [год]); • Максимальна згладжена стандартизована за масою тіла крива GIR (GIR_{max} [мг*хв/кг]); • Час першого досягнення GIR_{max} після дозування (GIR-T_{max} [год]); • Час на рівні клемп-тесту (час до підйому згладженого профілю глюкози крові [ГК] вище рівня клемп-тесту, «тривалість еуглікемії») розраховували як час від дозування до останнього значення згладженої кривої концентрації ГК на рівні або нижче 5,8 ммоль/л (105 мг/дл); • Тривалість контрольованої глікемії у межах попередньо визначених діапазонів визначали як час від дозування до останнього значення згладженої кривої глікемії на рівні або нижче 6,1 ммоль/л, 7,2 ммоль/л або 8,3 ммоль/л (110 мг/дл, 130 мг/дл або 150 мг/дл);

	<ul style="list-style-type: none"> • Для оцінки варіабельності контролю глікемії у часі при застосуванні двох схем лікування розраховували середнє значення індивідуального КВ% для кожного лікування. <p>Фармакокінетика: Наступні параметри ФК були розраховані за допомогою некомпартментних методів для концентрацій інсуліну гларгіну в сироватці крові в рівноважному стані після багаторазового введення:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Максимальна концентрація в сироватці крові ($INS-C_{max}$); • Час першого досягнення $INS-C_{max}$ ($INS-T_{max}$); • Площа під кривою залежності концентрації в сироватці крові від часу від нуля до 24 годин після дозування у день 8 ($INS-AUC_{0-24}$); • Площа під кривою залежності концентрації в сироватці крові від часу від нуля до 36 годин після дозування у день 8 ($INS-AUC_{0-36}$); • Час до 50 % значення $INS-AUC_{0-24}$ ($T_{50\%}-INS-AUC_{0-24}$); • Час до 50 % значення $INS-AUC_{0-36}$ ($T_{50\%}-INS-AUC_{0-36}$).
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Побічні реакції, про які повідомляв пацієнт або які відмічав дослідник, епізоди гіпоглікемії за класифікацією Американської асоціації діабету (ADA) (тяжка, задокументована симптоматична, безсимптомна, ймовірна симптоматична та відносна гіпоглікемія) та нічна гіпоглікемія, показники життєво важливих функцій, фізикальне обстеження, стандартні гематологічні та біохімічні показники крові, аналіз сечі, електрокардіограма (ЕКГ, 12 відведень і телеметрія), місцева переносимість у місці п/ш ін'єкції, а також наявність антитіл до інсуліну.</p>
18. Статистичні методи	<p>Фармакодинаміка: Жоден з аналізів не вважався первинним. Аналіз вторинних змінних включав графічне представлення профілів GIR; списки та описову статистику отриманих параметрів ФД за когортами та лікуванням; співвідношення лікування $T1/R$ та $T2/R$ для $GIR-AUC_{0-24}$, $GIR-AUC_{0-36}$ та GIR_{max} (з використанням лінійної моделі змішаних ефектів для логарифмічно перетворених даних за когортами); значення різниці між лікуваннями $T1-R$ і $T2-R$ для $T_{50\%}-GIR-AUC_{0-24}$, $T_{50\%}-GIR-AUC_{0-36}$, $GIR-t_{max}$, а також тривалості еуглікемії та контролю глікемії (з використанням непараметричного аналізу на основі методу Ходжеса-Лемана та графічно за когортами); списки та описова статистика показників параметрів клемп-тесту за когортами та лікуванням, а також аналіз ФД підгруп. Аналіз проводили на популяції ФД (усі пацієнти без суттєвих відхилень, пов'язаних із досліджуваним лікарським засобом та/або вимірюванням ФД, та у для яких параметри ФР були наявні та придатні для оцінки).</p> <p>Фармакокінетика:</p>

	<p>Параметри ФК були підсумовані за когортами та лікуванням, а також додатково для лікування Р об'єднано за когортами 1 та 2 з використанням описової статистики. Статистичний аналіз проводився окремо для кожної когорти і порівнював досліджуване лікування (Д1 або Д2) з референтним лікуванням (Р) відповідної когорти, а саме Р1 для когорти 1 і Р2 для когорти 2 (порівняння між Д1 і Р1 вважалися основними, а порівняння між Д2 і Р2 – підпорядкованими). Аналіз співвідношення лікування для INS-AUC₀₋₂₄, INS-AUC₀₋₃₆ та INS-C_{max} проводили за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів для лог-трансформованих даних. Надано оцінку та 90 % і 95 % довірчі інтервали (ДІ) для відношень геометричних середніх значень лікувань (Д1/Р1, Д2/Р2). Парні порівняння лікування для T_{50%}-INS-AUC₀₋₃₆ та T_{50%}-INS-AUC₀₋₂₄ були проаналізовані непараметрично на основі методу Ходжеса-Лемана. Залежність «доза-експозиція» та ФК/ФД досліджували графічно. Аналіз проводили на популяції ФК (усі пацієнти без суттєвих відхилень, пов'язаних із досліджуваним лікарським засобом та/або із забором ФК зразків).</p> <p>Безпека:</p> <p>Аналіз безпеки базувався на аналізі індивідуальних значень (клінічно значущих відхилень) та описової статистики за видами лікування. Побічні реакції (ПР), які кодували відповідно до Медичного словника для регуляторної діяльності (MedDRA, версія 14.0), класифікували за класами систем-органів (КСО) і терміном переважного використання та з даними про частоту зводили у таблиці за лікуванням. Були перелічені всі ПР. Гіпоглікемічні епізоди були перелічені, а їх частота підсумована за лікуванням. Клінічні лабораторні дані були перелічені та проаналізовані з використанням описової статистики та на предмет потенційно клінічно значущих відхилень для кожного типу вимірювання та лікування. Для показників життєво важливих функцій та ЕКГ дані про частоту відхилень та потенційно клінічно значущих відхилень були підсумовані за лікуванням. Дані про частоту ознак місцевої непереносимості були проаналізовані за лікуванням.</p> <p>Аналізували статус щодо антитіл до інсуліну-гларгіну (позитивний/негативний), перехресну реактивність до людського інсуліну та титри/концентрації на візитах для кожної когорти. Аналіз проводили на популяції безпеки (усі пацієнти, які отримали досліджуване лікування, незалежно від кількості застосованого лікування).</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Із 30 учасників 28 (93,3 %) були чоловіками та 2 (6,7 %) були жінками. Середній вік учасників становив 43,3 року (діапазон: від 24 до 57 років), а середня маса тіла становила 80,80 кг (діапазон: від 53,0 до 108,5 кг).</p> <p>Усі 30 учасників були європеїдної раси.</p>

20. Результати ефективності

Фармакодинамічні результати:

Загальні ефекти референтного лікування (0,4 ОД/кг Лантус U100) в обох групах були в цілому порівнянними, демонструючи помірне підвищення та зниження активності (GIR) протягом 24 годин після прийому препарату та швидке згасання в подальшому.

ФД ефекти лікування 0,4 ОД/кг НОЕ901-U300, навпаки, демонстрували більш рівномірно збалансований профіль без підйому активності (GIR) протягом 24 годин і після цього. ФД ефекти лікування 0,6 ОД/кг НОЕ901-U300 були більшими, ніж при застосуванні 0,4 ОД/кг препарату Лантус U100 протягом 24 годин і пізніше.

Пацієнти потребували меншої дози глюкози (за показником GIR-AUC) при застосуванні 0,4 ОД/кг НОЕ901-U300, ніж при застосуванні 0,4 ОД/кг препарату Лантус® U100, для підтримання контролю рівня глікемії протягом перших 24 годин клемп-тесту, але після 24 годин і до 36 годин загальний показник GIR-AUC вирівнювався та був порівняним з референтною терапією. Для лікування 0,4 ОД/кг НОЕ901-U300 співвідношення середніх геометричних значень GIR-AUC порівняно з референтним лікуванням становило 0,73 (90 % ДІ: [0,56; 0,94]) і 0,85 (90% ДІ: [0,70; 1,03]) для 24 годин і 36 годин відповідно.

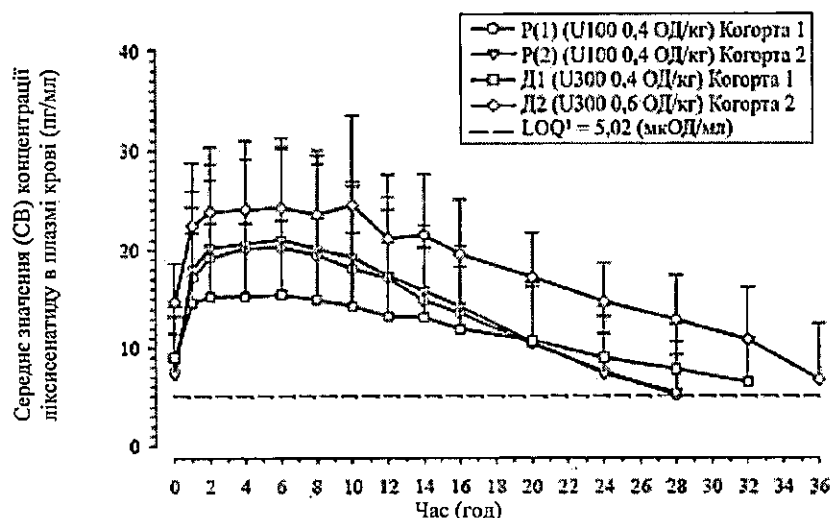
Пацієнти, які отримували 0,6 ОД/кг НОЕ901-U300, потребували більшої дози глюкози, ніж при застосуванні 0,4 ОД/кг препарату Лантус U100, для підтримання контролю глікемії під час клемп-тесту протягом 24 годин і надалі. Для 0,6 ОД/кг НОЕ901-U300 співвідношення середніх геометричних значень GIR-AUC з лікуванням 0,4 ОД/кг препарату Лантус U100 становило 1,46 (90 % ДІ: [0,96; 2,21]) та 1,65 (90% ДІ: [1,11; 2,46]) для 24 годин та 36 годин відповідно.

Застосування препарату НОЕ901-U300 у дозі 0,4 ОД/кг призводило до нижчого, а у дозі 0,6 ОД/кг – до вищого середнього значення GIR_{max}, ніж при застосуванні препарату Лантус U100, доза 0,4 ОД/кг. Оцінки для відношень геометричних середніх (Д1/Р1 і Д2/Р2) становили 0,81 (90 % ДІ: [0,68; 0,97]) і 1,20 (90 % ДІ: [0,88; 1,62]) відповідно.

Фармакокінетичні результати:

Профілі сироваткового інсуліну гларгіну в рівноважному стані при лікуванні НОЕ901-U300 (Д1 [0,4 ОД/кг] і Д2 [0,6 ОД/кг]), загалом були рівними від 1 години до 16 годин після введення дози та демонстрували визначувану експозицію та відповідні середні сироваткові концентрації до 32 і 36 годин після введення дози відповідно (див. рисунок нижче).

Середні значення (+СВ) часових профілів концентрації інсуліну гларгіну, починаючи з введення на 8-й день.



¹ LOQ – межа кількісного визначення.

Середні сироваткові концентрації інсуліну гларгіну для референтного лікування препаратом Лантус® U100, P1 Когорта 1 та P2 Когорта 2, у добовій дозі 0,4 ОД/кг були майже конгруентні між собою та мали невеликий пік порівняно з профілями U-300. Концентрації в сироватці крові можна було кількісно визначити до 28 годин після п/ш введення препарату Лантус® U100.

Більш плоскі та постійні профілі при лікуванні препаратом НОЕ901-U300 порівняно з референтним препаратом Лантус були відображені у тривалому INS-t1/2z 19,0 та 17,7 години для лікування D1 (0,4 ОД/кг НОЕ901-U300) та D2 (0,6 ОД/кг НОЕ901-U300) порівняно з 13,5 та 10,8 години для референтного лікування P1 та P2, кожне – Лантус, 0,4 ОД/кг. Це також відображено в показнику INS-C_{max}. Значення INS-C_{max} було приблизно на 20% нижчим для D1 порівняно з P1 та приблизно на 20% вищим для D2 порівняно з P2.

Точкові оцінки співвідношень для INS-C_{max} становили 0,78 (90% ДІ: [0,68; 0,91]) при порівнянні D1/P1 та 1,22 (90% ДІ: [0,89; 1,68]) при порівнянні D2/P2 відповідно.

24-годинна експозиція після багаторазового введення (INS-AUC₀₋₂₄) була дещо нижчою при лікуванні D1 (НОЕ901-U300 0,4 ОД/кг) порівняно з референтним лікуванням P1 (Лантус 0,4 ОД/кг, когорта 1) і вищою при лікуванні D2 (НОЕ901-U300 0,6 ОД/кг) порівняно з референтним лікуванням P2 (Лантус 0,4 ОД/кг, когорта 2). Точкові оцінки співвідношення INS-AUC₀₋₂₄ становили 0,83 (90% ДІ: [0,69; 1,00]) для порівняння D1/P1 та 1,45 (90% ДІ: [1,01; 2,08]) для порівняння D2/P2 відповідно. Експозиція протягом усього періоду клемп-тесту (36 годин) (INS-

	<p>AUC₀₋₃₆), навпаки, була майже еквівалентною при застосуванні обох методів лікування в когорті 1 з оцінкою співвідношення 0,93 (90% ДІ: [0,77;1,12]) для T1/R1, тоді як вона була вищою при лікуванні Д2 порівняно з Р2 з оцінкою співвідношення 1,65; 90 % ДІ: [1,15; 2,38]) для Д2/Р2.</p> <p>Час досягнення 50% 24-годинної експозиції (T_{50%-INS-AUC₀₋₂₄}) був подібним для всіх лікувань; медіана T_{50%-INSAUC₀₋₂₄} становила близько 10 годин при лікуванні Д1, Д2 і Р1 та 11 годин при лікуванні Р2. Час досягнення 50% експозиції за весь період клемп-тесту (T_{50%-INS-AUC₀₋₃₆}) був довшим при застосуванні НОЕ901-U300 (лікування Д1 і Д2) порівняно з референтним лікуванням Р1 і Р2 з медіаною часу 14 годин для Д1 і Д2, 11 годин для Р1 і 12 годин для Р2.</p> <p>Крім того, визначення методом LC-MS/MS (рідинна хроматографія/тандемна мас-спектрометрія) збагачених імуноафінних метаболітів у плазмі крові підтверджує однаковий метаболізм інсуліну гларгіну незалежно від форми випуску. Основним метаболітом є 21A- Gly-інсулін людини, визначений як М1.</p>
21. Результати безпеки	<p>Загалом, обидві дози НОЕ901-U300 та доза 0,4 ОД/кг препарату Лантус U100 переносилися добре. У цьому дослідженні не було зареєстровано жодних серйозних ПР та жодного летального випадку. Частка пацієнтів із ПР, які виникли під час лікування, була однаковою як при застосуванні 0,6 ОД/кг препарату НОЕ901-U300, так і при застосуванні 0,4 ОД/кг препарату Лантус U100 (при обох лікуваннях – 83,3 %), тоді як при застосуванні 0,4 ОД/кг препарату НОЕ901-U300 вона була нижчою, ніж при застосуванні референтного лікування (64,7 %).</p> <p>Другим після гіпоглікемії явищем, що описується окремо нижче, був головний біль, про який найчастіше повідомляли як про побічну реакцію, що виникла під час лікування, у 3 із 30 пацієнтів, які отримували Лантус® U 100.</p> <p>У чоловіка у когорті 1 (45 років) на 8-й день приблизно через 2 години після прийому застосування препарату шлуночкової екстрасистолії у періоді 1, коли він отримав 0,4 ОД/кг препарату Лантус U100. Жодних електролітних порушень не було виявлено. Ця побічна реакція була класифікована як легка та не пов'язана з досліджуваним лікуванням. Пацієнт припинив участь у дослідженні після періоду 1. Кардіологічне обстеження не виявило жодного супутнього серцевого стану/захворювання у цього пацієнта.</p> <p>У пацієнтки у когорті 2 (віком 52 роки) виник епізод шлуночкової тахікардії приблизно через 21 годину після останньої дози у періоді 1, коли вона отримала 0,4 ОД/кг препарату Лантус U100. Жодних електролітних порушень не було зареєстровано. Ця ПР також була класифікована як легка та не пов'язана із</p>

	<p>досліджуваним лікуванням. Пацієнтка продовжила дослідження у періоді 2.</p> <p>Загалом, кількість/відсоток пацієнтів, у яких виникла гіпоглікемія, були порівняними між усіма 3 лікуваннями, але кількість подій відносно розміру когорти була більшою при застосуванні 0,6 ОД/кг препарату НОЕ901-U300 (96 подій у когорті з 12 пацієнтів), ніж при застосуванні 0,4 ОД/кг препарату Лантус U100 (188 подій у 30 пацієнтів), тоді як при застосуванні 0,4 ОД/кг препарату НОЕ901-U300 (88 подій у когорті із 17 пацієнтів) вона була меншою, ніж при референтному лікуванні.</p> <p>У двох пацієнтів було зафіксовано 2 випадки тяжкої гіпоглікемії, які виникли при застосуванні препарату НОЕ901-U300. Ці 2 випадки були нічними та обидва сталися в першій половині відповідного періоду лікування: один приблизно через 6 годин після прийому дози 0,4 ОД/кг препарату НОЕ901-U300 на 4-й день, а інший приблизно через 9 годин після прийому дози 0,6 ОД/кг препарату НОЕ901-U300 на 2-й день. Обидва випадки лікували 1 мг глюкагону внутрішньом'язово.</p> <p>Відсоток пацієнтів із нічною гіпоглікемією був нижчим при застосуванні 0,4 ОД/кг препарату НОЕ901-U300 (58,8 %), ніж при застосуванні 0,4 ОД/кг препарату Лантус U100 (86,7 %) та 0,6 ОД/кг препарату НОЕ901-U300 (83,3 %).</p> <p>Спостерігалися лише поодинокі випадки потенційно клінічно значущих відхилень у лабораторних показниках, показниках життєво важливих функцій або ЕКГ, які не мали клінічного значення та не мали достовірних відмінностей між лікуванням препаратами НОЕ901-U300 та Лантус U100.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>У рівноважному стані після 8 днів дозування 1 раз на добу у пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу інсулін гларгін у формі НОЕ901-U300 демонстрував пласкіший, більш рівномірно збалансований профіль активності більшої тривалості порівняно з препаратом Лантус U100. Загалом ФД ефекти, оцінені за показником GIR-AUC, були порівняними протягом усього періоду клемп-тесту (36 годин), але були нижчими протягом перших 24 годин після введення 0,4 ОД/кг препарату НОЕ901-U300 порівняно з такою ж дозою препарату Лантус U100. Загалом ФД ефект протягом 24 і 36 годин після введення 0,6 ОД/кг препарату НОЕ901-U300 був дещо більшим, ніж після введення 0,4 ОД/кг препарату Лантус U100.</p> <p>Обидва рівні дози препарату НОЕ901-U300 (0,4 і 0,6 ОД/кг), а також доза 0,4 ОД/кг препарату Лантус U100 добре переносилися у цьому 8-денному режимі дозування 1 раз на добу. У дослідженні не було зареєстровано жодних серйозних ПР та летальних випадків. Частка пацієнтів із ПР, які виникли під час лікування, була однаковою при застосуванні 0,6 ОД/кг препарату НОЕ901-U300 та 0,4 ОД/кг препарату Лантус U100 (для обох препаратів</p>

83,3 %), тоді як при лікуванні 0,4 ОД/кг НОЕ901-У300 вона була нижчою (64,7 %).

Загалом, відсоток пацієнтів, у яких виникла гіпоглікемія, був порівняним між усіма 3 лікуваннями, але кількість подій по відношенню до кількості пацієнтів на лікування для 0,4 ОД/кг НОЕ901-У300 (Т1) була нижчою (5,2; у 16 із 17 [94,1 %] пацієнтів було 88 подій), тоді як для 0,6 ОД/кг НОЕ901-У300 (Д2) була вищою (8; у 12 [100 %] пацієнтів було 96 подій), ніж при застосуванні 0,4 ОД/кг препарату Лантус У100 (Р) (6,3; у 29 з 30 [96,7 %] пацієнтів було 188 подій). Гіпоглікемія була зареєстрована як ПР, що виникла під час лікування, у 11 (64,7 %) пацієнтів при лікуванні Д1, 10 (83,3 %) пацієнтів при лікуванні Д2 та 23 (76,7 %) пацієнтів при лікуванні Р.

У 2 пацієнтів, які отримували НОЕ901-У300, спостерігали 2 випадки тяжкої гіпоглікемії. Обидва випадки були нічними та виникли у першій половині відповідного періоду лікування: один приблизно через 6 годин після прийому дози 0,4 ОД/кг НОЕ901-У300 на 4-й день, а інший приблизно через 9 годин після прийому дози 0,6 ОД/кг НОЕ901-У300 на 2-й день. Однак відсоток пацієнтів із нічною гіпоглікемією був загалом нижчим при застосуванні 0,4 ОД/кг препарату НОЕ901-У300 (58,8 %), ніж при застосуванні 0,4 ОД/кг препарату Лантус У100 (86,7 %) або 0,6 ОД/кг препарату НОЕ901-У300 (83,3 %).

Статус щодо наявності антитіл до інсуліну, титр, зв'язування та перехресна реактивність суттєво не змінювалися протягом дослідження та не відрізнялися між двома когортами лікування.

Профілі інсуліну в сироватці крові в рівноважному стані підтверджують результати ФД. Препарат НОЕ901-У300 демонстрував більш плаский і постійний профіль у сироватці крові порівняно з препаратом Лантус У100, особливо протягом 24-годинного інтервалу після дозування. Профілі концентрації в сироватці крові при застосуванні НОЕ901-У300 в концентраціях 0,4 ОД/кг (лікування Д1) і 0,6 ОД/кг (лікування Д2) продемонстрували кількісно вимірювану експозицію до 32 і 36 годин після дозування відповідно.

Експозиція інсуліну гларгіну була дещо нижчою протягом 24 годин при застосуванні препарату НОЕ901-У300, ніж при застосуванні препарату Лантус У100 у дозі 0,4 ОД/кг, але приблизно однаковою протягом у період до 36 годин. Вища доза 0,6 ОД/кг препарату НОЕ901-У300 спричиняла відповідно більшу експозицію при схожому часовому профілі концентрації. Час досягнення 50 % 24-годинної експозиції ($T_{50\% \text{-INS-AUC}_{0-24}}$) був подібним для всіх лікувань, але був довшим для лікування НОЕ-У300 порівняно з референтним лікуванням препаратом Лантус У100 у 36-годинному періоді після дозування ($T_{50\% \text{-INS-AUC}_{0-36}}$).

Визначення методом LC-MS/MS збагачених імуноафінних метаболітів у плазмі крові підтверджує однаковий метаболізм інсуліну гларгіну незалежно від форми випуску. Основним метаболітом є 21A-Gly-інсулін людини, визначений як M1.

Заявник (Власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)

(П.І.Б.)

Звіт про клінічне випробування №16

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СОЛІКВА®
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Санофі-Авентіс Дойчланд ГмбХ, Німеччина
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 з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Фармакодинаміка, безпека, переносимість та фармакокінетика після титрування дози препарату AVE0010, що вводиться підшкірно, у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу в подвійно сліпому, рандомізованому, плацебо-контрольованому дослідженні фази Іа. Дослідження №: АСТ6011.
6. Фаза клінічного випробування	Іа
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого учасника: 03 травня 2004 року. Дата завершення дослідження останнім учасником: 11 жовтня 2004 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Південно-Африканська Республіка
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 60 досліджуваних. Фактична: рандомізовано 64 досліджуваних; отримали лікування: 64 досліджуваних.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Дослідження проводили для оцінки впливу індивідуального поетапного збільшення одноразової (або дворазової дози на добу) препарату AVE0010 на підвищення рівня глюкози в крові, індуковане стандартизованим тестовим сніданком рідкою їжею. Основною метою цього дослідження було встановити залежність «доза-відповідь» між різними дозами ліксисенатиду та рівнем глюкози в плазмі крові після стандартного прийому рідкої їжі порівняно з плацебо. Вторинними цілями дослідження були оцінка фармакодинаміки (ФД), фармакокінетики (ФК), безпеки та переносимості після підвищення доз AVE0010, а також дослідження можливого утворення антитіл до AVE0010 у плазмі крові.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, плацебо-контрольоване, подвійно сліпе дослідження з паралельними групами.

	<p>Учасники, які відповідали критеріям, були рандомізовано розподілені отримувати одне з наступних лікувань:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Режим 1 раз на добу: AVE0010 вранці, плацебо ввечері; - Режим 2 рази на добу: AVE0010 вранці та ввечері; - Лікування плацебо: плацебо вранці та ввечері.
12. Основні критерії включення	Чоловіки та жінки, віком від ≥ 18 до ≤ 70 років, зі стабільним (протягом останніх 3 місяців) перебігом цукрового діабету 2 типу, які отримували до 2 пероральних гіпоглікемізуючих засобів (ПГЗ) (сульфонілсечовина, метформін).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>AVE0010, підшкірна (п/ш) ін'єкція (застосування 1 або 2 рази на добу).</p> <p>Початкова доза становила 5 мкг. Якщо дозволяли безпека та переносимість, дозу на ін'єкцію збільшували кожного 5-го дня з кроком 2,5 мкг: 1–4-й день: 5,0 мкг; 5–8-й день: 7,5 мкг; 9–12-й день: 10,0 мкг; 13–16-й день: 12,5 мкг; 17–20-й день: 15,0 мкг; 21–24-й день: 17,5 мкг; 25–28-й день: 20,0 мкг.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Відповідне плацебо.
15. Супутня терапія	<p>Під час дослідження застосування супутніх препаратів зводили до мінімуму. Однак, якщо вони вважалися необхідними для благополуччя досліджуваного та малоймовірно що могли вплинути на досліджуване лікування, вони могли бути призначені на розсуд дослідника та занесені в індивідуальну картку.</p> <p>Через основне захворювання (цукровий діабет 2 типу та метаболічний синдром) більшість пацієнтів перебували на регулярному лікуванні. Однак, наведені нижче методи лікування не були дозволені:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Регулярне застосування більше 2 ПГЗ; • Пероральні ПГЗ, крім сульфонілсечовини та метформіну (наприклад, інсулін, глітазони); • Препарати, що впливають на секрецію інсуліну (крім бета-блокаторів та сульфонілсечовини); • Препарати, що впливають на моторику шлунково-кишкового тракту; • Застосування будь-яких нових рецептурних препаратів протягом 14 днів до скринінгу.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Фармакодинамічні дані:</p> <ul style="list-style-type: none"> • День -1 та 4-й день кожного рівня дози: визначення рівня глюкози в крові до та після 3 стандартних тестових прийомів їжі (сніданок, обід, вечеря); • День -1, День 12 (4-й день прийому дози 10 мкг) та День 28 (останній прийом): інсулін, С-пептид та глюкагон в сироватці крові, шлунково-кишкові гормони (гастрин та гастроінгібіторний пептид);

	<p>- Рівень глюкози в крові вранці натщесерце на 3-й день застосування кожного рівня дози;</p> <p>- День -1, День 12 (4-й день прийому дози 10 мкг) та День 28 (останній прийом): 13С-октанова кислота в дихальних шляхах після стандартизованого сніданку для дослідження швидкості спорожнення шлунку.</p> <p>Фармакокінетичні дані: 24-годинне профілювання ФК на день 4 (4-й день прийому дози 5 мкг), на день 12 (4-й день прийому дози 10 мкг) та на день 28 (4-й день прийому остаточної дози, що має становити 20 мкг).</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Побічні реакції; • Стандартні показники загального та біохімічного аналізів крові, аналізу сечі; • Утворення антитіл до AVE0010; • Фізикальне обстеження; • Артеріальний тиск та частота пульсу (після 5 хвилин у положенні лежачи); • ЕКГ у 12 відведеннях; • Місцева переносимість у місці ін'єкції.
18. Статистичні методи	<p>Первинною змінною аналізу була зміна від початкового рівня площі під кривою (AUC) глюкози в крові [0:14h-4:55h] на 4-й день прийому найвищої індивідуально добре переносимої дози. Коваріаційний аналіз (ANCOVA) був проведений для аналізу відмінностей за первинною змінною між групами лікування. Описова статистика та графіки представлені там, де це доречно. Аналогічні аналізи були проведені для інших змінних ФД.</p> <p>Змінні ФК-аналізу визначали, якщо це було можливо та доречно, за допомогою некомпартментного аналізу. Було проведено дисперсійний аналіз (ANOVA), де це було можливо, наведено описову статистику та графіки.</p> <p>Змінні безпеки були узагальнені за допомогою описової статистики.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Середній вік учасників становив 53,9 року (діапазон: від 36 до 68 років), 59,4 % учасників були чоловіками, 34,4 % учасників були європеїдної раси, 48,4 % – негроїдної раси та 17,2 % мали багаторасове походження.</p>
20. Результати ефективності	<p>Фармакодинамічні результати:</p> <p>Значні відмінності від плацебо спостерігали в групах AVE0010 1 раз на добу та 2 рази на добу для зміни від початкового рівня до 4-го дня при застосуванні найвищої добре переносимої дози в показниках постпрандіальної AUC глюкози крові під після сніданку. Крім того, відмінності від плацебо щодо зміни постпрандіальної AUC глюкози в крові порівняно з початковим рівнем були дуже значущими на всіх рівнях доз для прийомів їжі, під час яких застосовували препарат AVE0010. Таким чином,</p>

препарат AVE0010 спричиняв чітке послаблення підвищення рівня глюкози в крові, індукованого стандартизованим тестовим прийомом їжі, при всіх дозах до 20 мкг, що є найвищою досліджуваною дозою, а також найвищою дозою, що добре переносилася більшістю учасників.

Що стосується маси тіла, то різниця з плацебо для зміни від початкового рівня при найвищій добре переносимій дозі не була статистично значущою для режимів 1 раз на добу або 2 рази на добу, що вказує на те, що ефекти зниження рівня глюкози в крові, які спостерігали при застосуванні препарату AVE0010, не були пов'язані зі зниженням маси тіла.

Майже у всіх випадках величина відмінностей від плацебо для цих змінних ФД мала тенденцію залежати від дози в обох групах AVE0010, застосування як 1 раз, так і 2 рази на добу.

Для HbA_{1c}, який є найважливішим прогностичним параметром для контролю рівня глюкози в крові, спостерігали чіткий лінійний зв'язок між значеннями, виміряними на початковому рівні та на 29-й день, і всі пацієнти, які отримували препарат AVE0010, досягли зниження значення HbA_{1c} протягом дослідження.

Незважаючи на те, що зміни параметра функції бета-клітин порівняно з плацебо не були статистично значущими, було зафіксовано виражене середнє збільшення між початковим рівнем та 4-м днем лікування препаратом AVE0010 1 раз на добу (збільшення на 57,34 [мкМО/мл]/[ммоль/л]) у найвищій добре переносимій дозі) та 2 рази на добу (збільшення на 63,74 [мкМО/мл]/[ммоль/л]), тоді як значення залишалися відносно незмінними після лікування плацебо (збільшення на 14,87 [мкМО/мл]/[ммоль/л]), що свідчить про покращення здатності бета-клітин секретувати інсулін. Ці результати були підтверджені даними щодо інсуліну та С-пептиду, особливо у групі AVE0010 2 рази на добу, в якій спостерігали найвищі середні зміни показників інсуліну та С-пептиду після лікування, незважаючи на найнижчі середні початкові показники глюкози в крові натще.

Іншими ефектами ФД, індукованими AVE0010, були пригнічення глюкагону після тестового прийому їжі та зниження швидкості спорожнення шлунку.

Аналітичні труднощі не дали змоги отримати які-небудь значущі дані щодо шлунково-кишкових гормонів (гастрин і гастроінгібіторний пептид).

Фармакокінетичні результати:

Антитіла до AVE0010 були виявлені у зразках плазми на 29-й день та під час останнього візиту приблизно у 50 % пацієнтів, які отримували режими дозування 1 раз на добу та 2 рази на добу. Оскільки наявність антитіл спотворює вимірювання AVE0010 у зразках плазми крові, для пацієнтів із позитивним або негативним результатом на 29-й день були проведені окремі аналізи ФК. Не

	<p>було виявлено відмінностей у ФК показниках плазми крові для цих двох груп учасників для аналізів на день 4 та 12 (всі учасники були мали негативний результат на антитіла на день 14). Основна увага при аналізі ФК була зосереджена на учасниках з негативним результатом на антитіла на день 29.</p> <p>У рівноважному стані плазмові концентрації AVE0010 зростали пропорційно до введеної дози (5 мкг, 10 мкг і 20 мкг). Для кожного рівня дози ранкові профілі «концентрація-час» були порівнянними у групах дозування 1 раз та 2 рази на добу, а вечірній профіль у групі дозування 2 рази на добу був порівняним із відповідним ранковим профілем.</p> <p>Середні значення $AUC_{[0:14h-23:55h]}$ та максимальної концентрації (C_{max}) загалом зростали пропорційно до дози та частоти дозування. У групі застосування 2 рази на добу середнє значення $AUC_{[0:14h-23:55h]}$ було порівняним із середнім значенням $AUC_{[9:55h-23:55h]}$ при дозах 5 і 10 мкг, але при дозі 20 мкг значення $AUC_{[9:55h-23:55h]}$ було дещо вищим за значення $AUC_{[0:14h-23:55h]}$. Для доз 5 мкг та 10 мкг медіана часу до максимальної концентрації (t_{max}) $_{[0:14h-9:55h]}$ була дещо довшою у групі застосування 2 рази на добу (1,75 год), ніж у групі застосування 1 раз на добу (1,25 год). Це також стосувалося медіани $t_{max[0:14h-23:55h]}$, де різниця між групою дозування 2 рази на добу (2,25 год) та групою дозування 1 раз на добу (1,25 год) була ще більшою. Для рівня дози 20 мкг медіана значень t_{max} була однаковою для груп дозування 1 раз та 2 рази на добу для обох інтервалів вимірювання (1,25 год).</p> <p>Середній кліренс AVE0010 у рівноважному стані ($CL/F_{[0:14h-23:55h],ss}$) становив від 21,2 до 28,5 л/год у групах лікування та рівнях доз і не залежав від групи лікування та рівня дози.</p> <p>Середній період напіввиведення становив від 2,2 до 4,3 години у всіх групах лікування та при всіх рівнях доз.</p> <p>Середні значення коливання від максимуму до мінімуму ($PTF_{[0:14h-23:55h]}$) та $PTF_{[0:14h-9:55h]}$ збільшувалися з кожним наступним рівнем дози. У групі дозування 2 рази на добу значення $PTF_{[0:14h-9:55h]}$ і $PTF_{[9:55h-23:55h]}$ були порівняними при рівні дози 5 мкг, але значення $PTF_{[9:55h-23:55h]}$ були більшими за значення $PTF_{[0:14h-9:55h]}$ при рівнях доз 10 і 20 мкг.</p>
21. Результати безпеки	<p>Побічні реакції (ПР), які виникли під час лікування, частіше спостерігали у пацієнтів, які отримували препарат AVE0010 (73,8 % пацієнтів), ніж у пацієнтів, які отримували плацебо (50,0 %), з порівнянною частотою у групах застосування AVE0010 1 раз (76,2 %) та 2 рази (71,4 %) на добу. У пацієнтів, які отримували препарат AVE0010, найчастіше реєстрували головний біль (24 %), гіпоглікемію (12 %), нудоту (12 %), діареєю (10 %), інфекцією верхніх дихальних шляхів (10 %), запаморочення (7 %) та метеоризмом (7 %). Головний біль і гіпоглікемія спостерігали частіше в групах AVE0010, ніж у групі плацебо, а діарея та</p>

	<p>метеоризм не виникали у групі плацебо. Слід зазначити, що діарею спостерігалася лише в групі AVE0010 1 раз на добу, і не було чітких ознак того, що нудота або блювання були більш частими будь-якої із груп AVE0010 порівняно з плацебо.</p> <p>Порушення з боку імунної системи (всі випадки кодували як гіперчутливість) були рівномірно розподілені між групами плацебо та AVE0010 (по одному випадку в кожній групі).</p> <p>Хоча у 57 % пацієнтів у групах AVE0010 1 раз та 2 рази на добу під час дослідження розвинулися антитіла до AVE0010, порівняно з жодним учасником у групі плацебо, під час дослідження не було виявлено жодних несприятливих наслідків цих антитіл із точки зору порушень імунної системи.</p> <p>Гіпоглікемію спостерігали частіше у групах AVE0010 (AVE0010 1 раз на добу: 2 пацієнти; AVE0010 2 рази на добу: 3 пацієнти), ніж у групі плацебо (1 пацієнт), хоча загальну кількість випадків гіпоглікемії все ще можна вважати низькою: У жодного пацієнта не було випадків гіпоглікемії, які б призвели до відміни досліджуваного лікування.</p> <p>Серйозних ПР не спостерігали.</p> <p>Частота реакцій у місці ін'єкції була вищою вранці, ніж ввечері, але в обидві часові точки частота учасників із реакціями у місці ін'єкції була порівнянною у групах плацебо та AVE0010 1 раз на добу, і дещо нижчою у групі AVE0010 2 рази на добу. Найчастішою реакцією у місці ін'єкції в кожній групі лікування була еритема. Усі реакції в місці ін'єкції були легкого ступеня тяжкості. Таким чином, введення препарату AVE0010 також добре переносилося місцево.</p> <p>Дані клінічних лабораторних аналізів, показників життєво важливих функцій, ЕКГ та фізикальних обстежень також не виявили жодних сигналів, які викликали б занепокоєння. Таким чином, дані з безпеки цього дослідження показують, що AVE0010 був безпечним і добре переносився як системно, так і місцево.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>AVE0010, що вводився QD та BID, спричиняв чітке послаблення підвищення рівня глюкози крові, індукованого стандартизованим тестовим прийомом їжі, у всіх дозах до 20 мг, що була найвищою досліджуваною дозою, а також найвищою дозою, що добре переносилася більшістю учасників. Ці висновки були підтверджені вторинними даними ФД, зокрема даними щодо HbA1c та функції бета-клітин.</p> <p>Фармакокінетичний аналіз зразків плазми крові учасників з негативним результатом на антитіла на 29-й день, показав, що у рівноважному стані концентрації AVE0010 зростали пропорційно до дози.</p> <p>Середні значення C_{max} та AUC загалом зростали пропорційно до дози та частоти прийому.</p>

Середні значення t_{\max} були подібними для всіх рівнів доз та для обох режимів дозування.

Не спостерігали взаємозв'язку між AUC для AVE0010 у плазмі крові та AUC для зміни рівня глюкози в крові, що може свідчити про те, що максимальний вплив AVE0010 на AUC глюкози в крові досягається вже при низькому рівні AUC для AVE0010 у плазмі крові.

AVE0010 був безпечним і добре переносився як системно, так і місцево.

Заявник (Власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис)

(П.І.Б.)



Звіт про клінічне випробування № 17

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СОЛІКВА®	119
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна	
3. Виробник	Санофі-Авентіс Дойчланд ГмбХ, Німеччина	
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 з фіксованою комбінацією	
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Аналіз фармакокінетики/фармакодинаміки (ФК/ФД) ліксисенатиду (AVE0010) у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, які брали участь у дослідженні PDY6797. Дослідження №: PMH0051.	
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II	
7. Період проведення клінічного випробування	Дата випуску звіту про дослідження: 15 грудня 2010 року.	
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Аналіз проведено в Німеччині	
9. Кількість досліджуваних	Набір даних містить дані 120 пацієнтів (63 представників азійської раси, 57 представників європеїдної раси). В аналіз ФК було включено 2821 показник концентрації ліксисенатиду за відсутності антитіл. 267 показників AUC глюкози або ліксисенатиду за даними 77 пацієнтів (без плацебо) враховані у відповідності AUC глюкози порівняно з AUC ліксисенатиду після провокаційного сніданку. 467 вимірювань рівня глюкози натще (FPG) за даними 79 пацієнтів включено в аналіз рівня глюкози в плазмі крові натще.	
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	У часовому масштабі днів і тижнів у цьому дослідженні дія ліксисенатиду на FPG змодельована за аналогією з опублікованими моделями з використанням індексу HOMA. Короткочасна дія ліксисенатиду змодельована за допомогою моделі AUC, опублікованої для лікарського засобу Byetta®.	
11. Дизайн клінічного випробування	Використовувався стандартний послідовний підхід. На першому етапі фармакокінетична модель була підібрана до всіх даних про концентрацію/час ліксисенатиду за відсутності антитіл до ліксисенатиду. Використовуючи індивідуальні фармакокінетичні параметри, можна було розрахувати концентрації ліксисенатиду для всіх періодів часу, необхідних на етапі ФК/ФД моделювання.	
12. Основні критерії включення	Дані наведено в окремому звіті про дослідження PDY6797.	
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний лікарський засіб: ліксисенатид. Пацієнти з діабетом 2 типу, які брали участь у дослідженні PDY6797, розподілені на дві когорти. Когорту I поділено на 3 групи: ЛЗ 2 рази на добу, ЛЗ 1 раз на добу та плацебо. Когорта I починала з одноразової ін'єкції 5 мкг у день 1 і надалі за схемою: 5, 10, 15, 20, 25, 30 мкг, кожна протягом одного тижня, з дня 3 до дня 44. Когорту II поділено на 3 групи: ЛЗ 2 рази на добу, ЛЗ 1 раз	

	на добу та плацебо. Когорта II починала з одноразової ін'єкції 10 мкг у день 1 і надалі за схемою: 10, 15, 20, 25, 30 мкг, кожна протягом одного тижня, з дня 3 до дня 37.																																				
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовне. 120																																				
15. Супутня терапія	Не застосовне.																																				
16. Критерії оцінки ефективності	Параметри ФД: рівень глюкози в плазмі крові натще, рівень інсуліну в плазмі крові натще, глікозильований гемоглобін (HbA1c), рівень глюкози в плазмі крові після стандартного сніданку або вечері. Звіт зосереджений на детальному аналізі двох параметрів ФД: рівень глюкози натще та AUC глюкози після сніданку.																																				
17. Критерії оцінки безпеки	Не застосовне для цього аналізу.																																				
18. Статистичні методи	Моделювання змішаного ефекту було виконано за допомогою NONMEM VI з використанням методу FOCE INTERACTION. Підготовка даних і графіки були зроблені за допомогою програм R. Модель сніданку використовує безпосередньо вимірювання концентрації лікисенатиду та глюкози в моделі прямого зв'язку без будь-якого відтермінування в часі. AUC концентрації лікисенатиду або глюкози в плазмі крові розраховували за правилом трапеції. Моделі максимального ефекту (E_{max}) використовували як для моделі рівня глюкози в плазмі натще, так і для моделі провокаційного сніданку.																																				
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Демографічні характеристики для моделі FPG, основні параметри всіх пацієнтів</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="4" style="text-align: center;">Усі пацієнти</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Маса тіла (кг)</th> <th>Зріст (см)</th> <th>Вік (роки)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Мінімум</td> <td>46,2</td> <td>150,0</td> <td>44,0</td> </tr> <tr> <td>Медіана</td> <td>72,8</td> <td>168,0</td> <td>62,0</td> </tr> <tr> <td>Максимум</td> <td>119,9</td> <td>188,0</td> <td>75,0</td> </tr> <tr> <td>Середнє значення</td> <td>74,7</td> <td>167,7</td> <td>62,0</td> </tr> <tr> <td>Стандартне відхилення (CV)</td> <td>17,1</td> <td>9,0</td> <td>7,6</td> </tr> <tr> <td>Коефіцієнт варіації (CV%)</td> <td>22,9</td> <td>5,4</td> <td>12,3</td> </tr> <tr> <td>Кількість</td> <td>79</td> <td>79</td> <td>79</td> </tr> </tbody> </table>	Усі пацієнти					Маса тіла (кг)	Зріст (см)	Вік (роки)	Мінімум	46,2	150,0	44,0	Медіана	72,8	168,0	62,0	Максимум	119,9	188,0	75,0	Середнє значення	74,7	167,7	62,0	Стандартне відхилення (CV)	17,1	9,0	7,6	Коефіцієнт варіації (CV%)	22,9	5,4	12,3	Кількість	79	79	79
Усі пацієнти																																					
	Маса тіла (кг)	Зріст (см)	Вік (роки)																																		
Мінімум	46,2	150,0	44,0																																		
Медіана	72,8	168,0	62,0																																		
Максимум	119,9	188,0	75,0																																		
Середнє значення	74,7	167,7	62,0																																		
Стандартне відхилення (CV)	17,1	9,0	7,6																																		
Коефіцієнт варіації (CV%)	22,9	5,4	12,3																																		
Кількість	79	79	79																																		
20. Результати ефективності	<p>Рівень глюкози в плазмі крові натще</p> <p>Рівень глюкози в плазмі натще вимірювали кілька разів під час цього дослідження з підвищенням дози. Оскільки застосовувалося до 6 доз із періодами в 1 тиждень, встановити пряму кореляцію між дозою та ефектом важко. Однак це можна зробити за допомогою моделі, яка інтегрує всі різні дані протягом певного часу. Міжіндивідуальна варіабельність концентрації для половини максимального ефекту (C_{50}) виявилася більш значною, ніж для E_{max}, а для визначення варіабельності обох показників окремо даних було недостатньо. Міжіндивідуальна варіабельність C_{50} дуже висока, але була зменшена при включенні коваріат. Виключення пацієнтів без відповіді на ЛІЗ зменшило варіабельність з 640 % до 400 %, а включення маси тіла як</p>																																				

	<p>коваріати ще більше зменшило варіабельність з 400 % до 300 %. Було досліджено кілька моделей маси тіла для C_{50}, але даних було недостатньо, щоб відрізнити їх від простої моделі з двома категоріями маси тіла. Це дало підстави для гіпотези, що включення параметрів, що описують ступінь діабету, додатково пояснить варіабельність. Необхідно знайти відповідні параметри, які не були наявними для цього аналізу.</p> <p>Остаточні параметри для моделі, що включала лише пацієнтів, які відповідали на ЛЗ, і використовувала модель двох категорій маси тіла: $k_{in} = (0,024 \pm 0,003)h^{-1}$, $E_{max} = (47 \pm 2)\%$ і $C_{50} = (22 \pm 1)$ нг/л вище та $C_{50} = (4,1 \pm 0,4)$ нг/л нижче 68 кг. Залишкова міжіндивідуальна варіабельність для $C_{50} \approx 300\%$. Константу часу $1/k_{out}$ можна інтерпретувати як характерний час процесу: ≈ 42 год.</p> <p>Вплив сніданку було описано за допомогою моделі E_{max} з використанням AUC концентрацій глюкози та ліксисенатиду. Модель створено за аналогією з опублікованою моделлю для лікарського засобу Vyetta[®]. Оскільки провокаційний сніданок проводився кілька разів протягом усього дослідження, концентрації глюкози необхідно було скоригувати шляхом зменшення концентрації глюкози в плазмі натще. Для нескоригованих значень расова приналежність була значущою коваріацією. Після поправки на концентрацію глюкози в плазмі натще не було виявлено коваріат для негайного ефекту.</p>
21. Результати безпеки	Не застосовне.
22. Висновок (заклучення)	<p>Було розроблено дві моделі, що описують фармакокінетичний/фармакодинамічний зв'язок. Одна описує ефект після сніданку. Інша – вплив на рівень глюкози в плазмі натще.</p> <p>Обидві моделі підходять для моделювання випробувань або моделювання різних сценаріїв дозування. Також можливе моделювання в особливих групах пацієнтів (визначених коваріатами з моделі ФК або ФК/ФД).</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)

(П.І.Б.)



Звіт про клінічне випробування №18

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СОЛІКВА®
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Санофі-Авентіс Дойчланд ГмбХ, Німеччина
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 з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Моделювання та імітаційне дослідження фармакокінетики перорального ацетамінофену та препаратів з більш тривалим періодом напіввиведення, які застосовували через 1 або 4 години після введення дози 20 мкг ліксібсенатиду (AVE0010) у середньостатистичного здорового суб'єкта. Дослідження №: P0H0348.
6. Фаза клінічного випробування	Моделювання та імітаційне дослідження. У цьому аналізі були використані фармакокінетичні (ФК) дані, отримані у дослідженні фази I (INT6863).
7. Період проведення клінічного випробування	Дата звіту: 08 травня 2012 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Аналіз проводили у Німеччині.
9. Кількість досліджуваних	Дані представлені в окремому звіті про дослідження, включеному до аналізу.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього дослідження є оцінка впливу терапевтичної дози 20 мкг препарату AVE0010 (= ліксібсенатид) на фармакокінетику (ФК) ацетамінофену та інших препаратів із довшим періодом напіввиведення шляхом моделювання та імітації у середньостатистичного здорового суб'єкта. Дослідження базується на даних клінічного дослідження INT6863, в якому оцінювали вплив дози ліксібсенатиду 10 мкг на ФК профіль ацетамінофену.
11. Дизайн клінічного випробування	Два сценарії були оцінені за допомогою моделювання та імітації у середньостатистичного здорового суб'єкта. У дослідженні А оцінювали вплив ліксібсенатиду, який застосовували за 1 або 4 години до одноразового прийому ацетамінофену. У другому сценарії (дослідження В) оцінювали вплив ліксібсенатиду, який застосовували за 1 годину до повторного щоденного прийому ацетамінофену та препаратів з довшим періодом напіввиведення. У цій частині аналізували вплив ліксібсенатиду на зниження

	максимальних концентрацій «віртуальних препаратів», які приймали одночасно, у рівноважному стані.
12. Основні критерії включення	Дані представлені в окремому звіті про дослідження, включеному до аналізу.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>AVE0010 (ліксисенатид)</p> <p>Доза: одноразова доза 10 мкг (0,1 мл) у день 1 кожного періоду лікування.</p> <p>Спосіб застосування: п/ш ін'єкція о 8 годині ранку за 30 хвилин до сніданку.</p> <p>Взаємодіюча терапія:</p> <p>Ацетамінофен</p> <p>Доза: таблетка 1000 мг у день 1 кожного періоду лікування.</p> <p>Спосіб застосування: перорально. Для схем лікування А і В за 1,5 години до сніданку; для схем лікування С і Е – через 30 хвилин після сніданку; для схеми лікування D – за 1,5 години до обіду.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Плацебо для ліксисенатиду, розчин для ін'єкцій.</p> <p>Спосіб застосування: п/ш ін'єкція.</p> <p>Режим дозування: одноразова доза плацебо 200 мкл [лікування Е].</p>
15. Супутня терапія	Не застосовно.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>AA_{dose}: доза ацетамінофену (у шлунку) [мкг].</p> <p>AA_{gut}: ацетамінофен у компартменті кишечника [мкг].</p> <p>AA_p: ацетамінофен у центральному компартменті («плазма крові») [мкг].</p> <p>CAA: концентрація ацетамінофену в центральному компартменті [мкг/л].</p> <p>C_{lix}: концентрація ліксисенатиду в центральному компартменті [мкг/л].</p> <p>E_{max}: максимальна фракція інгібування [безрозмірна].</p> <p>EC_{50}: концентрація ліксисенатиду при 50 % інгібуванні [мкг/л].</p> <p>K_{abs}: швидкість всмоктування ацетамінофену з компартменту кишечника у центральний компартмент [год⁻¹].</p> <p>$K_{abs(L)}$: швидкість всмоктування ліксисенатиду в центральний компартмент [год⁻¹].</p> <p>K_{exc}: швидкість екскреції/виведення ацетамінофену [год⁻¹].</p> <p>$K_{exc(L)}$: швидкість екскреції/виведення ліксисенатиду [год⁻¹].</p> <p>$K_{trans}(C_{lix})$: швидкість транзиту (зі шлунку в кишечник) як функція концентрації ліксисенатиду [год⁻¹].</p> <p>$K_{trans,0}$: початкова швидкість транзиту (зі шлунку в кишечник) без інгібування [год⁻¹].</p> <p>Lix_{idose}: доза [мкг] ліксисенатиду (AVE0010).</p> <p>Lix_p: ліксисенатид у центральному компартменті («плазма крові») [мкг].</p> <p>V_d: об'єм розподілу для ацетамінофену [л].</p> <p>$V_{d(L)}$: об'єм розподілу для ліксисенатиду [л].</p>

17. Критерії оцінки безпеки	Не застосовно для цього аналізу.
18. Статистичні методи	Розрахунки проводили за допомогою програмного пакету Matlab (версія R2012a, Mathworks, США). Для моделювання використовували пакет Matlab Simbiology. Оцінку параметрів проводили в програмі Potterswheel (версія 2.1.10, Tikanis GmbH, Німеччина). Підгонку в Potterwheel було виконано за допомогою алгоритму TrustRegion, щоб мінімізувати показник хі-квадрат за допомогою схеми зважування типової моделі помилок Potterswheel. Для отримання оптимальної підгонки було вибрано найкращу підгонку з послідовності 200 підгонок (кожна з яких починалася з різним набором початкових значень параметрів).
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Дані представлені в окремому звіті про дослідження, включеному до аналізу.
20. Результати ефективності	За даними цього дослідження <i>in silico</i> , при застосуванні терапевтичної дози лікисенатиду 20 мкг за 1 годину до прийому ацетамінофену можна очікувати, що максимум середньої концентрації ацетамінофену в плазмі крові знизиться приблизно на 20 % порівняно з дозою 10 мкг. Вплив лікисенатиду на C_{max} ацетамінофену при переході від дози 10 мкг до дози 20 мкг прогнозовано буде меншим, ніж стандартне відхилення, що спостерігається у ФК профілі ацетамінофену після прийому 10 мкг лікисенатиду (лікування С у клінічному дослідженні INT6863, стандартне відхилення C_{max} становило приблизно 25 %).
21. Результати безпеки	Не застосовно.
22. Висновок (заклучення)	Вплив лікисенатиду на зниження максимального рівня препарату, який застосовують одночасно, виявляється більш вираженим для препаратів із коротким періодом напіввиведення, таких як ацетамінофен, порівняно з препаратами з довшим періодом напіввиведення. Прогнозується, що вплив лікисенатиду на зміщення максимуму плазмового рівня препарату, що застосовується одночасно, не залежить від періоду напіввиведення препарату. Таким чином, це моделювання та імітаційне дослідження вказує на те, що клінічне дослідження впливу лікисенатиду на ФК ацетамінофену як «досліджуваного препарату» відображає «найгірший» сценарій впливу лікисенатиду на максимальну концентрацію в плазмі крові порівняно з препаратами з більш тривалим періодом напіввиведення.

Заявник (Власник
реєстраційного посвідчення)



Звіт про клінічне випробування №19

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СОЛІКВА®
2. Заявник	ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Санofi-Авентіс Дойчланд ГмбХ, Німеччина
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 з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Популяційний аналіз фармакокінетики/фармакодинаміки ацетамінофену та ліксисенатиду з даних дослідження ліксисенатиду фази I (INT6863) Дослідження №: P0H0398.
6. Фаза клінічного випробування	Моделювання та імітаційне дослідження. У цьому аналізі були використані фармакокінетичні (ФК) дані, отримані у дослідженні фази I (INT6863).
7. Період проведення клінічного випробування	Дата звіту: 13 січня 2014 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Аналіз проводили у Німеччині.
9. Кількість досліджуваних	Дані представлені в окремому звіті про дослідження, включеному до аналізу.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<ul style="list-style-type: none"> • Розробити та кваліфікувати популяційну модель ФК/фармакодинаміки (ФД) на основі функції спорожнення шлунку для концентрації ацетамінофену в плазмі крові у здорових людей для розуміння фармакологічно індукованих змін шлунково-кишкового транзиту в умовах станів після прийому їжі та натще. • Оцінити варіабельність спорожнення шлунку. • Змоделювати вплив дози ліксисенатиду 20 мкг на концентрацію ацетамінофену в плазмі крові.
11. Дизайн клінічного випробування	Розроблена модель ФК/ФД враховує перехід ацетамінофену зі шлунку в кишечник, всмоктування та виведення. Швидкість переходу зі шлунку в кишечник (k_{trans}) модулюється присутністю ліксисенатиду в дозозалежний спосіб.
12. Основні критерії включення	Дані представлені в окремому звіті про дослідження, включеному до аналізу.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	AVE0010 (ліксисенатид) Доза: одноразова доза 10 мкг (0,1 мл) у день 1 кожного періоду лікування.

	<p>Спосіб застосування: п/ш ін'єкція о 8 годині ранку за 30 хвилин до сніданку.</p> <p>Взаємодіюча терапія: Ацетамінофен</p> <p>Доза: таблетка 1000 мг у день 1 кожного періоду лікування.</p> <p>Спосіб застосування: перорально. Для схем лікування А і В за 1,5 години до сніданку; для схем лікування С і Е – через 30 хвилин після сніданку; для схеми лікування D – за 1,5 години до обіду.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Плацебо для лікисенатиду, розчин для ін'єкцій.</p> <p>Спосіб застосування: п/ш ін'єкція.</p> <p>Режим дозування: одноразова доза плацебо 200 мкл [лікування Е].</p>
15. Супутня терапія	Не застосовно.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>k_{trans} – швидкість переходу зі шлунку в кишечник (год^{-1})</p> <p>k_{trans0} – початкова швидкість переходу зі шлунку в кишечник (год^{-1})</p> <p>k_a – константа швидкості всмоктування ацетамінофену [год^{-1}]</p> <p>k_e – константа швидкості виведення [год^{-1}]</p> <p>E_{max} – максимальний ефект лікисенатиду на k_{trans}</p> <p>EC_{50} – концентрація лікисенатиду, що забезпечує 50 % інгібування (нг/л)</p> <p>IV in EC_{50} – міжіндивідуальна варіабельність EC_{50} (%)</p> <p>C_{max} – максимальна концентрація [нг/л]</p> <p>t_{max} – час до C_{max} [год]</p> <p>V – об'єм розподілу [л]</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Не застосовно для цього аналізу.
18. Статистичні методи	<p>Було використано послідовний підхід ФК-ФД моделювання (перший крок: розробка ФК-моделі лікисенатиду та отримання оцінок параметрів, другий крок: оцінки окремих параметрів з ФК-аналізу були використані для ФД-моделювання рівнів ацетамінофену в плазмі крові). Для проведення ФК/ФД аналізу використовували програму NONMEM, версія 7.2 (ICON Development Solutions, Ellicott City, MD, США). Використовували підпрограму ADVAN13 та метод умовної оцінки першого порядку (FOCEI). Графічну візуалізацію даних, оцінку результатів NONMEM та побудову графіків відповідності проводили за допомогою статистичного програмного забезпечення R.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Дані представлені в окремому звіті про дослідження, включеному до аналізу.
20. Результати ефективності	<p>Часовий проміжок для зниження k_{trans} описаний належним чином. E_{max} та EC_{50} у відповідності №506102 мають прийнятні значення. Варіабельність вносять індивідуальні фармакокінетичні параметри лікисенатиду, індивідуальні параметри виведення ацетамінофену та варіабельність EC_{50}. Варіабельність за початковою швидкістю</p>

	<p>переходу та E_{max} не може бути розрахована. Було змодельовано застосування 10 та 20 мкг з подальшим сніданком через 0,5 години та ацетамінофеном через 1 годину. Функція E_{max} має високий коефіцієнт Хілла і тому має дуже швидку динаміку. k_{trans} слідує майже за перемиканням між двома значеннями. Було виявлено варіабельність концентрацій ліксібсенатиду, виведення ацетамінофену та EC_{50}. Варіабельність для E_{max} або початкового значення k_{trans} не вдалося обчислити. У середньому k_{trans} знижується приблизно на 3 години при застосуванні 10 мкг і на 6 годин при застосуванні 20 мкг. Відновлення до початкового рівня відбувається між 2 і 7 годинами для 10 мкг ліксібсенатиду і між 4 і 10 годинами для 20 мкг ліксібсенатиду.</p>
21. Результати безпеки	Не застосовно.
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> • Концентрації ацетамінофену в плазмі крові при лікуванні 3 «10 мкг ліксібсенатиду п/ш з подальшим сніданком через 0,5 години та ацетамінофен через 1 годину» дослідження INT6863 були розраховані за допомогою однокомпонентної моделі, що включає в себе компартмент перенесення та компартмент всмоктування. Вплив ліксібсенатиду на спорожнення шлунку моделювали за допомогою моделі E_{max} на основі швидкості перенесення між компартментом перенесення та всмоктування. Модель E_{max} залежить від концентрації ліксібсенатиду. Коефіцієнт Хілла є високим, що спричиняє різку зміну швидкості перенесення. Часові вікна зміни швидкості перенесення k_{trans} добре відповідають спостережуваним профілям ацетамінофену. Модель недооцінює високі концентрації ацетамінофену. Варіабельність була введена за допомогою індивідуальних фармакокінетичних параметрів ліксібсенатиду та індивідуальних значень EC_{50}; міжіндивідуальна варіабельність EC_{50} була оцінена на рівні ~69%. • За допомогою моделі було змодельовано той самий сценарій для дози 20 мкг. Спорожнення шлунку знижується на 56% в середньому на 3 години для 10 мкг ліксібсенатиду та на 6 годин для 20 мкг ліксібсенатиду протягом 3 годин. Відновлення до початкового рівня відбувається між 2 та 7 годинами для 10 мкг ліксібсенатиду та між 4 та 10 годинами для 20 мкг ліксібсенатиду. • Емпіричної кореляції між C_{max} ліксібсенатиду та коефіцієнтом перенесення k_{trans} при t_{max} не виявлено.

Заявник (Власник
реєстраційного посвідчення)



1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СОЛІКВА®
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Санофі-Авентіс Дойчланд ГмбХ, Німеччина
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 з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Напівмеханічна модель спорожнення шлунка для популяційного аналізу фармакокінетики/фармакодинаміки перорально введеного ацетамінофену в дослідженні ліксисенатиду фази I (INT6863). Дослідження №: P0H0410.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III Дані, включені в даний аналіз, отримані в клінічному дослідженні фази I (INT6863).
7. Період проведення клінічного випробування	
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Аналіз проведено в Німеччині
9. Кількість досліджуваних	Показники 691 концентрації ацетамінофену в плазмі крові більше нижньої межі кількісного визначення (LLOQ) були доступні з дослідження INT6863 у 15 здорових добровольців чоловічої та жіночої статі.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Розробити та кваліфікувати популяційну модель фармакокінетики/фармакодинаміки (ФК/ФД) для концентрації ацетамінофену в плазмі крові здорових добровольців на основі функції спорожнення шлунка, щоб зрозуміти фармакологічно індуковані зміни шлунково-кишкового транзиту при застосуванні ліксисенатиду, надати оцінку варіабельності спорожнення шлунка, дослідити вплив окремих коваріат, за необхідності, а також змодельовати та порівняти вплив ліксисенатиду в дозі 20 мкг на концентрацію ацетамінофену в плазмі крові, якщо ацетамінофен застосовано через 1 годину або 4 години після введення ліксисенатиду після прийому їжі.
11. Дизайн клінічного випробування	Для характеристики динаміки концентрацій ліксисенатиду та ацетамінофену в плазмі крові був використаний послідовний підхід до моделювання ФК/ФД, що складається з трьох етапів. На першому та другому етапах для розрахунку відповідних концентрацій ліксисенатиду та ацетамінофену для всіх часових точок, необхідних для інтеграції популяційної моделі ФК/ФД, використовували індивідуальні параметри ФК або з існуючого популяційного аналізу ФК ліксисенатиду, або з популяційного аналізу ФК ацетамінофену для лікування 5 «Плацебо+ацетамінофен (Т+1 год)». На третьому етапі було окремо проаналізовано співвідношення ФК/ФД для кожного

	лікування 3 «Ліксібсенатид+ацетамінофен (Т +1 год)» та лікування 4 «Ліксібсенатид+ацетамінофен (Т +4 год)».																																	
12. Основні критерії включення	Дані наведено в окремому звіті про дослідження INT6863.																																	
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджувані лікарські засоби: ліксібсенатид, ацетамінофен.</p> <p>Одноразову дозу (1000 мг) ацетамінофену вводили у часових точках -1 година, +1 година, +4 години відносно прийому ліксібсенатиду та -1 година і +1 година відносно прийому плацебо.</p> <p>Ліксібсенатид вводили у вигляді одноразової підшкірної ін'єкції у дозі 10 і 20 мкг.</p> <p>Лікування та умови введення препарату детально описані в окремому звіті про дослідження.</p>																																	
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Плацебо.</p> <p>Плацебо вводилось у вигляді одноразової підшкірної ін'єкції.</p>																																	
15. Супутня терапія	Не застосовне.																																	
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Параметри для кінцевої ФК/ФД моделі</p> <p>k_{go} – константа швидкості транзиту вмісту шлунка в тонкий кишечник першого порядку на вихідному рівні [год⁻¹]; -</p> <p>k_a – константа швидкості всмоктування ацетамінофену [год⁻¹],</p> <p>k_e – константа швидкості елімінації [год⁻¹].</p> <p>EC_{50} – концентрація ліксібсенатиду для досягнення половини максимального ефекту (E_{max}).</p>																																	
17. Критерії оцінки безпеки	Не застосовне для цього аналізу.																																	
18. Статистичні методи	<p>Було проведено коваріаційний аналіз з використанням демографічних даних.</p> <p>Популяційне моделювання ФК/ФД проводилося за допомогою програми нелінійного аналізу змішаних ефектів NONMEM.</p>																																	
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Описові статистичні показники демографічних характеристик досліджуваних, включених в аналіз, зведені в таблиці нижче.</p> <table border="1" data-bbox="686 1120 1356 1523"> <thead> <tr> <th>Параметр</th> <th>N</th> <th>Медіана (Мін, Макс)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Вік, роки</td> <td>15</td> <td>34,0 (22,0, 65,0)</td> </tr> <tr> <td>Маса тіла, кг</td> <td>15</td> <td>69,8 (53,3, 89,5)</td> </tr> <tr> <td>Зріст, см</td> <td>15</td> <td>173 (160, 185)</td> </tr> <tr> <td>ІМТ (кг/м²)</td> <td>15</td> <td>22,0 (19,3, 27,4)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Стать</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>10</td> <td>Не застосовне</td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>5</td> <td>Не застосовне</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Раса</td> </tr> <tr> <td>Європеїдна</td> <td>12</td> <td>Не застосовне</td> </tr> <tr> <td>Негроїдна</td> <td>3</td> <td>Не застосовне</td> </tr> </tbody> </table>	Параметр	N	Медіана (Мін, Макс)	Вік, роки	15	34,0 (22,0, 65,0)	Маса тіла, кг	15	69,8 (53,3, 89,5)	Зріст, см	15	173 (160, 185)	ІМТ (кг/м ²)	15	22,0 (19,3, 27,4)	Стать			Чоловіки	10	Не застосовне	Жінки	5	Не застосовне	Раса			Європеїдна	12	Не застосовне	Негроїдна	3	Не застосовне
Параметр	N	Медіана (Мін, Макс)																																
Вік, роки	15	34,0 (22,0, 65,0)																																
Маса тіла, кг	15	69,8 (53,3, 89,5)																																
Зріст, см	15	173 (160, 185)																																
ІМТ (кг/м ²)	15	22,0 (19,3, 27,4)																																
Стать																																		
Чоловіки	10	Не застосовне																																
Жінки	5	Не застосовне																																
Раса																																		
Європеїдна	12	Не застосовне																																
Негроїдна	3	Не застосовне																																
20. Результати ефективності	<p>Міжіндивідуальна варіабельність k_{go} була розрахована на рівні $\approx 130\%$. Демографічні коваріати вік, стать, маса тіла, зріст та індекс маси тіла не впливали на k_{go}. Маса тіла як коваріата зумовлювала 43% міжіндивідуальної варіабельності EC_{50} при лікуванні 3 (13,6% з 31,9%). Вплив маси тіла на EC_{50} не вдалося повторити при тестуванні в умовах лікування 4. Показник $E_{max} > 90\%$ свідчить про майже повне пригнічення k_{go}.</p> <p>Отримані результати дали можливість змодельювати сценарії «Ліксібсенатид + ацетамінофен (Т +1 год)» та</p>																																	

	<p>«Ліксисенатид + ацетамінофен (Т +4 год)» для 10 та 20 мкг ліксисенатиду. Для лікування 3 k_g знижувалася приблизно на 7 годин (медіана) при застосуванні 10 мкг ліксисенатиду та на 10 годин (медіана) при застосуванні 20 мкг ліксисенатиду. При лікуванні 4 k_g знижувалася приблизно на 6 годин при застосуванні 10 мкг і на 9 годин при застосуванні 20 мкг. При лікуванні 3 у всіх 15 учасників k_g повернулася до вихідного рівня через 9 годин після введення 10 мкг, у 93 % – через 11 годин після введення 20 мкг. При лікуванні 4 у всіх 15 учасників k_g повернулася до вихідного рівня через 7 годин після застосування 10 мкг і через 10 годин після застосування 20 мкг.</p>
21. Результати безпеки	Не застосовне.
22. Висновок (заключення)	<p>Описано напівмеханістичну модель для популяційного аналізу ФК/ФД перорального застосування ацетамінофену під впливом одночасного введення ліксисенатиду здоровим добровольцям. У цій шестикамерній моделі відокремлено шлунок від кишечника, а вплив концентрації ліксисенатиду в центральному компартменті на спорожнення шлунка моделювався за допомогою сигмоїдної моделі E_{max}, що діє на швидкість транзиту зі шлунка в кишечник (k_g). Кінцева модель ФК/ФД належним чином описала дані як лікування 3 «Ліксисенатид+ацетамінофен (Т+1 год)», так і лікування 4 «Ліксисенатид+ацетамінофен (Т+4 год)».</p> <p>Оскільки модель ФК/ФД демонструє подібні результати для лікування «Ліксисенатид+ацетамінофен (Т+1 год)» та «Ліксисенатид+ацетамінофен (Т+4 год)», часові інтервали в 1 годину або 4 години після ін'єкції ліксисенатиду, ймовірно, є занадто короткими, щоб запобігти змінам у профілі ФК внаслідок впливу на спорожнення шлунка.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)

(П.І.Б.)


Звіт про клінічне випробування №21

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СОЛІКВА®
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Санофі-Авентіс Дойчланд ГмбХ, Німеччина
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 з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Напівмеханістична популяційна фармакокінетична/фармакодинамічна модель, що описує вплив різних доз ліксисенатиду на спорожнення шлунку у дослідженні фази I (PDY12545). Дослідження №: P0H0348.
6. Фаза клінічного випробування	III У цьому аналізі були використані фармакокінетичні (ФК) дані, отримані у дослідженні фази I (PDY12545).
7. Період проведення клінічного випробування	Дата звіту: 12 серпня 2014 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Аналіз проводили у Німеччині.
9. Кількість досліджуваних	Дані представлені в окремому звіті про дослідження, включеному до аналізу.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Цілями цього аналізу були: • розробити та кваліфікувати популяційну ФК/фармакодинамічну (ФД) модель на основі функції спорожнення шлунку для концентрації ацетамінофену в плазмі крові у здорових осіб для розуміння фармакологічно індукованих змін у шлунково-кишковому транзиті при застосуванні ліксисенатиду; • оцінити варіабельність спорожнення шлунку; • дослідити вплив вибраних змінних, якщо доцільно.
11. Дизайн клінічного випробування	Послідовний підхід до моделювання ФК/ФД, що складається з трьох етапів, був використаний для характеристики часових змін концентрацій ліксисенатиду та ацетамінофену в плазмі крові.

	<p align="center"><u>Схематичне зображення популяційної ФК/ФД моделі</u></p> <p>Фармакокінетична модель лікссенатиду представлена компартментами 1 («absorp.» – всмоктування) і 2 («central» – центральний). Отримані параметри k_{a1} (константа швидкості всмоктування лікссенатиду), k_{exl} (константа швидкості виведення лікссенатиду) і V_2 (об'єм розподілу в центральному компартменті) були вбудовані в набір даних NONMEM для використання на наступних етапах. Кінетика ацетамінофену описується компартментами 3 («stomach» – шлунок), 4 («intestine» – кишечник) і 5 («central» – центральний). Структурними параметрами цієї моделі є k_g, k_a, k_e, та V_5 (об'єм розподілу в центральному компартменті). Таким чином, всмоктування ацетамінофену описується 2 відділами травного тракту (3 і 4), де параметр k_g представляє швидкість спорожнення вмісту шлунку в тонкий кишечник. Компартмент 4 (тонкий кишечник) діє як компартмент затримки. k_g інгібується концентрацією лікссенатиду в центральному компартменті.</p>
12. Основні критерії включення	Дані представлені в окремому звіті про дослідження, включеному до аналізу.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p><u>Лікссенатид</u>, розчин для ін'єкцій 100 мг/мл. Шлях введення: підшкірна ін'єкція. Режим дозування: одноразові дози 2,5 мкг [лікування А], 5 мкг [лікування В], 10 мкг [лікування С] та 20 мкг [лікування D] лікссенатиду.</p> <p><u>Ацетамінофен</u>, таблетки, 1000 мг. Шлях введення: перорально. Одноразова доза ацетамінофену перорально через 1 годину після застосування лікссенатиду або плацебо.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Плацебо для лікссенатиду, розчин для ін'єкцій. Шлях введення: підшкірна ін'єкція. Режим дозування: одноразова доза 200 мкл плацебо [лікування Е].</p>
15. Супутня терапія	Не застосовно

16. Критерії оцінки ефективності	k_a – константа швидкості всмоктування; E_{\max} – максимальний ефект; V_2 – об'єм розподілу в центральному компартменті; EC_{50} – концентрація ліксібенаїду для половини максимального ефекту; k_e – константа швидкості виведення; k_g – коефіцієнт перенесення зі шлунку в кишечник k_{g0} – швидкість першого порядку спорожнення вмісту шлунку в тонкий кишечник на початковому рівні.
17. Критерії оцінки безпеки	Не застосовно для цього аналізу.
18. Статистичні методи	Було проведено коваріаційний аналіз з використанням демографічних даних. Популяційне моделювання ФК/ФД проводили за допомогою програми нелінійного аналізу змішаних ефектів NONMEM. За винятком розробки моделі ФК ліксібенаїду, на різних етапах аналізу використовували попередні дані за допомогою підпрограми \$PRIOR.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Дані представлені в окремому звіті про дослідження, включеному до аналізу.
20. Результати ефективності	Модель відображає інгібуючий вплив збільшення дози ліксібенаїду на k_a всмоктування ацетамінофену, де типові значення для k_a становлять 0,44, 0,37, 0,31 та 0,26 год ⁻¹ для ліксібенаїду 2,5 мкг, ліксібенаїду 5 мкг, ліксібенаїду 10 мкг та ліксібенаїду 20 мкг відповідно. Окрім дози, не було знайдено жодних інших змінних, які б зменшували не пояснену варіабельність даних. Оцінений E_{\max} на рівні 90% вказує на майже повне пригнічення k_{g0} .
21. Результати безпеки	Не застосовно.
22. Висновок (заключення)	<p>Описано напівмеханістичну модель для популяційного аналізу ФК/ФД перорального ацетамінофену під впливом одночасного застосування ліксібенаїду у здорових людей. Ця 5-компаратментна модель відокремлює шлунок від кишечника, а вплив концентрації ліксібенаїду в центральному компартменті на спорожнення шлунку моделювався за швидкістю перенесення між шлунком і кишечником (k_g)</p> <p>Отримані результати дали змогу змодельовати сценарії ліксібенаїд 2,5 мкг, ліксібенаїд 5 мкг, ліксібенаїд 10 мкг та Ліксібенаїд 20 мкг. При лікуванні С «ліксібенаїд 10 мкг» медіанне значення k_g пригнічувалося приблизно на 5 годин, а при лікуванні D «ліксібенаїд 20 мкг» – приблизно на 7 годин. При лікуванні С «ліксібенаїд 10 мкг» значення k_g поверталися до початкового рівня через 8 годин після дозування, а при лікуванні D «ліксібенаїд 20 мкг» – через 10 годин після дозування.</p>

Цей аналіз по суті підтверджує попередні прогнози щодо сповільнення спорожнення шлунку при застосуванні лікссенатиду в дозі 20 мг.

Заявник (Власник
реєстраційного посвідчення)



Звіт про клінічне випробування № 22

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СОЛІКВА®
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Санофі-Авентіс Дойчланд ГмБХ, Німеччина
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 з фіксованою комбінацією.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване 30-тижневе відкрите багатоцентрове дослідження в паралельних групах з активним контролем та трьома групами лікування, в якому порівнювалися ефективність і безпека фіксованої комбінації інсулін гларгін/ліксисенатид та інсуліну гларгіну окремо і ліксисенатиду окремо на фоні прийому метформіну у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Дослідження №: EFC12404.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого пацієнта: 12 лютого 2014 року. Дата завершення дослідження останнім пацієнтом: 17 червня 2015 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 1125 пацієнтів. Фактична: рандомізовано: 1170 пацієнтів. Отримали лікування: 1169 пацієнтів.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: <ul style="list-style-type: none"> Продемонструвати перевагу фіксованої комбінації інсулін гларгін/ліксисенатид (далі – FRC) порівняно з ліксисенатидом щодо зміни рівнів глікозильованого гемоглобіну A1c (HbA1c) від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 30. Продемонструвати не меншу ефективність FRC порівняно з інсуліном гларгіном щодо зміни рівнів HbA1c від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 30. Якщо була продемонстрована не менша ефективність, необхідно було перевірити статистичну перевагу FRC порівняно з інсуліном гларгіном щодо зміни рівнів HbA1c від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 30 відповідно до заздалегідь визначеної ієрархії тестів. Вторинні цілі:

	<p>Оцінити ефект застосування FRC порівняно з інсуліном гларгіном окремо та ліксисенатидом окремо протягом 30 тижнів на:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Відсоток пацієнтів, які досягли цільових показників HbA1c • Контроль глікемії залежно від прийому їжі, оцінюваний по коливанню рівня глюкози і по рівню глюкози в плазмі крові через 2 години після прийому їжі (PPG) під час тесту зі стандартизованим харчуванням • Масу тіла • Рівень глюкози в плазмі крові натще (FPG) • 7-кратний тест із самоконтролем рівня глюкози в плазмі крові (SMPG) • Відсоток пацієнтів, які досягли цільового рівня HbA1c без збільшення маси тіла та/або документально підтвердженої симптоматичної гіпоглікемії • Дозу інсуліну гларгіну (у групі FRC та у групі інсуліну гларгіну) <p>Оцінити безпеку і переносимість в кожній групі лікування.</p> <p>Оцінити вироблення антитіл до інсуліну гларгіну (AIA) та/або до ліксисенатиду (ADA).</p> <p>Оцінити загальну та активну концентрацію ліксисенатиду у плазмі крові після першої ін'єкції досліджуваного лікарського засобу та перед ін'єкцією, а також після ін'єкції наприкінці періоду лікування.</p> <p>Оцінити ефект лікування в кожній групі на результати, про які повідомляли пацієнти (PRO), з використанням таких опитувальників:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінка ефекту, пов'язаного з лікуванням, опитувальник пацієнтів з діабетом (TRIM-D). • Опитувальник EuroQol-5 Dimensions версії 3L (EQ-5D-3L). • Ефект маси тіла на якість життя – полегшений опитувальник (IWQoL-Lite). <p>Оцінити загальну реакцію пацієнтів на лікування з використанням глобальної шкали оцінки ефективності лікування пацієнтами та лікарями в кожній групі лікування.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите рандомізоване (2:2:1) міжнародне багатоцентрове дослідження в паралельних групах з активним контролем та трьома групами лікування впродовж 30 тижнів.
12. Основні критерії включення	Пацієнти з цукровим діабетом 2 типу, діагностованим принаймні за 1 рік до скринінгового візиту, які протягом принаймні 3 місяців до візиту 1 отримували лише метформін або метформін та інше пероральне антидіабетичне лікування, що могло включати похідні сульфонілсечовини, глілід, інгібітор SGLT-2 або інгібітор DPP-4, і захворювання яких недостатньо контролювалося таким лікуванням.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Фіксована комбінація інсулін гларгін/ліксисенатид. Для підшкірних ін'єкцій Стерильний водний розчин у попередньо наповненій одноразовій ручці для ін'єкцій:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Шприц-ручка А містила 100 Од/мл інсуліну гларгіну (Лантус, 100 Од/мл) та 50 мкг/мл ліксисенатиду у співвідношенні 2 Од : 1 мкг. Дози встановлювалися від 10 до 40 Од з кроком в 1 Од, що дозволяло вводити добові дози FRC від 10 Од/5 мкг до 40 Од/20 мкг. • Шприц-ручка В містила 100 Од/мл інсуліну гларгіну (Лантус, 100 Од/мл) та 33 мкг/мл ліксисенатиду у співвідношенні 3 Од : 1 мкг. Дози встановлювалися від 30 до 60 Од з кроком в 1 Од, що дозволяло вводити добові дози FRC від 30 Од/10 мкг до 60 Од/20 мкг.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Інсулін гларгін (Лантус®, 100 Од/мл) та ліксисенатид <u>Інсулін гларгін</u> Для підшкірних ін'єкцій Стерильний водний розчин у попередньо наповненій одноразовій ручці для ін'єкцій (100 Од/мл). Дози встановлювалися від 1 до 80 Од з кроком в 1 Од. <u>Ліксисенатид</u> Для підшкірних ін'єкцій Одноразова попередньо наповнена ручка (ручка з ліксисенатидом):</p> <ul style="list-style-type: none"> • початкова доза 10 мкг: одноразова ручка для ін'єкцій, що містить 3 мл стерильного водного розчину зі 150 мкг діючої речовини (50 мкг/мл). • підтримувальна доза 20 мкг: одноразова ручка для ін'єкцій, що містить 3 мл стерильного водного розчину з 300 мкг діючої речовини (100 мкг/мл).
15. Супутня терапія	<p><u>Дозволена супутня терапія</u> Під час дослідження будь-які методи лікування або лікарські засоби, крім забороненої супутньої терапії, що застосовувалися одночасно з досліджуваним лікарським засобом, повинні були бути зведені до мінімуму. Однак, якщо вони вважалися необхідними для нормального самопочуття пацієнта і навряд чи могли вплинути на ефекти досліджуваного лікарського засобу, їх призначали на розсуд дослідника в стабільній дозі (коли це було можливо). У групі FRC пацієнтам було рекомендовано приймати пероральні засоби, ефективність яких залежить від порогових концентрацій, такі як пероральні контрацептиви та антибіотики, принаймні за 1 годину до або приблизно через 4 години після ін'єкції досліджуваного лікарського засобу. Гастро-резистентні лікарські форми, що містять речовини, чутливі до деградації в</p>

	<p>шпунку, також повинні були вводитися за 1 годину до або через 4 години після ін'єкції досліджуваного лікарського засобу.</p> <p>Супутня терапія цукрового діабету Метформін був обов'язковим лікарським засобом, але не вважався досліджуваним лікарським засобом.</p> <p>У даному дослідженні не застосовували жодних інших супутніх антидіабетичних препаратів, крім екстреної терапії за потребою.</p> <p>Заборонена супутня терапія Наступні лікарські засоби заборонялося застосувати в період скринінгу (включаючи фазу скринінгу і фазу введення) і в періоди відкритого рандомізованого лікування:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Будь-які антидіабетичні препарати, крім досліджуваного лікарського засобу, дозволеної фонові антидіабетичної терапії (метформін) та екстреної терапії за потребою • Системні глюкокортикоїди протягом > 10 днів (місцеве або інгаляційне застосування дозволялося) • Препарати для зниження маси тіла
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Первинна кінцева точка ефективності:</u> Зміна рівнів HbA1c (%) від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 30.</p> <p><u>Вторинні кінцеві точки ефективності:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Відсоток пацієнтів з рівнем HbA1c < 7 % або ≤ 6,5 % на тижні 30. • Зміни від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 30 щодо 2-годинних коливань рівнів глюкози і рівнів глюкози в плазмі крові через 2 години після прийому їжі (PPG), виміряних під час тесту зі стандартизованим харчуванням, 30-хвилинних і 1-годинних коливань рівнів глюкози і PPG. • Маса тіла • Рівень глюкози в плазмі крові натще • Середня оцінка 7-кратного тесту SMPG • Відсоток пацієнтів, які досягли рівня HbA1c < 7 %, без збільшення маси тіла на тижні 30 • Відсоток пацієнтів, які досягли рівня HbA1c < 7 % на тижні 30 без документально підтвердженої симптоматичної гіпоглікемії (рівень глюкози в плазмі ≤ 70 мг/дл [3,9 ммоль/л]) протягом 30-тижневого періоду рандомізованого лікування • Відсоток пацієнтів, які досягли рівня HbA1c < 7 % без збільшення маси на тижні 30 та без документально підтвердженої симптоматичної гіпоглікемії (рівень глюкози в плазмі ≤ 70 мг/дл [3,9 ммоль/л]) протягом періоду лікування • Доза інсуліну гларгіну на тижні 30 • Відсоток пацієнтів, які потребують екстреної терапії за потребою <p><u>Результати, повідомлювані пацієнтом:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Бальна оцінка ефекту, пов'язаного з лікуванням, у пацієнтів з діабетом (загальні та підгрупові бали), змінні EQ-5D-3L (окремі

	<p>показники ефективності та оцінка стану здоров'я за шкалою VAS), бали IWQoL-Lite (загальні та підгрупові бали), глобальна шкала оцінки ефективності лікування пацієнтами та лікарями (відповіді на кожне запитання).</p> <p>Фармакокінетика: Загальна та активна концентрації лікисенатиду у плазмі крові (група FRC та група лікисенатиду)</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Симптоматична гіпоглікемія <ul style="list-style-type: none"> - Документально підтверджені: типові симптоми гіпоглікемії при концентрації глюкози в плазмі крові ≤ 70 мг/дл (3,9 ммоль/л) - Тяжкі: явища, що потребують допомоги іншої людини для активного введення вуглеводів, глюкагону або проведення інших реанімаційних заходів - Ймовірні: симптоми гіпоглікемії без визначення рівня глюкози в плазмі, але імовірно спричинені рівнем глюкози в плазмі ≤ 70 мг/дл (3,9 ммоль/л) • Летальні випадки, небажані явища на фоні лікування (НЯФЛ): серйозні НЯФЛ, НЯФЛ, що призводять до припинення лікування, небажані явища, що представляють особливий інтерес (наприклад, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), вагітність, симптоматичне передозування досліджуваного або іншого (що не є досліджуваним) лікарського засобу), локальна непереносимість у місці ін'єкції, підозрювані алергічні реакції, небажані явища з боку підшлункової залози (підвищення рівня амілази/ліпази $> 2 \times$ ВМН, підтверджене повторним аналізом, панкреатит, новоутворення підшлункової залози), серйозні серцево-судинні небажані явища, випадки підвищення рівня кальцитоніну ≥ 20 пг/мл (5,9 пмоль/л), підтверджені повторним аналізом, небажані явища, пов'язані з ручкою для ін'єкцій • Лабораторні дані з безпеки: гематологічні, клінічні біохімічні (включаючи рівні ліпази/амілази та кальцитоніну), аналіз сечі • Фізикальний огляд та показники життєдіяльності • Електрокардіограма • Імуногенність: статус щодо АІА, титр і перехресна реактивність з людським інсуліном у пацієнтів з позитивним статусом щодо АІА; статус щодо АДА і концентрація
18. Статистичні методи	<p>Ефективність</p> <p>Первинну кінцеву точку ефективності аналізували за допомогою моделі змішаних ефектів з повторними вимірюваннями (MMRM). Модель MMRM включала групи лікування, страти рандомізації, візити, взаємозв'язок між лікуванням і візитами і країну в якості фіксованих ефектів, а також залежність вихідного значення HbA1c від візиту в якості коваріати. В рамках цієї моделі було оцінено скориговану середню зміну рівнів HbA1c від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 30 для кожної групи</p>

лікування, а також відмінності між групами та 95 % довірчі інтервали (ДІ) для скоригованого середнього значення.

Для первинної кінцевої точки були проведені наступні аналізи чутливості: аналіз коваріації (ANCOVA) з використанням заміщення пропущених даних шляхом перенесення останнього попереднього спостереження (LOCF), аналіз ANCOVA, що включає пацієнтів, які завершили 30-тижневе лікування, аналіз ANCOVA, що застосовує множинні заміщення для пропущених значень на тижні 30, модель MMRM, що виключає вимірювання після отримання екстреної терапії за потребою, і модель MMRM, що включає тільки заплановані вимірювання рівнів HbA1c, отримані протягом періоду лікування. Ефекти лікування в різних підгрупах (раса, етнічна приналежність, вікова група, стать, вихідний ІМТ, вихідний рівень HbA1c, застосування під час скринінгу інших пероральних антидіабетичних препаратів, крім метформіну, країна) оцінювалися для первинної кінцевої точки з використанням моделі MMRM, аналогічної описаній вище (додатково включаючи підгрупи, лікування за підгрупами, візити за підгрупами, лікування за візитами та підгрупами в якості фіксованих ефектів).

Аналогічний метод MMRM (або ANCOVA) був застосований для безперервних вторинних кінцевих точок ефективності, а метод Кохрана-Мантела-Хензеля, стратифікований за стратами рандомізації, був застосований для категоріальних вторинних кінцевих точок ефективності.

Для контролю помилки першого типу була застосована процедура поетапного тестування. Після підтвердження супутніх первинних гіпотез про статистичну перевагу FRC порівняно з монотерапією ліксисенатидом та про те, що FRC є не менш ефективним, ніж монотерапія інсуліном гларгіном щодо первинної кінцевої точки ефективності, було проведено тестування в такому порядку: 2-годинні коливання рівня глюкози та маса тіла порівняно з інсуліном гларгіном, FPG та середньодобове значення 7-кратного тесту SMPG порівняно з ліксисенатидом, відсоток пацієнтів, які досягли рівня HbA1c < 7 % без збільшення маси тіла, HbA1c (тест на перевагу), середньодобове значення 7-кратного тесту SMPG, відсоток пацієнтів, які досягли рівня HbA1c < 7 % без збільшення маси тіла і документально підтвердженої симптоматичної гіпоглікемії, доза інсуліну гларгіну, FPG порівняно з інсуліном гларгіном. Якщо результат тесту не був статистично значущим на рівні 5 %, процедура тестування припинялася.

Результати, про які повідомляли пацієнти, аналізували за допомогою методу MMRM та/або описової статистики.

Аналіз безпеки проводився на основі вибірки для оцінки безпеки, що складалася з усіх рандомізованих пацієнтів, які

	<p>отримали принаймні 1 дозу досліджуваного лікарського засобу. Усі аналізи безпеки носили описовий характер.</p> <p>Аналіз фармакокінетики (ФК) проводився на основі популяції для оцінки ФК, яка складалася з усіх рандомізованих пацієнтів та пацієнтів, які отримували лікування, у яких було проведено принаймні 1 достовірний аналіз лікисенатиду у плазмі крові. Усі аналізи ФК носили описовий характер.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Демографічні дані та характеристики пацієнтів на момент скринінгу або на вихідному рівні були загалом аналогічними у трьох групах лікування. Медіана віку становила 59 років (діапазон від 18 до 82 років), 50,6 % пацієнтів були чоловіками. Це була популяція із середнім ІМТ 31,72 кг/м², причому 63,4 % пацієнтів мали ІМТ \geq 30 кг/м², що вказує на ожиріння у більшості популяції. У досліджуваній популяції переважали європеоїди (90,1 %); 6,7 % пацієнтів були негроїдами, 1,5 % пацієнтів були монголоїдами, а 1,7 % пацієнтів були віднесені до категорії «інші».</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><u>Первинна кінцева точка ефективності:</u></p> <p>Основні цілі дослідження були досягнуті, оскільки було продемонстровано не меншу ефективність, а потім статистичну перевагу (відповідно до заздалегідь визначеної ієрархії тестування FRC) порівняно з інсуліном гларгіном щодо зміни рівнів HbA_{1c} від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 30, а також статистичну перевагу FRC над лікисенатидом.</p> <p>При аналогічному вихідному рівні приблизно 8,1 %, зміни рівнів HbA_{1c} від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 30 становили -1,63 % у групі FRC, -1,34 % у групі інсуліну гларгіну та -0,85 % у групі лікисенатиду, досягнувши середніх значень HbA_{1c} 6,50 %, 6,81 % та 7,31 % на тижні 30 відповідно.</p> <p>Було продемонстровано перевагу FRC порівняно з лікисенатидом (різниця -0,78 %; 95 % ДІ: -0,898 %, -0,665 %; $p < 0,0001$).</p> <p>Було продемонстровано не меншу ефективність FRC порівняно з інсуліном гларгіном окремо, оскільки верхня межа двостороннього 95 % ДІ різниці була менше, ніж попередньо встановлена межа не меншої ефективності на рівні 0,3 % (різниця -0,29 %; 95 % ДІ: -0,384 %, -0,194 %).</p> <p>Було продемонстровано статистичну перевагу FRC над інсуліном гларгіном окремо щодо первинної кінцевої точки ефективності за процедурою поетапного тестування ($p < 0,0001$).</p> <p>Ці результати були достовірними при проведенні різних аналізів чутливості та в різних підгрупах.</p> <p><u>Вторинні кінцеві точки ефективності:</u></p> <p>Значно більша частка пацієнтів, які отримували FRC, досягла заданого цільового рівня HbA_{1c} $<$ 7 % порівняно з пацієнтами у</p>

групах інсуліну гларгіну та ліксисенатиду (відповідно 73,7 %, 59,4 % та 33,0 %). Різниця у частках (95 % ДІ) становила 14,31 % (8,37 %, 20,25 %; $p < 0,0001$) порівняно з інсуліном гларгіном та 40,61 % (33,63 %, 47,59 %; $p < 0,0001$) порівняно з ліксисенатидом. Крім того, частка пацієнтів, які досягли рівня $HbA1c \leq 6,5$ %, була значно вищою у групі FRC (55,8 %), ніж у групах інсуліну гларгіну (39,5 %) та ліксисенатиду (19,3 %). Різниця у частках (95% ДІ) становила 16,35 % (10,13 %, 22,58 %; $p < 0,0001$) порівняно з інсуліном гларгіном та 36,38 % (29,81 %, 42,95 %; $p < 0,0001$) порівняно з ліксисенатидом.

Застосування FRC статистично значуще покращило постпрандіальний глікемічний контроль після стандартного рідкого сніданку порівняно з інсуліном гларгіном, що було продемонстровано змінами порівняно з вихідним рівнем у 2-годинному коливанні рівнів глюкози в плазмі (різниця при лікуванні: -2,13 ммоль/л [-38,44 мг/дл]; $p < 0,0001$). Зменшення 2-годинного коливання рівнів глюкози в крові в групі ліксисенатиду становило -3,23 ммоль/л (-58,11 мг/дл; різниця порівняно з FRC: 0,91 ммоль/л [16,44 мг/дл]). Більш значне зменшення 2-годинного PPG від вихідного рівня до тижня 30 також спостерігалось у групі FRC (-5,68 ммоль/л [-102,39 мг/л]) порівняно з групою інсуліну гларгіну (-3,31 ммоль/л [-59,55 мг/дл]) та групою ліксисенатиду (-4,58 ммоль/л [-82,57 мг/дл]).

Пацієнти групи FRC втратили масу тіла (-0,29 кг) від вихідного рівня до тижня 30, тоді як пацієнти групи інсуліну гларгіну набрали масу тіла (+1,11 кг; статистично значуща різниця становила -1,40 кг, $p < 0,0001$). Найбільша втрата маси тіла спостерігалася у групі ліксисенатиду (-2,30 кг).

Якщо виходити з порівнюваних вихідних рівнів, то зниження рівня FPG від вихідного рівня до тижня 30 було подібним в групі FRC (-3,46 ммоль/л [-62,39 мг/дл]) і в групі інсуліну гларгіну (-3,27 ммоль/л [-58,95 мг/дл]). Зниження було меншим у групі ліксисенатиду (-1,50 ммоль/л [-27,02 мг/дл]). Різниця між групою FRC та групою інсуліну гларгіну становила -0,19 ммоль/л [-3,45 мг/дл], а порівняно з групою ліксисенатиду вона була статистично значимо вищою (-1,96 ммоль/л [-35,38 мг/дл]; $p < 0,0001$).

Статистично значуща більша частка пацієнтів досягла комбінованої кінцевої точки $HbA1c < 7,0$ % без збільшення маси тіла на тижні 30 у групі FRC (43,2 %), ніж у групі інсуліну гларгіну (25,1 %); різниця у частках становила 18,08 % ($p < 0,0001$). Частка пацієнтів, які досягли цієї комбінованої кінцевої точки, також була значно вищою у групі FRC порівняно з групою ліксисенатиду (27,9 %), різниця становила 15,22%.

Статистично значуща більша частка пацієнтів досягла потрібної комбінованої кінцевої точки HbA1c < 7,0 % без збільшення маси тіла на тижні 30 і без документально підтвердженої симптоматичної гіпоглікемії (рівень глюкози в плазмі ≤ 70 мг/дл [3,9 ммоль/л]) під час дослідження в групі FRC (31,8 %), ніж у групі інсуліну гларгіну (18,9 %); різниця у частках становила 12,98 %. Частка пацієнтів, які досягли цієї потрібної комбінованої кінцевої точки, також була чисельно вищою у групі FRC порівняно з групою ліксисенатиду (26,2 %).

Відсоток пацієнтів, які потребували екстреної терапії за потребою, у групі FRC (17 пацієнтів [3,6 %]) був таким самим, як у групі інсуліну гларгіну (максимальна доза 60 Од) (16 пацієнтів [3,4 %]), і був нижчим, ніж у групі ліксисенатиду (29 пацієнтів [12,4 %]).

Результати, повідомлювані пацієнтом:

Якщо виходити з порівнюваних вихідних рівнів, бальні оцінки TRIM-D та EQ-5D-3L однаково покращилися у всіх трьох групах лікування, за винятком підгрупової оцінки TRIM-D щодо ведення пацієнтів з діабетом, що покращилася більшою мірою у групі FRC порівняно з групою ліксисенатиду (різниця 3,8; 95 % ДІ [0,95, 6,63] без урахування 0).

Аналіз глобальних шкал оцінки ефективності лікування пацієнтами та лікарями продемонстрував, що сприйняття пацієнтами та лікарями ефективності лікування в цілому було подібним у групі FRC та в групі інсуліну гларгіну та менш сприятливим у групі ліксисенатиду. На думку як пацієнтів, так і лікарів; у більшості пацієнтів у групі FRC (89,1 % та 86,6 % відповідно) та у групі інсуліну гларгіну (88,8 % та 84,3 % відповідно) спостерігалася принаймні помітне поліпшення перебігу цукрового діабету. Крім того, на думку лікарів, більший відсоток пацієнтів у групі FRC (35,6 %), ніж у групі інсуліну гларгіну (26,3 %), мали повний контроль цукрового діабету.

Фармакокінетичні результати:

У пацієнтів, які отримували FRC або ліксисенатид, у яких на тижні 30 був негативний статус щодо ADA, медіана концентрації ліксисенатиду після застосування збільшувалася від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 30 (з 11,10 пг/мл до 54,70 пг/мл у групі FRC та з 45,05 пг/мл до 112,50 пг/мл у групі ліксисенатиду) через збільшення дози. У пацієнтів, які отримували FRC або ліксисенатид, у яких на тижні 30 був позитивний статус щодо ADA, збільшення медіани концентрації ліксисенатиду після застосування від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 30 (з 20,40 пг/мл до 375,00 пг/мл у групі FRC та з 41,10 пг/мл до 648,00 пг/мл у групі ліксисенатиду) було більш вираженим порівняно з пацієнтами з негативним статусом щодо ADA на тижні 30.

	<p>Медіана активних концентрацій ліксисенатиду після застосування збільшилася від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 30 у групі FRC (з рівня нижче межі кількісного виявлення до 161,15 пг/мл у пацієнтів з ADA-негативним статусом та з 59,10 пг/мл до 144,65 пг/мл у пацієнтів з ADA-позитивним статусом) та у групі ліксисенатиду (зі 105,80 пг/мл до 287,55 пг/мл у пацієнтів ADA-негативним статусом і від рівня нижче межі кількісного виявлення до 392,95 пг/мл у пацієнтів з ADA-позитивним статусом) незалежно від статусу щодо ADA. Від вихідного тижня до тижня 30 медіана активної фракції знизилася у пацієнтів з позитивним статусом щодо ADA в обох групах лікування, що вказує на наявність ліксисенатид-зв'язуючих ADA (група FRC: з 2,830 [1 пацієнт] до 0,500 для ADA-позитивних пацієнтів; група ліксисенатиду: медіана активної фракції становила 0,632 у пацієнтів з позитивним статусом щодо ADA на тижні 30 [вихідні значення відсутні]).</p> <p>Таким чином, фармакокінетична активність ліксисенатиду при введенні у вигляді комбінації FRC відповідає фармакокінетичній активності ліксисенатиду, що спостерігається при його окремому введенні та в рамках програми монотерапії ліксисенатидом.</p>
21. Результати безпеки	<p>Препарат FRC добре переносився протягом 30-тижневого періоду лікування; профіль безпеки групи FRC відображав профіль безпеки його компонентів.</p> <p>Медіана тривалості лікування становила 211 днів у всіх 3 групах лікування.</p> <p>Аналогічний відсоток пацієнтів у групі FRC (25,6 %) та у групі інсуліну гларгіну (23,6 %) мали документально підтверджену симптоматичну гіпоглікемію (рівень глюкози у плазмі крові ≤ 70 мг/дл [3,9 ммоль/л]).</p> <p>У ході дослідження повідомлялося про один випадок тяжкої симптоматичної гіпоглікемії, який стався в групі інсуліну гларгіну.</p> <p>Загалом 267 пацієнтів (56,9 %) у групі FRC, 227 пацієнтів (48,6 %) у групі інсуліну гларгіну та 157 пацієнтів (67,4 %) у групі ліксисенатиду мали щонайменше 1 небажане явище на фоні лікування (НЯФЛ).</p> <p>Загалом протягом дослідження померло 7 пацієнтів. З них 6 пацієнтів померли через НЯФЛ (2 пацієнти у групі FRC, 3 пацієнти у групі інсуліну гларгіну та 1 пацієнт у групі ліксисенатиду), а 1 пацієнт у групі інсуліну гларгіну помер через НЯ після лікування. Жоден летальний випадок не вважався пов'язаним з досліджуваним лікарським засобом.</p> <p>Приблизно однакова кількість пацієнтів у кожній групі лікування мали серйозні НЯФЛ: 18 пацієнтів (3,8 %) у групі FRC, 19 пацієнтів (4,1 %) у групі інсуліну гларгіну та 9 пацієнтів (3,9 %) у групі ліксисенатиду.</p>

	<p>У групі FRC спостерігався менший відсоток пацієнтів, яким остаточно припинили застосування досліджуваного лікарського засобу через НЯФЛ (12 пацієнтів [2,6 %]), порівняно з групою ліксисенатиду (21 пацієнт [9,0 %]), тоді як у групі інсуліну гларгіну цей відсоток був подібним (9 пацієнтів [1,9 %]).</p> <p>У групі FRC та у групі ліксисенатиду найчастішими НЯФЛ за рівнем термінів переважного використання були нудота (45 пацієнтів [9,6 %] у групі FRC та 56 пацієнтів [24,0 %] у групі ліксисенатиду порівняно з 17 пацієнтами [3,6 %] у групі інсуліну гларгіну) та діарея (42 пацієнти [9,0 %] у групі FRC та 21 пацієнт [9,0 %] у групі ліксисенатиду порівняно з 20 пацієнтами [4,3 %] у групі інсуліну гларгіну).</p> <p>Про реакції на місці ін'єкції протягом періоду лікування повідомлялося у однаково малих частках пацієнтів у 3 групах лікування (12 пацієнтів [2,6 %] у групі FRC, 8 пацієнтів [1,7 %] у групі інсуліну гларгіну та 7 пацієнтів [3,0 %] у групі ліксисенатиду). Жодна з них не вважалася серйозною. У одного пацієнта з групи ліксисенатиду з'явилася еритема в місці ін'єкції, яка призвела до припинення лікування.</p> <p>При аналізі клінічних лабораторних показників, показників життєдіяльності, результатів фізикального обстеження або ЕКГ не було виявлено ніяких особливих проблем з безпекою.</p> <p>Після 30 тижнів лікування не спостерігалось клінічно значущого дисбалансу між групою FRC та групою інсуліну гларгіну щодо кількості АІА-позитивних пацієнтів. Наявність ліксисенатиду не впливало ні на титр АІА, ні на перехресну реактивність до людського інсуліну, що вказує на те, що FRC має таку ж імуногенність, як і окремі компоненти.</p> <p>Від вихідного тижня до тижня 30 лікування FRC або ліксисенатидом відсоток пацієнтів з АІА збільшився, але лише у невеликого відсотка пацієнтів концентрація АІА досягала вимірюваних рівнів.</p> <p>Загалом не було виявлено суттєвої різниці в профілі НЯФЛ між позитивними та негативними щодо антитіл популяціями. У групі FRC не спостерігалось ознак впливу статусу щодо антитіл на реакції в місці ін'єкції або алергічні реакції.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Лікування препаратом FRC значно покращило співвідношення користі та ризику порівняно з кожним компонентом окремо. Це дозволило більшій кількості пацієнтів досягти цільового рівня HbA_{1c}, запобігаючи при цьому збільшенню маси тіла, яке зазвичай спостерігається на початку терапії на основі інсуліну, без збільшення частоти гіпоглікемії порівняно із монотерапією інсуліном гларгіном. Крім того, профіль переносимості препарату з боку шлунково-кишкового тракту був покращений порівняно з початком монотерапії ліксисенатидом.</p>

Концепція цього препарату FRC дозволяє як титрувати дозу інсуліну гларгіну до цільового рівня глюкози натще, так і одночасно повільно підвищувати дозу ліксисенатиду. Ці властивості дозволяють індивідуалізувати лікування з урахуванням реакції пацієнта на лікування та його переносимості, тим самим знижуючи небажані явища агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 і сприяючи дотриманню пацієнтом призначеного лікування.

Дане дослідження надає доказову базу, що обґрунтовує застосування цієї нової подвійної терапевтичної парадигми як першої ін'єкційної терапії для вдосконалення схеми лікування пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, коли пероральне антидіабетичне лікування є недостатнім.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



Звіт про клінічне випробування № 23

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СОЛІКВА®
2. Заявник	ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Санofi-Авентіс Дойчланд ГмбХ, Німеччина
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 з фіксованою комбінацією.
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Рандомізоване 30-тижневе відкрите багатоцентрове дослідження в паралельних групах з активним контролем та двома групами лікування, в якому порівнювалися ефективність і безпека фіксованої комбінації інсулін гларгін/ліксисенатид та інсуліну гларгін з метформіном або без нього у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Дослідження №: EFC12405.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого пацієнта: 27 січня 2014 року. Дата завершення дослідження останнім пацієнтом: 9 липня 2015 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австралія, Канада, Чилі; Чеська Республіка, Данія, Естонія, Угорщина, Литва, Мексика, Нідерланди, Польща, Румунія, Російська Федерація, Словаччина, Іспанія, Швеція, Україна та Сполучені Штати Америки (США)
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 700 пацієнтів; Фактична: рандомізовано: 736 пацієнтів; Отримали лікування: 730 пацієнтів.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: Продемонструвати перевагу фіксованої комбінації інсулін гларгін/ліксисенатид (далі – FRC) порівняно з інсуліном гларгіном щодо зміни рівнів глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 30. Вторинні цілі: Оцінити ефекти FRC порівняно з інсуліном гларгіном протягом 30 тижнів на: • Відсоток пацієнтів, які досягли цільових показників HbA1c • Контроль глікемії залежно від прийому їжі, оцінюваний по рівню глюкози в плазмі крові через 2 години після прийому їжі (PPG) і по коливанню рівня глюкози під час тесту зі стандартизованим харчуванням

	<ul style="list-style-type: none"> • Маса тіла • 7-кратний тест із самоконтролем рівня глюкози в плазмі крові (SMPG) • Відсоток пацієнтів, які досягли цільового рівня HbA1c без збільшення маси тіла та/або документально підтвердженої симптоматичної гіпоглікемії • Доза інсуліну гларгіну • Рівень глюкози в плазмі крові натще (FPG) <p>Оцінити безпеку і переносимість в кожній групі лікування. Оцінити вироблення антитіл до інсуліну гларгіну (AIA) і до ліксисенатиду (ADA) (в групі лікування FRC тільки для останнього).</p> <p>Оцінити загальну та активну концентрацію ліксисенатиду у плазмі крові до та після ін'єкції (лише у групі лікування FRC).</p> <p>Оцінити ефект лікування в кожній групі на результати, про які повідомляли пацієнти (PRO), з використанням таких опитувальників:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінка ефекту, пов'язаного з лікуванням, опитувальник пацієнтів з діабетом (TRIM-D). • Опитувальник EuroQol-5 Dimensions версії 3L (EQ-5D-3L). • Ефект маси тіла на якість життя – полегшений опитувальник (IWQoL-Lite). <p>Оцінити загальну реакцію пацієнтів на лікування з використанням глобальної шкали оцінки ефективності лікування пацієнтами та лікарями в кожній групі лікування.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите рандомізоване (1:1) міжнародне багаточентрове дослідження в паралельних групах з активним контролем та двома групами лікування впродовж 30 тижнів.
12. Основні критерії включення	Пацієнти з цукровим діабетом 2 типу, діагностованим щонайменше 1 рік тому і недостатньо контрольованим поточним антидіабетичним лікуванням. Пацієнти мали отримувати фонове застосування інсуліну протягом щонайменше 6 місяців у стабільній добовій дозі від 15 до 40 Од/добу протягом щонайменше 2 місяців окремо або в комбінації з 1 або 2 пероральними антидіабетичними препаратами (ПАП) (метформін, похідні сульфонілсечовини, глілід, інгібітор DPP-4 або інгібітор SGLT-2) у стабільній дозі протягом щонайменше 3 місяців.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Фіксована комбінація інсулін гларгін/ліксисенатид Для підшкірних ін'єкцій</p> <p>Стерильний водний розчин у попередньо наповненій одноразовій ручці для ін'єкцій:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Шприц-ручка А містила 100 Од/мл інсуліну та 50 мкг/мл ліксисенатиду у співвідношенні 2 Од : 1 мкг. Дози

	<p>встановлювалися від 10 до 40 Од з кроком в 1 Од, що дозволяло вводити добові дози FRC від 10 Од/5 мкг до 40 Од/20 мкг.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Шприц-ручка В містила 100 Од/мл інсуліну та 33 мкг/мл ліксисенатиду у співвідношенні 3 Од : 1 мкг. Дози встановлювалися від 30 до 60 Од з кроком в 1 Од, що дозволяло вводити добові дози FRC від 30 Од/10 мкг до 60 Од/20 мкг.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Інсулін гларгін Для підшкірних ін'єкцій Стерильний водний розчин у попередньо наповненій одноразовій ручці для ін'єкцій (100 Од/мл). Дози встановлювалися від 1 до 80 Од з кроком в 1 Од.</p>
15. Супутня терапія	<p>Дозволена супутня терапія Під час дослідження будь-які методи лікування або лікарські засоби, крім забороненої супутньої терапії, що застосовувалися одночасно з досліджуваним лікарським засобом, повинні бути зведені до мінімуму. Однак, якщо вони вважалися необхідними для нормального самопочуття пацієнта і навряд чи могли вплинути на ефекти досліджуваного лікарського засобу, їх призначали на розсуд дослідника в стабільній дозі (коли це було можливо).</p> <p>У групі FRC пацієнтам було рекомендовано приймати пероральні засоби, ефективність яких залежить від порогових концентрацій, такі як пероральні контрацептиви та антибіотики, принаймні за 1 годину до або приблизно через 4 години після ін'єкції досліджуваного лікарського засобу. Гастро-резистентні лікарські форми, що містять речовини, чутливі до деградації в шлунку, також повинні були вводитися за 1 годину до або через 4 години після ін'єкції досліджуваного лікарського засобу.</p> <p>Супутня терапія цукрового діабету Застосування пероральних антидіабетичних препаратів, крім метформіну (похідні сульфонілсечовини, глілід, інгібітор DPP-4 або інгібітор SGLT-2), припинялося після візиту 2. Якщо метформін застосовувався раніше, його застосування продовжувалося (≥ 1500 мг/добу або максимально переносима доза) в стабільній дозі протягом усього дослідження, якщо тільки не виникали особливі проблеми з безпекою, пов'язані з цим лікуванням.</p> <p>У даному дослідженні не застосовували жодних інших супутніх антидіабетичних препаратів, крім екстреної терапії за потребою.</p> <p>Заборонена супутня терапія Наступні лікарські засоби заборонялося застосувати в період скринінгу і в періоди відкритого рандомізованого лікування:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Будь-які антидіабетичні препарати, крім досліджуваного лікарського засобу, дозволеної фонові антидіабетичної терапії

	<p>(метформін у відповідних випадках) та екстреної терапії за потребою</p> <ul style="list-style-type: none"> • Системні глюкокортикоїди протягом > 10 днів (місцеве або інгаляційне застосування дозволялося) • Препарати для зниження маси тіла
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Первинна кінцева точка ефективності:</u> Зміна рівнів HbA1c (%) від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 30.</p> <p><u>Вторинні кінцеві точки ефективності:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Відсоток пацієнтів, які досягли рівня HbA1c \leq 6,5 % на тижні 30 • Відсоток пацієнтів, які досягли рівня HbA1c < 7 % на тижні 30 • Зміни від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 30 щодо 2-годинних коливань рівнів глюкози і рівнів глюкози в плазмі крові через 2 години після прийому їжі (PPG), виміряних під час тесту зі стандартизованим харчуванням, ті ж змінні також оцінювалися через 30 хвилин та 1 годину. • Зміна маси тіла від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 30 • Зміна рівня FPG від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 30 • Зміна в оцінці 7-кратного тесту SMPG від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 30 (для кожного часового інтервалу та середньодобового значення) • Відсоток пацієнтів, які досягли рівня HbA1c < 7 %, без збільшення маси тіла на тижні 30 • Відсоток пацієнтів, які досягли рівня HbA1c < 7 % на тижні 30 без документально підтвердженої симптоматичної гіпоглікемії (рівень глюкози в плазмі \leq 70 мг/дл [3,9 ммоль/л]) протягом 30-тижневого періоду рандомізованого лікування • Відсоток пацієнтів, які досягли рівня HbA1c < 7 % без збільшення маси на тижні 30 та без документально підтвердженої симптоматичної гіпоглікемії (рівень глюкози в плазмі \leq 70 мг/дл [3,9 ммоль/л]) протягом 30-тижневого періоду рандомізованого лікування • Зміна добової дози інсуліну гларгіну від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 30 • Відсоток пацієнтів, які потребують екстреної терапії за потребою протягом 30-тижневого періоду відкритого лікування <p><u>Результати, повідомлювані пацієнтом:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Бальна оцінка TRIM-D, змінні EQ-5D-3L (окремі показники ефективності та оцінка стану здоров'я за візуальною аналоговою шкалою (VAS)), бали IWQoL-Lite, глобальна шкала оцінки ефективності лікування пацієнтами та лікарями. <p>Фармакокінетика: Загальна та активна концентрації ліксисенатиду у плазмі крові (лише група FRC)</p>

17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Симптоматична гіпоглікемія <ul style="list-style-type: none"> - Документально підтверджені: типові симптоми гіпоглікемії при концентрації глюкози в плазмі крові ≤ 70 мг/дл (3,9 ммоль/л) - Тяжкі: явища, що потребують допомоги іншої людини для активного введення вуглеводів, глюкагону або проведення інших реанімаційних заходів - Ймовірні: симптоми гіпоглікемії без визначення рівня глюкози в плазмі, але імовірно спричинені концентрацією глюкози в плазмі ≤ 70 мг/дл (3,9 ммоль/л) • Небажані явища на фоні лікування (НЯФЛ), серйозні НЯФЛ, летальні НЯФЛ, НЯФЛ, що призводять до припинення лікування, небажані явища, що представляють особливий інтерес (наприклад, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), вагітність, симптоматичне передозування досліджуваного або іншого (що не є досліджуваним) лікарського засобу), серйозні серцево-судинні небажані явища, локальна непереносимість у місці ін'єкції, підозрювані алергічні реакції, небажані явища з боку підшлункової залози (підвищення рівня амілази/ліпази $> 2 \times$ ВМН, підтверджене повторним аналізом, панкреатит, новоутворення підшлункової залози), випадки підвищення рівня кальцитоніну ≥ 20 пг/мл (5,9 пмоль/л), підтверджені повторним аналізом, небажані явища, пов'язані з ручкою для ін'єкцій • Лабораторні дані з безпеки: гематологічні, клінічні біохімічні (включаючи рівні ліпази/амілази та кальцитоніну), аналіз сечі • Показники життєдіяльності та фізикальний огляд • Електрокардіограма • Імуногенність (антитіла як змінні): статус щодо АІА, титр і зміна в порівнянні з вихідним рівнем в ході дослідження, з визначенням перехресної реактивності на людський інсулін у пацієнтів з позитивним статусом щодо АІА, статус щодо АДА і концентрація (залежно від групи лікування).
18. Статистичні методи	<p>Ефективність</p> <p>Первинну кінцеву точку ефективності аналізували за допомогою моделі змішаних ефектів з повторними вимірюваннями (MMRM). Модель MMRM включала групи лікування, страти рандомізації, візити, взаємозв'язок між лікуванням і візитами і країну в якості фіксованих факторів, а також залежність вихідного значення HbA1c від візиту в якості коваріати. В рамках цієї моделі було оцінено скориговану середню зміну рівнів HbA1c від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 30 для кожної групи лікування, а також відмінності між групами та 95 % довірчі інтервали (ДІ) для скоригованого середнього значення.</p> <p>Для первинної кінцевої точки були проведені наступні аналізи чутливості: аналіз коваріації (ANCOVA) з використанням заміщення пропущених даних шляхом перенесення останнього попереднього спостереження (LOCF), аналіз ANCOVA у</p>

пацієнтів, які завершили 30-тижневе лікування, модель MMRM, що виключає вимірювання після отримання екстреної терапії за потребою, і модель MMRM, що включає тільки заплановані вимірювання рівнів HbA1c, отримані протягом періоду лікування. Ефекти лікування в різних підгрупах (раса, етнічна приналежність, вікова група, стать, вихідний індекс маси тіла (ІМТ), вихідний рівень HbA1c, метформін при скринінгу, країна, кількість пероральних антидіабетичних препаратів при скринінгу) оцінювалися для первинної кінцевої точки з використанням тієї ж моделі MMRM, що і описана вище.

Аналогічний метод MMRM (або ANCOVA) був застосований для безперервних вторинних кінцевих точок ефективності, а метод Кохрана-Мантела-Хензеля, стратифікований за стратами рандомізації, був застосований для категоріальних кінцевих точок ефективності.

Для контролю помилки першого типу була застосована процедура поетапного тестування. Якщо первинна кінцева точка була статистично значущою на рівні 5 %, для вибраних вторинних кінцевих точок проводилася ієрархічна процедура тестування в такому порядку: 2-годинне коливання рівня глюкози в плазмі, маса тіла, середня оцінка 7-кратного тесту SMPG, відсоток пацієнтів, які досягли рівня HbA1c < 7 % без збільшення маси тіла на тижні 30, добова доза інсуліну гларгіну, відсоток пацієнтів, які досягли рівня HbA1c < 7 %, без збільшення маси тіла на тижні 30 та без документально підтвердженої симптоматичної гіпоглікемії, FPG. Якщо кінцева точка не була статистично значущою на рівні 5 %, подальше тестування припинялося.

Результати, про які повідомляли пацієнти, аналізували за допомогою аналогічного методу MMRM та описової статистики.

Аналіз безпеки проводився на основі вибірки для оцінки безпеки, що складалася з усіх рандомізованих пацієнтів, які отримали принаймні 1 дозу досліджуваного лікарського засобу. Усі аналізи безпеки були описовими, жодних тестів не планувалося.

Аналіз фармакокінетики (ФК) проводився на основі популяції для оцінки ФК, яка складалася з усіх рандомізованих пацієнтів та пацієнтів, які отримували лікування, у яких було проведено принаймні 1 достовірний аналіз ліксисенатиду у плазмі крові. Концентрації ліксисенатиду в плазмі крові (загальні та активні) у пацієнтів групи FRC були перераховані та узагальнені в розбивці за візитами, часовим інтервалом та статусом щодо ADA за допомогою описової статистики.

<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Демографічні дані та характеристики пацієнтів на момент скринінгу або на вихідному рівні були аналогічними у групах лікування. Медіана віку становила 60 років. Медіана ІМТ при скринінгу становила приблизно 31 кг/м², і приблизно 59 % пацієнтів мали ІМТ \geq 30 кг/м², що вказує на ожиріння у більшості пацієнтів. У досліджуваній популяції переважали європеїди (91,7 %); 5,2 % пацієнтів були негроїдами, 2,7 % пацієнтів були монголоїдами, а 0,4 % пацієнтів були віднесені до категорії «інші».</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><u>Первинна кінцева точка ефективності:</u> Основна мета дослідження була досягнута, оскільки було продемонстровано статистичну перевагу FRC над інсуліном гларгіном щодо зміни рівня HbA1c від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 30. У пацієнтів обох груп початкове середнє значення HbA1c знизилося з 8,53 % при скринінгу до 8,08 % на вихідному рівні (після введення). Порівняно з цим вихідним значенням рівень HbA1c ще знизився на -1,13 % у групі FRC і на -0,62 % у групі інсуліну гларгіну, досягнувши середніх рівнів HbA1c 6,94 % і 7,48 % на тижні 30 відповідно. Різниця між двома групами лікування становила -0,52 % (95 % ДІ: -0,633 %, -0,397 %). Було продемонстровано статистичну перевагу FRC над інсуліном гларгіном ($p < 0,0001$). Ці результати були достовірними при проведенні різних аналізів чутливості. Аналізи в підгрупах були зіставними, і не було виявлено суттєвих відмінностей у змінах рівня HbA1c залежно від статусу щодо ADA або A1A.</p> <p><u>Вторинні кінцеві точки ефективності:</u> Поліпшення показників HbA1c було відображено в значно більшій частці пацієнтів групи FRC, які досягли заданого цільового рівня HbA1c < 7 % на тижні 30 (54,9 % порівняно з 29,6 % в групі інсуліну гларгіну) ($p < 0,0001$). Це також стосувалося відсотка пацієнтів, у яких рівень HbA1c був $\leq 6,5$ % (33,9 % у групі FRC проти 14,2 % у групі інсуліну гларгіну) ($p < 0,0001$). Лікування препаратом FRC значно покращило постпрандіальний глікемічний контроль після стандартного рідкого сніданку порівняно з інсуліном гларгіном, як показали результати зміни рівня глюкози від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 30 (-3,90 ммоль/л [-70,24 мг/дл] при застосуванні FRC і -0,47 ммоль/л [-8,42 мг/дл] при застосуванні інсуліну гларгіну). Різниця між групами лікування становила -3,43 ммоль/л (-61,82 мг/дл) ($p < 0,0001$). Також спостерігалось значно більше зниження порівняно з вихідним рівнем 2-годинного PPG у групі FRC (-4,72 ммоль/л [-85,11 мг/дл]) порівняно з групою інсуліну гларгіну (-1,39 ммоль/л [-25,09</p>

мг/дл]): середня різниця в лікуванні становила -3,33 ммоль/л (95 % ДІ: -3,889, -2,774 ммоль/л; без урахування 0) (-60,02 мг/дл; 95 % ДІ: -70,066 мг/дл, -49,969 мг/дл; без урахування 0).

Маса тіла знизилася від вихідного рівня до тижня 30 в групі FRC (-0,67 кг) і збільшилася в групі інсуліну гларгіну (+0,70 кг), що призвело до статистично значущої різниці в -1,37 кг ($p < 0,0001$).

Пацієнти групи FRC мали статистично значно більше зниження середньої оцінки 7-кратного тесту SMPG від вихідного рівня до 30-го тижня (-1,50 ммоль/л [-27,05 мг/дл]) порівняно з пацієнтами групи інсуліну гларгіну (-0,60 ммоль/л [-10,88 мг/дл]; різниця: -0,90 ммоль/л [-16,16 мг/дл], $p < 0,0001$). Показники 7-кратного тесту SMPG показали, що значення на тижні 30 для усіх часових періодів були помітно знижені від вихідного рівня і були нижчими у групі FRC порівняно з групою інсуліну гларгіну (за винятком аналогічних значень перед сніданком).

Відсоток пацієнтів, які досягли рівня HbA1c $< 7\%$ без збільшення маси тіла на тижні 30, був статистично значимо вищим у групі FRC (34,2 %), ніж у групі інсуліну гларгіну (13,4 %; різниця в частоті відповіді: 20,82 %, $p < 0,0001$). Відсоток пацієнтів, які досягли рівня HbA1c $< 7\%$ на тижні 30 без документально підтвердженої симптоматичної гіпоглікемії протягом 30-тижневого періоду лікування, був значно вищим у групі FRC (31,7 %), ніж у групі інсуліну гларгіну (18,6 %); різниця між групами лікування становила 13,22 % (95 % ДІ: 7,12 %, 19,32 %; без урахування 0). Відсоток пацієнтів, які досягли рівня HbA1c $< 7\%$, без збільшення маси тіла на тижні 30 та без документально підтвердженої симптоматичної гіпоглікемії протягом 30-тижневого періоду лікування, був значно вищим у групі FRC (19,9 %), ніж у групі інсуліну гларгіну (9,0 %); різниця становила 10,94 % (95 % ДІ: 5,93 %, 15,96 %).

Відсоток пацієнтів, які потребували екстреної терапії за потребою, у групі FRC (2,7 %) був приблизно вдвічі меншим, ніж у групі інсуліну гларгіну (6,0 %), при цьому різниця в ризику між групами лікування становила -3,35 % (95 % ДІ: -6,33 %, -0,36 %; без урахування 0).

Результати, повідомлювані пацієнтом:

Покращення результатів, про які повідомляли пацієнти, оцінюване з використанням TRIM-D та EQ-5D-3L (VAS), спостерігалось в обох групах лікування на тижні 30. У групі FRC порівняно з групою інсуліну гларгіну спостерігалось більше покращення підгрупової оцінки TRIM-D щодо ведення пацієнтів з діабетом та EQ-5D-3L (VAS). Загальна оцінка IWQoL-Lite покращилася в групі FRC на тижні 30, в той час як в групі інсуліну гларгіну вона практично не змінилася. Виходячи із загальної оцінки ефективності лікування пацієнтами та дослідниками, принаймні помітне покращення перебігу діабету було досягнуто

	<p>у більшій частині пацієнтів у групі FRC порівняно з групою інсуліну гларгіну, включаючи більшу кількість пацієнтів у групі FRC з повним контролем захворювання (оцінка пацієнтами: 30,0 % у групі FRC порівняно з 20,1 % у групі інсуліну гларгіну; оцінка дослідниками: 27,0 % у групі FRC порівняно з 19,7 % у групі інсуліну гларгіну).</p> <p>Фармакокінетичні результати:</p> <p>У пацієнтів групи FRC, які на вихідному рівні та на тижні 30 були негативними щодо ADA, медіана загальної концентрації ліксисенатиду після введення збільшувалася від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 30 (з 22,25 пг/мл до 57,10 пг/мл) через збільшення дози. У пацієнтів групи FRC, які на тижні 30 були позитивними щодо ADA, збільшення медіани концентрацій ліксисенатиду після введення від початку дослідження (вихідного рівня) (нижче межі кількісного визначення у 1 ADA-позитивного пацієнта, у якого проводилось вимірювання) до тижня 30 (568,00 пг/мл) було більш вираженим порівняно з ADA-негативними пацієнтами на тижні 30.</p> <p>Медіана активних концентрацій ліксисенатиду після введення збільшувалася від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 30 незалежно від статусу щодо ADA на тижні 30 (з 54,00 пг/мл до 181,40 пг/мл у ADA-негативних пацієнтів і з невизначеного рівня (вимірювання не проводилося) до 277,70 пг/мл у ADA-позитивних пацієнтів). На тижні 30 статус щодо ADA практично не впливав на медіану активних концентрацій після введення. У ADA-позитивних пацієнтів на тижні 30 медіана концентрації активної фракції після введення знизилася від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 30, що вказує на наявність ліксисенатид-зв'язуючих ADA.</p> <p>Таким чином, фармакокінетична активність ліксисенатиду при введенні у вигляді комбінації FRC відповідає фармакокінетичній активності ліксисенатиду, що спостерігається в рамках програми монотерапії ліксисенатидом.</p>
21. Результати безпеки	<p>Загалом, препарат FRC добре переносився, а профіль безпеки у групі FRC відображав профіль безпеки окремих компонентів.</p> <p>Медіана тривалості лікування у двох групах була подібною (211 день у групі FRC та 210 днів у групі інсуліну гларгіну).</p> <p>Щонайменше 1 зареєстрований випадок симптоматичної гіпоглікемії (рівень глюкози в плазмі крові ≤ 70 мг/дл [3,9 ммоль/л]) був зареєстрований у аналогічного відсотка пацієнтів: 40,0 % у групі FRC та 42,5 % у групі інсуліну гларгіну. Кількість таких випадків на один пацієнто-рік була нижчою у групі FRC порівняно з групою інсуліну гларгіну (3,03 проти 4,22). Про тяжку симптоматичну гіпоглікемію повідомлялося у 4 пацієнтів (1,1 %) у групі FRC (5 випадків) та 1 пацієнта (0,3 %) у групі інсуліну гларгіну (1 випадок). З них 3 пацієнти у групі FRC мали інші</p>

етіологічні причини, які, можливо, сприяли епізодам тяжкої гіпоглікемії.

Загалом у 195 пацієнтів (53,4 %) у групі FRC та 191 пацієнта (52,3 %) у групі інсуліну гларгіну повідомлялося про щонайменше 1 небажане явище на фоні лікування (НЯФЛ).

У трьох пацієнтів стався щонайменше 1 випадок НЯФЛ, що призвів до летального результату: у 1 пацієнта в групі FRC (пневмонія) і у 2 пацієнтів в групі інсуліну гларгіну (рак жовчного міхура і серцево-легенева недостатність). Жоден з випадків НЯФЛ, що призвели до летального результату, не вважався пов'язаним з досліджуваним лікарським засобом.

В аналогічних по кількості частках пацієнтів в обох групах лікування повідомлялося про серйозні НЯФЛ: у 20 пацієнтів (5,5 %) у групі FRC та 18 пацієнтів (4,9 %) у групі інсуліну гларгіну. Суттєвих відмінностей у характері серйозних НЯФЛ не було.

Відсоток пацієнтів, яким остаточно припинили застосування досліджуваного лікарського засобу через НЯФЛ, загалом був низьким: 10 пацієнтів (2,7 %) у групі FRC та 3 пацієнти (0,8 %) у групі інсуліну гларгіну; 4 пацієнтам (1,1 %) у групі FRC припинили застосування лікарського засобу через НЯФЛ, що відноситься до класу систем органів «Розлади з боку травної системи», тоді як у групі інсуліну гларгіну таких випадків не було.

Найчастішими НЯФЛ у групі FRC були нудота (38 пацієнтів [10,4 %] проти 2 пацієнтів [0,5 %] у групі інсуліну гларгіну), назофарингіт (32 пацієнти [8,8 %] в обох групах лікування) та головний біль (21 пацієнт [5,8 %] проти 10 пацієнтів [2,7 %] у групі інсуліну гларгіну). Повідомлялося про більшу частоту виникнення НЯФЛ класу систем органів «Розлади з боку травної системи» в групі FRC порівняно з групою інсуліну гларгіну (17,0 % проти 7,9 %), при цьому нудота (10,4 % проти 0,5 %), діарея (4,4 % проти 2,7 %) і блювання (3,6 % проти 0,5 %) були найчастішими явищами в цьому класі систем органів.

Частота виникнення будь-яких реакцій у місці ін'єкції була низькою, про таке явище повідомлялося у 2 пацієнтів (0,5 %, обидва з групи інсуліну гларгіну). Жодна з цих реакцій не була визнана серйозною і не призвела до остаточного припинення застосування досліджуваного лікарського засобу.

У період лікування повідомлялося про 1 вагітність (у групі інсуліну гларгіну). Пацієнтка народила здорову дівчинку за допомогою планового кесаревого розтину.

Після 30 тижнів лікування відсоток AIA-позитивних пацієнтів збільшився в однаковій мірі в групі FRC і в групі інсуліну гларгіну. Наявність ліксисенатиду не впливало ні на титр AIA, ні на перекресну реактивність до людського інсуліну, що вказує на

	<p>те, що комбінація має такий самий профіль імуногенності, як і окремі компоненти.</p> <p>Після 30 тижнів лікування препаратом FRC відсоток ADA-позитивних пацієнтів збільшився, але лише у невеликого відсотка пацієнтів концентрація ADA піддавалася кількісному визначенню.</p> <p>Загалом не було виявлено суттєвої різниці в профілі НЯФЛ між позитивними та негативними щодо антитіл популяціями. Не спостерігалось ознак впливу статусу щодо антитіл на реакції в місці ін'єкції або алергічні реакції.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Порівняно з інсуліном гларгіном, препарат FRC покращив співвідношення користі та ризику, забезпечивши значне та медично значуще покращення рівня HbA1c та дозволивши більшій кількості пацієнтів досягти цільових показників HbA1c, запобігаючи збільшенню маси тіла, що зазвичай спостерігається при посиленні інсулінотерапії, без додаткового ризику розвитку гіпоглікемії. Крім того, профіль переносимості препарату з боку шлунково-кишкового тракту був покращений порівняно із застосуванням ліксисенатиду у дозі 20 мкг при додаванні до фонового інсуліну у вигляді окремої ін'єкції.</p> <p>Результати даного дослідження продемонстрували, що ця нова схема подвійної терапії, яка застосовується один раз на день, може покращити ефективність ведення пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, стан яких недостатньо контролюється фоновим інсуліном з пероральним антидіабетичним препаратом або без нього, шляхом ефективного підбору дози інсуліну гларгіну до цільового рівня глюкози натще з одночасним повільним підвищенням дози ліксисенатиду. Ці властивості дозволяють індивідуалізувати лікування з урахуванням реакції пацієнта на лікування та його переносимості, тим самим знижуючи небажані явища агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 і сприяючи дотриманню пацієнтом призначеного лікування.</p>

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



(підпис)

(П. І. Б.)

Звіт про клінічне випробування № 24

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СОЛІКВА®
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Санофі-Авентіс Дойчланд ГмбХ, Німеччина
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 з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване 24-тижневе відкрите багатоцентрове дослідження з 2 паралельними групами для порівняння ефективності та безпеки комбінації з фіксованим співвідношенням інсуліну гларгін/ліксисенітиду та інсуліну гларгін на додаток до метформіну в пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Дослідження №: АСТ12374.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 2А
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого пацієнта: 21 листопада 2011 року. Дата завершення дослідження останнім пацієнтом: 17 грудня 2012 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Чилі, Чеська Республіка, Німеччина, Данія, Франція, Угорщина, Литва, Мексика, Польща, Румунія, Словаччина, Швеція та Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 310 пацієнтів. Фактична: рандомізовано: 323 пацієнти; отримали лікування: 323 пацієнти.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: продемонструвати не меншу ефективність фіксованої комбінації інсулін гларгін/ліксисенатид порівняно з інсуліном гларгін щодо глікемічного контролю протягом 24 тижнів, що визначається за зниженням глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, у яких не досягнуто належного контролю при застосуванні метформіну. Вторинні цілі: - Продемонструвати протягом 24 тижнів перевагу фіксованої комбінації інсулін гларгін/ліксисенатид порівняно з інсуліном гларгін щодо глікемічного контролю після прийому їжі, що визначається за рівнем постпрандіальної глюкози (ППГ) через 2 години і відхиленням рівня глюкози після стандартизованого тестового прийому їжі. • Оцінити ефективність фіксованої комбінації інсулін гларгін/ліксисенатид за: - відсотком пацієнтів, у яких досягнуто HbA1c < 7 % або ≤ 6,5 % на тижні 24;

	<ul style="list-style-type: none"> - профілем самоконтрольованого рівня глюкози в плазмі крові (СКГК) за результатами 7 вимірювань (кожна часова точка та середньодобове значення) на тижні 24; - масою тіла на тижні 24; - дозою інсуліну гларгін на тижні 24; - рівнем глюкози в плазмі крові натще (FPG) на тижні 24; - відсотком пацієнтів, яким потрібна невідкладна терапія протягом 24-тижневого періоду відкритого лікування; - рівнем ППГ через 30 хвилин та 1 годину та відхиленням рівня глюкози в плазмі після стандартизованого тестового прийому їжі на тижні 24; - відсотком пацієнтів, у яких досягнуто HbA1c < 7 % на тижні 24 без задокументованої симптоматичної гіпоглікемії протягом 24-тижневого відкритого періоду лікування; - відсотком пацієнтів, у яких досягнуто HbA1c < 7 % без збільшення маси тіла на тижні 24; • Оцінити безпеку та переносимість фіксованої комбінації інсулін гларгін/ліксисенатид. • Оцінити концентрації ліксисенатиду в плазмі (у групі фіксованої комбінації інсулін гларгін/ліксисенатид) після ін'єкції в день 1 і на тижні 24. • Оцінити утворення антитіл до ліксисенатиду (в групі фіксованої комбінації інсулін гларгін/ліксисенатид) і до інсуліну (в обох групах лікування).
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Відкрите рандомізоване у співвідношенні 1:1 дослідження з активним контролем, 2 паралельними групами, тривалістю 24 тижні, в якому порівнювали:</p> <ul style="list-style-type: none"> - комбінацію інсулін гларгін/ліксисенатид з фіксованим співвідношенням (2 ОД інсуліну гларгін на 1 мкг ліксисенатиду), - інсулін гларгін, застосований окремо. <p>Пацієнти були стратифіковані за скринінговими значеннями HbA1c (< 8, ≥ 8 %) та індексу маси тіла (ІМТ) (< 30, ≥ 30 кг/м²). Дослідження складалося з 3 періодів: період скринінгу тривалістю до 2 тижнів; 24-тижневий період рандомізованого лікування; 3-денний період спостереження за безпекою.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Пацієнти з цукровим діабетом 2 типу, діагностованим протягом щонайменше 1 року, які отримували метформін у стабільній дозі щонайменше 1,5 г/добу протягом щонайменше 3 місяців до скринінгу та з HbA1c ≥ 7 % та ≤ 10 % під час скринінгу.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Досліджуваний лікарський засіб: фіксована комбінація інсулін гларгін/ліксисенатид (100 ОД/мл інсулін гларгін/50 мкг/мл ліксисенатид [співвідношення 2 ОД/1 мкг]) у вигляді стерильного водного розчину в 3 мл картриджах для використання в шприц-ручці для багаторазового використання з підбором дози (TactiPen®).</p> <p>Шлях(и) введення: підшкірна ін'єкція</p>

	<p>Режим дозування: в обох групах початкова добова доза інсуліну гларгін, яку слід вводити протягом першого тижня лікування, становила 10 ОД. Після цього дозу коригували для досягнення цільового рівня СКГК натще у діапазоні від 80 до 100 мг/дл (4,4–5,6 ммоль/л).</p> <p>Дозу титрували щотижня, доки пацієнт не досяг цільової СКГК натще. Після цього, до кінця дослідження, дозу коригували за необхідності для підтримки СКГК натще між 80 і 100 мг/дл (4,4 і 5,6 ммоль/л) включно. Дози могли бути зменшені або змінені в будь-який час для запобігання гіпоглікемії.</p> <p>У групі фіксованої комбінації інсулін гларгін/ліксисенатид доза лікисенатиду автоматично збільшувалась або зменшувалась після збільшення або зменшення дози інсуліну гларгін відповідно до фіксованого співвідношення 2 ОД/1 мкг, а максимально дозволена доза інсуліну гларгін становила 60 ОД (що відповідає дозі лікисенатиду 30 мкг).</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Контрольний лікарський засіб: інсулін гларгін у вигляді стерильного водного розчину (Лантус®) в одноразовому пристрої для самостійної ін'єкції SoloSTAR® (3 мл зі 100 Од/мл).
15. Супутня терапія	<p>Лікування на додаток до досліджуваного лікарського засобу (ДЛЗ) було зведено до мінімуму під час дослідження. Однак, якщо вважалося необхідним для здоров'я пацієнта та за відсутності взаємодії з ДЛЗ супутні лікарські засоби призначали на розсуд дослідника у стабільній дозі (якщо це було можливо).</p> <p>У групі фіксованої комбінації інсулін гларгін/ліксисенатид пероральні препарати, ефективність яких залежить від порогових концентрацій, наприклад контрацептиви (таблетки) та антибіотики, було рекомендовано приймати щонайменше за 1 годину до ін'єкції ДЛЗ або приблизно через 11 годин після.</p> <p>Супутня терапія цукрового діабету</p> <p>Залучені у дослідження пацієнти обов'язково приймали метформін. У цьому дослідженні не застосовувалися інші супутні протидіабетичні препарати, за винятком невідкладної терапії, коли застосовували інсулін короткої дії. Короткострокове застосування (тобто максимум 7 днів) інсуліну короткої дії (наприклад, через гостру хворобу або операцію) не вважалося невідкладною терапією.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинна кінцева точка</p> <ul style="list-style-type: none"> • Зміна HbA1c від вихідного рівня до тижня 24. <p>Вторинні кінцеві точки</p> <ul style="list-style-type: none"> • Зміна рівня ППГ через 2 години після тестового прийому їжі від вихідного рівня до тижня 24. • Зміна відхилення рівня глюкози в плазмі крові через 2 години після тестового прийому їжі від вихідного рівня до тижня 24. • Відсоток пацієнтів, у яких досягнуто рівня HbA1c $\leq 6,5\%$ або $< 7\%$ на тижні 24.

	<ul style="list-style-type: none"> • Зміни в 7-точкових профілях СКГК від вихідного рівня до тижня 24 (кожна часова точка та середньодобове значення). • Зміна маси тіла від вихідного рівня до тижня 24. • Середня добова доза інсуліну гларгін на тижні 24. • Зміна FPG від вихідного рівня до тижня 24. • Відсоток пацієнтів, яким потрібна невідкладна терапія протягом 24-тижневого відкритого періоду лікування. • Зміна рівня ППГ та відхилення рівня глюкози в плазмі крові через 30 хвилин та 1 годину після тестового прийому їжі від вихідного рівня до тижня 24. • Відсоток пацієнтів, у яких досягнуто HbA1c < 7 % на тижні 24, без задокументованої симптоматичної гіпоглікемії протягом 24-тижневого відкритого періоду лікування. • Відсоток пацієнтів, у яких досягнуто HbA1c < 7 %, без збільшення маси тіла на тижні 24. <p>Дослідницькі кінцеві точки:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Відсоток пацієнтів, у яких досягнуто HbA1c < 7% на тижні 24, без задокументованої симптоматичної гіпоглікемії протягом 24-тижневого відкритого періоду лікування. <p>Фармакокінетика. Фармакокінетичні зміни включали концентрації ліксисенатиду в плазмі у групі фіксованої комбінації інсулін гларгін/ліксисенатид.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Небажані явища (НЯ), серйозні небажані явища (СНЯ), симптоматична гіпоглікемія, основні показники життєдіяльності, електрокардіограма (ЕКГ), лабораторні показники безпеки.</p> <p>Змінні антитіл</p> <ul style="list-style-type: none"> • Група фіксованої комбінації інсулін гларгін/ліксисенатид: статус антитіл до ліксисенатиду (позитивний, негативний), концентрація (нмоль/л) і зміна від вихідного рівня протягом клінічного дослідження. • Для обох груп лікування: статус антитіл до інсуліну гларгін (позитивний, негативний), титр, з додатковим визначенням перехресної реактивності до інсуліну людини для пацієнтів з позитивним статусом антитіл до інсуліну гларгін, і зміна від вихідного рівня протягом клінічного дослідження.
18. Статистичні методи	<p>Ефективність: основною популяцією для оцінки ефективності була модифікована популяція відповідно до призначеного лікування (mITT), яка включала всіх рандомізованих пацієнтів, які отримали принаймні 1 дозу ДЛЗ та мали як вихідну оцінку, так і принаймні 1 оцінку після вихідного рівня будь-яких первинних або вторинних змінних ефективності, незалежно від дотримання протоколу та процедур дослідження.</p> <p>Первинну кінцеву точку (зміну HbA1c від вихідного рівня до тижня 24) аналізували за допомогою моделі коваріаційного аналізу (ANCOVA) з лікуванням (фіксована комбінація інсулін гларгін/ліксисенатид, інсулін гларгін окремо), стратою рандомізації HbA1c під час скринінгу (< 8 %, ≥ 8 %), стратою рандомізації ІМТ під час скринінгу (< 30 кг/м², ≥ 30 кг/м²) і</p>

	<p>країною як фіксованими ефектами та використанням вихідного значення HbA1c як коваріати.</p> <p>Не меншу ефективність фіксованої комбінації інсулін гларгін/ліксисенатид порівняно з інсуліном гларгін окремо перевіряли за допомогою одностороннього статистичного тесту з рівнем альфа 0,025 і межею не меншої ефективності 0,4 % HbA1c. Не менша ефективність визначалася, якщо верхня межа двостороннього 95 % ДІ різниці між фіксованою комбінацією інсулін гларгін/ліксисенатид та інсуліном гларгін окремо в популяції mITT становить $\leq 0,4$ %. Якщо встановлено не меншу ефективність, то для первинної кінцевої точки проводили відповідну перевірку статистичної переваги фіксованої комбінації інсулін гларгін/ліксисенатид над інсуліном гларгін окремо.</p> <p>Усі безперервні вторинні кінцеві точки ефективності аналізували за допомогою подібної моделі ANCOVA з лікуванням, стратою рандомізації за HbA1c під час скринінгу (< 8 %, ≥ 8 %), стратою рандомізації за ІМТ під час скринінгу (< 30 кг/м², ≥ 30 кг/м²) і країною як фіксованими ефектами та використанням вихідного значення відповідного параметра як коваріати. Доза інсуліну гларгін не була включена в модель ANCOVA як коваріата, оскільки зареєстровані пацієнти раніше не отримували інсулін.</p> <p>Усі категорійні вторинні кінцеві точки ефективності були проаналізовані за допомогою методу Кохрана-Мантела-Гензеля (СМН), стратифікованого за стратами рандомізації HbA1c (< 8 %, ≥ 8 %) та ІМТ (< 30 кг/м², ≥ 30 кг/м²) під час скринінгу.</p> <p>Безпека. Аналіз безпеки проводився в популяції для аналізу безпеки, визначеній як усі рандомізовані пацієнти, які отримали принаймні 1 дозу ДЛЗ (незалежно від дози). Оцінка небажаних явищ, лабораторних даних, основних показників життєдіяльності та ЕКГ була описовою.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Серед рандомізованих пацієнтів демографічні показники і основні характеристики загалом були подібними між двома групами лікування. Медіана віку становила 58 років. Досліджувана популяція складалася здебільшого з представників європеїдної раси (98,5 %), при цьому 20,0 % учасників належали до ісландської етнічної групи.</p>
20. Результати ефективності	<p>Результати щодо ефективності</p> <p>Лікування фіксованою комбінацією інсулін гларгін/ліксисенатид та інсуліном гларгін призвело до зниження рівня HbA1c від вихідного рівня до тижня 24. Зміни середнього значення за методом найменших квадратів (МНК) HbA1c від вихідного рівня до тижня 24 становили -1,82 % у групі фіксованої комбінації та -1,64 % у групі інсуліну гларгін, досягнувши середнього рівня HbA1c 6,3 % і 6,5 % на тижні 24 відповідно. Різниця середніх значень за МНК між групою комбінації та групою інсуліну гларгін становила -0,17 % (95 % ДІ; [0,312 % до -0,037 %]). На основі попередньо визначеного первинного аналізу було продемонстровано не меншу ефективність фіксованої комбінації</p>

порівняно з інсуліном гларгін, оскільки верхня межа 2-стороннього 95 % ДІ різниці середніх значень за МНК була меншою, ніж попередньо визначена межа не меншої ефективності 0,4 %.

Статистична перевага фіксованої комбінації інсулін гларгін/ліксисенатид над інсуліном гларгін також була продемонстрована для цієї первинної кінцевої точки (різниця середніх значень за МНК порівняно з групою інсуліну гларгін = -0,17 %; р-значення = 0,0130).

Зниження HbA1c на тижні 24 у відповідних групах лікування було подібним у пацієнтів з позитивним і негативним статусом антитіл до ліксисенатиду, а також у пацієнтів з позитивним і негативним статусом антитіл до інсуліну гларгін.

Лікування фіксованою комбінацією інсулін гларгін/ліксисенатид значно покращувало постпрандіальний глікемічний контроль порівняно з інсуліном гларгін, що показано результатами 2-годинної оцінки ППГ (різниця середніх значень за МНК -3,17 ммоль/л [-57,07 мг/дл]; значення $p < 0,0001$) і 2-годинного відхилення рівня глюкози (різниця середніх значень за МНК -3,24 ммоль/л [-58,43 мг/дл]; р-значення $< 0,0001$). Порівнянні результати спостерігалися щодо ППГ через 30 хвилин та 1 годину, а також для 30-хвилинного та 1-годинного відхилення рівня глюкози після стандартизованого прийому їжі з більшим зниженням від вихідного рівня до тижня 24 в групі фіксованої комбінації інсулін гларгін/ліксисенатид, ніж у групі інсуліну гларгін.

Пацієнти, які отримували фіксовану комбінацію інсулін гларгін/ліксисенатид, мали статистично значуще більше зниження середнього показника 7-точкового профілю СКГК порівняно з пацієнтами, які отримували інсулін гларгін (різниця середніх значень за МНК -0,30 ммоль/л [-5,48 мг/дл]; р-значення = 0,0154).

Між двома групами лікування було виявлено статистично значущу різницю у зміні маси тіла від вихідного рівня до тижня 24. Маса тіла зменшилась у групі фіксованої комбінації інсулін гларгін/ліксисенатид та збільшилась у групі інсуліну гларгін зі зміною середнього значення за МНК маси тіла від вихідного рівня до тижня 24 на -0,97 кг та +0,48 кг для кожної групи відповідно. Різниця середніх значень за МНК для фіксованої комбінації інсулін гларгін/ліксисенатид порівняно з інсуліном гларгін становила -1,44 кг; (95% ДІ: [-2,110 до -0,773]; $p < 0,0001$).

Різниця середньої добової дози інсуліну гларгін на тижні 24 між групами фіксованої комбінації інсулін гларгін/ліксисенатид та інсуліну гларгін була близькою до статистичної значущості (різниця середніх значень за МНК становила -3,24 ОД; (95% ДІ: [-6,592 до 0,114]; $p = 0,0583$).

Спостерігалось подібне зниження середнього рівня FPG від вихідного рівня до 24-го тижня (зміни середніх значень за МНК

	<p>на -3,35 ммоль/л [-60,32 мг/дл] у групі фіксованої комбінації та на -3,51 ммоль/л [-63,28 мг/мл] у групі інсуліну гларгін). Лише 1 пацієнт (у групі інсуліну гларгін) потребував невідкладної терапії.</p> <p>У дещо вищого відсотка пацієнтів досягнуто HbA1c < 7 % на тижні 24 без задокументованої симптоматичної гіпоглікемії (концентрація глюкози в плазмі ≤ 3,9 ммоль/л [70 мг/дл]) у групі фіксованої комбінації (67,5 % проти 59 %; різниця у частоті між групами лікування становила 8,5 % (95 % ДІ: [-1,90 % до 18,94 %])).</p> <p>Значно більше пацієнтів, які отримували фіксовану комбінацію, досягли 2 комбінованих кінцевих точок – HbA1c < 7% без збільшення маси тіла на тижні 24 (56,3 % проти 37,3 %; різниця в показниках між групами лікування становила 19 % (95 % ДІ: [8,57 % до 29,51 %])) і HbA1c < 7 % без збільшення маси тіла на тижні 24 та задокументованої симптоматичної гіпоглікемії (концентрація глюкози в плазмі ≤ 70 мг/дл [3,9 ммоль/л]) (46,3 % проти 28,6 %; різниця у показниках між групами лікування становила 17,7 % (95 % ДІ: [7,46 % до 27,97 %])).</p> <p>Результати щодо фармакокінетики</p> <p>Серед пацієнтів із групи фіксованої комбінації інсулін гларгін/ліксисенатид з негативним статусом антитіл до ліксисенатиду менше однієї третини (22 із 72 пацієнтів) мали концентрації перед ін'єкцією вище LLOQ на тижні 24 (медіана: LLOQ). Медіана концентрації ліксисенатиду після ін'єкції на тижні 24 становила 59,4 і 78,9 пг/мл у часових проміжках від > 0 до ≤ 2 годин і від > 2 до ≤ 4 годин відповідно. У пацієнтів з позитивним статусом антитіл концентрації були помітно вищими на тижні 24 через наявність антитіл із середніми значеннями 401,5 пг/мл (до ін'єкції) та 513 і 575 пг/мл у часових межах від > 0 до ≤ 2 годин і від > 2 до ≤ 4 годин (після ін'єкції) відповідно.</p>
21. Результати безпеки	<p>Фіксована комбінація інсулін гларгін/ліксисенатид загалом добре переносилася. Дещо більша кількість пацієнтів у групі фіксованої комбінації інсулін гларгін/ліксисенатид (86 [53,4 %]) повідомили про побічні явища, що виникають під час лікування (TEAE) порівняно з групою інсуліну гларгін (82 [50,6 %]). Найчастішим TEAE у групі фіксованої комбінації була нудота (12 [7,5 %] порівняно з 0 у групі інсуліну гларгін).</p> <p>У 40 (24,8 %) пацієнтів, які отримували фіксовану комбінацію, спостерігалось 81 явище симптоматичної гіпоглікемії (включаючи задокументовану, тяжку та ймовірну симптоматичну гіпоглікемію) порівняно з 40 (24,7 %) пацієнтами з 84 явищами в групі інсуліну гларгін. Кількість випадків на пацієнто-рік при симптоматичній гіпоглікемії становила 1,11 в обох групах лікування. Про тяжку симптоматичну гіпоглікемію не повідомлялося. Для документально підтвердженої симптоматичної гіпоглікемії з рівнем глюкози в плазмі крові ≤ 70 мг/дл (3,9 ммоль/л) кількість і відсоток пацієнтів, а також кількість явищ були подібними в обох групах лікування: 35</p>

[21,7 %] пацієнтів і 71 явище в групі комбінованого лікування проти 37 [22,8 %] пацієнтів і 79 явищ у групі інсуліну гларгін.

У групі фіксованої комбінації інсулін гларгін/ліксисенатид протягом періоду лікування відсоток пацієнтів із симптоматичною гіпоглікемією становив 21,3 % (16 із 75 пацієнтів) серед пацієнтів із позитивним статусом антитіл до ліксисенатиду та 27,8 % (22 із 79 пацієнтів) серед пацієнтів із негативним статусом.

У групі фіксованої комбінації інсулін гларгін/ліксисенатид відсоток пацієнтів із симптоматичною гіпоглікемією становив 19,7 % (13 із 66 пацієнтів) серед пацієнтів із позитивним статусом антитіл до інсуліну гларгіну та 28,1 % (25 із 89 пацієнтів) серед пацієнтів із негативним статусом.

У групі інсуліну гларгін відсоток пацієнтів із симптоматичною гіпоглікемією становив 21,6 % (11 із 51 пацієнта) серед пацієнтів із позитивним статусом антитіл до інсуліну гларгіну та 25,2 % (26 із 103 пацієнтів) серед пацієнтів із негативним статусом.

П'ятнадцять пацієнтів (9 [5,6 %] у групі фіксованої комбінації та 6 [3,7 %] у групі інсуліну гларгіну) мали СНЯ, пов'язані з лікуванням, які були розподілені за різними класами систем органів (КСО) без помітної переваги будь-якого конкретного КСО.

Відсоток пацієнтів, які завершили дослідження, був дуже високим в обох групах лікування (93,2 % у групі фіксованої комбінації та 98,1 % у групі інсуліну гларгін). Шість пацієнтів, які отримували комбінацію, і жоден з тих, хто отримував інсулін гларгін, мали ТЕАЕ, що призвело до припинення лікування: у 1 пацієнтки був рак яєчників, у 1 пацієнта спостерігалась алергічна реакція (термін переважного використання (ПТ): гіперчутливість, визнана Комітетом з оцінки алергічних реакцій (ARAC) як відсутність алергічної реакції), у 1 пацієнта спостерігався головний біль та у 1 – запаморочення. Нарешті, 2 пацієнти припинили лікування через шлунково-кишкові розлади: 1 з ПТ нудота і блювання та 1 з ПТ лише нудота.

У цьому дослідженні летальних випадків не зареєстровано.

Загалом 2 пацієнти (по 1 [0,6 %] у кожній групі) повідомили про 6 явищ, які ARAC оцінив як алергічні реакції, усі з однаковим діагнозом алергічний риніт. Жоден не був визнаний таким, що міг би бути пов'язаним з ДЛЗ. Загалом у 5 (3,1 %) пацієнтів у групі фіксованої комбінації та в 1 (0,6 %) у групі інсуліну гларгін спостерігалися реакції у місці ін'єкції. Жодна з них не вважалася серйозною чи тяжкою або такою, що призводить до припинення лікування.

Дослідники відмітили 6 явищ у 4 пацієнтів у спеціальній формі для серцево-судинних явищ (ССЯ) в e-IPФ і надіслали до Комітету з оцінки серцево-судинних подій (САС) для прийняття рішення. Серед них черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) в 1 пацієнта з групи фіксованої комбінації було визнано САС як ЧКВ.

	<p>Крім того, у групі інсуліну гларгін САС визнав ЕКГ-ознаки ішемії міокарда як необхідності госпіталізації з приводу нестабільної стенокардії, а операцію коронарної ревазуляризації у того самого пацієнта як ЧКВ.</p> <p>У дослідженні не повідомлялося про ТЕАЕ у вигляді панкреатиту (підвищення рівня амілази та/або ліпази $> 2 \times$ верхня межа норми (ВМН) з клінічними ознаками та/або симптомами з підтвердженим діагнозом) або підвищення рівня кальцитоніну ≥ 20 пг/мл.</p> <p>У 5 пацієнтів (4 пацієнти [2,5 %] у групі фіксованої комбінації та 1 пацієнта [0,6 %] у групі інсуліну гларгін) спостерігався підвищений рівень ліпази ($\geq 3 \times$ ВМН) без відповідних симптомів.</p> <p>У одного пацієнта з групи інсуліну гларгін був підвищений рівень амілази ($\geq 3 \times$ ВМН).</p> <p>Дані щодо основних показників життєдіяльності і оцінка параметрів ЕКГ не виявили будь-якого конкретного сигналу безпеки.</p> <p>Після 24 тижнів лікування фіксованою комбінацією інсулін гларгін/ліксисенатид 49,0 % пацієнтів мали антитіла до лікисенатиду. Для більшості пацієнтів з позитивним статусом антитіл концентрація антитіл була $< \text{LLOQ}$.</p> <p>Після 24 тижнів лікування відсоток пацієнтів з позитивним статусом антитіл до інсуліну гларгін (42,6 % проти 32,9 % відповідно) і середній титр (4 проти 2 відповідно) були вищими в групі комбінації, ніж в групі інсуліну гларгін.</p> <p>Однак через обмежену кількість пацієнтів неможливо зробити будь-який висновок щодо релевантності відмінностей.</p> <p>Загалом не було суттєвої різниці в профілі ТЕАЕ між групами з позитивним та негативним статусом антитіл.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Основною метою цього рандомізованого 24-тижневого відкритого багатоцентрового дослідження з 2 паралельними групами було продемонструвати не меншу ефективність фіксованої комбінації інсулін гларгін/ліксисенатид порівняно з монотерапією інсуліном гларгін за оцінкою зниження рівня HbA_{1c} у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, який належним чином не контролюється при застосуванні метформіну. Також досліджували переносимість і профіль безпеки, включаючи антитіла до лікисенатиду.</p> <p>Комбінація інсуліну гларгін/ліксисенатид у фіксованому співвідношенні, додана до метформіну для пацієнтів, які не мають належного контролю за допомогою цього лікування, значно покращила HbA_{1c} і знизила ППГ і масу тіла порівняно із застосуванням інсуліну гларгін окремо. Профіль безпеки відповідав відомим ефектам агоністів рецепторів GLP-1 та інсуліну гларгін. Однак ТЕАЕ з боку травної системи (нудота та блювання) у цьому дослідженні спостерігалися значно рідше порівняно з тим, що зазвичай повідомлялося при застосуванні</p>

агоністів рецепторів GLP-1. Фіксована комбінація інсулін гларгін/лікссенатид загалом добре переносилася.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



(Підпис)

(П.І.Б.)

Звіт про клінічне випробування № 25

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СОЛІКВА®
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Санофі-Авентіс Дойчланд ГмбХ, Німеччина
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 з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Багатоцентрове міжнародне рандомізоване дослідження з факторіальним дизайном 2×2 для оцінки ефектів лікарського засобу Лантус® (інсулін гларгін) порівняно зі стандартним лікуванням та омега-3 жирних кислот порівняно з плацебо для зниження серцево-судинної захворюваності та смертності у пацієнтів із групи високого ризику з порушенням рівня глюкози натще (IFG), порушенням толерантності до глюкози (IGT) або цукровим діабетом 2 типу на ранніх стадіях: дослідження ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention). Дослідження №: LTS6035 (НОЕ901/4032) Назва дослідження: ORIGIN.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3b
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого пацієнта: 22 серпня 2003 року. Дата завершення дослідження останнім пацієнтом: 19 грудня 2011 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	575 центрів у 40 країнах (Аргентина, Австралія, Австрія, Білорусь, Бермудські острови, Бразилія, Канада, Чилі, Китай, Колумбія, Хорватія, Данія, Естонія, Фінляндія, Франція, Німеччина, Угорщина, Індія, Ірландія, Ізраїль, Італія, Корея, Латвія, Литва, Мексика, Нідерланди, Норвегія, Філіппіни, Польща, Румунія, Росія, Словачія, Південна Африка, Іспанія, Швеція, Швейцарія, Туреччина, Великобританія, США, Венесуела)
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 12 500 пацієнтів. Фактична: рандомізовано: 12 537 пацієнтів. Рандомізовано та отримали лікування (інсулін гларгін порівняно зі стандартним лікуванням): 12 504 пацієнти (інсулін гларгін – 6231, стандартне лікування – 6273). Рандомізовано та отримали лікування (омега-3 ПНЖК порівняно з плацебо): 12 502 (активні омега-3 ПНЖК – 6263, плацебо омега-3 ПНЖК – 6239)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: а. визначити, чи може нормоглікемія, опосередкована інсуліном гларгін, зменшити серцево-судинну (СС) захворюваність та/або

	<p>смертність у пацієнтів із високим ризиком судинних захворювань із IFG, IGT або цукровим діабетом 2 типу на ранніх стадіях; б. визначити, чи можуть омега-3 поліненасичені жирні кислоти (омега-3 ПНЖК) знизити СС смертність у пацієнтів з IFG, IGT або цукровим діабетом 2 типу на ранніх стадіях.</p> <p>Вторинні цілі Вторинними цілями дослідження інсуліну гларгін є визначення того, чи може опосередкована інсуліном гларгін нормоглікемія зменшити:</p> <ul style="list-style-type: none"> • загальну смертність (з усіх причин); • ризик мікросудинних наслідків цукрового діабету (комбінований результат: явища з боку нирок або органів зору, як визначено в Додатку 2 до протоколу); • швидкість прогресування IGT або IFG до цукрового діабету 2 типу. <p>Вторинними цілями дослідження омега-3 ПНЖК є визначення того, чи знижує омега-3 ПНЖК:</p> <ul style="list-style-type: none"> • великі судинні ускладнення (комбінація: серцево-судинна смерть; інфаркт міокарда [ІМ]; або інсульт); • смертність з усіх причин; • сукупність раптової неочікуваної смерті, нераптової аритмічної смерті, незасвідченої смерті або реанімованої зупинки серця.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване відкрите (для інсуліну гларгін порівняно зі стандартним лікуванням), подвійно-сліпе (для омега-3 ПНЖК порівняно з плацебо), факторіальне 2×2 дослідження
12. Основні критерії включення	Учасники з IFG, IGT або цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) з ознаками серцево-судинного захворювання, віком від 50 років.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Інсулін гларгін (Лантус®) <u>Лікарська форма:</u> катриджи для застосування у шприці-ручці (OptiPen®), кожен з яких містить 3 мл розчину для ін'єкцій інсуліну гларгін 100 ОД/мл. <u>Шлях введення:</u> підшкірна (п/ш) ін'єкція за допомогою шприца-ручки (OptiPen Pro 1) <u>Режим дозування:</u> 1 раз на добу, доза титрується до досягнення цільового рівня глюкози в плазмі крові натще (FPG) ≤ 95 мг/дл (5,3 ммоль/л)</p> <p>Омега-3 ПНЖК (Omacor®) <u>Лікарська форма:</u> желатинові капсули, кожна містить 460 мг етилового ефіру ейкозапентаєнової кислоти (ЕПК) і 375 мг етилового ефіру докозагексаєнової кислоти <u>Шлях введення:</u> перорально (п/о) <u>Режим дозування:</u> 1 капсула 1 раз на добу</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Терапія порівняння для омега-3 ПНЖК <u>Лікарська форма:</u> відповідні желатинові капсули, що містять плацебо – оливкову олію. <u>Шлях введення:</u> п/о. <u>Режим дозування:</u> 1 капсула 1 раз на добу.</p>

15. Супутня терапія	Під час дослідження було дозволено супутнє застосування лікарських засобів на розсуд лікуючого лікаря, якщо це було показано для здоров'я учасника.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Усі первинні та вторинні клінічні результати, а також випадки раку, були підтверджені Комітетом з оцінки клінічних подій (ЕАС), члени якого не мали інформації про призначене учасникам лікування.</p> <p>Первинні кінцеві точки <i>Інсулін гларгін порівняно зі стандартним лікуванням</i> Досліджували дві комбіновані первинні точки ефективності: (1) Смерть внаслідок СС патології; або нефатальний ІМ; або нефатальний інсульт АБО (2) Смерть внаслідок СС патології; або нефатальний ІМ; або нефатальний інсульт; або процедура реваскуляризації; або госпіталізація з приводу серцевої недостатності (СН) <i>Омега-3 ПНЖК порівняно з плацебо</i> Смерть внаслідок СС патології</p> <p>Вторинні кінцеві точки <i>Інсулін гларгін порівняно зі стандартним лікуванням</i> Для цього порівняння визначали 3 вторинні кінцева точки: • Смертність від усіх причин • Комплексний мікросудинний наслідок (патологія нирок або органу зору, як визначено в протоколі) • Розвиток ЦД2 в учасників із IGT або IFG.</p> <p>Окрім трьох вторинних кінцевих точок, кожен із 5 компонентів другої комбінованої первинної кінцевої точки, наведеної вище, також проаналізовано (таким чином можна оцінити узгодженість первинної кінцевої точки з кожним із цих компонентів): • Смерть внаслідок СС патології • Усі випадки ІМ • Усі випадки інсульту • Госпіталізація з приводу СН • Процедура реваскуляризації <i>Омега-3 ПНЖК порівняно з плацебо</i> • Великі судинні події (комбінація: смерть внаслідок СС патології; ІМ або інсульт) • Смертність від усіх причин • Комбінація раптової несподіваної смерті, нераптової аритмічної смерті, незасвідченої смерті або реанімованої зупинки серця</p> <p>Третинні кінцеві точки <i>Для обох порівнянь</i> • Нестабільна стенокардія • Перший епізод стенокардії • Прогресування стенокардії • Ампутація кінцівки або пальця внаслідок ішемії • Госпіталізація з приводу СС патології</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Когнітивна функція • Рівень ліпідів у сироватці крові натще (загальний холестерин, холестерин ліпопротеїнів низької щільності [ЛПНЩ] і ліпопротеїнів високої щільності [ЛПВЩ] і тригліцериди) • Повернення IFG та IGT до нормальної толерантності до глюкози (NGT) <p><i>Омега-3 ПНЖК порівняно з плацебо</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Усі випадки ІМ • Усі випадки інсульту • Процедура ревазуляризації • Госпіталізація з приводу СН
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпеку оцінювали насамперед на основі частоти виникнення небажаних явищ (НЯ), включаючи серйозні НЯ (СНЯ), зокрема симптоматичну та тяжку гіпоглікемію, а також онкологічні захворювання. Небажані явища реєструвалися лише тоді, коли вони призводили до модифікації (наприклад, переривання, зміни дози або остаточної відміни) застосування одного або обох ДЛЗ. Серйозні НЯ реєструвалися тільки в тому випадку, якщо дослідник вважав, що вони пов'язані з одним або обома ДЛЗ.</p> <p>У змінні безпеки також були включені:</p> <ul style="list-style-type: none"> - інші НЯ (СНЯ, вагітність, передозування), - антропометричні показники (зріст, маса тіла, індекс маси тіла [ІМТ], окружність талії і стегон та їх співвідношення, артеріальний тиск [АТ] на нижніх та верхніх кінцівках, гомілково-плечовий індекс [ГПІ]) - результати фізикального обстеження, сила рукостискання, гострота зору, здатність підніматися з положення сидячи в положення стоячи, основні показники життєдіяльності (систоличний артеріальний тиск [САТ], діастолічний артеріальний тиск [ДАТ] та пульс), - електрокардіограма (ЕКГ) у 12 відведеннях, - лабораторні аналізи (креатинін сироватки крові, ліпіди сироватки крові натще [загальний холестерин, ЛПВЩ, ЛПНЩ, тригліцериди]), включаючи аналізи для контролю застосування пероральних протидіабетичних препаратів (ППДП; наприклад, аспартатамінотрансфераза [АСТ], аланінамінотрансфераза [АЛТ] для тіазолідиндіону [ТЗД], креатинін сироватки крові для метформіну [МЕТ]), - госпіталізація з приводу подій, не пов'язаних з СС патологією. <p>Від початку дослідження систематично збирали інформацію про всі випадки раку, пов'язані з госпіталізацією. У 2009 р. були введені нові сторінки у індивідуальну реєстраційну форму (ІРФ), на яких під час впровадження спеціально запитували учасників ретроспективно про онкологічні захворювання, що вишикли або до початку дослідження, або/та раніше під час дослідження. Згодом, під час кожного візиту до кінця дослідження (проспективно з моменту запровадження нового збору даних) учасників запитували, чи розвинулося у них онкологічне</p>

	<p>захворювання. Всі зареєстровані випадки раку оцінювалися ЕАС. Збір даних щодо раку не залежав від збору даних про НЯ/СНЯ, і не вимагалось, як для НЯ та СНЯ, визначати зв'язок із ДЛЗ. У деяких випадках, коли дослідник вважав, що існує потенційний зв'язок між онкологічним захворюванням та ДЛЗ, він міг зареєструвати подію також як СНЯ.</p> <p>Інше</p> <p>Також збиралися дані про дозування інсуліну гларгін та омега-3 ПНЖК, а також про застосування препаратів для лікування цукрового діабету та ССЗ.</p>
18. Статистичні методи	<p>Ефективність</p> <p>Первинні змінні ефективності</p> <p>Первинний аналіз ґрунтувався на популяції пацієнтів відповідно до призначеного лікування (ІТТ), яка включала всіх рандомізованих учасників (незалежно від дотримання протоколу).</p> <p>Для порівняння груп інсуліну гларгін та стандартного лікування нульовою гіпотезою було: відсутність різниці в часі від рандомізації до першої появи результату між застосуванням інсуліну гларгін і стандартного лікування. Для порівняння кривих часу до першої події використовували стратифікований логарифмічний ранговий критерій. Співвідношення ризиків (СР) та 95 % довірчі інтервали (ДІ) розраховані за допомогою регресійної моделі Кокса. Стратифікацію проводили за подвійно-сліпим призначенням лікування (омега-3 ПНЖК або плацебо), за вихідним діагнозом ЦД (IFG/IGT, вперше діагностований ЦД або встановлений ЦД) і за попередньою СС подією (так чи ні). Побудовано графіки кривих виживаності для кожного лікування з використанням методу оцінки «продукт-ліміт» (оцінка Каплана – Мейера). Було оцінено припущення про пропорційні ризики.</p> <p>Для аналізу двох комбінованих первинних кінцевих точок ефективності загальну помилку типу 1 було розділено (модифікована процедура Хохберга для контролю помилки типу 1 на рівні 5 % за припущенням, що кореляція між двома лог-ранговими статистичними даними становила щонайменше 0,7). Перша комбінована первинна кінцева точка перевірялася на рівні 4,4 % значущості, а вторинна комбінована кінцева точка – на рівні 1 %. Позитивний результат порівняння інсуліну гларгін та стандартного лікування визначався, якщо будь-який із двох комбінованих аналізів ефективності був значущим (якщо р-значення першої комбінованої кінцевої точки становило $< 0,044$ або р-значення другої становило $< 0,01$). Крім того, якщо обидві первинні кінцеві точки були досягнуті на рівні значущості 5 %, також мала бути визначена «позитивність» для обох кінцевих точок (тобто, якщо обидва р-значення комбінованих кінцевих точок становили $< 0,05$).</p> <p>Для порівняння груп омега-3 ПНЖК і плацебо нульова гіпотеза полягала у відсутності різниці в часі від рандомізації до настання</p>

серцево-судинної смерті. Для порівняння кривих часу до першої події використовували стратифікований лог-ранговий критерій. Стратифікацію проводили за відкритим лікуванням (інсулін гларгін або стандартне лікування), за вихідним метаболічним статусом (IFG/IGT, вперше діагностований ЦД або встановлений ЦД) і за попередньою серцево-судинною подією (так чи ні). Показники відносного ризику (BP) або CP та 95 % ДІ розраховані за допомогою регресійної моделі Кокса. Графіки кривих виживаності для кожного лікування надані з використанням методу оцінки Каплана–Мейера (К-М). Первинна кінцева точка порівняння омега-3 ПНЖК і плацебо перевірена на двосторонньому рівні 5 %.

Вторинні змінні ефективності

Змінні ефективності, які є кінцевими точками виживаності, аналізували за допомогою того самого стратифікованого лог-рангового тесту для порівняння кривих часу до першої події, що й для первинних кінцевих точок ефективності. Для порівняння груп інсуліну гларгін та стандартного лікування CP та 95 % ДІ розраховані з використанням регресійної моделі Кокса з лікуванням (гларгін, стандартне лікування), подвійно-сліпим призначенням лікування (омега-3 ПНЖК або плацебо), діагност ЦД на вихідному рівні (IFG/IGT, вперше діагностований ЦД або встановлений ЦД) і попередньою СС подією (так чи ні) як факторами. Для порівняння груп омега-3 ПНЖК і плацебо CP та 95% ДІ розраховані за допомогою регресійної моделі Кокса з лікуванням (омега-3 ПНЖК, плацебо), призначеним відкритим лікуванням (інсулін гларгін або стандартне лікування), діагнозом ЦД на вихідному рівні (IFG/IGT, вперше діагностований ЦД або встановлений ЦД) і попередньою СС подією (так чи ні) як факторами.

Вторинні змінні ефективності, які визначалися за частотою в кожній групі (крім частоти розвитку ЦД2 в учасників із IGT або IFG), були проаналізовані за допомогою тесту Кохрана–Мантеля–Гензеля з тими самими факторами стратифікації, що й аналіз відповідних первинних кінцевих точок ефективності.

Частота розвитку ЦД2 в учасників із IGT та/або IFG у дослідженні інсуліну гларгін порівняно зі стандартним лікуванням визначена шляхом розрахунку частки рандомізованих учасників із предіабетичним станом (IFG та/або IGT) у кожній групі, у яких або був діагностований ЦД до чи наприкінці звичайного періоду спостереження (EUF), або вони були класифіковані як такі, що мали можливий ЦД на основі перорального тесту толерантності до глюкози (ПТТГ) №1 після EUF, зробленого між 21 і 28 днями після візиту EUF. Частку в кожній групі порівнювали за допомогою тесту Кохрана–Мантеля–Гензеля, стратифікованого за подвійно-сліпим призначенням лікування (омега-3 ПНЖК або плацебо) та попередньою СС подією (так чи ні). Було розраховано

співвідношення шансів (СШ) і 95 % ДІ. Стійкість цього ефекту досліджували шляхом повторного проходження ПТТГ №2 після EUF через 3 місяці (від 10 до 14 тижнів) після ПТТГ №1 та аналізували подібним чином.

Трестинні змінні ефективності

Інші змінні ефективності, які були кінцевими точками виживаності, аналізували за допомогою стратифікованого лог-рангового критерію для порівняння кривих часу до першої події, як це було зроблено для первинних кінцевих точок ефективності. Для порівняння груп інсуліну гларгін та стандартного лікування СР та 95 % ДІ розраховані за допомогою моделі регресії Кокса з лікуванням (гларгін, стандартне лікування), подвійно-сліпим призначенням лікування (омега-3 ПНЖК або плацебо), діагнозом ЦД на вихідному рівні (IFG/IGT, вперше діагностований ЦД або встановлений ЦД) та попередньою СС подією (так чи ні) як факторами. Для порівняння груп омега-3 ПНЖК і плацебо, СР та 95 % ДІ розраховані за допомогою регресійної моделі Кокса з лікуванням (омега-3 ПНЖК, плацебо), призначенням відкритого лікування (інсулін гларгін або стандартне лікування), діагнозом ЦД на вихідному рівні (IFG/IGT, вперше діагностований ЦД або встановлений ЦД) і попередньою СС подією (так чи ні) як факторами.

Інші змінні ефективності, які вимірювалися за частотою в кожній групі (окрім частоти повернення IFG та IGT до NGT), аналізували за допомогою тесту Кохрана-Мантела-Гензеля з тими самими факторами стратифікації, що й аналіз відповідних первинних кінцевих точок ефективності.

Безпека

Для учасників, рандомізованих для отримання інсуліну гларгін, популяція для оцінки безпеки складалася з усіх рандомізованих учасників, які отримали принаймні одну дозу ДЛЗ (інсулін гларгін). Для учасників, рандомізованих до групи стандартного лікування, популяція для оцінки безпеки складалася з усіх рандомізованих пацієнтів. Для порівняння омега-3 ПНЖК і плацебо популяція для оцінки безпеки складалася з усіх рандомізованих учасників, які отримали принаймні одну дозу подвійно-сліпого ДЛЗ.

Основним показником безпеки кожного лікування (інсулін гларгін і омега-3 ПНЖК) був загальний вплив лікування на первинні та інші кінцеві точки ефективності. Оскільки учасники були набрані саме тому, що мали високий ризик таких небезпечних для життя серцево-судинних подій, ці події були очікуваними, і, отже, про них, як правило, не повідомляли окремо як про СНЯ. Додаткові аналізи безпеки для визначених критеріїв безпеки були в основному описовими, з категоріальними змінними, підсумованими за кількістю та відсотками, а безперервні змінні характеризували узагальненими статистичними показниками. Окремі підсумки були представлені

	<p>для груп інсуліну гларгін порівняно зі стандартним лікуванням і для груп омега-3 ПНЖК порівняно з плацебо. Аналіз безпеки зосереджувався на випадках симптоматичної і тяжкої гіпоглікемії та раку. Серйозні НЯ фіксувалися як такі, лише якщо вони вважалися пов'язаними з інсуліном гларгін або омега-3 ПНЖК. Несерйозні НЯ зафіксовані лише в тому випадку, якщо вони були пов'язані зі зміною дозування одного або обох ДЛЗ («Незапланована зміна дозування досліджуваного препарату»), однак дані про гіпоглікемію та рак збиралися незалежно від процесу збору НЯ/СНЯ на окремих сторінках ІРФ. Через цю асиметрію у реєстрації НЯ існувала похибка реєстрації НЯ, як серйозних, так і несерйозних, у групі інсуліну гларгін. Усі НЯ закодовані за Медичним словником для регуляторної діяльності (MedDRA версія 14.0) і зареєстровані за основним класом систем органів (КСО) і терміном переважного використання (ПТ). Розподіл учасників із принаймні одним НЯ, що виникає під час лікування (ТЕАЕ) або СНЯ, представлений за показником частоти, розрахованим для учасника. Аналіз симптоматичної гіпоглікемії проводився за частотою виникнення та частотою випадків гіпоглікемії на пацієнто-рік та кількістю учасників із гіпоглікемією та включав окремі дані для категорій тяжкої гіпоглікемії. Крім зазначених типів аналізу були представлені зміни порівняно з вихідним рівнем лабораторних показників, основних показників життєдіяльності та маси тіла (для глікозильованого гемоглобіну [HbA1c] і FPG проводився коваріаційний аналіз [ANCOVA]). Результати ЕКГ були представлені за кількістю і відсотком при планових візитах відповідно до вихідного статусу. Сироватковий креатинін аналізували з посиланням на попередньо визначені аномальні зміни (РСА) і клінічно значущі відхилення. Час до першої появи раку та час до першої появи нового раку аналізували за допомогою моделі пропорційного ризику Кокса. Для опублікованої статті про основні результати дослідження також було проведено аналіз смерті від раку за часом до події та перелік захворюваності на рак за первинною локалізацією в організмі. Частота випадків раку надана для груп інсуліну гларгін та стандартного лікування за основною локалізацією, визначеною дослідником, протягом періоду дослідження та періоду після рандомізації.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Групи лікування були добре збалансованими на вихідному рівні в усіх категоріях. Залучені учасники були віком від 50 років, середній вік становив 63,2 року. Майже 2/3 досліджуваної популяції (65 %) становили чоловіки. Расова та етнічна ідентичність були визначені учасником самостійно та відображали географічний розподіл досліджуваної популяції.</p>

20. Результати ефективності

Інсулін гларгін порівняно зі стандартним лікуванням

Дозу інсуліну гларгін титрували до оптимального рівня протягом 1–2 років, а потім підтримували її досить постійно в середній дозі приблизно 0,42 Од/кг. У результаті титрування інсуліну гларгін і контролю глікемії середнє значення FPG протягом більшої частини дослідження становило 5,2 ммоль/л, а середнє значення HbA1c – від 5,9 % до 6,4 % у групі інсуліну гларгін, порівняно з середнім значенням від 6,2 % до 6,6 % у групі стандартного лікування.

Вплив лікування на всі СС наслідки, а також на смертність від усіх причин був нейтральним. Не виявлено статистично значущої різниці між групами лікування для будь-яких первинних і вторинних кінцевих точок щодо СС ускладнень (СР інсулін гларгін : стандартне лікування для першої комбінованої первинної кінцевої точки: 1,022 [0,937–1,114], $p = 0,6273$, для другої – 1,038 [0,972–1,109], $p = 0,2692$). Криві Каплана–Мейєра для двох груп лікування як для первинних, так і для вторинних комбінованих кінцевих точок щодо СС подій практично накладалися, як і для кожного компонента цих кінцевих точок.

Не виявлено статистично значущої різниці між групами лікування для комбінованої кінцевої точки щодо мікросудинного ускладнення (СР 0,97). Визначена незначна різниця між групами в лабораторних результатах, які чисельно переважали над комбінованим результатом щодо мікросудинних явищ.

Первинна оцінка відтермінування розвитку ЦД при застосуванні інсуліну гларгін ґрунтувалася на результатах ПТТГ (ПТТГ № 1 після EUF), який проводився через 21–28 днів після прийому останньої дози інсуліну гларгін, зменшеної наприкінці дослідження. Зменшення прогресування ЦД2 при застосуванні інсуліну гларгін було статистично значущим (без поправки на кратність до рівня статистичної значущості), виходячи з даних пацієнтів, у яких був виявлений діабет на момент візиту EUF або під час проведення цього ПТТГ (відсутність розвитку ЦД у 75,3 % учасників, які отримували інсулін гларгін, порівняно з 68,8 % учасників, які отримували стандартну терапію; ВШ 0,72). Це була попередньо визначена часова точка і аналіз для цього вторинного результату. Коли нові випадки ЦД були виявлені на основі результатів додаткового ПТТГ, проведеного через 3–4 місяці після візиту EUF (ПТТГ №2 після EUF), ризик розвитку ЦД2 при застосуванні інсуліну гларгін був чисельно нижчим порівняно зі стандартним лікуванням (ВШ 0,80, $p = 0,050$).

Омега-3 ПНЖК порівняно з плацебо

У дослідженні омега-3 ПНЖК не було виявлено статистично значущої різниці між групами лікування за будь-якими первинними (смерть внаслідок СС патології; СР омега-3 ПНЖК : плацебо: 0,979 [0,872–1,099], $p = 0,7159$) або вторинними (смертність від усіх причин; смерть від аритмії; або смерть внаслідок СС патології, нефатальний ІМ або нефатальний

	<p>інсульт) кінцевими точками, як і в аналізі інсуліну гларгін порівняно зі стандартним лікуванням.</p> <p>Не отримано доказів взаємодії між призначенням інсуліну гларгін/стандартної терапії та застосуванням омега-3 ПНЖК порівняно з плацебо або навпаки. Було виявлено чисельно більшу перевагу активних омега-3 ПНЖК щодо зниження рівня тригліцеридів у сироватці крові. Небажані явища реєстрували, якщо вони призводили до певної модифікації дози ДЛЗ (несерйозні НЯ) або вважалися пов'язаними з ДЛЗ (СНЯ). Загалом, зареєстровані НЯ були збалансовані між групами активного лікування омега-3 ПНЖК та плацебо. Найпоширенішою категорією були НЯ з боку травної системи, а про дискомфорт у животі частіше повідомлялося в групі активного прийому омега-3 ПНЖК порівняно з групою плацебо. Інших сигналів безпеки для активних омега-3 ПНЖК не виявлено.</p>
21. Результати безпеки	<p>Оскільки НЯ не реєстрували, якщо тільки вони не призводили до зміни дози ДЛЗ або не були пов'язані з ДЛЗ, збір даних був асиметрично більшим для інсуліну гларгін, за винятком даних про гіпоглікемію та рак, які збиралися за допомогою спеціальних сторінок IPФ.</p> <p>У групі інсуліну гларгін спостерігалось збільшення частоти тяжкої гіпоглікемії та нетяжкої симптоматичної гіпоглікемії приблизно в 3 рази, хоча загальні показники були низькими (1,0 випадок тяжкої гіпоглікемії на 100 пацієнто-років у групі інсуліну гларгін проти 0,3 випадку на 100 пацієнто-років у групі стандартного лікування, що нижче, ніж показники, отримані в інших великих дослідженнях лікування ЦД, незважаючи на те, що медіана HbA1c була нижчою в цьому дослідженні, ніж в інших дослідженнях). У 42 % учасників у групі інсуліну гларгін не спостерігалось нетяжкої гіпоглікемії, і дуже небагато учасників з групи інсуліну гларгін (54 учасники, або 0,9 % групи інсуліну гларгін) залишили випробування через ці епізоди, які, як правило, добре переносилися.</p> <p>Результат щодо виникнення раку також був нейтральним між групами лікування. Час до першого епізоду раку (нового або рецидиву) та першого епізоду нового раку статистично суттєво не відрізнявся між групами лікування. Частота виникнення раку будь-якого типу була дуже подібною між групами лікування, причому СР не відрізнялося суттєво від 1.</p> <p>Протягом більш ніж 6 років періоду спостереження медіана вихідної маси тіла та маси тіла під час останнього вимірювання на фоні лікування становили 82,0 і 83,3 кг відповідно в групі інсуліну гларгін (збільшення на 1,3 кг) і 82,0 і 80,9 кг відповідно в групі стандартного лікування (зменшення на 1,1 кг).</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Результати дослідження виявили нейтральний ефект щодо зниження серцево-судинної захворюваності та смертності в популяції учасників із ранньою дисглікемією (предіабет [IFG та/або IGT] або цукровий діабет 2 типу на ранніх стадіях) і</p>

високим серцево-судинним ризиком в обох порівняннях: інсулін гларгін проти стандартного лікування та активні омега-3 ПНЖК проти плацебо. Виявлено тенденції до чисельно більшого зниження деяких клінічних мікросудинних наслідків при застосуванні інсуліну гларгін, але загалом не отримано достатньо даних, щоб продемонструвати статистично значущу різницю в ефекті інсуліну гларгін порівняно зі стандартним лікуванням на комбінований результат щодо мікросудинних ускладнень. У групі інсуліну гларгін серед учасників із предіабетом спостерігалось чисельне зниження розвитку ЦД2. У середньому контроль глікемії підтримувався на цільовому рівні протягом періоду спостереження з медіаною понад 6 років. Частота гіпоглікемії була низькою. Збільшення маси тіла було помірним. Не було виявлено жодних нових сигналів безпеки для інсуліну гларгін. Частота виникнення раку була рівнозначною між групами лікування.

Таким чином, порівняно зі стандартним лікуванням із застосуванням пероральних препаратів, терапія інсуліном гларгін протягом більше ніж 6 років підтримує кращий довгостроковий глікемічний контроль, уповільнює прогресування дисглікемії, помірно збільшує гіпоглікемію та збільшення маси тіла, а також має нейтральний вплив на серцево-судинні ускладнення та рак.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



(підпис)

(П.І.Б.)

Звіт про клінічне випробування № 26

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СОЛІКВА®
2. Заявник	ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Санofi-Авентіс Дойчланд ГмбХ, Німеччина
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 з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	13-тижневе багатонаціональне рандомізоване подвійно-сліпе плацебо-контрольоване дослідження залежності «доза-ефект» у якому оцінювали безпеку, переносимість та ефективність препарату AVE0010, за участі пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, які отримували метформін. Дослідження №: DRI6012.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 2
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого пацієнта: 29 березня 2006 року. Дата завершення дослідження останнім пацієнтом: 1 серпня 2007 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	133 центри в 7 країнах (Бразилія, Канада, Польща, Румунія, Російська Федерація, Україна та Сполучені Штати Америки)
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 500 пацієнтів. Фактична: рандомізовано: 542 пацієнти; отримали лікування: 542 пацієнти.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: оцінити залежність «доза-ефект» AVE0010, що вводиться 1 раз на добу і 2 рази на добу протягом тривалого періоду, у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, які отримували метформін. Вторинні цілі: оцінити ефективність AVE0010, що вводиться 1 раз на добу і 2 рази на добу протягом тривалого періоду, на основі параметрів глікемії. Оцінити безпеку та переносимість AVE0010 при тривалому застосуванні. Оцінити фармакокінетичний профіль AVE0010 при тривалому застосуванні.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове плацебо-контрольоване рандомізоване дослідження в паралельних групах
12. Основні критерії включення	Пацієнти чоловічої та жіночої статі віком 30–75 років із цукровим діабетом 2 типу, які отримували попереднє лікування метформіном у стабільній дозі $\geq 1,0$ г/добу щонайменше за 3 місяці до скринінгу, з індексом маси тіла (ІМТ) 25–40 кг/м ² та HbA1c $\geq 7,0$ % та $< 9,0$ % під час скринінгу.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджуваний лікарський засіб: AVE0010, підшкірні (п/ш) ін'єкції.</p> <p>Режим дозування: 5 мкг, 10 мкг, 20 мкг або 30 мкг, введені або 2 рази на добу (перед сніданком і перед вечерею), що відповідає загальній добовій дозі 10 мкг, 20 мкг, 40 мкг або 60 мкг, або 1 раз на добу (перед сніданком і відповідний за об'ємом плацебо перед вечерею); пацієнтам, рандомізованим у групи дозування 20 мкг або 30 мкг, розпочинали з дози 10 мкг і збільшували дозу щотижня на 5 мкг до призначеної дози.</p> <p>Спосіб введення: п/ш за 0–60 хвилин до сніданку (2 рази на добу та 1 раз на добу) і вечері (лише 2 рази на добу).</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Плацебо.</p> <p>Доза: відповідна за об'ємом до AVE0010</p> <p>Спосіб застосування: п/ш за 0–60 хвилин до сніданку та вечері (групи плацебо); п/ш за 0–60 хвилин до вечері (групи AVE0010 1 раз на добу).</p>
15. Супутня терапія	<p>Під час дослідження супутня терапія мала бути зведена до мінімуму. Однак, якщо вона вважалася необхідною для здоров'я досліджуваного і навряд чи могла вплинути на досліджувані лікарські засоби, вона могла бути призначена на розсуд дослідника і зареєстрована в ІРФ.</p> <p>Через основне захворювання, цукровий діабет 2 типу, більшість пацієнтів отримували регулярне лікування супутніх захворювань. Однак, до початку та під час дослідження не дозволялося приймати такі препарати:</p> <ul style="list-style-type: none"> - будь-які антидіабетичні препарати, окрім досліджуваного лікарського засобу (ДЛЗ) та метформіну (наприклад, сульфонілсечовину, інсулін, тiazолідиндіони), протягом 3 місяців до скринінгу та під час дослідження. Якщо під час дослідження було необхідне застосування додаткового(их) антидіабетичного(их) засобу(ів), то учасника виключали з дослідження і проводили остаточну оцінку перед початком альтернативною лікування; - препарати, що впливають на секрецію інсуліну, за винятком бета-блокаторів (наприклад, фенітоїн, діазоксид, соматостатин).
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Ефективність: HbA_{1c}, фруктозамін у плазмі крові, рівень глюкози в плазмі крові натще (FPG), середній рівень самоконтрольованої глюкози в крові (СКГК) за результатами 7 вимірювань, маса тіла та окружність талії, рівень ліпідів.</p> <p>Фармакодинаміка: Стандартизовані змінні після прийому їжі (постпрандіальна глюкоза в плазмі крові та інсулін у сироватці крові, проінсулін, С-пептид і глюкагон після стандартизованого тестового прийому їжі у всіх досліджуваних у окремих центрах).</p> <p>Фармакокінетика: AUC_(0-4.5h), C_{max}, t_{max}, C_{trough}</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Небажані явища (НЯ), серйозні небажані явища (СНЯ), гематологічні параметри, біохімічні показники, антитіла до</p>

	AVE0010, основні показники життєдіяльності, електрокардіограма (ЕКГ).
18. Статистичні методи	<p>Ефективність Первинним аналізом ефективності був аналіз зміни HbA1c від вихідного рівня до кінцевої точки. Первинною статистичною моделлю зміни HbA1c від вихідного рівня до кінцевої точки була модель ANCOVA, в якій лікування та країна були фіксованими факторами, а вихідний рівень HbA1c – коваріатою. Зведені статистичні дані включали 95 % довірчі інтервали (ДІ) для скоригованих середніх різниць між активними препаратами та плацебо. Для врахування множинних випробувань було застосовано процедуру тесту на нисхідний тренд.</p> <p>Безперервні вторинні змінні ефективності проаналізовані з використанням тих же методів, що і для первинної змінної ефективності. Розподіл за частотою представлений для категоріальних змінних ефективності, які були протестовані за допомогою тесту Кохрана–Мантела–Гензеля (СМН), стратифікованого за країною. Представлено відповідні графіки. Зміни HbA1c від вихідного рівня також аналізували за статусом антитіл до AVE0010 (позитивний, негативний).</p> <p>Безпека Всі дані з безпеки представлені в стандартних таблицях і ґрунтувалися на даних популяції для аналізу безпеки. Основна увага приділялася НЯ, що виникають під час лікування (TEAEs). Статистичні тести для аналізу НЯ не проводилися. Для лабораторних показників були представлені описові статистичні дані, включаючи розподіл за частотою і таблиці зсуву для потенційно клінічно значущих відхилень (PCsAs). Основні показники життєдіяльності та результати фізикального обстеження і ЕКГ були узагальнені за допомогою описових методів.</p> <p>Фармакокінетика Концентрації в плазмі підсумовували за середнім значенням, стандартним відхиленням (СВ), коефіцієнтом варіації, мінімальним і максимальним значеннями та середнім геометричним значенням для кожної часової точки за групами лікування та за статусом антитіл. Індивідуальні концентрації AVE0010, а також середні значення в групах лікування були позначені на графіках залежності від часу для групи AVE0010 (з використанням часу відбору проб згідно з протоколом [PP]). Логарифмічно трансформовані $AUC_{(0-4,5 \text{ год})}$ та C_{max} аналізували за допомогою моделі ANOVA з лікуванням як фактором.</p> <p>Середнє геометричне значення та відповідний 95 % ДІ для $AUC_{(0-4,5 \text{ год})}$ та C_{max} були надані для кожної групи лікування на основі моделі ANOVA.</p> <p>Показник t_{max} аналізували непараметричним методом. Непараметричні 95 % ДІ для медіани розраховані для кожної групи лікування. Параметри ФК також були узагальнені за</p>

	<p>статусом антитіл (негативний, позитивний, позитивний з високим рівнем ФК, позитивний з нормальним рівнем ФК).</p> <p>Фармакодинаміка</p> <p>Було проаналізовано зміни фармакодинамічних (ФД) параметрів від вихідного рівня до тижня 13 та проведено порівняння лікування за допомогою моделі ANCOVA, де лікування та країна були фіксованими факторами, а вихідне значення ФД – коваріацією, у субдослідженні за участю пацієнтів, які здійснювали тестовий прийом їжі (всі пацієнти в окремих центрах). Показники та відповідні 95 % ДІ для порівняння кожної групи AVE0010 з плацебо надані разом зі скоригованими середніми значеннями та стандартними помилками для кожної групи лікування.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Дослідження було добре збалансоване за демографічними характеристиками, і не було виявлено будь-яких міжгрупових відмінностей, які могли б вплинути на результати щодо ефективності, ФК або безпеки. Залучено 270 (49,8 %) чоловіків та 272 (50,2 %) жінок. Медіана віку становила 56 років (діапазон: 30–74 роки). Досліджувана популяція була переважно європеїдної раси (76,4 %).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Результати щодо ефективності/фармакодинаміки</p> <p>Для первинної змінної HbA1c залежність «доза-ефект» спостерігалася при застосуванні кожної схеми лікування (1 раз на добу та 2 рази на добу). Тести на нисхідний лінійний тренд для всіх груп лікування порівняно з плацебо були дуже значущими. Відповідні попарно скориговані середні значення різниці порівняно з плацебо (95 % ДІ) становили від -0,28 % (-0,47 %, -0,09%) у групі 5 мкг 1 раз на добу до -0,69 % (-0,88 %, -0,49 %) у групі 30 мкг 2 рази на добу. Зниження HbA1c від вихідного рівня до кінцевої точки досягло максимуму при рівні дози 30 мкг (2 рази на добу або 1 раз на добу), але порівняно з рівнем дози 20 мкг додаткова перевага найвищої дози не була клінічно значущою (-0,50 і -0,57 % при застосуванні 20 мкг і 30 мкг AVE0010 1 раз на добу відповідно і -0,57 і -0,69 % при застосуванні 20 мкг і 30 мкг AVE0010 2 рази на добу відповідно).</p> <p>Більше того, 10 мкг 2 рази на добу та 20 мкг 1 раз на добу (однакові добові дози) не показали клінічно значущих відмінностей у зниженні рівня HbA1c (-0,59 та -0,50 % зниження від вихідного рівня відповідно при відніманні ефекту плацебо).</p> <p>Результати категоріального аналізу HbA1c узгоджувалися з результатами первинного аналізу. Попарні порівняння з плацебо для відсотків пацієнтів з HbA1c < 7,0 % у кінцевій точці (тобто кількість респондентів) були статистично значущими (від 47 до 69 % при дозуванні 1 раз на добу та від 51 до 77 % при дозуванні 2 рази на добу). Лише невелике подальше збільшення респондентів на дозу 30 мкг порівняно з дозою 20 мкг спостерігалася в режимі 1 раз на добу (68,6 і 67,9 % відповідно), тоді як трохи менше пацієнтів відповіли (64,8 %) у групі 10 мкг</p>

2 рази на добу. Найбільша кількість пацієнтів, які відповіли на лікування, була в групі 30 мкг 2 рази на добу (77,4 %).

Подальше покращення глікемічного контролю до рівня HbA1c < 6,5 % наприкінці дослідження спостерігалось у значно більшій кількості пацієнтів у групах AVE0010, ніж у групі плацебо (7,5 %), причому третина пацієнтів, які отримували 20 або 30 мкг 1 раз на добу, 5, 10 і 20 мкг 2 рази на добу, і 43,4 % пацієнтів, які отримували 30 мкг 2 рази на добу, досягли цього цільового значення.

Як і очікувалось для пептиду, у досліджуваних утворилися антитіла до AVE0010, між $n = 22$ (43,1 %) у групі AVE0010 10 мкг 1 раз на добу і $n = 37$ (71,2 %) у групі 20 мкг 2 рази на добу. Тим не менш, не було виявлено очевидного зв'язку між статусом антитіл до AVE0010 (тобто наявність чи відсутність антитіл) та змінами HbA1c від вихідного рівня наприкінці дослідження.

Зниження рівня глюкози в плазмі крові натще (FPG) було дозозалежним, досягаючи максимального ефекту при дозі 30 мкг (2 рази на добу або 1 раз на добу). У групах AVE0010 зміни середніх значень за методом найменших квадратів (МНК) від вихідного рівня до кінцевої точки для FPG становили від 0,19 ммоль/л (група 5 мкг 2 рази на добу) до 1,42 ммоль/л (група 30 мкг 2 рази на добу) порівняно з -0,21 ммоль/л у групі плацебо. Тести на нисхідний лінійний тренд порівняно з плацебо були статистично значущими для груп 30 мкг 1 раз на добу, 10 мкг 2 рази на добу, 20 мкг 2 рази на добу та 30 мкг 2 рази на добу. Доза 20 мкг 1 раз на добу була близькою, але не досягла статистичної значущості наприкінці дослідження (зниження рівня FPG при відніманні ефекту плацебо становило -0,59 ммоль/л, $p = 0,0533$).

Залежність «доза-ефект» при застосуванні обох режимів та всіх доз спостерігалась для постпрандіального (після сніданку) рівня глюкози в плазмі крові через 2 години та $AUC_{(0-4 \text{ год})}$. Статистично значуща залежність «доза-ефект» спостерігалась для $AUC_{(0-4 \text{ год})}$ постпрандіального інсуліну в сироватці крові, а також для постпрандіального рівня інсуліну в сироватці крові через 2 години в групах 20 і 30 мкг 1 раз на добу і 30 мкг 2 рази на добу, і для С-пептиду в групах найвищого дозування 1 раз на добу (20 і 30 мкг). Рівень постпрандіального глюкагону через 2 години достовірно знижувався в усіх групах AVE0010, окрім групи 5 мкг 1 раз на добу.

Залежність «доза-ефект» при застосуванні обох режимів спостерігалась для усереднених профілей СКГК за результатами 7 вимірювань, однак зниження від вихідного рівня при відніманні ефекту плацебо було подібним у групах 20 і 30 мкг 1 раз на добу (-1,21 і -1,34 ммоль/л відповідно) і не виглядало кращим у групі 10 мкг 2 рази на добу (-1,07 ммоль/л). У групах 20 і 30 мкг 2 рази на добу спостерігалось дещо більше зниження від вихідного рівня (-1,30 і -1,55 ммоль/л відповідно).

	<p>Зниження маси тіла від вихідного рівня при відніманні ефекту плацебо було більшим у групах режиму дозування 1 раз на добу, ніж у відповідних групах 2 рази на добу (за винятком групи 30 мкг 2 рази на добу), і, зокрема, при застосуванні 20 мкг 1 раз на добу порівняно з групою 10 мкг 2 рази на добу. Дози 20 мкг 1 раз на добу, 30 мкг 1 раз на добу та 30 мкг 2 рази на добу показали значні відмінності порівняно з плацебо (відповідні скориговані середні значення різниці порівняно з плацебо та 95 % ДІ становили від -1,07 кг [-1,92 кг, -0,22 кг] у групі 20 мкг 1 раз на добу до -1,95 кг [-2,79 кг, -1,10 кг] у групі 30 мкг 2 рази на добу). Чітка залежність «доза-ефект» спостерігалася для кожного режиму дозування, тобто чим вища доза AVE0010 в межах схеми (1 раз на добу або 2 рази на добу), тим більшим було середнє зниження маси тіла.</p> <p>Показник окружності талії значно зменшився при дозах 10 мкг і 30 мкг 2 рази на добу наприкінці дослідження.</p> <p>Результати щодо фармакокінетики</p> <p>Експозиція препарату зростала зі збільшенням дози для режимів дозування 1 раз на добу та 2 рази на добу. Пропорційність до дози була статистично досліджена для кожного режиму (тобто 1 раз на добу і 2 рази на добу) з використанням попарно скоригованих за дозою співвідношень $AUC_{(0-4,5 \text{ год})}$ і C_{max} в моделі ANOVA з включенням лікування як фіксованого ефекту для пацієнтів з відсутністю антитіл і з наявністю антитіл.</p> <p>За винятком порівняння C_{max} у повному діапазоні доз (30 мкг порівняно з 5 мкг) у пацієнтів із негативним статусом антитіл до AVE0010 у групах дозування 1 раз на добу, для всіх інших груп відповідні скориговані дози співвідношення C_{max} та $AUC_{(0-4,5 \text{ год})}$ свідчать про пропорційність між ФК та дозою, враховуючи обмеження через невеликий розмір вибірки в деяких групах.</p> <p>Варіабельність експозиції після тривалого застосування була від низької до помірної для пацієнтів з негативним статусом антитіл, але вона значно зросла у пацієнтів із позитивним статусом антитіл.</p> <p>У субпопуляції пацієнтів, яким проводилася розширена фармакокінетична оцінка (тобто у пацієнтів, які здійснювали стандартизований тестувальний прийом їжі) антитіла були наявні у 42 % пацієнтів у групах режиму 1 раз на добу та у 73 % пацієнтів у групах режиму 2 рази на добу.</p>
21. Результати безпеки	<p>Не виявлено достовірної різниці між режимами дозування (1 раз на добу або 2 рази на добу) щодо ТЕАЕ, однак відсоток пацієнтів з ТЕАЕ залежав від дози в межах кожного режиму. Більшість повідомлень належала до класу системи органів «Розлади з боку травної системи», при цьому найчастіше повідомлялося про нудоту. Чітка залежність «доза-ефект» при обох режимах спостерігалася щодо кількості пацієнтів з нудотою: частота становила від 7,3 % (5 мкг) до 35,2 % (30 мкг) у групах дозування AVE0010 1 раз на добу (25,5 % при застосуванні 20 мкг 1 раз на</p>

	<p>добу) та від 7,5 % (5 мкг) до 33,3 % (30 мкг) у групах дозування AVE0010 2 рази на добу (14,3 % при застосуванні 10 мкг 2 рази на добу). Інші ТЕАЕ, про які часто повідомлялося, включали діарею, блювання, головний біль та запаморочення. Стосовно діареї значне збільшення частоти спостерігалось при застосуванні 30 мкг 2 рази на добу (25,9% пацієнтів), тоді як при застосуванні 20 мкг 1 раз на добу та 10 мкг 2 рази на добу частота була значно нижчою (9,1 % та 7,1 % відповідно). Стосовно блювання повідомлялося про значне збільшення частоти при застосуванні 30 мкг 1 раз на добу (18,5 %), тоді як при застосуванні 20 мкг 1 раз на добу та 10 мкг 2 рази на добу вона становила 5,5 % та 7,1 % відповідно. Поява шлунково-кишкових НЯ (нудота, блювання, діарея) зменшувалася з часом (виникали переважно протягом перших 3–6 тижнів лікування), і зазвичай вони були легкого або помірного ступеня.</p> <p>Загалом 11 осіб (8 у групах AVE0010 та 3 у групі плацебо) та не більше 3 осіб у кожній групі лікування повідомили про щонайменше 1 СНЯ протягом періоду лікування у дослідженні.</p> <p>Кількість пацієнтів, які назавжди припинили лікування через ТЕАЕ, була низькою в групах 5, 10 і 20 мкг 1 раз на добу та 5 і 10 мкг 2 рази на добу (від 0 до 2 пацієнтів у кожній групі), було 2 таких пацієнти у групі плацебо, але кількість зросла в групах 30 мкг 1 раз на добу і 2 рази на добу (6 і 4 пацієнти відповідно) і в групі 20 мкг 2 рази на добу (8 пацієнтів). Головною причиною припинення лікування були НЯ з боку травної системи.</p> <p>Серед пацієнтів, які отримували AVE0010, від 1 до 2 пацієнтів у групах режиму дозування 1 раз на добу та від 1 до 3 пацієнтів у групах режиму дозування 2 рази на добу повідомили про щонайменше 1 випадок симптоматичної гіпоглікемії порівняно з 1 пацієнтом (0,9 %) у групі плацебо. Під час дослідження не було зареєстровано жодного випадку тяжкої гіпоглікемії.</p> <p>Не було виявлено суттєвих відмінностей між групами лікування або результатів, які б викликали занепокоєння, при аналізі лабораторних показників, основних показників життєдіяльності, ЕКГ або фізикальному обстеженні.</p> <p>У 520 пацієнтів з популяції для оцінки безпеки визначали статус антитіл до AVE0010; серед них на момент завершення дослідження 250 пацієнтів (48,1 %) були з позитивним статусом антитіл і 270 (51,9 %) – з негативним, не залежно від дози. Очевидного зв'язку між статусом антитіл та безпекою і переносимістю лікарського засобу не спостерігалось.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>У дослідженні DRI6012 залежність «доза-ефект» препарату AVE0010 щодо зниження первинної змінної HbA1c від вихідного рівня до кінця дослідження спостерігалася як для режиму дозування 1 раз на добу, так і для режиму 2 рази на добу у пацієнтів з помірно підвищеним вихідним рівнем HbA1c (7,55 %).</p> <p>Залежність «доза-ефект» в межах кожної схеми (чим вищою була доза, тим кращою була ефективність) також спостерігалася щодо</p>

інших глікемічних параметрів, таких як рівень постпрандіальної глюкози, глюкози в плазмі крові натще та усереднені профілі глюкози в крові за результатами 7 вимірювань.

Спостерігалось дозозалежне зниження постпрандіального рівня інсуліну та С-пептиду у групах вищих доз.

AVE0010 добре переносився, продемонструвавши профіль безпеки, який відповідав профілю безпеки класу агоністів рецепторів GLP-1. Не було достовірної різниці між режимами дозування (1 раз на добу або 2 рази на добу) за повідомленнями про ТЕАЕ. Залежність «доза-ефект» при обох режимах лікування спостерігалася щодо кількості пацієнтів з ТЕАЕ, зокрема з нудотою, найчастішою ТЕАЕ, про яку повідомлялося під час дослідження. Кількість пацієнтів з серйозними ТЕАЕ була низькою і не корелювала з дозами або схемами лікування. Спостерігалася низька частота виникнення симптоматичної гіпоглікемії.

Як для режиму 1 раз на добу, так і для режиму 2 рази на добу експозиція препарату зростала з дозою, і пропорційність між ФК та дозою була підтверджена результатами аналізу відповідних співвідношень C_{max} та $AUC_{(0-4,5 \text{ год})}$, скоригованих за дозою, за винятком порівняння 30 мкг 1 раз на добу та 5 мкг 1 раз на добу у пацієнтів з негативним статусом антитіл, враховуючи обмеження, пов'язані з малим розміром вибірки.

Як і очікувалось для ін'єкційної пептидної речовини, у пацієнтів вироблялися антитіла до AVE0010. У субпопуляції з розширеною оцінкою ФК (тобто у пацієнтів, які здійснювали стандартизований тестовий прийом їжі) антитіла до AVE0010 були наявні у 42 % пацієнтів, які отримували препарат 1 раз на добу, і у 73 % пацієнтів, які отримували препарат 2 рази на добу. Варіабельність експозиції після тривалого застосування була від низької до помірної у пацієнтів із негативним статусом антитіл, але вона значно зростала у пацієнтів із позитивним статусом антитіл.

Очевидного зв'язку між статусом антитіл до AVE0010 (позитивний, негативний) та ефективністю (результати визначення HbA1c), а також безпекою та переносимістю не спостерігалось.

Кращий глікемічний контроль спостерігався для більшості глікемічних параметрів при застосуванні вищих доз AVE0010, але не було будь-якої або не було достовірної переваги при застосуванні схем 2 рази на добу порівняно зі схемами 1 раз на добу. Основним обмежуючим фактором для застосування найвищих доз, оцінених у цьому дослідженні (тобто 30 мкг 1 раз на добу або 2 рази на добу), були побічні реакції з боку травної системи (нудота, блювання або діарея).

Отже, оптимальне співвідношення користь/ризик (ефективність/переносимість) у дослідженні DRI6012 спостерігалось при застосуванні дози препарату AVE0010 20 мкг 1 раз на добу, що забезпечувало зниження HbA1c на -0,69 % від

помірно підвищеного вихідного рівня (7,55 %). При застосуванні цієї дози та режиму також спостерігалось статистично значуще зниження маси тіла (приблизно -3 кг від вихідного рівня), що може бути додатковою перевагою для пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, які часто страждають від надмірної маси тіла або ожиріння. Режим введення препарату 1 раз на добу є більш зручним, ніж режим введення 2 рази на добу, і може забезпечити кращий довгостроковий комплаєнс.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



(підпис)

(П.І.Б.)

Звіт про клінічне випробування № 27

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СОЛІКВА®
2. Заявник	ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Санofi-Авентіс Дойчланд ГмбХ, Німеччина
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 з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване подвійно-сліпе плацебо-контрольоване багатонаціональне дослідження з оцінки безпеки та фармакокінетики AVE0010 в одноразових дозах 5 і 10 мг, а також ефективності, безпеки та фармакокінетики AVE0010, який вводили протягом 5 або 6 тижнів 1 або 2 рази на добу після збільшення дози з 5 до 30 мг пацієнтам японського походження та європеїдної раси з цукровим діабетом 2 типу, не контрольованого належним чином при застосуванні сульфонілсечовини або сульфонілсечовини та метформіну. Дослідження №: PDY6797.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 2
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого пацієнта: 3 листопада 2006 року. Дата завершення дослідження останнім пацієнтом: 16 вересня 2007 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	30 центрів у 5 країнах (Японія, Австралія, Німеччина, Нідерланди та Південна Африка)
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 120 пацієнтів (60 пацієнтів японського походження та 60 пацієнтів європеїдної раси). Фактична: рандомізовано: 120 пацієнтів (63 пацієнти японського походження та 57 пацієнтів європеїдної раси); отримали лікування: 120 пацієнтів.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета дослідження полягала в оцінці впливу індивідуального поетапного збільшення доз препарату AVE0010, застосованого 1 раз на добу або 2 рази на добу, на індуковане стандартизованим тестовим сніданком підвищення концентрації глюкози в плазмі крові при застосуванні найвищої переносимої дози препарату AVE0010 пацієнтам з цукровим діабетом 2 типу. Основними вторинними цілями дослідження були оцінка зв'язку етнічної приналежності та впливу лікування з індивідуальним поетапним збільшенням доз препарату AVE0010, застосованого 1 раз на добу або 2 рази на добу, на індуковане стандартизованим тестовим сніданком підвищення концентрації глюкози в плазмі крові при застосуванні найвищої переносимої дози препарату AVE0010 пацієнтам з цукровим діабетом 2 типу

	<p>японського походження та європеїдної раси, а також оцінка безпеки, переносимості та фармакокінетики одноразових доз препарату AVE0010 5 та 10 мкг.</p> <p>Інші вторинні цілі дослідження включали оцінку впливу індивідуального поетапного збільшення доз AVE0010, застосованого 1 раз на добу та 2 рази на добу пацієнтам японського походження та європеїдної раси, на фармакодинаміку, безпеку, переносимість і фармакокінетику AVE0010.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Рандомізоване подвійно-сліпе плацебо-контрольоване комбіноване дослідження зі збільшенням одноразової та повторних доз в паралельних групах, проведене за участю пацієнтів японського походження та європеїдної раси.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Пацієнти японського походження або європеїдної раси чоловічої та жіночої статі віком від 20 до 75 років на момент скринінгу. Пацієнтки повинні бути в періоді постменопаузи з аменореєю щонайменше 12 місяців або після хірургічної стерилізації щонайменше за 3 місяці до скринінгу. Пацієнтів японського походження, які проживають за межами Японії, визначали таким чином: 1) мають японську національність; 2) обоє батьків – японці; 3) проживають за межами Японії не більше 5 років. Пацієнти європеїдної раси були визначені як пацієнти, у яких обидва батьки є білошкірими європеїдного походження.</p> <p>Цукровий діабет 2 типу, діагностований щонайменше протягом 1 року до моменту скринінгу, що підтверджено в історії хвороби та визначено за критеріями Американської діабетичної асоціації.</p> <p>Стабільний цукровий діабет 2 типу, який лікується тільки сульфонілсечовиною або сульфонілсечовиною з метформіном у стабільній дозі протягом щонайменше 3 місяців до скринінгу, та відсутність прийому інших протидіабетичних препаратів протягом щонайменше 3 місяців до скринінгу.</p> <p>Індекс маси тіла (ІМТ) ≤ 35 кг/м² на момент скринінгу.</p> <p>Рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) $\geq 7,0$ % та $\leq 10,0$ % на момент скринінгу.</p> <p>Глюкоза плазми крові натще під час скринінгу в межах 108–250 мг/дл (6,0–13,9 ммоль/л).</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджуваний лікарський засіб: AVE0010</p> <p>Режим дозування: Період одноразової дози: 5 мкг або 10 мкг.</p> <p>Період підвищення повторних доз: початкову дозу 5 мкг 1 раз на добу або 2 рази на добу збільшували щотижня на 5 мкг до загальної добової дози 30 мкг у групі режиму застосування 1 раз на добу та 60 мкг у групі застосування 2 рази на добу, або початкову дозу 10 мкг 1 раз на добу або 2 рази на добу збільшували щотижня на 5 мкг до загальної добової дози 30 мкг у групі застосування 1 раз на добу та 60 мкг у групі застосування 2 рази на добу.</p>

	<p>Пацієнти в групі режиму 1 раз на добу отримували AVE0010 вранці та плацебо ввечері, а пацієнти в групі режиму 2 рази на добу отримували AVE0010 вранці та ввечері.</p> <p>Спосіб введення: підшкірні ін'єкції, за 30 хвилин до сніданку та ввечері.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Плацебо.</p> <p>Доза: відповідна за об'ємом до активного препарату.</p> <p>Спосіб застосування: підшкірні ін'єкції, за 30 хвилин до сніданку та/або ввечері.</p>
15. Супутня терапія	<p>Під час дослідження лікування на додаток до досліджуваного лікарського засобу (ДЛЗ) було зведено до мінімуму.</p> <p>Однак, якщо супутня терапія вважалася необхідною для здоров'я пацієнта і навряд чи впливала на ДЛЗ, вона призначалася на розсуд дослідника, у стабільній дозі (коли це було можливо).</p> <p>Пацієнти повинні були отримувати лікування або тільки сульфонілсечовиною, або сульфонілсечовиною і метформіном у стабільній дозі протягом щонайменше 3 місяців до скринінгу. Пацієнти продовжували приймати попередню дозу сульфонілсечовини або сульфонілсечовини і метформіну під час дослідження.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Ефективність</p> <p>Первинною змінною ефективності була зміна від вихідного рівня $AUC_{[0:29 \text{ год}-4:30 \text{ год}]}$ (год*мг/дл) постпрандіальної глюкози в плазмі крові після стандартизованого тестового сніданку в останній день застосування найвищої добре переносимої дози.</p> <p>Вторинні змінні ефективності були такими:</p> <ul style="list-style-type: none"> - зміна від вихідного рівня $AUC_{[0:29 \text{ год}-4:30 \text{ год}]}$ (год*мг/дл) постпрандіальної глюкози, інсуліну та глюкагону в плазмі крові після стандартизованого тестового сніданку в останній день застосування відповідних фактичних доз 10, 20 та 30 мкг; - зміна постпрандіального рівня глюкози в плазмі крові (мг/дл) через 2 години після стандартизованого тестового сніданку і після ввечері відповідно в останній день застосування відповідних фактичних доз 10, 20 і 30 мкг або в останній день застосування найвищої добре переносимої дози; - зміна від вихідного рівня в плазмі крові глюкози натще (мг/дл), інсуліну натще (мкОд/мл), глюкагону натще (пг/мл), фруктозаміну (мкмоль/л), HbA1c (%) та маси тіла (кг) в останній день застосування найвищої добре переносимої дози. <p>Фармакокінетика</p> <p>Фаза одноразової дози</p> <p>Концентрація AVE0010 у плазмі крові протягом періоду до 24 годин після ін'єкції.</p> <p>Фаза повторних доз</p> <ul style="list-style-type: none"> - Концентрація AVE0010 у плазмі крові протягом періоду до 10 годин після ранкової ін'єкції та до 2,5 години після вечірньої ін'єкції в останній день застосування 10, 20 та 30 мкг/ін'єкцію (або

	найвищої добре переносимої дози), відповідні дози узагальнюються некомпартментними методами за такими параметрами (у разі застосування режиму 2 рази на добу: тільки для ранкового введення з $\tau=10$ год): $AUC_{(\tau),ss}$, $C_{max(\tau),ss}$, $t_{max(\tau),ss}$, $t_{1/2(\tau),ss}$; - концентрація AVE0010 в сечі.
17. Критерії оцінки безпеки	Небажані явища (НЯ), включали реакції в місці ін'єкції, основні показники життєдіяльності (артеріальний тиск і частота серцевих скорочень), електрокардіограма (ЕКГ) у 12 відведеннях, лабораторні аналізи (гематологічні та біохімічні показники), гіпоглікемія та концентрація антитіл до AVE0010 у плазмі крові.
18. Статистичні методи	Усі фармакокінетичні параметри AVE0010 у плазмі крові були підсумовані окремо за етнічною приналежністю, дозою та статусом антитіл. Первинний аналіз ефективності був проведений для первинної змінної ефективності за допомогою моделі ANCOVA з лікуванням, когортою, етнічною приналежністю та зв'язком лікування за етнічною приналежністю як фіксованими факторами та з використанням вихідного значення як коваріати за даними популяції, що виконала вимоги протоколу. Скориговані середні значення, 95 % довірчі інтервали для скоригованих середніх значень та р-значення для порівняння застосування AVE0010 1 раз на добу з плацебо та застосування AVE0010 2 рази на добу з плацебо, відповідно, були отримані за етнічною групою та в цілому. Потенційний зв'язок між лікуванням та етнічною приналежністю був перевірений за допомогою вищезазначеної моделі ANCOVA. Інші вторинні змінні ефективності проаналізовані з використанням тієї самої моделі, що описана вище для первинної змінної ефективності. Крім того, фармакодинамічні змінні були узагальнені з використанням таких описових статистичних показників, застосованих до абсолютних значень і зміни від вихідного рівня: кількість пацієнтів (N), середнє значення, стандартне відхилення, медіана, мінімум і максимум. Показники AUC глюкози в крові/відповідна доза в кінці застосування кожного рівня дози були підсумовані для кожної етнічної групи для оцінки залежності «доза-ефект». Подібність ефекту лікування між двома етнічними групами ґрунтувалася на аналізі ефективності, безпеки та ФК/ФД.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Вихідні демографічні характеристики були подібними в усіх групах лікування в популяції для аналізу безпеки. Середній вік становив 61,77 року, 78,3 % становили пацієнти чоловічої статі. Відсоток пацієнтів віком < 65 років становив 47,4 % у групі режиму застосування 2 рази на добу європеїдної раси, що нижче,

	ніж в інших групах лікування, де цей відсоток варіював від 59,1 % до 78,9 %.
20. Результати ефективності	<p>Результати щодо ефективності</p> <p>Для популяції пацієнтів, які виконали вимоги протоколу, попарно скориговані середні значення різниці порівняно з плацебо для первинної змінної ефективності, зміни від вихідного рівня $AUC_{[0:29 \text{ год}-4:30 \text{ год}]}$ постпрандіальної глюкози в плазмі крові, становили -333,4 і -288,8 год*мг/дл у групах застосування AVE0010 1 раз на добу і 2 рази на добу відповідно. Цей показник був дуже значущим у групах 1 раз на добу і 2 рази на добу порівняно з плацебо.</p> <p>Для пацієнтів японського походження попарно скориговані середні значення різниці порівняно з плацебо для первинної змінної ефективності становили -406,7 та -346,3 год*мг/дл, а для пацієнтів європеїдної раси -260,1 та -231,3 год*мг/дл у групах застосування AVE0010 1 раз на добу та 2 рази на добу відповідно. Ця різниця порівняно з плацебо в обох групах застосування AVE0010, 1 раз на добу і 2 рази на добу, для кожної етнічної групи були дуже значущими.</p> <p>Для первинної змінної ефективності $AUC_{[0:29 \text{ год}-4:30 \text{ год}]}$ постпрандіальної глюкози в плазмі крові зв'язок лікування з етнічною приналежністю був статистично значущим ($p = 0,0074$). Цей зв'язок був кількісним, тобто ефекти лікування препаратом AVE0010 спостерігалися для кожної етнічної групи, однак величина ефекту AVE0010 була більшою у пацієнтів японського походження, ніж у представників європеїдної раси.</p> <p>Результати щодо фармакокінетики</p> <p>У пацієнтів з негативним статусом антитіл, які не потребували зниження дози, середні значення $AUC_{(t),ss}$ для доз 10/20/30 мкг у режимі 1 раз на добу становило 367/869/1100 пг*год/мл та 325/941/574 пг*год/мл для пацієнтів японського походження та європеїдної раси відповідно; відповідні середні значення C_{max} становили 80,4/172/194 пг/мл та 61,6/133/95,8 пг/мл відповідно. Експозиція для режиму 2 рази на добу (ранкове введення) є подібною.</p> <p>Як для фази одноразового введення, так і для фази повторного введення експозиція препарату зростала з дозою у пацієнтів японської та європеїдної етнічної групи, за винятком режиму 1 раз на добу у пацієнтів європеїдної етнічної групи з негативним статусом антитіл до AVE0010.</p> <p>В обох етнічних групах варіабельність параметрів ФК була відносно високою, а експозиція була подібною і значною мірою перекривалася.</p> <p>Різниця в експозиції, ймовірно, була зумовлена різницею в масі тіла між двома популяціями (середній показник на вихідному рівні у пацієнтів японського походження становив 66 кг, а у представників європеїдної раси – 86 кг).</p>

	<p>За наявності антитіл до AVE0010 C_{max} і AUC збільшувалися порівняно з ситуацією відсутності антитіл і значно варіювали в обох етнічних групах.</p>
21. Результати безпеки	<p>Під час дослідження не було зафіксовано жодного летального випадку та жодного випадку тяжкої гіпоглікемії. Два (2) серйозні небажані явища (СНЯ) виникли у представників європеїдної раси (1 у групі плацебо та 1 у групі застосування AVE0010 2 рази на добу) після першого введення препарату (1 атріовентрикулярна блокада другого ступеня та 1 ішемічна хвороба серця). Обидва СНЯ призвели до остаточного припинення лікування. Причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваним препаратом для обох СНЯ за оцінкою дослідника не був обґрунтованим і причинно-наслідковий зв'язок, оцінений компанією, для обох СНЯ був виключений. Крім того, у 1 пацієнта японського походження в групі режиму застосування 2 рази на добу виникло 1 НЯ, пов'язане з лікуванням (ТЕАЕ), що призвело до остаточного припинення лікування (вірусний гастроентерит, що виник в періоді повторних доз).</p> <p>Кількість та відсоток пацієнтів з ТЕАЕ були подібними в групах застосування AVE0010 1 раз на добу та 2 рази на добу у пацієнтів японського походження та європеїдної раси.</p> <p>Найчастіше зареєстрованими ТЕАЕ були розлади з боку травної системи: нудота, блювання та діарея. Загалом, з точки зору безпеки не було виявлено жодної суттєвої різниці між обома етнічними групами.</p> <p>Як і очікувалося для цієї речовини, у пацієнтів утворилися антитіла до AVE0010. Між обома етнічними групами не було виявлено значущої різниці: 11 (26,2 %) пацієнтів японського походження та 11 (28,9 %) пацієнтів європеїдної раси мали позитивний статус антитіл до AVE0010 наприкінці лікування.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>За первинною змінною ефективності, дуже значущі відмінності від плацебо спостерігалися як у групах застосування AVE0010 1 раз на добу, так і в групах застосування 2 рази на добу для кожної етнічної групи.</p> <p>Зв'язок лікування з етнічною приналежністю для первинної змінної ефективності був статистично значущим ($p = 0,0074$), що свідчить про чисельно більший ефект лікування у пацієнтів японської національності.</p> <p>Загалом безпека лікарського засобу була подібною для обох етнічних груп. Розлади з боку травної системи нудота, блювання та діарея були найчастіше зареєстрованими ТЕАЕ з подібним розподілом серед пацієнтів обох етнічних груп. Для режиму застосування 1 раз на добу дози 20 мкг розподіл серед обох етнічних груп був майже однаковим.</p> <p>В обох етнічних групах варіабельність параметрів ФК була відносно високою, а експозиція була подібною і значною мірою перекривалася.</p>

Різниця в експозиції, ймовірно, зумовлена різницею в масі тіла між двома популяціями (середній показник на вихідному рівні у пацієнтів японського походження – 66 кг, а у представників європеоїдно раси – 86 кг).

У разі позитивного статусу антитіл до AVE0010 C_{max} і AUC збільшувалися порівняно з ситуацією негативного статусу антитіл і значно варіювали в обох етнічних групах.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



(підпис)

(П.І.Б.)

Звіт про клінічне випробування № 28

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СОЛІКВА®
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Санофі-Авентіс Дойчланд ГмбХ, Німеччина
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 з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване подвійно-сліпе плацебо-контрольоване багатоцентрове дослідження в двох паралельних групах з основним періодом лікування та періодом продовження для оцінки ефективності та безпеки AVE0010 при застосуванні пацієнтам з цукровим діабетом 2 типу, недостатньо контрольованим при застосуванні базального інсуліну. Дослідження №: EFC6016.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого пацієнта: 29 липня 2008 року. Дата завершення дослідження останнім пацієнтом: 8 лютого 2011 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	111 центрів у 15 країнах: Аргентина, Австралія, Бельгія, Бразилія, Канада, Чилі, Чеська Республіка, Франція, Німеччина, Греція, Угорщина, Індія, Ізраїль, Італія, Японія, Корея, материковий Китай, Мексика, Нідерланди, Польща, Російська Федерація, Південна Африка, Іспанія, Швеція, Тайвань, Туреччина, Україна, Великобританія та США.
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 450 пацієнтів. Фактична: рандомізовано: 496 пацієнтів; отримали лікування: 495 пацієнтів.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: Оцінити ефективність препарату AVE0010 (далі за міжнародною непатентованою назвою – ліксисенатид) порівняно з плацебо як додаткової терапії до базального інсуліну щодо контролю глікемії, визначеного за зниженням абсолютного рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) протягом 24 тижнів у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, які отримують базальний інсулін. Вторинні цілі: • Оцінити вплив ліксисенатиду на: - масу тіла, - постпрандіальний рівень глюкози в плазмі (ППГ) через 2 години після стандартизованого провокаційного прийому їжі, - відсоток пацієнтів, у яких досягнуто HbA1c < 7 %, - відсоток пацієнтів, у яких досягнуто HbA1c ≤ 6,5 %, - глюкозу в плазмі крові натще (FPG),

	<ul style="list-style-type: none"> - зміну профілів самоконтрольованої глюкози в плазмі крові (СКГК) за результатами 7 вимірювань, - зміну дози базального інсуліну та сумарної дози інсуліну. • Оцінити безпеку та переносимість ліксисенатиду. • Оцінити фармакокінетику (ФК) ліксисенатиду. • Оцінити утворення антитіл до ліксисенатиду.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване подвійно-сліпе плацебо-контрольоване незбалансоване дослідження з двома паралельними групами, 2-етапним режимом титрування (10 мкг 1 раз на добу протягом 1 тижня, потім 15 мкг 1 раз на добу протягом 1 тижня з подальшою підтримувальною дозою 20 мкг 1 раз на добу). Дослідження було подвійно-сліпим щодо активного лікування та плацебо; однак об'єм досліджуваного препарату не був засліпленим.
12. Основні критерії включення	Пацієнти з цукровим діабетом 2 типу (ЦД2), діагностованим щонайменше за 1 рік до скринінгу; недостатній контроль при застосуванні базального інсуліну в стабільній дозі ($\pm 20\%$) 30 Од/добу протягом щонайменше 2 місяців до скринінгу; $HbA1c \geq 7\%$ та $\leq 10\%$ на момент скринінгу.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний лікарський засіб: ліксисенатид Доза: 10 мкг, 15 мкг, 20 мкг. Спосіб введення: підшкірна ін'єкція.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо. Доза: 10 мкг, 15 мкг, 20 мкг. Спосіб застосування: підшкірна ін'єкція.
15. Супутня терапія	Під час дослідження лікування на додаток до досліджуваного лікарського засобу (ДЛЗ) було зведено до мінімуму. Однак лікарські засоби могли призначатися на розсуд дослідника, якщо вони вважалися необхідними для здоров'я пацієнта і навряд чи впливали на ДЛЗ. Базальний інсулін слід було продовжувати протягом усього дослідження у дозі, яка застосовувалася до початку дослідження (стабільна доза ≥ 30 Од/добу $\pm 20\%$); у разі застосування метформіну його продовжували у стабільній дозі 1,5 г/добу протягом усього дослідження. Невідкладна терапія (інсулін короткої дії, якщо він не протипоказаний) дозволялася, якщо це було необхідно для контролю FPG або $HbA1c$.
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність оцінювали за такими критеріями: абсолютна зміна $HbA1c$ від вихідного рівня до 24 тижня; відсоток пацієнтів з $HbA1c < 7\%$ або $\leq 6,5\%$ на тижні 24; зміни маси тіла, ГППГ через 2 години (після стандартизованого прийому їжі), відхилення рівня глюкози (ППГ через 2 години - рівень глюкози в плазмі крові [за 30 хвилин до тестового прийому їжі перед введенням ДЛЗ]) після стандартизованого прийому їжі, FPG, профілю СКГК за результатами 7 вимірювань, а також зміни дози базального інсуліну та сумарної дози інсуліну від вихідного рівня до тижня 24; та відсоток пацієнтів, які потребують невідкладної терапії протягом основного 24-тижневого періоду.

	<p>Фармакокінетика. Зразки для оцінки концентрації ліксисенатиду в плазмі крові відбирали в тижні 2, 24, 76 та 100; зразки також відбирали перед початком невідкладної терапії та в кінці лікування, якщо останній візит відбувався на тижні 76. Також визначали концентрацію активного ліксисенатиду <i>in vitro</i>. Зразки відбирали один раз перед ін'єкцією ДЛЗ, а потім один раз в межах від 1 до 4 годин після ін'єкції. Концентрацію активного ліксисенатиду <i>in vitro</i> також визначали (перед введенням) на тижні 24.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпеку оцінювали шляхом аналізу небажаних явищ (НЯ) і, зокрема, небажаних явищ, які виникають під час лікування (ТЕАЕ), випадків симптоматичної гіпоглікемії, клінічних лабораторних показників, основних показників життєдіяльності та даних електрокардіограми (ЕКГ).</p> <p>Оцінка антитіл до ліксисенатиду: статус і концентрацію антитіл до ліксисенатиду визначали на вихідному рівні, а також на тижнях 2, 4, 24, 76 і 100; зразки також відбирали перед початком невідкладної терапії та наприкінці лікування, якщо останній візит відбувався на 76 тижні. Зразки відбирали вранці, перед ін'єкцією ДЛЗ.</p>
18. Статистичні методи	<p>Ефективність. Ефективність ліксисенатиду оцінювали в модифікованій популяції пацієнтів відповідно до призначеного лікування (mITT), яка складалася з усіх пацієнтів, які були рандомізовані (проаналізовані «як рандомізовані»), які отримали принаймні 1 дозу подвійно засліпленого ДЛЗ та мали як вихідний показник, так і принаймні 1 показник після вихідного рівня будь-якої первинної чи вторинної змінної ефективності, незалежно від дотримання вимог протоколу і процедур дослідження.</p> <p>Первинну кінцеву точку ефективності (абсолютну зміну HbA1c від вихідного рівня до тижня 24) аналізували за допомогою моделі коваріаційного аналізу (ANCOVA) з групами лікування (ліксисенатид і плацебо), стратами рандомізації (HbA1c під час скринінгу [$< 8,0\%$, $\geq 8,0\%$] і застосуванням метформіну на момент скринінгу [так, ні]) і крайною як фіксованими ефектами та з використанням вихідного показника HbA1c як коваріату.</p> <p>Було застосовано поетапну процедуру тестування, щоб забезпечити контроль помилки 1 типу. За умови, що первинна кінцева точка була статистично значущою при $\alpha = 0,05$, було проведено процедуру тестування для перевірки вторинних змінних ефективності (зміна ППГ через 2 години після стандартизованого прийому їжі від вихідного рівня до тижня 24; зміна середнього 7-точкового профілю СКГК, FPG та маси тіла від вихідного рівня до тижня 24; і відсоток пацієнтів, які потребували невідкладної терапії протягом основного 24-тижневого періоду подвійно-сліпого лікування). Випробування припинили, як тільки кінцева точка виявилася статистично незначущою при $\alpha = 0,05$. Для інших вторинних змінних ефективності, які не зазначені вище, коригування кратності не проводилось.</p>

	<p>Подібно до підходу, який використовувався для первинної кінцевої точки, дані для всіх безперервних вторинних кінцевих точок ефективності аналізували за допомогою описаної раніше моделі ANCOVA з відповідним вихідним значенням як коваріацією. Дані для деяких категорійних вторинних кінцевих точок ефективності (тобто відсоток пацієнтів з HbA1c < 7,0 % або з HbA1c ≤ 6,5 % [респонденти щодо HbA1c] на тижні 24 та відсоток пацієнтів, які потребували невідкладної терапії протягом 24-тижневого періоду лікування) були проаналізовані за допомогою методу Кохрана–Мантела–Гензеля (СМН). Результати всіх кінцевих точок ефективності протягом змінного періоду продовження та наприкінці лікування були оцінені лише методами описової статистики.</p> <p>Безпека. Популяція для оцінки безпеки була загальною популяцією, що отримувала лікування, визначеною як усі пацієнти, рандомізовані та піддані принаймні 1 дозі подвійно-сліпого застосування ДЛЗ, незалежно від дози застосованого лікування. Оцінка НЯ, клінічних лабораторних даних, основних показників життєдіяльності та даних ЕКГ була описовою.</p> <p>Оцінка антитіл до ліксисенатиду. Дані щодо статусу та концентрації антитіл до ліксисенатиду були наведені та узагальнені з використанням описової статистики.</p> <p>Фармакокінетика. Індивідуальні концентрації ліксисенатиду в плазмі крові та біологічно активна концентрація ліксисенатиду були підсумовані за допомогою описової статистики.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Демографічні показники та вихідні характеристики пацієнтів були загалом подібними між 2 групами лікування у популяції для оцінки безпеки. Медіана віку досліджуваної популяції становила 58,0 років. Більшість пацієнтів були представниками європеїдної раси (77,6 %). Відсоток пацієнтів жіночої статі у групі лікування ліксисенатидом (55,5 %) був вищим, ніж у групі плацебо (50,9 %).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Результати щодо ефективності</p> <p>Була продемонстрована перевага ліксисенатиду порівняно з плацебо, виходячи з попередньо визначеного первинного аналізу зміни середніх значень за методом найменших квадратів (МНК) HbA1c від вихідного рівня до тижня 24 (зміна середніх значень за МНК -0,74 % і -0,38 % у групах ліксисенатиду і плацебо відповідно). Різниця середніх значень за МНК для ліксисенатиду порівняно з плацебо становила -0,36 % (p = 0,0002). На тижні 24 відсоток пацієнтів, які вважалися респондентами, з HbA1c ≤ 6,5 % або < 7 %, також був значно вищим у групі ліксисенатиду (44 пацієнти [14,5 %] для HbA1c ≤ 6,5 % і 86 пацієнтів [28,3 %] для HbA1c < 7 %) порівняно з групою плацебо (6 пацієнтів [3,8 %] для HbA1c ≤ 6,5 % і 19 пацієнтів [12,0 %] для HbA1c < 7 %) (p = 0,0003 для HbA1c ≤ 6,5 % і p < 0,0001 для HbA1c < 7 %). Зниження рівня HbA1c на тижні 24 було подібним у пацієнтів з позитивним і негативним статусом антитіл.</p>

Для ППГ через 2 години після стандартизованого прийому їжі зміна середніх значень за МНК від вихідного рівня до тижня 24 була більшою в групі ліксисенатиду порівняно з групою плацебо (-5,54 ммоль/л і -1,72 ммоль/л відповідно); різниця середніх значень за МНК між 2 групами лікування (-3,81 ммоль/л) була статистично значущою (95 % довірчий інтервал [ДІ]: -4,699, -2,925; $p < 0,0001$). Крім того, зміна середнього значення за МНК відхилення глюкози від вихідного рівня до тижня 24 також була більшою в групі ліксисенатиду порівняно з групою плацебо (-4,14 ммоль/л і -0,34 ммоль/л відповідно), а різниця середніх значень за МНК між двома групами лікування становила -3,80 ммоль/л (95 % ДІ: -4,572, -3,031).

Лікування ліксисенатидом порівняно з плацебо покращило усереднені профілі СКГК за результатами 7 вимірювань (зміна середніх значень за МНК від вихідного рівня до тижня 24 становила -1,49 ммоль/л і -0,61 ммоль/л відповідно), і різниця середніх значень за МНК між 2 групами була статистично значущою (-0,88 ммоль/л; 95 % ДІ: -1,312, -0,449; $p < 0,0001$). Більше зниження середнього значення за МНК спостерігалось в групі ліксисенатиду порівняно з групою плацебо в усіх часових точках; найбільшу різницю середніх значень за МНК між двома групами лікування (ліксисенатид проти плацебо) спостерігали через 2 години після сніданку (-2,37 ммоль/л), а найменшу – перед сніданком (-0,30 ммоль/л).

Помірне та подібне зниження FPG від вихідного рівня до тижня 24 спостерігалось в обох групах лікування (зміна середніх значень за МНК становила -0,63 ммоль/л і -0,55 ммоль/л у групах ліксисенатиду і плацебо відповідно); різниця між групами не була статистично значущою (-0,08 ммоль/л; 95% ДІ: -0,590, 0,430; $p = 0,7579$). Ці результати слід розглядати паралельно із більшим зниженням щоденної базальної дози інсуліну в групі ліксисенатиду порівняно з групою плацебо, що описано нижче.

Середнє значення за МНК втрати маси тіла від вихідного рівня на тижні 24 було більшим у пацієнтів, які отримували ліксисенатид (-1,80 кг), ніж у пацієнтів, які отримували плацебо (-0,52 кг); різниця середніх значень за МНК порівняно з плацебо становила -1,28 кг (95 % ДІ: -1,803, -0,747).

Відсоток пацієнтів, які потребували невідкладної терапії протягом основного 24-тижневого періоду лікування, був невеликим і подібним у 2 групах лікування (5,8 % і 7,2 % у групах ліксисенатиду і плацебо відповідно). Відсоток пацієнтів, які потребували невідкладної терапії протягом усього періоду лікування, був нижчим у групі ліксисенатиду (29,7 %), ніж у групі плацебо (41,6 %).

Більше середнє зниження за МНК добової дози базального інсуліну від вихідного рівня до тижня 24 зареєстровано в групі ліксисенатиду (-5,62 ОД) порівняно з групою плацебо (-1,93 ОД), а різниця середніх значень за МНК між двома групами (ліксисенатид проти плацебо) становила -3,69 ОД (95 % ДІ: -6,568,

	<p>-0,815). Такі ж результати спостерігалися для сумарної добової дози інсуліну.</p> <p>Сприятливий вплив на змінні ефективності (HbA1c, ППГ через 2 години, відхилення рівня глюкози, 7-точковий профіль СКГК, маса тіла та добова доза інсуліну), що спостерігався протягом основного 24-тижневого періоду лікування, зберігався протягом періоду продовження.</p> <p>Результати щодо фармакокінетики</p> <p>Медіана концентрації ліксисенатиду після ін'єкції у пацієнтів з негативним статусом антитіл до ліксисенатиду, які отримували 20 мкг ліксисенатиду під час відповідного візиту, становила 55,40 пг/мл, 60,50 пг/мл, 55,95 пг/мл і 113,50 пг/мл на тижні 2, 24, 76 і 100, відповідно. Відповідні медіани перед ін'єкцією були нижчими за LLOQ на тижнях 2 та 24, 19,25 пг/мл на тижні 76 та 43,15 пг/мл на тижні 100.</p> <p>У пацієнтів з позитивним статусом антитіл до ліксисенатиду, які отримували 20 мкг ліксисенатиду під час відповідного візиту, медіана концентрації ліксисенатиду після ін'єкції зросла з тривалістю лікування: з 54,55 пг/мл на тижні 2 до 426,50 пг/мл на тижні 24, 632,00 пг/мл на тижні 76 і 635,50 пг/мл на тижні 100. Відповідна медіана перед ін'єкцією була нижчою за LLOQ на тижні 2 та зросла до 218,00 пг/мл на тижні 24, 646,50 пг/мл на тижні 76 та 611,00 пг/мл на тижні 100.</p> <p>Біологічно активна концентрація (перед ін'єкцією) була вище LLOQ у 93 із 175 пацієнтів з позитивним статусом антитіл на тижні 24 з медіаною 114,300 пг/мл. Медіана отриманої активної фракції (активний ліксисенатид/загальний ліксисенатид) становила 0,220.</p>
21. Результати безпеки	<p>У чотирьох пацієнтів (по 2 пацієнти в кожній групі лікування) виникли ТЕАЕ, що призвели до летального наслідку. У 63 пацієнтів виникли серйозні ТЕАЕ, з дещо вищою частотою в групі ліксисенатиду порівняно з групою плацебо (14,0 % і 10,2 % відповідно). Відсоток пацієнтів із ТЕАЕ, які призвели до остаточного припинення лікування, також був дещо вищим у групі лікування ліксисенатидом порівняно з групою плацебо (10,7 % і 7,2 % відповідно). Найчастішим ТЕАЕ, що призводило до остаточного припинення лікування, була нудота в групі ліксисенатиду (11 пацієнтів [3,4 %] у групі ліксисенатиду і жодного пацієнта в групі плацебо); жодне окреме ТЕАЕ (за терміном переважного використання), що призвело до припинення лікування, не зареєстровано більше ніж у 2 пацієнтів у групі плацебо. Подібні результати спостерігалися протягом 24-тижневого періоду лікування.</p> <p>Частка пацієнтів, у яких спостерігалися ТЕАЕ протягом усього дослідження, була загалом порівнянною між групами ліксисенатиду та плацебо (87,5 % та 85,6 % відповідно). Найбільш частим ТЕАЕ була гіпоглікемія в обох групах лікування (42,1 % у групі ліксисенатиду і 40,7 % у групі плацебо); також часто повідомлялося про нудоту в групі лікування ліксисенатидом (96</p>

пацієнтів [29,3 %] у групі ліксисенатиду і 16 пацієнтів [9,6 %] у групі плацебо), що узгоджується з відомим профілем безпеки агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1. Назофарингіт був другим за частотою ТЕАЕ у групі плацебо (32 пацієнти [9,8 %] у групі ліксисенатиду і 21 пацієнт [12,6 %] у групі плацебо). У більшого відсотка пацієнтів у групі ліксисенатиду (73,5 %) виникло ТЕАЕ протягом основного 24-тижневого періоду лікування порівняно з групою плацебо (68,3 %); цей невеликий дисбаланс можна в основному пояснити вищою частотою ТЕАЕ з боку травної системи у групі лікування ліксисенатидом.

Відсоток пацієнтів, у яких під час дослідження спостерігалася симптоматична гіпоглікемія відповідно до визначення за протоколом, був подібним у 2 групах лікування (138 пацієнтів [42,1 %] у групі ліксисенатиду і 65 пацієнтів [38,9 %] у групі плацебо). Крім того, кількість випадків гіпоглікемії на 100 пацієнто-років була подібною в групі лікування ліксисенатидом (179,3 події) порівняно з групою плацебо (182,9 події). Тяжка симптоматична гіпоглікемія згідно з визначенням за протоколом зареєстрована у 7 пацієнтів, які отримували ліксисенатид (2,1 %), з 8 явищами і в 1 пацієнта, який отримував плацебо (0,6 %). Одним із таких тяжких гіпоглікемічних явищ було серйозне ТЕАЕ (група плацебо); жодне з інших явищ не було серйозним, і жодне з явищ симптоматичної гіпоглікемії не призвело до припинення застосування ДЛЗ. Протягом періоду лікування в ході всього дослідження кількість пацієнтів із симптоматичною гіпоглікемією згідно з визначенням за протоколом в групі ліксисенатиду, для яких був відомий статус антитіл до ліксисенатиду, становила 117 пацієнтів (49,4 %) з позитивним статусом і 21 пацієнт (26,9 %) з негативним статусом порівняно з 65 пацієнтами (38,9 %) у групі плацебо.

Реакції в місці ін'єкції були зареєстровані у 8 пацієнтів (2,4 %) у групі лікування ліксисенатидом та 1 пацієнта (0,6 %) у групі плацебо; жодна з реакцій не була серйозною, не вважалася дослідником тяжкою за ступенем та не призвела до остаточного припинення лікування. У одного з 8 пацієнтів, які отримували ліксисенатид, ТЕАЕ визнана як реакція в місці ін'єкції Комітетом з оцінки алергічних реакцій (ARAC).

У 12 пацієнтів (9 пацієнтів [2,7 %] і 3 пацієнти [1,8 %] у групах ліксисенатиду і плацебо відповідно) виникли ТЕАЕ, визнані ARAC як алергічні реакції, 1 з яких (токсичний висип на шкірі в групі плацебо) була серйозною і вважалася тяжкою, але минула після коригуючого лікування, незважаючи на продовження досліджуваного лікування. Три явища у 3 пацієнтів були визнані як можливо пов'язані з ДЛЗ (2 випадки анафілактичної реакції в групі ліксисенатиду і 1 випадок ангіоневротичного набряку в групі плацебо); ці 3 події також призвели до остаточного припинення застосування ДЛЗ.

Загалом у 7 пацієнтів спостерігалися випадки змін рівня ферментів підшлункової залози, ліпази чи амілази, або панкреатиту, про які повідомлялося у формі НЯ ePФ, специфічної для «підозрюваного панкреатиту»: 6 пацієнтів (1,8 %) у групі лікссенатиду і 1 пацієнт (0,6 %) у групі плацебо. З цих 7 пацієнтів 1 пацієнт у групі лікссенатиду мав підтверджений діагноз панкреатиту, зареєстрований під час дослідження, приблизно через 9 місяців після першої дози ДЛЗ. Явище тривало 38 днів і призвело до остаточного припинення застосування ДЛЗ (під час гастроентерологічного обстеження при комп'ютерній томографії виявлено розширення панкреатичних проток, очевидно, внаслідок хронічного панкреатиту); приблизно через 11 тижнів після останньої дози ДЛЗ у пацієнта виникло друге ТЕАЕ у формі панкреатиту (загострення панкреатиту).

У 4 пацієнтів (1,2 %) у групі лікування лікссенатидом і 1 пацієнта (0,6 %) у групі плацебо виникло ТЕАЕ у формі підвищення рівня кальцитоніну в крові (рівень кальцитоніну ≥ 20 нг/л), лише у 1 з них значення кальцитоніну становило ≥ 50 нг/л. Жодна з подій не була серйозною або вважалася дослідником тяжкою; лише 1 пацієнт у кожній групі лікування припинив застосування ДЛЗ через підвищення рівня кальцитоніну в крові.

У подібного відсотка пацієнтів у кожній групі лікування виникло ТЕАЕ з боку серця (21 пацієнт [6,4 %] у групі лікссенатиду і 14 пацієнтів (8,4 %) у групі плацебо); 17 із цих пацієнтів (6 пацієнтів, які отримували лікссенатид [1,8 %] та 11 пацієнтів, які отримували плацебо [6,6 %]) мали ішемічну хворобу серця. У 1 пацієнта в групі лікування лікссенатидом ТЕАЕ у вигляді ішемічної хвороби серця (інфаркт міокарда) було серйозним і призвело до остаточного припинення застосування ДЛЗ та летального наслідку.

Не виявлено будь-яких значущих змін у жодному з лабораторних аналізів. Спостерігалася невелика кількість випадків підвищення рівня ліпази або амілази (у ≥ 3 рази вище верхньої межі норми [ВМН]) (7 пацієнтів (2,2 %) у групі лікссенатиду і 3 пацієнти (1,9 %) у групі плацебо мали підвищений рівень ліпази ≥ 3 ВМН; у 1 пацієнта у групі лікссенатиду був підвищений рівень амілази ≥ 3 ВМН). Загальна частота випадків підвищення рівнів кальцитоніну $>$ ВМН була низькою у 2 групах лікування; у 3 пацієнтів (1,1 %) у групі лікссенатиду було значення кальцитоніну ≥ 50 нг/л. Для 2 із цих 3 пацієнтів не було повідомлено про ТЕАЕ, оскільки підвищення було непідтвердженим.

Дані основних показників життєдіяльності та оцінка параметрів ЕКГ не виявили жодних особливих проблем щодо безпеки.

На вихідному рівні у 16 пацієнтів (6,0 %), які отримували лікссенатид, і 8 пацієнтів (6,0 %), які отримували плацебо, вже був позитивним статус антитіл. Відсоток пацієнтів з позитивним статусом антитіл у групі лікування лікссенатидом збільшувався

	<p>з часом до максимуму на тижні 76 – 141 пацієнт (73,4 %). Після 100 тижнів лікування ліксисенатидом у 28 пацієнтів (65,1 %) був позитивним статус антитіл.</p> <p>Концентрація антитіл була нижче LLOQ (3,21 нмоль/л) у більш ніж половини пацієнтів з позитивним статусом антитіл у групі лікування ліксисенатидом на вихідному рівні та на тижні 24; в інших часових точках відсоток пацієнтів з концентрацією антитіл вище LLOQ становив 50 % або більше. Середня концентрація антитіл до ліксисенатиду у плазмі крові становила 26,100 нмоль/л на тижні 2, 13,250 нмоль/л на тижні 4, 12,200 нмоль/л на тижні 24, 20,400 нмоль/л на тижні 76 та 16,800 нмоль/л на тижні 100.</p> <p>Загалом не було суттєвої різниці в профілі ТЕАЕ між популяцією пацієнтів з позитивним та негативним статусом антитіл.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Загалом це дослідження продемонструвало перевагу ліксисенатиду порівняно з плацебо на тижні 24 щодо глікемічного контролю, що визначено за зниженням рівня HbA_{1c}, у пацієнтів з ЦД2, у яких контроль був недостатнім при застосуванні базального інсуліну з метформіном або без нього. Більше статистично значуще покращення рівня ППГ через 2 години та середнього профілю СКГК за результатами 7 вимірювань спостерігалися в групі лікування ліксисенатидом порівняно з групою плацебо. Крім того, у групі лікування ліксисенатидом спостерігалось більше покращення відхилення рівня глюкози та більше зниження маси тіла порівняно з групою плацебо без поправки на кратність. При досягненні кращого глікемічного контролю у пацієнтів, які отримували ліксисенатид, також продемонстровано більше зниження добової дози базального інсуліну порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо.</p> <p>Ліксисенатид добре переносився протягом 24-тижневого періоду лікування та варіативного періоду продовження (щонайменше 76 тижнів лікування). Відсоток пацієнтів, у яких виникло принаймні 1 ТЕАЕ, був подібним між 2 групами, і більшість ТЕАЕ були легкого ступеня тяжкості. У групі лікування ліксисенатидом більше пацієнтів мали ТЕАЕ з класу системи органів «Розлади з боку травної системи» порівняно з групою плацебо; більшість явищ з боку травної системи виникали впродовж перших 3 тижнів досліджуваного лікування. Дещо більша частка пацієнтів у групі ліксисенатиду мала ТЕАЕ, що призвели до остаточного припинення лікування, порівняно з групою плацебо; більшість цих випадків були пов'язані з ТЕАЕ з боку травної системи, найчастіше з нудотою. Частота гіпоглікемії була порівнянною у 2 групах протягом усього періоду лікування.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



(підпис)

(І.І.Б.)

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СОЛІКВА®
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Санофі-Авентіс Дойчланд ГмбХ, Німеччина
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 з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване подвійно-сліпе плацебо-контрольоване багатоцентрове дослідження в двох паралельних групах з 24-тижневим періодом подвійно-сліпого лікування для оцінки ефективності та безпеки ліксібсенатиду при застосуванні пацієнтам з цукровим діабетом 2 типу, недостатньо контрольваним при застосуванні інсуліну гларгін та метформіну. Дослідження №: EFC10781.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого пацієнта: 13 жовтня 2009 року. Дата завершення дослідження останнім пацієнтом: 1 серпня 2011 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	140 центрів у 25 країнах
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 450 пацієнтів. Фактична: рандомізовано: 446 пацієнтів; отримали лікування: 446 пацієнтів.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета</p> <p>Основна мета цього дослідження полягала в оцінці впливу на глікемічний контроль ліксібсенатиду порівняно з плацебо як додаткової терапії до інсуліну гларгін та метформіну, визначеного за зміною глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) протягом 24 тижнів.</p> <p>Вторинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити вплив ліксібсенатиду на: <ul style="list-style-type: none"> - відсоток пацієнтів, у яких досягнуто HbA1c < 7 % або ≤ 6,5 %; - рівень глюкози в плазмі крові (натще, постпрандіальний (ППГ) після стандартизованого провокаційного прийому їжі, профіль самоконтрольованої глюкози (СКГК) за результатами 7 вимірювань); - масу тіла; - дози інсуліну гларгін. • Оцінити безпеку та переносимість ліксібсенатиду (в тому числі утворення антитіл до ліксібсенатиду) як додаткової терапії до інсуліну гларгін та метформіну. • Оцінити вплив ліксібсенатиду на задоволеність лікуванням за допомогою опитувальника «Задоволеність лікуванням»

	цукрового діабету (стан)» (DTSQ) у країнах-учасниках, де він валідований.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Рандомізоване багатоцентрове подвійно-сліпе плацебо-контрольоване дослідження з двома паралельними групами. Дослідження складалося з трьох етапів:</p> <ul style="list-style-type: none"> - скринінговий період тривалістю до 14 тижнів, який включав 2-тижневу фазу скринінгу та 12-тижневу вступну фазу з введенням та титруванням інсуліну гларгін на фоні метформіну ± тіазолідиндіонів (ТЗД); - 24-тижневий період подвійно-сліпого лікування: наприкінці вступної фази пацієнти, у яких HbA1c становив $\geq 7\%$ та $\leq 9\%$, а середній рівень СКГК натще, розрахований за результатами самостійних вимірювань протягом 7 днів до візиту 12 (тиждень -1), становив ≤ 140 мг/дл (7,8 ммоль/л), були рандомізовані (1:1) для отримання ліксисенатиду або плацебо на додаток до інсуліну гларгін у комбінації з метформіном ± ТЗД; - 3-денний період спостереження за безпекою.
12. Основні критерії включення	<p>Пацієнти з цукровим діабетом 2 типу (ЦД2), діагностованим щонайменше за 1 рік до скринінгу, з недостатнім контролем при застосуванні метформіну в стабільній дозі $\geq 1,5$ г/добу або комбінації метформіну в стабільній дозі $\geq 1,5$ г/добу з сульфонілсечовиною або глінідами [які необхідно відмінити на вступному етапі] та/або ТЗД та HbA1c $\geq 7\%$ та $\leq 10\%$ на момент скринінгу.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджуваний лікарський засіб: ліксисенатид; інсулін гларгін (Лантус[®], шприц-ручка SoloSTAR[®]) розчин для ін'єкцій (300 ОД).</p> <p>Лікарська форма: Ліксисенатид: водний розчин 3 мл (у картриджі), що містить активної речовини 300 мкг (тобто 100 мкг/мл).</p> <p>Спосіб введення: підшкірна ін'єкція (за допомогою шприца-ручки OptiClik[®] для ліксисенатиду або шприца-ручки SoloSTAR[®] для інсуліну гларгін)</p> <p>Режим дозування: Початкова доза на одну ін'єкцію становила 10 мкг ліксисенатиду або відповідного за об'ємом плацебо, яку вводили 1 раз на добу за 1 годину до сніданку. Дозу на ін'єкцію збільшували через 1 тиждень до 15 мкг, а ще через 1 тиждень – з 15 до 20 мкг за умови, що безпека та переносимість не перешкождали подальшому збільшенню дози, до максимального рівня 20 мкг/ін'єкцію ліксисенатиду або відповідного за об'ємом плацебо, починаючи з 2-го тижня і протягом усього дослідження для всіх пацієнтів.</p> <p>Інсулін гларгін вводили 1 раз на добу перед сніданком (одночасно з ліксисенатидом або плацебо протягом 24-тижневого періоду подвійно-сліпого лікування). Дозування інсуліну коригували впродовж дослідження для досягнення цільового рівня глюкози натще (FPG) між 80 мг/дл (4,4 ммоль/л) та 100 мг/дл (5,6 ммоль/л).</p>

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Плацебо: 3 мл водного розчину.</p> <p>Спосіб застосування: підшкірна ін'єкція за допомогою шприц-ручки OptiClik®.</p> <p>Режим дозування: див. попередній параграф.</p>
15. Супутня терапія	<p>Під час дослідження лікування на додаток до досліджуваних лікарських засобів (ДЛЗ) було зведено до мінімуму. Однак лікарські засоби в стабільній дозі (за можливості) могли призначатися на розсуд дослідника, якщо вони вважалися необхідними для здоров'я пацієнта і не впливали на ДЛЗ.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Ефективність оцінювали за такими критеріями: абсолютна зміна HbA1c від вихідного рівня до тижня 24; відсоток пацієнтів з HbA1c <7 % або ≤6,5 % на тижні 24; зміни постпрандіального рівня глюкози в плазмі (ППГ) через 2 години та відхилення рівня глюкози (2-годинний ППГ - рівень глюкози в плазмі [за 30 хвилин до тестового прийому їжі перед введенням ДЛЗ] під час стандартизованого прийому їжі), 7-точковий профіль СКГК, маса тіла, FPG, середньодобова доза інсуліну гларгін і оцінка задоволеності лікуванням від вихідного рівня до тижня 24; відсоток пацієнтів, які потребували невідкладної терапії протягом 24-тижневого періоду лікування.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека: небажані явища (НЯ) та серйозні НЯ (СНЯ) (включаючи, зокрема, симптоматичну та тяжку симптоматичну гіпоглікемію, місцеву непереносимість у місці ін'єкції, алергічні або алергоподібні реакції, підозру на панкреатит та значні серцево-судинні події), основні показники життєдіяльності (артеріальний тиск, частота серцевих скорочень), електрокардіограма (ЕКГ), клінічні лабораторні показники (включаючи, зокрема, рівень амілази, ліпази та кальцитоніну).</p> <p>Оцінка антитіл до лікарського засобу: статус і концентрацію антитіл до ліксисенатиду визначали на вихідному рівні, а також на тижнях 2, 4 і 24; перехресну реактивність з ендogenousним глюкагоноподібним пептидом 1 (GLP-1) або глюкагоном на тижні 24; зразки для оцінки антитіл також відбирали перед початком невідкладної терапії та в кінці лікування, якщо візит для завершення лікування відбувався до тижня 24. Зразки відбирали вранці, перед ін'єкцією ДЛЗ. Антитіла до інсуліну людини визначали на початку вступної фази (тиждень -12), а антитіла до інсуліну гларгін – на початку вступної фази (тиждень -12) і на тижнях 0 (рандомізація) та 24.</p>
18. Статистичні методи	<p>Ефективність</p> <p>Ефективність ліксисенатиду оцінювали в модифікованій популяції пацієнтів відповідно до призначеного лікування (mITT), яка складалася з усіх пацієнтів, які були рандомізовані (проаналізовані «як рандомізовані»), які отримали принаймні 1 дозу подвійно-сліпого ДЛЗ та мали як вихідний показник, так і принаймні 1 показник після вихідного рівня будь-якої первинної чи вторинної змінної ефективності, незалежно від дотримання вимог протоколу і процедур дослідження. Вихідний рівень для змінних ефективності був визначений як останнє доступне</p>

значення перед першою ін'єкцією ДЛЗ (ліксисенатиду або плацебо).

Первинну кінцеву точку ефективності (абсолютну зміну рівня HbA1c від вихідного рівня до тижня 24) аналізували за допомогою моделі коваріаційного аналізу (ANCOVA) з групами лікування (ліксисенатид і плацебо), стратами рандомізації (HbA1c під час скринінгу [$< 8,0\%$, $\geq 8,0\%$] і застосуванням ТДЗ [так, ні]) і країною як фіксованими ефектами та з використанням вихідного показника HbA1c як коваріати.

Було застосовано поетапну процедуру тестування, щоб забезпечити контроль помилки 1 типу. За умови, що первинна кінцева точка була статистично значущою при $\alpha = 0,05$, було проведено процедуру тестування для перевірки вторинних змінних ефективності (зміна ППГ через 2 години після стандартизованого прийому їжі від вихідного рівня до тижня 24; зміна середнього 7-точкового профілю СКГК, маси тіла, середньої добової дози інсуліну гларгін та FPG від вихідного рівня до тижня 24; і відсоток пацієнтів, які потребували невідкладної терапії протягом основного 24-тижневого періоду подвійно-сліпого лікування). Випробування припинили, як тільки кінцева точка виявилася статистично незначущою при $\alpha = 0,05$. Для інших вторинних змінних ефективності, які не зазначені вище, коригування кратності не проводилось.

Подібно до підходу, який використовувався для первинної кінцевої точки, дані для всіх безперервних вторинних кінцевих точок ефективності аналізували за допомогою описаної раніше моделі ANCOVA з відповідним вихідним значенням як коваріатою. Дані для категорійних вторинних кінцевих точок ефективності (тобто відсоток пацієнтів з HbA1c $< 7,0\%$ або з HbA1c $\leq 6,5\%$ [респонденти щодо HbA1c] на тижні 24 та відсоток пацієнтів, які потребували невідкладної терапії протягом 24-тижневого періоду лікування) були проаналізовані за допомогою методу Кохрана–Мантела–Гензеля (CMH)

Безпека. Популяція для оцінки безпеки була загальною популяцією, що отримувала лікування, визначеною як усі пацієнти, рандомізовані та піддані принаймні 1 дозі подвійно-сліпого застосування ДЛЗ (ліксисенатид або плацебо), незалежно від дози застосованого лікування. Оцінка НЯ, клінічних лабораторних даних, основних показників життєдіяльності та даних ЕКГ була описовою.

Оцінка імуногенності. Дані щодо статусу антитіл до ліксисенатиду, концентрації та перехресної реактивності з ендогенним GLP-1 або глюкагоном, а також біологічно активної концентрації ліксисенатиду були наведені та узагальнені за допомогою описової статистики. Дані щодо статусу та титру антитіл до інсуліну гларгін та інсуліну людини були наведені та узагальнені за допомогою описової статистики.

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

Демографічні показники та вихідні характеристики пацієнтів були загалом подібними між 2 рандомізованими групами лікування у популяції для оцінки безпеки. Медіана віку

	<p>досліджуваної популяції становила 57,0 років (56,0 років у групі ліксисенатиду і 57,0 років у групі плацебо). Більшість пацієнтів були представниками європеїдної раси (74,4 %). Розподіл пацієнтів за статтю був рівним. На вихідному рівні 53,8 % пацієнтів страждали на ожиріння з середнім індексом маси тіла (ІМТ) 30,71 кг/м².</p>
20. Результати ефективності	<p>У рандомізованих пацієнтів з неконтрольованим ЦД2, які приймали пероральні протидіабетичні препарати до включення в дослідження, додавання та титрування інсуліну гларгін протягом 12-тижневої вступної фази призвело до зниження середнього значення HbA1c з 8,6 % до 7,6 % (7,56 % у групі ліксисенатиду та 7,60 % у групі плацебо). Після рандомізації додавання ліксисенатиду призвело до подальшого достовірно більшого зниження HbA1c до середнього значення 6,96 % порівняно з 7,28 % у групі плацебо (зміна середнього значення за методом найменших квадратів [МНК] -0,71 % та -0,40 % у групах ліксисенатиду та плацебо відповідно). Таким чином, було продемонстровано перевагу ліксисенатиду порівняно з плацебо, виходячи з попередньо визначеного первинного аналізу змін середніх значень за МНК від вихідного рівня до тижня 24 для HbA1c (різниця середніх значень за МНК для ліксисенатиду порівняно з плацебо становила -0,32 %; 95 % ДІ: -0,463, -0,171; $p < 0,0001$). Ця перевага ліксисенатиду над плацебо була досягнута за умови, що корекція дози інсуліну гларгін для підтримання рівня глюкози в плазмі крові натще на цільовому рівні (80–100 мг/дл [4,4–5,6 ммоль/л]) була можливою і здійснювалася в обох групах лікування протягом 24-тижневого періоду лікування. Зниження HbA1c на тижні 24 було подібним у пацієнтів з позитивним та негативним статусом антитіл.</p> <p>На тижні 24 відсоток пацієнтів, у яких досягнуто цільового рівня глікемії з HbA1c $\leq 6,5$ % або < 7 %, також був значно вищим у групі ліксисенатиду порівняно з групою плацебо ($p < 0,0001$ для HbA1c $\leq 6,5$ % і $p = 0,0001$ для HbA1c < 7 %).</p> <p>Лікування ліксисенатидом значно покращило постпрандіальний глікемічний контроль, визначений за ППГ через 2 години та постпрандіальним відхиленням рівня глюкози. Статистично значуще зниження ППГ через 2 години після стандартизованого тестового сніданку від вихідного рівня до тижня 24 було досягнуто в групі ліксисенатиду порівняно з групою плацебо, із різницею середніх значень за МНК -3,16 ммоль/л ($p < 0,0001$). Відповідно, у пацієнтів, які отримували ліксисенатид, спостерігалось суттєве зменшення відхилення рівня глюкози після тестового прийому їжі порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо (різниця середніх значень за МНК для ліксисенатиду порівняно з плацебо становила -3,09 ммоль/л, 95 % ДІ: -3,842, -2,331).</p> <p>Крім того, лікування ліксисенатидом призвело до статистично значущого покращення середнього профілю СКГК за результатами 7 вимірювань порівняно з групою плацебо (різниця</p>

	<p>середніх значень за МНК порівняно з плацебо становила -0,39 ммоль/л; $p = 0,0071$).</p> <p>Було виявлено статистично значущу різницю у зміні маси тіла від вихідного рівня між 2 групами лікування: маса тіла майже не змінилася у групі ліксісенатиду та збільшилася у групі плацебо (зміна середніх значень за МНК маси тіла від вихідного рівня до тижня 24 становила 0,28 кг та 1,16 кг відповідно; різниця середніх значень МНК для ліксісенатиду порівняно з плацебо становила -0,89 кг; 95 % ДІ: -1,423, -0,353; $p = 0,0012$).</p> <p>Протягом 24-тижневого періоду лікування в обох групах добова доза інсуліну поступово збільшувалася, що було дозволено протоколом для підтримання рівня FPG в межах 80–100 мг/дл (4,4 і 5,6 ммоль/л) (зміна середніх значень за МНК від вихідного рівня становила 3,10 ОД у групі ліксісенатиду і 5,34 ОД у групі плацебо). Однак для пацієнтів у групі ліксісенатиду збільшення добової дози інсуліну гларгін було значно меншим при досягненні більшого зниження HbA1c (різниця середніх значень за МНК для ліксісенатиду порівняно з плацебо становила -2,24 ОД; $p = 0,0300$).</p> <p>Статистично значущої різниці між групами лікування не спостерігалось щодо рівня глюкози в плазмі крові натще (різниця середніх значень за МНК для ліксісенатиду та плацебо становила -0,12 ммоль/л; $p = 0,5142$), що можна пояснити тим, що в обох групах інсулін гларгін був оптимально титрований до цільового FPG. Загалом 2 пацієнти (по 1 [0,4 %] у кожній групі) отримували невідкладну терапію.</p>
21. Результати безпеки	<p>Частка пацієнтів, у яких спостерігалися побічні явища, що виникають під час лікування (TEAE), була більшою в групі ліксісенатиду (79,8 %) порівняно з такою в групі плацебо (68,2 %). Диспропорція TEAE була здебільшого зумовлена TEAE з класу систем органів (КСО) «Розлади з боку травної системи» (39,9 % для ліксісенатиду проти 16,1 % для плацебо), головним чином нудотою та блюванням, що узгоджується з відомим профілем безпеки агоністів рецепторів GLP-1.</p> <p>У 2 пацієнтів, які отримували плацебо, виникли TEAE (інфаркт міокарда та множинна мієлома), що призвели до летального наслідку протягом періоду лікування, тоді як у групі ліксісенатиду не зареєстровано летальних TEAE.</p> <p>Відсоток пацієнтів, у яких спостерігалися серйозні TEAE, був більшим у групі ліксісенатиду (17 пацієнтів [7,6 %]), ніж у групі плацебо (10 пацієнтів [4,5 %]). Однак серйозні TEAE були розподілені в різних КСО без помітного збільшення у будь-яких конкретних КСО.</p> <p>Відсоток пацієнтів із TEAE, що призвело до припинення лікування, становив 8,5 % (19 пацієнтів) у групі ліксісенатиду порівняно з 3,6 % (8 пацієнтів) у групі плацебо. Найчастішими TEAE, які призводили до припинення лікування, були TEAE в КСО «Розлади з боку травної системи», головним чином нудота і блювання, про які повідомили 9 (4,0 %) пацієнтів з групи ліксісенатиду, порівняно з жодним пацієнтом з групи плацебо.</p>

Найчастішою причиною припинення лікування в групі плацебо були ТЕАЕ з КСО «Розлади з боку серця» (3 пацієнти [1,3 %] порівняно з 1 пацієнтом [0,4 %] в групі ліксисенатиду).

Протягом періоду лікування 50 (22,4 %) пацієнтів, які отримували ліксисенатид, повідомили про принаймні один випадок симптоматичної гіпоглікемії згідно визначенню за протоколом порівняно з 30 (13,5 %) пацієнтами, які отримували плацебо. Частота випадків симптоматичної гіпоглікемії (кількість випадків на пацієнто-рік) була вищою в групі ліксисенатиду (0,9 випадку на пацієнто-рік), ніж у групі плацебо (0,5 випадку на пацієнто-рік). Збільшення випадків гіпоглікемії в групі ліксисенатиду спостерігалось в основному протягом перших 6 тижнів лікування (включаючи 3-тижневий період підвищення дози), і частота випадків стала подібною між 2 групами лікування пізніше в період лікування. Повідомлялося про 1 випадок тяжкого ступеня під час лікування ліксисенатидом і жодного при застосуванні плацебо. Дослідник зареєстрував тяжкий випадок під час лікування ліксисенатидом як серйозну ТЕАЕ, можливо пов'язану з ДЛЗ, і припустив, що затримка прийому їжі (пропущений обід) може бути альтернативним поясненням події.

Реакції в місці ін'єкції були зареєстровані у 15 пацієнтів (6,7 %) у групі ліксисенатиду та у 5 пацієнтів (2,2 %) у групі плацебо. Жодна з подій не була серйозною, і дослідник вважав ступінь усіх легким або помірним.

У двох пацієнтів (0,9 %) у групі ліксисенатиду (і в жодного в групі плацебо) спостерігалось пов'язане з місцем ін'єкції ТЕАЕ, що призвело до припинення лікування.

У 4 пацієнтів (3 пацієнти [1,3 %] у групі ліксисенатиду та 1 пацієнт [0,4 %] у групі плацебо) спостерігалися ТЕАЕ, оцінені Комітетом з оцінки алергічних реакцій (ARAC) як алергічна реакція, з яких 2 випадки кропив'янки в групі ліксисенатиду та 1 випадок дерматиту в групі плацебо були визнані як можливо пов'язані з ДЛЗ. З 2 випадків кропив'янки в групі ліксисенатиду 1 призвів до остаточного припинення лікування.

Загалом 15 пацієнтів повідомили про ТЕАЕ у вигляді або збільшення рівня ферментів підшлункової залози (ліпази та/або амілази), або панкреатиту в електронній індивідуальній реєстраційній формі (eIPФ) НЯ, специфічній для «підозри на панкреатит»: 5 пацієнтів (2,2 %) у групі ліксисенатиду та 10 пацієнтів (4,5 %) у групі плацебо. З цих ТЕАЕ 1 випадок підвищення рівня ліпази, що призвело до припинення застосування ДЛЗ, і 1 випадок панкреатиту були зареєстровані в групі плацебо (порівняно з відсутністю в групі ліксисенатиду). Випадок підозрюваного панкреатиту (безсимптомний) був зареєстрований наприкінці лікування (тиждень 24), у пацієнта були два попередні НЯ, які виникли не під час лікування, у вигляді підвищення рівня амілази та ліпази в крові протягом вступного періоду. Дослідник оцінив підозрюваний панкреатит як можливо пов'язаний з ДЛЗ.

	<p>У двох пацієнтів (0,9 %) у групі плацебо, але в жодного пацієнта в групі ліксисенатиду не спостерігалось ТЕАЕ у вигляді підвищення рівня кальцитоніну в крові, зареєстрованого в попередньо визначеній формі НЯ для підвищення рівня кальцитоніну (≥ 20 нг/л).</p> <p>Відсоток пацієнтів із ТЕАЕ у вигляді патології коронарної артерії був низьким і подібним у групі ліксисенатиду (5 пацієнтів [2,2 %]) і групі плацебо (4 пацієнти [1,8 %]). У 1 пацієнта (0,4 %) у групі плацебо ТЕАЕ у вигляді патології коронарної артерії (інфаркт міокарда), яке вважалось не пов'язаним з ДЛЗ, було серйозним і призвело до остаточного припинення застосування ДЛЗ і подальшого летального наслідку.</p> <p>На вихідному рівні у 11 пацієнтів (5,0 %) у групі ліксисенатиду та 10 пацієнтів (4,6 %) у групі плацебо вже був позитивним статус антитіл до ліксисенатиду. Відсоток пацієнтів, які мали позитивний статус антитіл, у групі ліксисенатиду збільшувався з часом до максимуму 66,8 % (127 із 190 пацієнтів) на тижні 24. Біологічно активна концентрація ліксисенатиду (перед введенням) на тижні 24 була вище 40 пг/мл (нижня межа кількісного визначення [LLOQ]) у 68 із 124 зразків із позитивним статусом антитіл у групі ліксисенатиду з медіаною 121,600 пг/мл. Не спостерігалось перехресної реактивності антитіл до ліксисенатиду з ендогенним GLP-1 та з глюкагоном.</p> <p>Відсоток пацієнтів з групи ліксисенатиду із позитивним статусом антитіл, у яких спостерігалися ТЕАЕ протягом періоду лікування, становив 80,5 % порівняно з 79,5 % пацієнтів з негативним статусом антитіл. Загалом не виявлено суттєвої різниці в профілі ТЕАЕ у пацієнтів з позитивним та негативним статусом антитіл.</p> <p>На початку вступної фази (тиждень -12) у групах плацебо та ліксисенатиду 1,4 % пацієнтів мали позитивний статус антитіл до інсуліну людини (або антистатус), а 1,8 % пацієнтів мали позитивний статус антитіл до інсуліну гларгін. Під час дослідження відсоток пацієнтів, які мали позитивний статус антитіл до інсуліну гларгін, збільшився в обох групах до 10,9 % та 6,8 % у групах ліксисенатиду та плацебо відповідно у день 1 перед рандомізацією та до 16,6 % та 11,8 % у групах ліксисенатиду та плацебо відповідно на тижні 24.</p> <p>Дані щодо основних показників життєдіяльності і оцінка показників ЕКГ не виявили особливих проблем з безпекою. Незначне та подібне зниження діастолічного артеріального тиску та незначне та подібне збільшення частоти серцевих скорочень спостерігалось в обох групах лікування.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Загалом, у пацієнтів з неконтрольованим ЦД2, які приймали пероральні протидіабетичні препарати, додавання та титрування інсуліну гларгін протягом 12-тижневої вступної фази призвело до зниження середнього значення HbA1c з 8,6 % до 7,6 %. Після рандомізації додавання ліксисенатиду призвело до подальшого достовірно більшого зниження HbA1c порівняно з плацебо до середнього значення 6,96 % через 24 тижні при значно більшому</p>

відсотку пацієнтів, у яких досягнуто цільового рівня HbA1c < 7,0 % або $\leq 6,5$ % при застосуванні ліксисенатиду порівняно з плацебо. Ліксисенатид також значно покращив показники ППГ через 2 години і відхилення глюкози після стандартизованого тестового сніданку та середній профіль СКГК за результатами 7 вимірювань, а також позитивно вплинув на масу тіла порівняно з плацебо, незважаючи на постійну корекцію дози інсуліну гларгін.

Загалом ліксисенатид добре переносився. Профіль безпеки в групі ліксисенатиду був загалом порівнянним з групою плацебо, хоча у більшого відсотка пацієнтів у групі ліксисенатиду, ніж у групі плацебо, виникли ТЕАЕ або ТЕАЕ, що призвели до відміни ДЛЗ. Ці диспропорції в основному пояснювалися вищою частотою ТЕАЕ з боку травної системи, які є відомим класом побічних ефектів агоністів рецептора GLP-1. Нудота зареєстрована у 27,4 % пацієнтів у групі ліксисенатиду, здебільшого легкого ступеня і зменшувалася з часом.

Частота випадків симптоматичної гіпоглікемії була низькою в обох групах лікування (< 1 випадку на пацієнто-рік). Частота гіпоглікемії була вищою у групі ліксисенатиду, ніж у групі плацебо; однак збільшення кількості випадків гіпоглікемії у групі ліксисенатиду відбувалося переважно на початку рандомізованого лікування, а наприкінці періоду лікування частота цих випадків стала подібною між 2 групами лікування. У одного пацієнта, який отримував ліксисенатид, спостерігався один випадок тяжкої гіпоглікемії.

Кількість ТЕАЕ, що представляють інтерес, включаючи НЯ у вигляді панкреатиту, алергічних реакцій, підвищення рівня кальцитоніну та серцево-судинних розладів, була низькою і загалом порівнянною в обох групах лікування. Про реакції у місці ін'єкції повідомляли 6,7 % та 2,2 % пацієнтів у групах ліксисенатиду та плацебо відповідно.

Таким чином, ліксисенатид, доданий до оптимально титрованого гларгіну та пероральних препаратів пацієнтам з поганим контролем за допомогою цієї схеми, значно покращив рівень HbA1c, знизив ППГ та позитивно вплинув на масу тіла, причому профіль побічних ефектів відповідав відомим ефектам агоністів рецепторів GLP-1, основним НЯ була нудота, частота якої зменшувалася з часом.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



(підпис)

(П.І.Б.)

Звіт про клінічне випробування № 30

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СОЛІКВА®
2. Заявник	ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Санofi-Авентіс Дойчланд ГмбХ, Німеччина
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 з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване подвійно-сліпе плацебо-контрольоване багатоцентрове дослідження в двох паралельних групах з 24-тижневим періодом лікування для оцінки ефективності та безпеки AVE0010 при застосуванні пацієнтам з цукровим діабетом 2 типу, недостатньо контрольованим при застосуванні базального інсуліну з сульфонілсечовиною або без неї. Дослідження №: EFC10887.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого пацієнта: 10 березня 2009 року. Дата завершення дослідження останнім пацієнтом: 23 червня 2010 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	57 центрів у Японії, Південній Кореї, Філіппінах і Тайвані
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 300 пацієнтів. Фактична: рандомізовано: 311 пацієнтів; отримали лікування: 311 пацієнтів.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета Оцінити вплив препарату AVE0010 (далі за міжнародною непатентованою назвою – ліксисенатид) порівняно з плацебо як додаткової терапії до базального інсуліну з сульфонілсечовиною або без неї на глікемічний контроль, що визначається за зниженням рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) протягом 24 тижнів у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.</p> <p>Вторинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити вплив ліксисенатиду на: <ul style="list-style-type: none"> - масу тіла, - постпрандіальний рівень глюкози в плазмі (ППГ) через 2 години після стандартизованого провокаційного прийому їжі, - відсоток пацієнтів, у яких досягнуто HbA1c < 7 %, - відсоток пацієнтів, у яких досягнуто HbA1c ≤ 6,5 %, - глюкозу в плазмі крові натще (FPG), - зміну профілів самоконтрольованої глюкози в плазмі крові (СКГК) за результатами 7 вимірювань, - зміну дози базального інсуліну та сумарної дози інсуліну. • Оцінити безпеку та переносимість ліксисенатиду.

	<ul style="list-style-type: none"> • Оцінити фармакокінетику (ФК) ліксисенатиду. • Оцінити утворення антитіл до ліксисенатиду.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване подвійно-сліпе плацебо-контрольоване збалансоване дослідження в паралельних групах, із 2-етапним режимом титрування (10 мкг 1 раз на добу протягом 1 тижня, потім 15 мкг 1 раз на добу протягом 1 тижня з подальшою підтримувальною дозою 20 мкг 1 раз на добу). Дослідження було подвійно-сліпим щодо активного лікування та плацебо; однак об'єм досліджуваного препарату не був засліпленим. Рандомізація була стратифікована за значенням HbA1c (< 8 %, ≥ 8 %) та застосуванням сульфонілсечовини (так, ні) на момент скринінгу.
12. Основні критерії включення	Пацієнти з цукровим діабетом 2 типу (ЦД2), діагностованим щонайменше за 1 рік до скринінгу; недостатній контроль при застосуванні базального інсуліну з сульфонілсечовиною або без неї, HbA1c ≥ 7 % та ≤ 10 % на момент скринінгу, застосування базального інсуліну в стабільному режимі протягом щонайменше 3 місяців та в стабільній дозі ≥ 10 ОД/добу протягом щонайменше 2 місяців до скринінгу.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний лікарський засіб: ліксисенатид Доза: 10 мкг, 15 мкг, 20 мкг. Спосіб введення: підшкірна ін'єкція.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо. Доза: 10 мкг, 15 мкг, 20 мкг. Спосіб застосування: підшкірна ін'єкція.
15. Супутня терапія	Під час дослідження лікування на додаток до досліджуваного лікарського засобу (ДЛЗ) було зведено до мінімуму. Однак лікарські засоби могли призначатися на розсуд дослідника, якщо вони вважалися необхідними для здоров'я пацієнта і навряд чи впливали на ДЛЗ. Невідкладна терапія (інсулін короткої дії, якщо він не протипоказаний) дозволялася, якщо це було необхідно для контролю FPG або HbA1c. Обов'язкова основна терапія, тобто базальний інсулін з сульфонілсечовиною або без неї (обидва препарати у стабільних дозах) продовжувалася протягом усього дослідження, як до його початку.
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність оцінювали за такими критеріями: абсолютна зміна HbA1c від вихідного рівня до тижня 24; відсоток пацієнтів з HbA1c < 7 % або ≤ 6,5 % на тижні 24; зміни маси тіла, ППГ через 2 години та відхилення рівня глюкози (після стандартизованого прийому їжі), FPG, профілю СКГК за результатами 7 вимірювань, а також зміни дози базального інсуліну та сумарної дози інсуліну від вихідного рівня до тижня 24; та відсоток пацієнтів, які потребують невідкладної терапії протягом періоду подвійно-сліпого лікування.

	<p>Фармакокінетика. Зразки для оцінки концентрації ліксисенатиду в плазмі крові відбирали на тижні 2 та 24. Зразки відбирали один раз перед ін'єкцією ДЛЗ, а потім один раз в межах від 1 до 2 годин і один раз в межах від 4 до 6 годин після ін'єкції. Активну концентрацію ліксисенатиду <i>in vitro</i> також визначали. Зразки відбирали на тижні 24.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпеку оцінювали шляхом аналізу небажаних явищ (НЯ), зокрема, небажаних явищ, які виникають під час лікування (TEAE), випадків симптоматичної гіпоглікемії, ознак місцевої непереносимості, алергічних або алергоподібних реакцій, підозри на панкреатит або значних серцево-судинних явищ, клінічних лабораторних показників, основних показників життєдіяльності та даних електрокардіограми (ЕКГ).</p> <p>Оцінка антитіл до ліксисенатиду: статус і концентрацію антитіл до ліксисенатиду визначали на вихідному рівні, а також на тижнях 2, 4, 24. Зразки відбирали вранці, перед ін'єкцією ДЛЗ.</p>
18. Статистичні методи	<p>Ефективність</p> <p>Ефективність ліксисенатиду оцінювали в модифікованій популяції пацієнтів відповідно до призначеного лікування (mITT), яка складалася з усіх рандомізованих пацієнтів (проаналізовані «як рандомізовані»), які отримали принаймні 1 дозу подвійно засліпленого ДЛЗ та мали як вихідний показник, так і принаймні 1 показник після вихідного рівня будь-якої первинної чи вторинної змінної ефективності, незалежно від дотримання вимог протоколу і процедур дослідження.</p> <p>Первинну кінцеву точку ефективності (абсолютну зміну рівня HbA1c від вихідного рівня до тижня 24) аналізували за допомогою моделі коваріаційного аналізу (ANCOVA) з групами лікування (ліксисенатид і плацебо), втратами рандомізації (HbA1c під час скринінгу [$< 8,0\%$, $\geq 8,0\%$] і застосуванням сульфонілсечовини на момент скринінгу [так, ні]) і країною як фіксованими ефектами та з використанням вихідного показника HbA1c як коваріату.</p> <p>Було застосовано поетапну процедуру тестування, щоб забезпечити контроль помилки I типу, причому вторинні кінцеві точки ефективності оцінювалися в такому порядку відповідно до пріоритету: зміни від вихідного рівня до тижня 24 ПШГ через 2 години після стандартизованого прийому їжі, маси тіла, 7-точкового профілю СКГК та FPG, і, нарешті, відсоток пацієнтів, які потребували невідкладної терапії протягом 24-тижневого періоду лікування.</p> <p>Подібно до підходу, який використовувався для первинної кінцевої точки, дані для всіх безперервних вторинних кінцевих точок ефективності аналізували за допомогою описаної раніше моделі ANCOVA з відповідним вихідним значенням як коваріату. Дані для категорійних вторинних кінцевих точок ефективності (тобто відсоток пацієнтів з HbA1c $< 7,0\%$ або з HbA1c $\leq 6,5\%$ [респонденти щодо HbA1c] та відсоток пацієнтів, які потребували невідкладної терапії) на тижні 24 були проаналізовані за допомогою методу Кохрана–Мантела–Гензеля</p>

	<p>(СМН), стратифіковані за стратою рандомізації (HbA1c під час скринінгу [$< 8,0\%$, $\geq 8,0\%$] і застосуванням сульфонілсечовини на момент скринінгу [так, ні]).</p> <p>Безпека. Популяція для оцінки безпеки була загальною популяцією, що отримувала лікування, визначеною як усі пацієнти, рандомізовані та піддані принаймні 1 дозі ДЛЗ, незалежно від дози застосованого лікування. Оцінка НЯ, клінічних лабораторних даних, основних показників життєдіяльності та даних ЕКГ була описовою.</p> <p>Оцінка антитіл до ліксисенатиду. Дані щодо статусу та концентрації антитіл до ліксисенатиду були наведені та узагальнені з використанням описової статистики.</p> <p>Фармакокінетика. Індивідуальні концентрації ліксисенатиду в плазмі крові та біологічно активна концентрація ліксисенатиду були підсумовані за допомогою описової статистики.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Демографічні показники та вихідні характеристики пацієнтів були загалом подібними між групами ліксисенатиду і плацебо у популяції для оцінки безпеки. Медіана віку досліджуваної популяції становила 59,0 років (діапазон 25–81). Усі пацієнти були представниками азійської раси, причому більшість учасників дослідження мешкала в Японії (51,1 %) та Південній Кореї (39,5 %). Медіана ІМТ становила 24,8 кг/м² (діапазон 17,9–39,8).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Результати щодо ефективності</p> <p>Лікування ліксисенатидом порівняно з плацебо призвело до статистично значущого зниження рівня HbA1c від вихідного рівня до тижня 24. Зміни середніх значень за методом найменших квадратів (МНК) від вихідного рівня до кінцевої точки для HbA1c становили $-0,77\%$ у групі ліксисенатиду та $0,11\%$ у групі плацебо (різниця середніх значень за МНК $= -0,88\%$; p-значення $= < 0,0001$). Аналіз даних респондентів щодо HbA1c (тобто пацієнтів з HbA1c $\leq 6,5$ або $< 7\%$ в кінцевій точці) за допомогою методу СМН також показав значну різницю в лікуванні між ліксисенатидом і плацебо (17,8 % пацієнтів мали HbA1c $\leq 6,5\%$ в групі ліксисенатиду порівняно з 1,3 % в групі плацебо, і 35,6 % пацієнтів мали HbA1c $< 7\%$ в групі ліксисенатиду порівняно з 5,2 % в групі плацебо).</p> <p>Лікування ліксисенатидом також покращило постпрандіальний глікемічний контроль, про що свідчить достовірне зниження ППГ та відхилення рівня глюкози через 2 години в групі ліксисенатиду порівняно з групою плацебо (різниця середніх значень за МНК $= -7,83$ ммоль/л, 95 % ДІ: від $-8,887$ до $-6,769$, і значення $p < 0,0001$ для кінцевої точки ППГ через 2 години; різниця середніх значень за МНК $= -7,22$ ммоль/л, 95 % ДІ: від $-8,245$ до $-6,204$, без поправки на кратність, для відхилення рівня глюкози). Статистично значущої різниці у зміні маси тіла між двома групами лікування не спостерігалось.</p> <p>Лікування ліксисенатидом також призвело до зниження середнього показника 7-точкового профілю СКГК (різниця</p>

	<p>середніх значень за МНК порівняно з плацебо = 1,35 ммоль/л; 95 % ДІ: від -1,843 до -0,861) та рівня глюкози через 2 години після сніданку (різниця середніх значень за МНК порівняно з плацебо = -4,75; 95 % ДІ: від 5,554 до -3. 946), до обіду (різниця середніх значень за МНК = -1,73; 95 % ДІ: від -2,395 до -1,074), через 2 години після обіду (різниця середніх значень за МНК = -1,51; 95 % ДІ: від -2,365 до -0,654), а також FPG (різниця середніх значень за МНК = -0,67 ммоль/л; 95 % ДІ: від -1,225 до -0,112) порівняно з плацебо. Загалом 7 пацієнтів (5 [3,2 %] у групі плацебо та 2 [1,3 %] у групі лікисенатиду) отримували невідкладну терапію.</p> <p>Лікування лікисенатидом призвело до більшого зниження середньодобової дози базального інсуліну на тижні 24, ніж плацебо (різниця середніх значень за МНК = -1,29 ОД; 95 % ДІ: від -2,097 до -0,477), при збереженні зниження HbA1c. Ці результати були підтверджені аналогічним аналізом зміни сумарної дози інсуліну.</p> <p>Зниження HbA1c було подібним у пацієнтів з позитивним і негативним статусом антитіл. Концентрація антитіл не впливала на зміну середніх значень HbA1c від вихідного рівня в групі лікисенатиду. Цей аналіз обмежений дуже низькою кількістю пацієнтів у кожній з категорій кватилів концентрації антитіл.</p> <p>Результати щодо фармакокінетики</p> <p>Медіана концентрації після ін'єкції у пацієнтів з негативним статусом антитіл, які отримували 20 мкг лікисенатиду в інтервалі від 1 до 2 годин / від 4 до 6 годин, становила 94,30 / 56,80 пг/мл та 88,45 / 59,85 пг/мл на тижнях 2 та 24 відповідно; відповідна медіана перед введенням препарату була нижче LLOQ на тижнях 2 та 24. У пацієнтів із позитивним статусом антитіл ці значення помітно зростали з тривалістю лікування від 107,0 / 64,40 пг/мл на тижні 2 до 481,0 / 451,5 пг/мл на тижні 24; відповідна медіана до введення препарату була нижче LLOQ на тижні 2 і зросла на тижні 24 до 194,5 пг/мл. Біологічно активна концентрація (до введення препарату) була вище LLOQ у 42 з 120 пацієнтів, у яких антитіла були виявлені наприкінці дослідження (тиждень 24), з медіаною 87,8 пг/мл. Медіана отриманої активної фракції (активний лікисенатид/загальний лікисенатид) становила 0,143.</p>
21. Результати безпеки	<p>Лікисенатид добре переносився протягом 24 тижнів лікування. Частота TEAE була вищою в групі лікисенатиду (89 %) порівняно з групою плацебо (70,1 %). Це було пов'язано переважно з дисбалансом випадків гіпоглікемії (43,5 % у групі лікисенатиду проти 23,6 % у групі плацебо) та шлунково-кишкових розладів (61 % у групі лікисенатиду проти 14,6 % у групі плацебо), головним чином нудоти та блювання. Один (0,6 %) пацієнт у групі плацебо закінчив життя самогубством під час дослідження. Серйозні TEAE зареєстровані у 10 (6,5 %) пацієнтів у групі лікисенатиду та 9 (5,7 %) у групі плацебо.</p>

У 14 (9,1 %) пацієнтів у групі ліксисенатиду та 5 (3,2 %) у групі плацебо спостерігалися ТЕАЕ, що призвели до припинення лікування.

У групі ліксисенатиду найчастіше повідомлялося про такі НЯ, як гіпоглікемія (43,5 % у групі ліксисенатиду порівняно з 23,6 % у групі плацебо), наступними за частотою були нудота (39,6 % у групі ліксисенатиду порівняно з 4,5 % у групі плацебо) і блювання (18,2 % у групі ліксисенатиду порівняно з 1,9 % у групі плацебо).

Загалом у 66 пацієнтів (42,9 %) у групі ліксисенатиду та 37 (23,6 %) у групі плацебо було зареєстровано симптоматичну гіпоглікемію, що відповідала визначенню за протоколом. Жоден з цих випадків не був тяжким. У підгрупі пацієнтів, які не отримували лікування сульфонілсечовиною, відсоток пацієнтів з гіпоглікемією був подібним у групах ліксисенатиду та плацебо (31,8 % [14/44] та 28,3 % [13/46] відповідно). Дисбаланс випадків гіпоглікемії спостерігався переважно у підгрупі пацієнтів, які отримували комбінацію базального інсуліну та сульфонілсечовини (47,3 % [52/110] у групі ліксисенатиду порівняно з 21,6 % [24/111] у групі плацебо).

По 2 пацієнти в кожній групі лікування повідомили про реакцію в місці ін'єкції, жодна з них не призвела до припинення лікування. У 2 пацієнтів у групі ліксисенатиду наприкінці лікування були виявлені антитіла. У групі ліксисенатиду було зареєстровано 2 алергічні реакції (1 випадок кропив'янки у пацієнта з негативним статусом антитіл та 1 випадок алергічного риніту у пацієнта з позитивним статусом антитіл), підтвержені АРАС. Жодне з цих явищ не було серйозним, а кропив'янка розглядалася як можливо пов'язана з ДЛЗ.

У 1 пацієнта в групі плацебо спостерігалось підвищення рівня ферментів підшлункової залози з рівнем ліпази ≥ 3 верхньої межі норми (ВМН), і у 1 пацієнта в групі ліксисенатиду зареєстровано підвищення рівня ліпази (< 3 ВМН). У пацієнтів обох груп не спостерігалось підвищення рівня амілази ≥ 3 ВМН або кальцитоніну (≥ 20 нг/л) протягом періоду лікування. У двох пацієнтів (1,3 %) у групі ліксисенатиду виникло ТЕАЕ у вигляді ішемічного інсульту, у групі плацебо таких випадків не спостерігалось.

Не виявлено значущих змін основних показників життєдіяльності, інших лабораторних параметрів та показників ЕКГ. На вихідному рівні у кількох пацієнтів (3,3 % у групі ліксисенатиду) вже були виявлені антитіла; у всіх концентрація антитіл була нижче LLOQ. З часом цей відсоток збільшився і через 24 тижні лікування ліксисенатидом становив 78 % порівняно з 22 % пацієнтів з негативним статусом антитіл. Суттєвих відмінностей у показниках ТЕАЕ між пацієнтами з позитивним та негативним статусом антитіл не спостерігалось.

Концентрація антитіл була нижче LLOQ у всіх пацієнтів з позитивним статусом на вихідному рівні, а також на тижні 2. На тижні 4 приблизно у половини пацієнтів з позитивним статусом

	антитіл можна було визначити концентрацію антитіл (медіана: 27,320 нмоль/л). На тижні 24 та наприкінці лікування ця концентрація знизилася; приблизно у 80 % пацієнтів з позитивним статусом антитіл до лікисенатиду концентрація антитіл була нижче LLOQ.
22. Висновок (заклучення)	<p>Результати цього дослідження продемонстрували, що 24-тижневе лікування лікисенатидом значно покращує глікемічний контроль у пацієнтів з ЦД2, про що свідчить статистично значуще зниження рівня HbA1c.</p> <p>Лікисенатид добре переносився протягом 24 тижнів лікування. Збільшення кількості випадків гіпоглікемії у групі лікисенатиду було передбачуваним, враховуючи, що приблизно 70 % пацієнтів отримували сульфонілсечовину в поєднанні з основним лікуванням базальним інсуліном.</p> <p>Загалом лікисенатид добре переносився і був ефективним порівняно з плацебо у пацієнтів з ЦД 2 типу, недостатньо контрольованим при застосуванні базального інсуліну з сульфонілсечовиною або без неї.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



(підпис)

(П.І.Б.)

Звіт про клінічне випробування № 31

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СОЛІКВА®
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Санофі-Авентіс Дойчланд ГмбХ, Німеччина
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 з фіксованою комбінацією.
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване багаточентрове дослідження в паралельних групах для оцінки результатів з боку серцево-судинної системи під час лікування ліксисенатидом у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу після гострого коронарного синдрому. Дослідження №: EFC11319.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого пацієнта: 24 червня 2010 р. Дата початку дослідження (перший рандомізований пацієнт): 9 липня 2010 р. Дата завершення дослідження останнім пацієнтом: 11 лютого 2015 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	828 центрів у 49 країнах: Аргентина, Австралія, Австрія, Білорусь, Бельгія, Бразилія, Болгарія, Канада, Чилі, Китай, Колумбія, Данія, Еквадор, Єгипет, Естонія, Фінляндія, Франція, Грузія, Німеччина, Гватемала, Індія, Ізраїль, Італія, Японія, Корея, Латвія, Литва, Мексика, Нідерланди, Норвегія, Панама, Перу, Філіппіни, Польща, Португалія, Румунія, Російська Федерація, Сербія, ПАР, Іспанія, Швеція, Швейцарія, Тайвань, Туніс, Туреччина, Україна, Об'єднані Арабські Емірати, Великобританія та США
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 6000 Фактична: рандомізовано: 6068 Отримали лікування: 6063 Завершили дослідження: 5853
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета Продемонструвати, що ліксисенатид може знижувати серцево-судинну захворюваність і смертність (комбіновану кінцеву точку, що включає смерть від серцево-судинних захворювань, нелетальний інфаркт міокарда, нелетальний інсульт, госпіталізацію з приводу нестабільної стенокардії) порівняно з плацебо у пацієнтів з цукровим

	<p>діабетом 2 типу, у яких нещодавно був діагностований спонтанний біомаркер-позитивний гострий коронарний синдром (ГКС).</p> <p>Вторинними цілями було продемонструвати, що порівняно з плацебо ліксібсенатид може знижувати:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Комбіновану кінцеву точку, що включає смерть від серцево-судинних захворювань, нелетальний інфаркт міокарда, нелетальний інсульт, госпіталізацію з приводу нестабільної стенокардії або серцевої недостатності • Комбіновану кінцеву точку, що включає смерть від серцево-судинних захворювань, нелетальний інфаркт міокарда, нелетальний інсульт, госпіталізацію з приводу нестабільної стенокардії, серцевої недостатності або процедури ревазуляризації коронарних артерій (згідно з поправкою 2 до протоколу) • Екскрецію альбуміну із сечею (на основі співвідношення альбумін/креатинін в сечі) на тижні 108 (приблизно через 2 роки) • Оцінити безпеку та переносимість ліксібсенатиду
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Подвійне сліпе плацебо-контрольоване рандомізоване у співвідношенні 1:1 міжнародне дослідження фази 3 з 2 паралельними групами, проведене за участю дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Пацієнти з цукровим діабетом 2 типу в анамнезі за критеріями Всесвітньої організації охорони здоров'я, у яких протягом 180 днів до скринінгу спостерігався спонтанний розвиток ГКС, підтверджений біомаркерами, у вигляді інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST, або інфаркту міокарда без підйому сегмента ST, або нестабільної стенокардії.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджуваний лікарський засіб: ліксібсенатид (AVE0010)</p> <p>Форма випуску: Ліксібсенатид: стерильний водний розчин для підшкірних ін'єкцій об'ємом 3 мл, що містить 300 мкг діючої речовини (100 мкг/мл).</p> <p>Спосіб введення: підшкірно, з використанням багаторазового пристрою для самовведення у вигляді ручки</p> <p>Режим дозування: початкова доза становила 10 мкг один раз на добу протягом 2 тижнів; потім дозу збільшували до підтримувальної дози 20 мкг один раз на добу протягом решти періоду лікування, якщо це дозволяли безпека та переносимість. Доза досліджуваного лікарського засобу могла бути знижена до 15 мкг або 10 мкг один раз на добу, якщо пацієнт не переносив 20 мкг або 15 мкг один раз на добу. Досліджуваний лікарський засіб вводили вранці протягом 1 години до сніданку. Однак, якщо у пацієнта виникало небажане явище (НЯ) (наприклад, нудота або блювання) або інші стани, що ускладнюють ранкове введення лікарського засобу, дослідник міг перенести введення лікарського засобу на вечір (протягом 1 години до вечері).</p>

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Плацебо, підібране за об'ємом плацебо</p> <p>Форма випуску: 3 мл розчину, що містить такі самі допоміжні речовини</p> <p>Доза: 10 мкг / 15 мкг/ 20 мкг</p> <p>Спосіб введення: підшкірно, з використанням багаторазового пристрою для самовведення у вигляді ручки</p>
15. Супутня терапія	<p>Лікування на додаток до досліджуваного лікарського засобу було дозволено на розсуд дослідника, якщо воно вважалось необхідним для нормального самопочуття пацієнта. Ці методи лікування повинні були проводитися в стабільній дозі (якщо це можливо).</p> <p>Супутня терапія цукрового діабету повинна була бути скоригована під час базового візиту (візит 2) залежно від рівня HbA1c під час скринінгового візиту (візит 1).</p> <p><i>Пацієнти з рівнем HbA1c < 8,5 %</i> під час скринінгу, які отримували інсулін, глілід або препарати сульфонілсечовини, повинні були дотримуватися наступних правил дозування, щоб запобігти гіпоглікемії:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Для препаратів сульфонілсечовини або гліліду дозу слід було зменшити на 25–50 % (або відмінити у разі мінімальної дози) • Що стосується інсуліну, то загальна доза повинна була бути знижена на 20 % • Досліджуваний лікарський засіб може значно знизити гіперглікемію після першого прийому їжі після ін'єкції; якщо вранці необхідно було застосовувати комбінований, швидкодіючий або звичайний інсулін, дозу ранкової ін'єкції слід було зменшити як мінімум на 50 % • Після цього доза препаратів сульфонілсечовини, гліліду або інсуліну могла бути скоригована на розсуд дослідника <p><i>Для пацієнтів з рівнем HbA1c при скринінгу ≥ 8,5 %</i> коригування дози препаратів сульфонілсечовини, гліліду (згідно з поправкою 2 до протоколу) або інсуліну не було потрібно на візиті 2.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинна кінцева точка ефективності: час до першого настання будь-якого з наступних явищ, які були позитивно оцінені комітетом з розгляду серцево-судинних явищ (САС): смерть від серцево-судинних захворювань, нелетальний інфаркт міокарда, нелетальний інсульт, госпіталізація з приводу нестабільної стенокардії.</p> <p>Вторинні кінцеві точки</p> <ul style="list-style-type: none"> • Час до першого настання будь-якого з наступних явищ, позитивно оцінених комітетом САС: смерть від серцево-судинних захворювань, нелетальний інфаркт міокарда, нелетальний інсульт, госпіталізація з приводу нестабільної стенокардії або серцевої недостатності. • Час до першого настання будь-якого з наступних явищ, позитивно оцінених комітетом САС: смерть від серцево-судинних захворювань, нелетальний інфаркт міокарда, нелетальний інсульт, госпіталізація з

	<p>приводу нестабільної стенокардії, серцевої недостатності або процедури реваскуляризації коронарних артерій.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Процентна зміна співвідношення альбумін / креатинін у сечі (UACR) від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 108 (приблизно через 2 роки)
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Аналіз безпеки включав небажані явища (НЯ), серйозні НЯ, життєво важливі показники та стандартні гематологічні та біохімічні лабораторні аналізи крові.</p>
18. Статистичні методи	<p>Аналіз кінцевих показників ефективності</p> <p>Усі аналізи ефективності були проведені на ІТТ-популяції пацієнтів, визначеній як усі рандомізовані пацієнти, проаналізовані відповідно до групи лікування, визначеної при рандомізації, незалежно від припинення лікування. Аналіз кінцевих точок серцево-судинної ефективності базувався на серцево-судинних явищах, що отримали позитивну оцінку відповідного комітету, від моменту рандомізації до дати закінчення дослідження включно, навіть у пацієнтів, які припинили лікування в рамках дослідження.</p> <p><u>Проміжний аналіз:</u> Як зазначено в протоколі, були заплановані 2 проміжні аналізи первинної кінцевої точки серцево-судинної ефективності. Перший проміжний аналіз був проведений та представлений FDA у 2012 році внутрішньою незалежною групою. Перший проміжний аналіз показав, що верхня межа 96 % довірчого інтервалу (ДІ) для визначеного відношення ризиків при застосуванні ліксібсенатиду і плацебо була меншою за заздалегідь встановлену межу, що дорівнює 1,8. Другий проміжний аналіз мав проводитися лише в тому випадку, якщо у першому проміжному аналізі не дотримувалася критерій 1,8 (тобто верхня межа 96% ДІ \geq 1,8).</p> <p><u>Первинна кінцева точка ефективності:</u> Час до першого виникнення первинної серцево-судинної кінцевої точки аналізували за допомогою пропорційної моделі ризику Кокса з урахуванням лікування (ліксібсенатид, плацебо) та регіону (Північна Америка, Південна та Центральна Америка, Західна Європа, Східна Європа, Африка/Близький Схід та Азіатсько-Тихоокеанський регіон) у якості факторів. Було оцінено відношення ризиків (ВР) між ліксібсенатидом та плацебо, а також відповідний двосторонній 95 % ДІ. Залежно від верхньої межі 2-стороннього 95 % ДІ за моделлю Кокса: (1) не менша ефективність для підтвердження прийнятного серцево-судинного профілю безпеки ліксібсенатиду мала бути заявлена, якщо верхня межа 2-бічного 95 % ДІ ВР була меншою за 1,3; і (2) мала бути заявлена перевага ліксібсенатиду порівняно з плацебо, якщо верхня межа 2-стороннього 95 % ДІ ВР була меншою за 1,0. Р-значення з використанням логарифмічного рангового критерію також було розраховано для описових цілей.</p> <p>Дві вторинні комбіновані серцево-судинні кінцеві точки були проаналізовані, використовуючи ту саму пропорційну модель ризику</p>

	<p>Кокса, яка описана для первинної кінцевої точки ефективності. Час до першого виникнення будь-якого серйозного небажаного серцево-судинного явища (СНСЯ) (тобто смерті від серцево-судинних захворювань, нелетального інфаркту міокарда або нелетального інсульту) також оцінювали за допомогою тієї ж моделі Кокса, яка описана для аналізу первинної серцево-судинної кінцевої точки. Відсоткова зміна показника UACR від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 108 була проаналізована за допомогою моделі коваріаційного аналізу (ANCOVA) з урахуванням лікування (ліксисенатид, плацебо), регіону, застосування інгібіторів АПФ на вихідному рівні (так чи ні) та застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II на вихідному рівні (так чи ні) як фіксованих ефектів та використовуючи вихідний показник UACR як коваріату.</p> <p>Аналіз кінцевих точок безпеки</p> <p>Усі аналізи безпеки були проведені на популяції пацієнтів для оцінки безпеки (всі рандомізовані пацієнти, які отримували принаймні одну дозу при подвійному сліпому застосуванні досліджуваного лікарського засобу) протягом періоду лікування, який визначався як час від першого подвійного сліпого застосування досліджуваного лікарського засобу до 3 днів після останнього подвійного сліпого застосування досліджуваного лікарського засобу. Кінцеві показники безпеки включали НЯ, клінічні лабораторні дані та життєво важливі показники. Події, зазначені в спеціальних формах серцево-судинних НЯ для «Інфаркту міокарда або госпіталізації з приводу нестабільної стенокардії», «Інсульту», «Госпіталізації з приводу серцевої недостатності» або «Процедури коронарної реваскуляризації», не були включені в аналіз безпеки, незалежно від результатів оцінювання відповідним комітетом, серйозності або зв'язку з досліджуваним лікарським засобом.</p> <p>Випадки підозри на панкреатит, про які повідомлялося у період лікування, і новоутворення підшлункової залози, про які повідомлялося у період лікування і після лікування, були узагальнені на основі оцінювання результатів відповідним комітетом. Були підсумовані дані про кількість (%) пацієнтів із злоякісними захворюваннями загалом та дані щодо підкатегорій основних типів раку (щитовидної залози, легенів, колоректального раку, раку молочної залози та раку передміхурової залози) протягом періоду під час та після лікування.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Демографічні показники були добре збалансовані між групами лікування.</p> <p>Медіана віку учасників на момент початку дослідження становила 60 років, і приблизно третина учасників була віком ≥ 65 років. У дослідження було включено більше пацієнтів чоловічої статі та європеоїдів. Більшість пацієнтів мали ожиріння або надмірну вагу при середньому ІМТ 29,4 кг/м².</p>

<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Основна серцево-судинна кінцева точка</p> <p>Безпека лікссенатиду щодо серцево-судинної системи вважалась встановленою, якщо верхня межа двостороннього 95 % ДІ була меншою, ніж попередньо встановлена верхня межа 1,3 у керівництві FDA 2008 року; перевага у зменшенні серцево-судинних явищ порівняно з плацебо вважалась встановленою, якщо верхня межа була меншою за 1,0.</p> <ul style="list-style-type: none"> • У заздалегідь визначеному первинному аналізі лікссенатид був не менш ефективним, ніж у плацебо. ВР був 1,017 при відповідному двосторонньому 95 % ДІ від 0,886 до 1,168. Верхня межа двостороннього 95 % ДІ, розрахована за моделлю Кокса, була нижче заздалегідь заданого значення не меншої ефективності, рівного 1,3. • Відсоток пацієнтів з первинною кінцевою точкою серцево-судинних явищ (13,4 % і 13,2 % для лікссенатиду і плацебо відповідно), а також поширеність на 100 пацієнто-років (6,39 і 6,31 для лікссенатиду і плацебо відповідно) були порівнянні між групами лікування. • Кумулятивні криві Каплана-Мейера часу від рандомізації до першої первинної кінцевої точки серцево-судинних явищ для лікссенатиду та плацебо були зіставними протягом більшої частини періоду дослідження. • Результати аналізу окремих компонентів комбінованої кінцевої точки відповідали результатам аналізу первинної комбінованої кінцевої точки. • Результати аналізу СНСЯ (смерть від серцево-судинних захворювань, нелетальний інфаркт міокарда та нелетальний інсульт) (ВР 1,02, 95 % ДІ від 0,887 до 1,172) повністю відповідали результатам первинної комбінованої кінцевої точки (СНСЯ + госпіталізація з приводу нестабільної стенокардії). • Лікссенатид не перевершував плацебо у зниженні серцево-судинного ризику у пацієнтів; верхня межа двостороннього 95 % ДІ, розрахованого за моделлю Кокса, була 1,168, що вище граничного значення 1,0. <p>Вторинні кінцеві точки</p> <ul style="list-style-type: none"> • Частота явищ була порівнянна у групах лікування для обох вторинних комбінованих серцево-судинних кінцевих точок і відповідала первинній комбінованій кінцевій точці. • ВР комбінованої серцево-судинної кінцевої точки, що включає смерть від серцево-судинних захворювань, нелетальний інфаркт міокарда, нелетальний інсульт, госпіталізацію з приводу нестабільної стенокардії або серцевої недостатності, становив 0,968 з відповідним двостороннім 95 % ДІ від 0,851 до 1,102. • ВР комбінованої серцево-судинної кінцевої точки, що включає смерть від серцево-судинних захворювань, нелетальний інфаркт міокарда, нелетальний інсульт, госпіталізацію з приводу нестабільної
------------------------------------	---

	<p>стенокардії, серцевої недостатності або коронарної ревазуляризації, становив 0,997 з відповідним двостороннім 95 % ДІ від 0,895 до 1,111.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Результати аналізу окремих компонентів кожної з комбінованих кінцевих точок відповідали результатам аналізу комбінованих кінцевих точок. Зокрема, частота госпіталізацій з приводу серцевої недостатності була збалансованою – 4,0 % та 4,2 % для ліксисенатиду та плацебо відповідно. • При аналізі часу до настання смерті від будь-якої причини не було виявлено дисбалансу між ліксисенатидом і плацебо; ВР для ліксисенатиду порівняно з плацебо становив 0,937 при двосторонньому 95 % ДІ від 0,776 до 1,131. • Середнє геометричне значення показника UACR збільшилося від вихідного рівня до тижня 108 в обох групах, що відповідало прогресуванню основного захворювання. Однак лікування ліксисенатидом супроводжувалося меншим збільшенням (на 24 %) порівняно зі збільшенням (на 34 %), що спостерігалось при введенні плацебо. Таким чином, для ліксисенатиду спостерігалось зменшення погіршення проявів альбумінурії, маркера нефропатії, що є важливим мікросудинним ускладненням цукрового діабету 2 типу.
21. Результати безпеки	<p>Частка пацієнтів, які мали принаймні 1 НЯ на фоні лікування (НЯФЛ), була значно вищою у групі ліксисенатиду (80,7 % проти 76,6 % у групі плацебо).</p> <p>Частота всіх випадків смерті (смерть від серцево-судинних захворювань, смерть, не пов'язана із серцево-судинними захворюваннями, або смерть з невідомої причини) була порівнянна між ліксисенатидом і плацебо під час лікування (3,1 % і 3,2 %) і під час дослідження (7,0 % і 7,4 %). Частота випадків смерті від серцево-судинних захворювань та смерті, не пов'язаної із серцево-судинними захворюваннями, також була подібною у групах лікування.</p> <p>Серйозні НЯФЛ були зареєстровані у 20,6 % та 22,1 % пацієнтів у групах ліксисенатиду та плацебо відповідно.</p> <p>У більшій кількості пацієнтів, які отримували ліксисенатид, ніж у групі плацебо, спостерігалися НЯФЛ, що призводили до відміни досліджуваного лікарського засобу (11,4 % та 7,2 % відповідно). Дисбаланс був обумовлений в першу чергу більшою частотою виникнення таких НЯФЛ, як нудота і блювання, які часто спостерігаються при лікуванні агоністами рецепторів GLP-1.</p> <p>Частота розвитку панкреатиту та раку підшлункової залози, за визначенням (у сліпому режимі) комітету з оцінки безпеки для підшлункової залози, була нижчою при лікуванні ліксисенатидом, ніж при застосуванні плацебо (5 пацієнтів [0,2 %] проти 8 [0,3 %] та 3 [< 0,1 %] проти 9 [0,3 %] для панкреатиту та раку підшлункової залози відповідно).</p> <p>Відсоток пацієнтів, які отримували супутню терапію інсуліном, становив 46,1 % та 48,3 % у групах ліксисенатиду та плацебо відповідно. Пацієнти в групі ліксисенатиду мали меншу частоту</p>

	<p>тяжкої симптоматичної гіпоглікемії (16 випадків проти 37 випадків [0,3 проти 0,6 на 100 пацієнто-років]) при збереженні кращого контролю рівня HbA1c порівняно з пацієнтами в групі плацебо.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>У грудні 2008 року Управління з контролю за продуктами та ліками (FDA) видало керівні фахові принципи для оцінки серцево-судинної безпеки нових протидіабетичних препаратів у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Таким чином, дослідження ELIXA було розроблено для оцінки впливу тривалого застосування ліксисенатиду порівняно з плацебо на серцево-судинну захворюваність та смертність. Дослідження включало пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, які нещодавно перенесли спонтанний напад ГКС і, отже, були віднесені до групи високого ризику рецидиву серцево-судинних явищ. При обсязі вибірки 6068 пацієнтів і медіані терміну спостереження за пацієнтами цієї групи високого ризику, які отримували ліксисенатид, на рівні 25,8 місяця, дослідження ELIXA було добре сплановано для належної оцінки впливу тривалого введення ліксисенатиду на серцево-судинну захворюваність і смертність.</p> <p>Результати дослідження ELIXA після реєстрації 805 первинних серцево-судинних явищ продемонстрували, що ліксисенатид є не менш ефективним, але не має переваги порівняно з плацебо щодо серцево-судинної безпеки. Вибірка, відібрана для дослідження, складалася з пацієнтів, які вважалися найбільш чутливими для виявлення порушень (пацієнти мали бути госпіталізовані до відділення невідкладної допомоги з приводу спонтанного ГКС, підтвердженого біомаркерами). Криві Каплана-Мейера для часу до першої первинної серцево-судинної кінцевої точки є зіставними протягом усього дослідження, і це не свідчить про можливу появу несприятливого або сприятливого впливу на серцево-судинні результати після більш тривалої експозиції. Таким чином, дослідження ELIXA підтверджує серцево-судинну безпеку ліксисенатиду.</p> <p>Ліксисенатид не продемонстрував перевагу над плацебо, і це узгоджується з нещодавно опублікованими результатами досліджень серцево-судинних результатів із застосуванням інгібіторів DPP-4 саксагліптину та алогліптину. Дослідження проводилися за участю пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, які мали підвищений серцево-судинний ризик.</p> <p>Обидва лікарські засоби були не менш ефективними, але і не мали переваги над плацебо при додаванні до звичайного лікування діабету. Дослідження із застосуванням інгібіторів DPP-4 продемонстрували припустимий зв'язок з цим класом препаратів і підвищеним ризиком розвитку серцевої недостатності. У дослідженні ELIXA такого припустимого зв'язку не було.</p> <p>Загалом, ліксисенатид був безпечним і добре переносився в цій досліджуваній популяції. Профіль безпеки, що спостерігався у дослідженні ELIXA, відповідав профілю безпеки, що спостерігався</p>

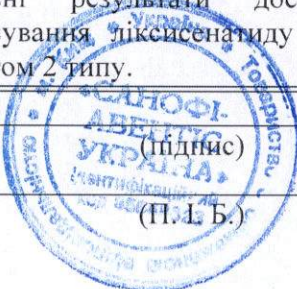
при застосуванні ліксисенатиду в рамках програми фази 3. Незважаючи на більш тривалу експозицію ліксисенатиду, жодних нових або неочікуваних проблем безпеки не продемонстровано. Зокрема, не було виявлено ознак підвищеного ризику розвитку панкреатиту, новоутворень підшлункової залози, тяжкої симптоматичної гіпоглікемії або госпіталізації у зв'язку із серцевою недостатністю.

Аналіз безпеки ELIXA надає додаткову інформацію про довгостроковий профіль безпеки ліксисенатиду; приблизно 2000 пацієнтів отримували ліксисенатид протягом $\geq 1,5$ року і 1300+ пацієнтів протягом ≥ 2 років. Як видно з програми фази 3, частота ранньої відміни досліджуваного лікарського засобу для ліксисенатиду була вищою, ніж для плацебо, головним чином через явища з боку шлунково-кишкового тракту, які часто спостерігаються при лікуванні агоністами рецепторів GLP-1.

Крім того, дослідження ELIXA доповнює оцінку безпеки ліксисенатиду у важливих підгрупах; у дослідженні ELIXA широко представлені пацієнти літнього віку та пацієнти з порушенням функції нирок. Приблизно третина обстеженої популяції мала вік ≥ 65 років, і більше 75 % пацієнтів мали порушену розрахункову ШКФ. Зокрема, більш ніж у 20 % пацієнтів розрахункова ШКФ була < 60 мл/хв/1,73 м².

Таким чином, дослідження ELIXA продемонструвало серцево-судинну безпеку при тривалому застосуванні ліксисенатиду, і загальні результати дослідження підтверджують безпечне застосування ліксисенатиду при лікуванні пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



(підпис)

(П.І.Б.)

Handwritten signature in black ink.

Звіт про клінічне випробування № 32

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СОЛІКВА®
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Санофі-Авентіс Дойчланд ГмбХ, Німеччина
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 з фіксованою комбінацією.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	24-тижневе відкрите рандомізоване міжнародне багатоцентрове клінічне дослідження у 2 паралельних групах для порівняння ефективності та безпеки ліксисенатиду, що вводиться шляхом ін'єкції перед основним прийомом їжі, і ліксисенатиду, що вводиться шляхом ін'єкції перед сніданком, у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу без належного контролю на фоні прийому метформіну. Дослідження №: EFC12261.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого пацієнта: 15 лютого 2012 р. Дата завершення дослідження останнім пацієнтом: 14 травня 2013 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада, Чеська Республіка, Франція, Німеччина, Польща, Румунія, Російська Федерація, Іспанія, Україна та Сполучені Штати Америки.
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 400 Фактична: рандомізовано: 451 Отримали лікування: 451 Завершили дослідження: 391
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета Продемонструвати не меншу ефективність ліксисенатиду, що вводиться шляхом ін'єкції перед основним прийомом їжі, та ліксисенатиду, що вводиться шляхом ін'єкції перед сніданком, щодо зниження рівня HbA1c від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 24 у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу без належного контролю на фоні прийому метформіну. Вторинна(i) ціль(і) Вторинними цілями були оцінювання ефектів двох режимів введення ліксисенатиду на: • Відсоток пацієнтів, які: - досягли цільового рівня HbA1c < 7 % на тижні 24 - досягли цільового рівня HbA1c ≤ 6,5 % на тижні 24

	<ul style="list-style-type: none"> - досягли цільового рівня HbA1c < 7 % на тижні 24 і не мали підтвердженої симптоматичної гіпоглікемії (рівень глюкози в плазмі < 60 мг/дл) протягом 24-тижневого періоду лікування - досягли цільового рівня HbA1c < 7 % і не мали збільшення маси тіла на тижні 24 - досягли цільового рівня HbA1c < 7 % та не мали збільшення маси тіла на тижні 24, а також не мали підтвердженої симптоматичної гіпоглікемії (рівень глюкози в плазмі < 60 мг/дл) протягом 24-тижневого періоду лікування - досягли цільового рівня HbA1c < 7 % і мали 2-годинне значення PPG < 140 мг/дл після сніданку або основного прийому їжі (залежно від групи лікування) на тижні 24 • 7-кратний тест із самоконтролем рівня глюкози в плазмі крові (SMPG) • Рівень глюкози в плазмі крові натще (FPG) • Маса тіла. • Задоволеність лікуванням за допомогою опитувальника задоволеності лікуванням діабету (стану) (DTSQs) у країнах, де він затверджений • Оцінити безпеку та переносимість обох режимів застосування ліксисенатиду
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Відкрите рандомізоване у співвідношенні 1:1 з 2 паралельними групами та активним контролем багатоцентрове дослідження фази 3, в якому порівнювалися:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ліксисенатид, що вводиться шляхом ін'єкції протягом години перед основним прийомом їжі (сніданок, обід або вечеря) • Ліксисенатид, що вводиться шляхом ін'єкції протягом години перед сніданком.
12. Основні критерії включення	<p>Пацієнти з цукровим діабетом 2 типу, діагностованим протягом щонайменше 1 року тому, які отримували метформін в стабільній дозі щонайменше 1,5 г/добу протягом щонайменше 3 місяців до скринінгового візиту і мали рівень HbA1c у діапазоні від $\geq 7\%$ до $\leq 10\%$ при скринінгу.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджуваний лікарський засіб: ліксисенатид (AVE0010) Лікарська форма: ліксисенатид був представлений у вигляді стерильного водного розчину для підшкірної ін'єкції у скляному картриджі об'ємом 3 мл, що містить 300 мкг діючої речовини (тобто 100 мкг/мл). Спосіб введення: ліксисенатид вводили підшкірно за допомогою багаторазового пристрою для самовведення OptiClik® Режим дозування: протягом відкритого періоду лікування початкова доза досліджуваного лікарського засобу на одну ін'єкцію становила 10 мкг/добу. Через 2 тижні дозу на одну ін'єкцію збільшували до 20 мкг/добу за умови, що безпека і переносимість препарату не перешкоджали збільшенню дози. Доза 20 мкг/добу</p>

	була підтримувальною дозою з візиту 5 (тиждень 2) до закінчення періоду відкритого лікування, візиту 12 (тиждень 24).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	<p>Під час дослідження інші види лікування на додаток до досліджуваного лікарського засобу мали бути мінімальними. Однак, якщо вони вважалися необхідними для нормального самопочуття пацієнта і навряд чи могли вплинути на ефекти досліджуваного лікарського засобу, їх призначали на розсуд дослідника в стабільній дозі (коли це було можливо).</p> <p><i>Супутня терапія цукрового діабету</i></p> <p>Пацієнти були залучені до дослідження з обов'язковою фоновією терапією метформіном, який вводився перорально в стабільній дозі $\geq 1,5$ г/добу протягом щонайменше 3 місяців до проведення скринінгу.</p> <p>У даному дослідженні не застосовували жодних інших супутніх антидіабетичних препаратів.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинна кінцева точка:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Зміна рівня HbA1c від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 24 <p>Вторинна(і) кінцева(і) точка(и):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Відсоток пацієнтів, які досягли рівня HbA1c $< 7\%$ на тижні 24 • Відсоток пацієнтів, які досягли рівня HbA1c $\leq 6,5\%$ на тижні 24 • Відсоток пацієнтів, які досягли рівня HbA1c $< 7\%$ на тижні 24 і не мали підтвердженої симптоматичної гіпоглікемії (рівень глюкози в плазмі < 60 мг/дл) протягом 24-тижневого періоду лікування <ul style="list-style-type: none"> • Відсоток пацієнтів, які досягли рівня HbA1c $< 7\%$ і не мали збільшення маси тіла на тижні 24 • Відсоток пацієнтів, які досягли цільового рівня HbA1c $< 7\%$ та не мали збільшення маси тіла на тижні 24, а також не мали підтвердженої симптоматичної гіпоглікемії (рівень глюкози в плазмі < 60 мг/дл) протягом 24-тижневого періоду лікування • Відсоток пацієнтів, які досягли цільового рівня HbA1c $< 7\%$ і мали 2-годинне значення PPG < 140 мг/дл після сніданку або основного прийому їжі (залежно від групи лікування) на тижні 24 • Зміна в оцінці 7-кратного тесту SMPG від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 24 (для кожного часового інтервалу та середньодобового значення) • Зміна рівня FPG від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 24 • Зміна маси тіла від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 24 • Зміна у задоволеності лікуванням ввід початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 24 (кожен окремий пункт DTSGs і оцінка задоволеності лікуванням як сума пунктів 1, 4, 5, 6, 7 і 8).

17. Критерії оцінки безпеки	<p>Небажані явища, серйозні небажані явища, симптоматична гіпоглікемія, життєво важливі показники, лабораторні показники безпеки.</p> <p>Симптоматична гіпоглікемія була визначена в протоколі як явище з клінічними симптомами, які, як вважалося, були викликані епізодом гіпоглікемії із супутнім рівнем глюкози в плазмі < 60 мг/дл (3,3 ммоль/л) або були пов'язані зі швидким відновленням стану після прийому вуглеводів всередину, якщо не було можливості виміряти рівень глюкози в плазмі.</p> <p>Додаткові кінцеві точки оцінювали за допомогою безперервного моніторингу рівня глюкози (CGM) в рамках додаткового дослідження, проведеного в деяких вибраних центрах. Звіт про додаткове дослідження надається окремо.</p>
18. Статистичні методи	<p>Ефективність: статистичний тест для визначення первинної кінцевої точки ефективності (зміна рівня HbA1c від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 24) був одностороннім, з альфа-рівнем 0,025, використовуючи межу не меншої ефективності 0,4 % HbA1c.</p> <p>Первинну кінцеву точку аналізували за допомогою моделі коваріаційного аналізу (ANCOVA) з лікуванням (ліксисенатид перед основним прийомом їжі або ліксисенатид перед сніданком), стратами рандомізації основних прийомів їжі протягом дня (сніданок, обід, вечеря), стратами рандомізації результатів скринінгу рівня HbA1c (< 8 %, ≥ 8 %) та країною у якості фіксованих ефектів та з використанням вихідного значення рівня HbA1c у якості коваріати. Вихідне значення було визначено як останнє доступне значення перед введенням першої дози досліджуваного лікарського засобу.</p> <p>Різниця між групами лікування та двосторонній 95 % довірчий інтервал були оцінені в рамках вищезгаданої моделі ANCOVA.</p> <p>Не менша ефективність вважалася продемонстрованою, якщо верхня межа двостороннього 95 % ДІ різниці між ліксисенатидом, що вводиться перед основним прийомом їжі, і ліксисенатидом, що вводиться перед сніданком, в популяції mITT становила ≤ 0,4 %.</p> <p>Якщо не менша ефективність була продемонстрована, то для первинної кінцевої точки проводилася відповідна перевірка статистичної переваги ліксисенатиду, що вводиться перед основним прийомом їжі, над ліксисенатидом, що вводиться перед сніданком.</p> <p>Усі безперервні вторинні кінцеві точки ефективності були проаналізовані за допомогою тієї ж моделі ANCOVA, що і для первинної кінцевої точки. Відмінності між групами лікування і довірчі інтервали були оцінені в рамках ANCOVA.</p> <p>Для профілів 7-кратних тестів SMPG значення при кожному візиті були усереднені за двома профілями, виконаними за тиждень до відвідування. Було проаналізовано середньодобову зміну (тобто зміну усередненого значення 7 часових інтервалів) SMPG від</p>

	<p>початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 24. Крім того, оцінювалася зміна SMPG від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 24 для кожного із 7 часових інтервалів відповідно.</p> <p>Усі категоріальні параметри ефективності були проаналізовані за допомогою методу Кохрана-Мантеля-Хензеля, стратифікованого за стратами рандомізації основного прийому їжі протягом дня (сніданок, обід, вечеря) та стратами рандомізації скринінгового рівня HbA1c (< 8 %, ≥ 8 %).</p> <p>Безпека: аналіз безпеки протягом 24-тижневого відкритого періоду лікування був описовим і ґрунтувався на популяції для оцінки безпеки. Небажані явища на фоні лікування (НЯФЛ) визначалися як небажані явища (НЯ), які розвивалися, погіршувалися або ставали серйозними в період з моменту введення першої дози досліджуваного лікарського засобу (ліксисенатиду перед основним прийомом їжі або ліксисенатиду перед сніданком) протягом відкритого періоду лікування і до дня 3 після останнього введення.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Демографічні характеристики на момент скринінгу або на вихідному рівні були загалом подібними в обох групах лікування для рандомізованої популяції. Медіана віку становила 58 років. Досліджувана популяція складалася переважно з європеоїдів (93,6 %). Серед них було 198 (43,9 %) чоловіків та 253 (56,1 %) жінки.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Результати дослідження EFC12261 продемонстрували, що ліксисенатид, що вводиться перед основним прийомом їжі (сніданком, обідом або вечерєю), є не менш ефективним, ніж ліксисенатид, що вводиться перед сніданком, у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу без належного контролю при застосуванні тільки метформіну. Цей висновок ґрунтується на первинній кінцевій точці, тобто на середній квадратичній зміні рівня HbA1c від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 24: значення становили -0,65 % для групи введення перед основним прийомом їжі та -0,74 % для групи введення перед сніданком (різниця середнього квадратичного значення порівняно з групою введення перед сніданком = 0,09 %, 95 % ДІ: від -0,067% до 0,242%), верхня межа двостороннього 95 % ДІ була меншою, ніж заздалегідь визначена межа 0,4 %.</p> <p>Аналіз чутливості, включаючи аналіз MMRM, також підтвердив цей висновок. Крім того, не було продемонстровано статистичної переваги групи введення перед основним прийомом їжі над групою введення перед сніданком (різниця середнього квадратичного значення порівняно з групою введення перед сніданком = 0,09 %, р-значення = 0,2664).</p> <p>Загальні результати аналізу первинної кінцевої точки в підгрупах були порівнянні з урахуванням статі, вихідного рівня HbA1c і</p>

	<p>основного прийому їжі протягом дня. Однак були виявлені деякі відмінності в рівні HbA1c залежно від вікової групи, ІМТ та країни. У будь-якій підгрупі ліксисенатид, що вводиться перед сніданком або перед основним прийомом їжі, достовірно знижував рівень HbA1c.</p> <p>Аналогічний відсоток пацієнтів у кожній групі досяг цільового рівня HbA1c $\leq 6,5\%$ (22,5 % проти 25,7 %) або $< 7\%$ (43,6 % проти 42,8 %) відповідно у групі введення перед основним прийомом їжі та групі введення перед сніданком.</p> <p>Що стосується вторинних кінцевих точок, то показники FPG і зниження маси тіла були подібними в обох групах, як і результати для комбінованих кінцевих точок, таких як відсоток пацієнтів з HbA1c $< 7\%$ без підтвердженої симптоматичної гіпоглікемії, відсоток пацієнтів з HbA1c $< 7\%$ без збільшення маси тіла, відсоток пацієнтів з HbA1c $< 7\%$ без підтвердженої симптоматичної гіпоглікемії і без збільшення маси тіла, а також відсоток пацієнтів з рівнем HbA1c $< 7\%$ і 2-годинним PPG < 140 мг/дл в кінці лікування.</p> <p>7-кратні тести SMPG у групі введення перед основним прийомом їжі та у групі введення перед сніданком продемонстрували покращення від вихідного рівня до тижня 24; профілі тестів у межах групи введення перед основним прийомом їжі відрізнялися залежно від того, який прийом їжі був основним у пацієнта (сніданок, обід або вечеря). Найбільше зниження рівня глюкози після прийому їжі між вихідним рівнем і тижнем 24 було продемонстровано для прийому їжі після введення ліксисенатиду: після сніданку в підгрупі введення перед сніданком, після обіду в підгрупі введення перед обідом і після вечері в підгрупі введення перед вечерею, із залишковим ефектом, що спостерігався при наступних прийомах їжі.</p> <p>Таким чином, ліксисенатид, незалежно від того, вводиться він перед сніданком або перед основним прийомом їжі, забезпечує ефективне лікування пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу без належного контролю при застосуванні тільки метформіну.</p>
21. Результати безпеки	<p>Ліксисенатид, що вводиться перед сніданком або перед основним прийомом їжі, добре переносився. Деяко менше пацієнтів мали НЯФЛ у групі введення ліксисенатиду перед основним прийомом їжі (125 [55,6 %]), ніж у групі введення перед сніданком (135 [59,7 %]). Найчастішим НЯФЛ в обох групах була нудота (33 [14,7 %] у групі введення перед основним прийомом їжі і 35 [15,5 %] у групі введення перед сніданком).</p> <p>Сім пацієнтів (3,1 %) у групі введення перед основним прийомом їжі та 7 (3,1 %) пацієнтів у групі введення перед сніданком мали СНЯ на фоні лікування у різних СОК без особливої переваги будь-якого конкретного СОК. Один пацієнт (група введення перед основним прийомом їжі) помер під час дослідження через карциному підшлункової залози (НЯ після лікування). Десять</p>

пацієнтів (4,4 %) у групі введення перед основним прийомом їжі припинили лікування через НЯФЛ порівняно з 11 (4,9 %) пацієнтами у групі введення перед сніданком: у 8 з цих пацієнтів (по 4 [1,8 %] у кожній групі) НЯФЛ, що призвели до припинення лікування, відносилися до СОК «Розлади з боку травної системи».

Симптоматична гіпоглікемія спостерігалася у 13 пацієнтів (5,8 %) та 5 пацієнтів (2,2 %) у групах введення перед основним прийомом їжі та сніданком відповідно; у деяких випадках епізоди гіпоглікемії були пов'язані з пропущеним прийомом їжі або непередбаченими фізичними навантаженнями. У групі введення перед основним прийомом їжі це стосувалось 13/29 явищ у 10 пацієнтів; у групі введення перед сніданком – 4/6 явищ у 4 пацієнтів. У жодній з груп не було зареєстровано випадків тяжкої симптоматичної гіпоглікемії.

Двоє пацієнтів (1 [0,4 %] у групі введення перед основним прийомом їжі та 1 [0,4 %] у групі введення перед сніданком) мали два явища (кропив'янка та астма відповідно), які були позитивно кваліфіковані АРАС як алергічні реакції. Жодне з явищ не вважалось можливою пов'язаним з досліджуваним лікарським засобом.

У 21 пацієнта (9 пацієнтів (4,0 %) в групі введення перед основним прийомом їжі і 12 пацієнтів (5,3 %) в групі введення перед сніданком) спостерігалися реакції в місці ін'єкції. Жодне з цих явищ не вважалось серйозним або тяжким і не призводило до припинення лікування.

У чотирьох пацієнтів (1,8 %) у групі введення перед основним прийомом їжі та у 3 (1,3 %) у групі введення перед сніданком були НЯФЛ у вигляді підвищення рівня ліпази ($> 2 \times \text{ВМН}$), зареєстровані у формі для окремих побічних явищ, жодне таке явище не супроводжувалося клінічними симптомами. У шести пацієнтів (2,7 %) у групі введення перед основним прийомом їжі та у 3 пацієнтів (1,3 %) у групі введення перед сніданком протягом періоду лікування принаймні 1 раз спостерігалось значення ліпази $\geq 3 \times \text{ВМН}$.

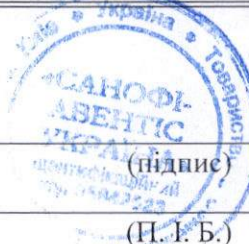
У ході дослідження не було зареєстровано жодного НЯФЛ у вигляді панкреатиту.

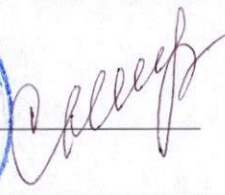
У двох пацієнтів з групи введення перед сніданком були НЯФЛ у вигляді підвищення рівня кальцитоніну або гіперкальцітоніемії (≥ 20 пг/мл [нг/л]), зареєстровані у формі для окремих побічних явищ, тоді як у групі введення перед основним прийомом їжі такого не спостерігалось. У цих 2 пацієнтів рівень кальцитоніну вже у день 1 дослідження перевищував 20 пг/мл.

Таким чином, ліксисенатид, що вводиться перед сніданком або перед основним прийомом їжі, добре переносився пацієнтами з незначними відмінностями між групами. Профіль безпеки в обох групах відповідав відомому профілю безпеки ліксисенатиду та агоністів рецепторів GLP-1 загалом. Нудота була найчастішим

	<p>небажаним явищем в обох групах, і її частота становила приблизно 15 %. Частота симптоматичної гіпоглікемії (згідно з визначенням протоколу) була низькою в обох групах лікування: 5,8 % у групі введення перед основним прийомом їжі та 2,2 % у групі введення перед сніданком.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Результати даного дослідження EFC12261 продемонстрували, що ліксібенаїд, що вводиться перед основним прийомом їжі (сніданком, обідом або вечерею), є не менш ефективним, ніж ліксібенаїд, що вводиться перед сніданком, у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу без належного контролю при застосуванні тільки метформіну. Цей висновок ґрунтується на первинній кінцевій точці, тобто на середній квадратичній зміні рівня HbA1c від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 24, значення становили -0,65 % для групи введення перед основним прийомом їжі та -0,74 % для групи введення перед сніданком (різниця середнього квадратичного значення між групами = 0,09 %, 95 % ДІ: від -0,067% до 0,242%), верхня межа двостороннього 95 % ДІ була меншою, ніж заздалегідь визначена межа 0,4 %. Статистичної переваги групи введення перед основним прийомом їжі над групою введення перед сніданком продемонстровано не було.</p> <p>З точки зору безпеки, обидва режими введення ліксібенаїду добре переносилися пацієнтами.</p> <p>Ліксібенаїд, незалежно від того, вводиться він перед сніданком або перед основним прийомом їжі, забезпечує ефективне лікування пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу без належного контролю при застосуванні тільки метформіну. Що стосується переносимості, ліксібенаїд, що вводиться перед сніданком або перед основним прийомом їжі, добре переносився пацієнтами з незначними відмінностями між даними режимами введення.</p>

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)


 (підпис)
 (Н. І. Б.)



Звіт про клінічне випробування № 33

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СОЛІКВА®
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Санофі-Авентіс Дойчланд ГмБХ, Німеччина
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 з фіксованою комбінацією.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване відкрите 26-тижневе дослідження у трьох паралельних групах з активним контролем для порівняння ефективності та безпеки ліксисенатиду з інсуліном глутізіном один раз на день та інсуліном глутізіном тричі на день у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу без належного контролю при застосуванні інсуліну гларгіну з метформіном або без нього. Дослідження №: EFC12626.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого пацієнта: 8 січня 2013 р. Дата завершення дослідження останнім пацієнтом: 3 грудня 2014 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада, Чилі, Чеська Республіка, Естонія, Франція, Німеччина, Угорщина, Італія, Латвія, Литва, Мексика, Польща, Румунія, Росія, Іспанія, Україна, Великобританія, США
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 855 Фактична: рандомізовано: 894 Отримали лікування: 893
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета Продемонструвати у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, стан яких недостатньо контролюється тільки інсуліном гларгіном або його комбінацією з метформіном: • Не меншу ефективність ліксисенатиду порівняно з інсуліном глутізіном при введенні один раз на день (схема фон-плюс) щодо зниження рівня HbA1c на тижні 26 • Не меншу ефективність ліксисенатиду порівняно з інсуліном глутізіном три рази на день (схема фон-болус) щодо зниження рівня HbA1c або перевагу щодо зміни маси тіла на тижні 26 Вторинні цілі: Оцінити ефект трьох схем лікування при застосуванні в комбінації тільки з інсуліном гларгіном або з метформіном: • На тижні 26 на:

	<ul style="list-style-type: none"> - Відсоток пацієнтів, які досягли цільового рівня HbA1c < 7 % або $\leq 6,5$ % на тижні 26 - Масу тіла - Рівень глюкози в плазмі крові натще (FPG) - Рівень глюкози після прийому їжі (PPG) та коливання рівня глюкози під час тесту зі стандартизованим харчуванням (пацієнти, які отримують ін'єкцію досліджуваного лікарського засобу перед сніданком) - 7-кратний тест із самоконтролем рівня глюкози в плазмі крові (SMPG) (середнє добове значення і для кожного часового інтервалу) - Добові дози інсуліну(ів) • На відсоток пацієнтів, які: <ul style="list-style-type: none"> - Досягли цільового рівня HbA1c < 7 % на тижні 26 і не мали підтвердженої симптоматичної гіпоглікемії (рівень глюкози в плазмі < 60 мг/дл) протягом 26-тижневого періоду лікування - Досягли цільового рівня HbA1c < 7 % і не мали збільшення маси тіла на тижні 26 - Досягли цільового рівня HbA1c < 7 % та не мали збільшення маси тіла на тижні 26, а також не мали підтвердженої симптоматичної гіпоглікемії (рівень глюкози в плазмі < 60 мг/дл) протягом 26-тижневого періоду лікування <p>Оцінити безпеку і переносимість трьох схем лікування при застосуванні в комбінації тільки з інсуліном гларгіном або з метформіном, зокрема на:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Документально підтверджену (рівень глюкози в плазмі < 60 мг/дл) симптоматичну гіпоглікемію (кількість пацієнтів, у яких був хоча б один епізод, і кількість явищ на пацієнто-рік), тяжку гіпоглікемію • Небажані явища (НЯ), серйозні небажані явища, життєво важливі показники, лабораторні показники безпеки
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Відкрите рандомізоване (1:1:1) багаточентрове дослідження в 3 паралельних групах та з активним контролем, в якому порівнювали:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Інсулін гларгін ± метформін + ліксисенатид один раз на день (режим ліксисенатиду) • Інсулін гларгін ± метформін + інсулін глулізін один раз на день (схема фон-плюс) • Інсулін гларгін ± метформін + інсулін глулізін тричі на день (схема фон-болус)
12. Основні критерії включення	<p>Пацієнти з діагностованим цукровим діабетом 2 типу протягом щонайменше 1 року тому, які отримували фоновий інсулін (протягом щонайменше 6 місяців, у стабільному режимі протягом щонайменше 3 місяців та у стабільній дозі ≥ 20 Од/добу протягом щонайменше 2 місяців до візиту 1) окремо або в комбінації з 1–3</p>

	пероральними антидіабетичними препаратами, такими як метформін ($\geq 1,5$ г/добу або максимально переносима доза), препарати сульфонілсечовини, інгібітори дипептидилпептидази-4 (DPP-4), глілід (усі в стабільній дозі протягом щонайменше 3 місяців до візиту 1).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджувані лікарські засоби: ліксисенатид, інсулін глулізін</p> <p>Форма випуску: Ліксисенатид постачався у вигляді одноразової попередньо наповненої ручки (ручка з ліксисенатидом) з 3 мл стерильного водного розчину для підшкірної ін'єкції, що містить 150 мкг (для початкової дози 10 мкг) або 300 мкг (для підтримувальної дози 20 мкг) діючої речовини (тобто 50 або 100 мкг/мл): Розчин інсуліну глулізину 100 Од/мл постачався у вигляді попередньо наповненої шприци Apidra® SoloStar® з 3 мл розчину для підшкірної ін'єкції, що еквівалентно 300 одиницям діючої речовини.</p> <p>Спосіб введення: підшкірно (п/ш)</p> <p>Режим дозування: Що стосується ліксисенатиду, то протягом перших 14 днів лікування вводили початкову дозу 10 мкг, а потім підтримувальну дозу 20 мкг. Що стосується інсуліну глулізину, початкова доза становила від 3 до 5 Од, один раз на день у групі фон-плюс і для кожного прийому їжі у групі фон-болус. Потім дозу підбирали таким чином, щоб перед наступним прийомом їжі або перед сном рівень SMPG був $> 5,6$ ммоль/л (100 мг/дл) і $\leq 7,8$ ммоль/л (140 мг/дл), уникаючи при цьому гіпоглікемії.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	<p>Під час дослідження інші види лікування на додаток до досліджуваного лікарського засобу і лікарського засобу, що не є досліджуваним, мали бути мінімальними. Однак, якщо вони вважалися необхідними для нормального самопочуття пацієнта і навряд чи могли вплинути на ефекти досліджуваного лікарського засобу, їх призначали на розсуд дослідника в стабільній дозі (коли це було можливо).</p> <p><i>Терапія цукрового діабету</i> Пацієнти які залучалися до проведення дослідження, обов'язково отримували фонову інсулінотерапію, яка тривала протягом усього дослідження. Попереднє лікування метформіном у дозі $\geq 1,5$ г/добу або в максимально переносимій дозі повинно було тривати протягом усього дослідження в стабільній дозі, якщо тільки не виникали особливі проблеми з безпекою, пов'язані з цим лікуванням.</p>

	<p>В особливих випадках, таких як гостре захворювання або хірургічне втручання, було дозволено короткочасне застосування не довше 5 днів інсуліну короткої дії у групі лікисенатиду або більше однієї ін'єкції інсуліну-глулізину на день у групі інсуліну глулізину один раз на день.</p> <p>Протягом періоду спостереження після лікування, після запланованого або передчасного остаточного припинення лікування досліджуваним лікарським засобом, будь-яке лікування, відмінне від агоністів рецепторів GLP-1, було дозволено на розсуд дослідника.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинні кінцеві точки:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Зміна рівня HbA1c від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 26 • Зміна маси тіла від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 26 (лікисенатид порівняно з інсуліном глулізином тричі на день) <p>Вторинні кінцеві точки</p> <ul style="list-style-type: none"> • Відсоток пацієнтів, які досягли рівня HbA1c < 7 % на тижні 26 • Відсоток пацієнтів, які досягли рівня HbA1c ≤ 6,5 % на тижні 26 • Зміна маси тіла від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 26 (лікисенатид порівняно з інсуліном глулізином один раз на день) • Відсоток пацієнтів без збільшення маси тіла • Зміна рівня FPG від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 26 • Зміни від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 26 у рівні глюкози після прийому їжі та її коливаннях (30 хвилин, 1 година та 2 години після прийому їжі) під час тесту зі стандартизованим харчуванням (у пацієнтів, які отримують ін'єкцію досліджуваного лікарського засобу перед сніданком) • Зміна в оцінці 7-кратного тесту SMPG від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 26 (для кожного часового інтервалу та середньодобового значення) • Зміна дози інсуліну гларгіну від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 26 • Доза інсуліну глулізину та загальна доза інсуліну на тижні 26 • Відсоток пацієнтів, які: <ul style="list-style-type: none"> - Досягли цільового рівня HbA1c < 7 % на тижні 26 і не мали підтвердженої симптоматичної гіпоглікемії (рівень глюкози в плазмі < 60 мг/дл (< 3,3 ммоль/л)) протягом 26-тижневого періоду лікування - Досягли цільового рівня HbA1c < 7 % і не мали збільшення маси тіла на тижні 26 - Досягли цільового рівня HbA1c < 7 % та не мали збільшення маси тіла на тижні 26, а також не мали підтвердженої

	симптоматичної гіпоглікемії (рівень глюкози в плазмі < 60 мг/дл (< 3,3 ммоль/л)) протягом 26-тижневого періоду лікування
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Небажані явища (НЯ), повідомлені пацієнтом або зареєстровані дослідником. Стандартна гематологічні аналізі та біохімічні аналізі крові.
18. Статистичні методи	<p><u>Первинний аналіз</u></p> <p>Первинний аналіз базувався на комбінованій первинній кінцевій точці у пацієнтів, які отримували інсулін гларгін ± метформін:</p> <p>1. Не менша ефективність ліксібенаїду порівняно зі схемою фон-плюс щодо зміни рівня HbA1c від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 26</p> <p>2a. 1. Не менша ефективність ліксібенаїду порівняно зі схемою фон-болус щодо зміни рівня HbA1c від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 26</p> <p>2b. Перевага ліксібенаїду над схемою фон-болус щодо зміни маси тіла від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 26</p> <p>Дослідження мало вважатися позитивним, якщо були виконані обидві умови: 1 і 2 (принаймні одна з умов 2a або 2b).</p> <p>Загалом, статистичну оцінку проводили при $\alpha=0,025$ (односторонній параметр) для первинної комбінованої кінцевої точки. Як 1, так і 2 (або 2a чи 2b) оцінювали окремо при $\alpha=0,025$ (односторонній параметр), а 1 і 2a оцінювали при межі не меншої ефективності 0,4 %.</p> <p>Для комбінованої первинної кінцевої точки 1 не меншу ефективність оцінювали за допомогою верхньої межі двостороннього 95 % ДІ. Якщо верхня межа 95 % ДІ становила менше 0,4 %, то стверджувалось, що ліксібенаїд є не менш ефективним порівняно зі схемою фон-плюс. Якщо критерій не меншої ефективності був дотриманий, то потрібно було перевірити перевагу над схемою фон-плюс.</p> <p>Для комбінованої первинної кінцевої точки 2 (2a і 2b) була використана процедура Хохберга для цих двох порівнянь при $\alpha=0,025$ (односторонній параметр), щоб контролювати похибку 1-го типу. Процедура Хохберга працювала наступним чином: якщо не менша ефективність ліксібенаїду порівняно з інсуліном глутізіном тричі на день щодо HbA1c та перевага ліксібенаїду порівняно з інсуліном глутізіном тричі на день щодо маси тіла доведені при $\alpha=0,025$ (односторонній параметр), то кінцева точка 2 була доведена при $\alpha=0,025$ (односторонній параметр). Якщо було доведено лише одне з тверджень, то доведене твердження було потрібно протестувати при $\alpha=0,0125$ (односторонній параметр).</p> <p>Не меншу ефективність щодо рівня HbA1c оцінювали за допомогою верхньої межі двостороннього 95 % ДІ (або 97,5 % ДІ). Якщо верхня межа 95 % ДІ (або 97,5 % ДІ) щодо рівня HbA1c</p>

становила менше 0,4 %, то не менша ефективність ліксисенатиду порівняно з інсуліном глулізином тричі на день щодо HbA1c була доведена при односторонньому $\alpha=0,025$ (або $\alpha=0,0125$). Перевагу щодо маси тіла оцінювали шляхом порівняння р-значення з одностороннім $\alpha=0,025$ (або $\alpha=0,0125$).

Якщо було виконано умову 2a (не менша ефективність щодо HbA1c порівняно зі схемою фон-болус), то необхідно було визначити перевагу над схемою фон-болус щодо зміни рівня HbA1c від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 26.

Первинні кінцеві точки аналізували за допомогою моделі коваріаційного аналізу (ANCOVA) з урахуванням лікування (ліксисенатид, інсулін глулізин один раз на день та інсулін глулізин тричі на день), рівня HbA1c на візиті 7 (тиждень -1) ($< 8 \%$, $\geq 8 \%$), страти рандомізації застосування метформіну (так, ні) і країни в якості фіксованих ефектів і з використанням відповідного вихідного значення в якості коваріати. Вихідне значення було визначено як останнє доступне значення перед введенням першої дози досліджуваного лікарського засобу. Різницю між ліксисенатидом та інсуліном глулізином один раз на день та відповідний двосторонній 95 % ДІ оцінювали за вищезгадану моделлю ANCOVA щодо рівня HbA1c.

Аналогічним чином, була оцінена різниця між ліксисенатидом та інсуліном глулізином тричі на день та відповідний двосторонній 95 % ДІ (і 97,5 % ДІ, якщо не виконана умова 2a або 2b) для щодо рівня HbA1c та маси тіла.

Аналіз вторинних кінцевих точок

Усі категоріальні вторинні кінцеві точки ефективності були проаналізовані за допомогою методу Кохрана-Мантеля-Хензеля, стратифікованого за рівнем HbA1c на візиті 7 (тиждень -1) (< 8 , $\geq 8 \%$), і стратами рандомізації застосування метформіну (так, ні).

Для пацієнтів з досягнутим рівнем HbA1c ($< 7 \%$, $\leq 6,5 \%$), зведені таблиці та графіки були надані за групами лікування, для запланованих візитів (за допомогою спостережуваного показника (OC)) та на тижні 26 (за допомогою LOCF). Був проведений аналіз чутливості, що виключає пацієнтів, у яких вихідні значення HbA1c становили $< 7 \%$ (при аналізі пацієнтів із досягнутим рівнем $< 7 \%$) або $\leq 6,5 \%$ (при аналізі пацієнтів із досягнутим рівнем $\leq 6,5 \%$). Також була представлена зведена інформація за візитами, за винятком цих пацієнтів.

Усі безперервні вторинні кінцеві точки ефективності, за винятком дози інсуліну глулізину та загальної добової дози інсуліну, були проаналізовані за допомогою тієї ж первинної моделі ANCOVA. Відсутні дані на тижні 26 були внесені за допомогою методу LOCF (перенесення останнього попереднього спостереження). Ця модель включала фіксовані ефекти для групи лікування (ліксисенатид, інсулін глулізин один раз на день та

	<p>інсулін глулізин тричі на день), страти рівня HbA1c на візиті 7 (тиждень 1) (< 8 %, ≥ 8 %), страти рандомізації застосування метформіну (так, ні) та країну з відповідним вихідним рівнем значення у якості коваріати.</p> <p>Для вторинних кінцевих точок помилка 1-го типу не оцінювалася (тобто для вторинних кінцевих точок не було врахування множинності порівнянь).</p> <p><u>Аналіз безпеки</u></p> <p>Аналіз безпеки протягом 26-тижневого періоду відкритого лікування був описовим.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Демографічні та вихідні характеристики загалом були подібними у всіх групах лікування. Досліджувана популяція складалася переважно з європеоїдів (92,6 %). Медіана віку рандомізованої популяції при скринінгу становила 60 років, а вік 41 (4,6 %) пацієнта був ≥ 75 років. 54,7 % пацієнтів були жінками. Більшість пацієнтів мали ожиріння або надмірну вагу, медіана ІМТ рандомізованої популяції на вихідному рівні становила 31,9 кг/м².</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Усі комбіновані первинні кінцеві точки (1, 2a і 2b) були виконані: при додаванні до інсуліну гларгіну ліксисенатид був не менш ефективним ніж інсулін глулізин один раз на день і інсулін глулізин тричі на день щодо зміни рівня HbA1c від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 26, і мав перевагу над інсуліном глулізином тричі на день щодо зміни маси тіла від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 26. Крім того, зниження маси тіла при застосуванні ліксисенатиду було також більшим, ніж при застосуванні інсуліну глулізину один раз на день.</p> <p>Після 12-тижневого титрування дози інсуліну гларгіну, яке призвело до зниження рівня HbA1c з 8,50 % до 7,76 %:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Середні зміни рівня HbA1c від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 26 становили -0,63 % у групі ліксисенатиду, -0,58 % у групі інсуліну глулізину один раз на день та -0,84 % у групі інсуліну глулізину тричі на день, досягнувши 7,17 %, 7,21 % та 6,96 % відповідно. • Середня зміна маси тіла від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 26 становила -0,63 кг у групі ліксисенатиду, 1,03 кг у групі інсуліну глулізину один раз на день та 1,37 кг у групі інсуліну глулізину тричі на день. <p>Добова доза інсуліну гларгіну збільшилася з 40 до 66 Од протягом 12-тижневого періоду титрування і практично не змінювалася протягом усього періоду лікування в 3 групах лікування. Показники глюкози в плазмі крові натще істотно знизилися протягом періоду титрування і залишалися стабільними протягом усього періоду лікування і порівнянними у</p>

	<p>всіх 3 групах. Наприкінці 26-тижневого періоду лікування добову дозу інсуліну глулізину збільшували приблизно до 10 Од у групі введення один раз на день та 20 од у групі введення тричі на день.</p> <p>Постпрандіальний глікемічний контроль, оцінений за допомогою PPG через 2 години під час тесту з рідкою їжею, покращився у всіх 3 групах, з відмінністю на користь ліксисенатиду порівняно з обома групами глулізину (середня квадратична зміна від початку дослідження (вихідного рівня) до тижня 26 для PPG через 2 години становила -3,64 ммоль/л [-65,50 мг/дл] для ліксисенатиду, -1,57 ммоль/л [-28,25 мг/дл] для інсуліну глулізину один раз на день і -1,41 [-25,35 мг/дл] для інсуліну глулізину тричі на день).</p> <p>Частка пацієнтів, які досягли цільового рівня HbA1c < 7 % на тижні 26, становила 42,1 % для ліксисенатиду, 38,4 % для інсуліну глулізину один раз на день і 49,2 % для інсуліну глулізину тричі на день. Частка пацієнтів, які досягли рівня HbA1c < 7 % на тижні 26 без документально підтвердженої симптоматичної гіпоглікемії (рівень глюкози в плазмі < 3,3 ммоль/л [60 мг/дл]), становила 29,4 %, 24,2 % та 26,1 % у групах ліксисенатиду, інсуліну глулізину один раз на день та інсуліну глулізину тричі на день відповідно. Частка пацієнтів, які досягли рівня HbA1c < 7 % без збільшення маси тіла на тижні 26, був вищим у групі ліксисенатиду, ніж у двох інших групах лікування: 31,2 % проти 16,7 % у групі інсуліну глулізину один раз на день та 17,6 % у групі інсуліну глулізину тричі на день. Частка пацієнтів, які досягли цільового рівня HbA1c < 7 % без збільшення маси тіла і без документально підтвердженої гіпоглікемії, які отримували ліксисенатид, була щонайменше в два рази вище (22,2 %), ніж у групі інсуліну глулізину один раз на день (9,2 %) або тричі на день (10,8 %).</p>
21. Результати безпеки	<p>Сумарна тривалість лікування була однаковою у групах ліксисенатиду, інсуліну глулізину один раз на день та інсуліну глулізину тричі на день: 142,2, 145,9 та 143,8 пацієнто-років відповідно.</p> <p>Наприкінці періоду лікування більшість пацієнтів (83,2 %) отримували 20 мкг ліксисенатиду один раз на день у групі ліксисенатиду, що було цільовою та максимальною дозою, дозволеною в дослідженні.</p> <p>Відсоток пацієнтів з будь-яким небажаним явищем на фоні лікування (НЯФЛ) становив 74,2 % у групі ліксисенатиду, 73,8 % у групі інсуліну глулізину один раз на день та 80,3 % у групі інсуліну глулізину тричі на день. У більшій кількості пацієнтів, які отримували ліксисенатид, спостерігалися симптоми нудоти та блювання, ніж у групах інсуліну глулізину (за термінами високого рівня: 26,5 % проти 3,0 % у групі інсуліну глулізину один раз на день і 2,4 % у групі інсуліну глулізину тричі на день).</p>

і у більшій кількості пацієнтів, які отримували інсулін глутізин, спостерігалася симптоматична гіпоглікемія, повідомлювана дослідниками, ніж у групі ліксисенатиду (35,9 % у групі ліксисенатиду проти 46,5 % та 52,4 % у групах глутізину один раз на день та тричі на день відповідно). Повідомлялося про випадкове передозування досліджуваного лікарського засобу у групах глутізину (4,3 % пацієнтів у групі глутізину один раз на день та 6,8 % у групі глутізину тричі на день), у групі ліксисенатиду таких повідомлень не було.

Повідомлялося про смерть 1 пацієнта у групі ліксисенатиду та 2 пацієнтів у групі інсуліну глутізину тричі на день. Крім того, 1 пацієнт помер під час періоду введення.

Частота серйозних НЯФЛ становила 3,7 %, 3,7 % та 4,8 % у групах ліксисенатиду, інсуліну глутізину один раз на день та інсуліну глутізину тричі на день відповідно.

Відсоток пацієнтів з НЯФЛ, що призвели до припинення лікування, був вищим у групі ліксисенатиду, ніж у групах інсуліну глутізину один раз на день і тричі на день (5,0 % проти 0,7 % і 1,0 % відповідно), головним чином через більш високу частоту шлунково-кишкових розладів у групі ліксисенатиду (3,7 % у групі ліксисенатиду порівняно відсутністю в інших групах), включаючи нудоту і блювання (по 1,3 % кожного явища).

Відповідно до відомого профілю безпеки ліксисенатиду, пацієнти в групі ліксисенатиду частіше мали нудоту і блювання, ніж у двох інших групах. Про нудоту повідомлялося у 25,2 % пацієнтів у групі ліксисенатиду порівняно з 1,7 % та 1,0 % пацієнтів у групах інсуліну глутізину один раз на день і тричі на день відповідно. Про блювання повідомлялося у 8,7 %, 1,7 % та 2,0 % пацієнтів відповідно. Більшість пацієнтів, які мали нудоту та/або блювання, продовжували лікування та завершили дослідження.

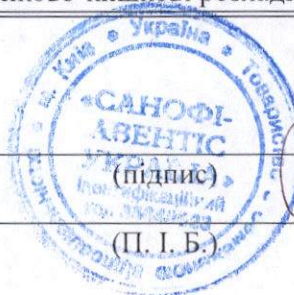
Частота розвитку симптоматичної гіпоглікемії, повідомлюваної дослідником, була значно нижчою в групі ліксисенатиду, ніж в обох групах інсуліну глутізину (розрахункове співвідношення порівняно з інсуліном глутізином один раз на день становило 0,64; 95 % ДІ: 0,45–0,89, а порівняно з інсуліном глутізином тричі на день – 0,49; 95 % ДІ: 0,36–0,69). Симптоматична гіпоглікемія, повідомлювана дослідником, призвела до припинення лікування у 1 пацієнта з групи ліксисенатиду. Про симптоматичну гіпоглікемію повідомлялося як про серйозне НЯФЛ у 3 пацієнтів, усі з групи глутізину один раз на день; з них у 2 пацієнтів повідомлялося про тяжку гіпоглікемію, що супроводжувалася втратою свідомості.

Симптоматична гіпоглікемія, визначена відповідно до протоколу (тобто яка супроводжується рівнем глюкози в плазмі

	<p>< 3,3 ммоль/л [60 мг/дл] або пов'язана зі швидким відновленням стану після застосування контрзаходів, якщо не було можливості виміряти рівень глюкози в плазмі), також відзначалася рідше в групі ліксисенатиду (32,9 % пацієнтів), ніж в групах інсуліну глулізину один раз на день (38,9 %) або тричі на день (44,9 %).</p> <p>Алергічні реакції, кваліфіковані АРАС, були зареєстровані у 3 (1,0 %) пацієнтів у групі ліксисенатиду та у 1 (0,3 %) пацієнта у групі інсуліну глулізину тричі на день протягом періоду лікування. Жодне з цих явищ (кропив'янка та алергічний риніт) не було серйозним, і жодне з них не розглядалося як можливо пов'язане з досліджуваним лікарським засобом.</p> <p>У період лікування повідомлялося про реакції у місці ін'єкції у 4 (1,3 %) пацієнтів у групі ліксисенатиду та у 1 (0,3 %) пацієнта у кожній групі інсуліну глулізину. Усі вони були легкої інтенсивності, і жодна з них не призвела до остаточного припинення лікування.</p> <p>У 1 пацієнта, який отримував ліксисенатид, повідомлялося про підозрюваний панкреатит. Прояви цього явища нормалізувалися протягом чотирьох днів. Застосування ліксисенатиду було відновлено, і пацієнт завершив дослідження відповідно до плану. Це явище було позитивно кваліфіковано PSAC як гострий панкреатит.</p> <p>Про злоякісне новоутворення підшлункової залози повідомлялося у 1 пацієнта, який отримував ліксисенатид, в інших групах таких повідомлень не було. Через 35 днів після першого прийому ліксисенатиду у пацієнта діагностували метастатичний рак підшлункової залози і він помер через 17 днів. Це явище було позитивно кваліфіковано PSAC і визнано не пов'язаним з ліксисенатидом.</p> <p>Серцево-судинні явища, кваліфіковані САС, були зареєстровані у 2 пацієнтів у групі ліксисенатиду порівняно з 1 пацієнтом у групі інсуліну глулізину один раз на день та 4 пацієнтами у групі інсуліну глулізину тричі на день.</p> <p>НЯ на фоні лікування, пов'язані з підвищенням рівня кальцитоніну, і НЯФЛ, пов'язані з підвищенням АЛТ, були зареєстровані у невеликого і однакового відсотка пацієнтів в кожній групі лікування.</p> <p>Лабораторні показники, життєво важливі показники та параметри ЕКГ не свідчили про особливі проблеми з безпеки.</p> <p>Профіль безпеки ліксисенатиду та інсуліну глулізину відповідав відомому профілю безпеки цих лікарських засобів. Жодних нових сигналів з безпеки при застосуванні ліксисенатиду виявлено не було.</p>
22. Висновок (заклучення)	Ліксисенатид, доданий до фонового інсуліну, є цінною альтернативою інтенсифікації лікування за схемами фон-плюс або фон-болус.

Дослідження продемонструвало, що у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, переважно з ожирінням, у яких глікемія не контролювалася належним чином, незважаючи на лікування фоновим інсуліном протягом декількох років на додаток до 1–3 пероральних антидіабетичних препаратів, ліксисенатид у дозі 20 мкг один раз на день, доданий тільки до інсуліну гларгіну або з метформіном, був не менш ефективним порівняно з інсуліном глулізином один раз на день (схема фон-плюс) або тричі на день (схема фон-боллос) щодо зниження HbA1c з додатковою перевагою у вигляді зниження маси тіла. Зниження ліксисенатидом як рівня HbA1c, так і маси тіла має очевидне клінічне значення. Застосування ліксисенатиду було пов'язане зі зниженням ризику розвитку гіпоглікемії порівняно зі схемами лікування на основі інсуліну глулізину, але призвело до деякого збільшення кількості випадків припинення лікування через шлунково-кишкові розлади.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СОЛІКВА®
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Санофі-Авентіс Дойчланд ГмбХ, Німеччина
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 з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване подвійно-сліпе плацебо-контрольоване багатоцентрове 24-тижневе дослідження в двох паралельних групах для оцінки ефективності та безпеки ліксисенатиду при застосуванні пацієнтам літнього віку з цукровим діабетом 2 типу, неконтрольованим належним чином при поточному режимі лікування діабету. Дослідження №: EFC12703.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого пацієнта: 10 червня 2013 року. Дата завершення дослідження останнім пацієнтом: 19 лютого 2015 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австралія, Болгарія, Канада, Німеччина, Данія, Норвегія, Швеція, Перу, Польща, Південна Африка, Іспанія, Великобританія та Сполучені Штати Америки.
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 340 пацієнтів. Фактична: рандомізовано: 350 пацієнтів; отримали лікування: 350 пацієнтів.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета Оцінити протягом 24 тижнів вплив ліксисенатиду порівняно з плацебо на глікемічний контроль, що визначається за зниженням рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) у пацієнтів літнього віку з цукровим діабетом 2 типу (ЦД2), неконтрольованим належним чином при поточному режимі медикаментозного лікування.</p> <p>Основна вторинна мета Оцінити безпеку та переносимість ліксисенатиду порівняно з плацебо у пацієнтів літнього віку з ЦД2 (включаючи випадки задокументованої (рівень глюкози в плазмі крові < 60 мг/дл [3,3 ммоль/л]) симптоматичної гіпоглікемії та шлунково-кишкових розладів).</p> <p>Вторинні цілі Оцінити вплив ліксисенатиду порівняно з плацебо через 24 тижні лікування на:</p> <ul style="list-style-type: none"> • рівень глюкози в плазмі крові натще

	<ul style="list-style-type: none"> • під час рідкого провокаційного тестового сніданку: постпрандіальний (ППГ) рівень через 2 години та відхилення рівня глюкози в плазмі крові • профіль самоконтрольованої глюкози (СКГК) за результатами 7 вимірювань • масу тіла • зміну сумарної добової дози базального інсуліну (якщо застосовується) • відсоток пацієнтів, які потребують невідкладної терапії • відсоток пацієнтів, у яких досягнуто HbA1c < 7 % • комбіновані кінцеві точки: <ul style="list-style-type: none"> - відсоток пацієнтів зі зниженням HbA1c на > 0,5 % за відсутності задокументованої симптоматичної гіпоглікемії (рівень глюкози в плазмі < 3,3 ммоль/л [< 60 мг/дл]) - відсоток пацієнтів зі зниженням HbA1c на > 0,5 % без збільшення маси тіла - відсоток пацієнтів зі зниженням HbA1c на > 0,5 % за відсутності задокументованої (рівень глюкози в плазмі крові < 3,3 ммоль/л [< 60 мг/дл]) симптоматичної гіпоглікемії та збільшення маси тіла - відсоток пацієнтів, у яких досягнуто HbA1c < 7,0 % без задокументованої симптоматичної гіпоглікемії (рівень глюкози в плазмі крові < 3,3 ммоль/л [< 60 мг/дл]). <p>Оцінити фармакокінетичний профіль ліксисенатиду та утворення антитіл до ліксисенатиду у цій популяції пацієнтів.</p> <p>Дослідницькі цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінка якості життя за опитувальником Short Form-12 (SF12) • Нутритивний статус/статус немичності та відсоток пацієнтів з оцінкою за шкалою MNA-SF < 12 балів на тижні 23 • Когнітивний статус • Оцінка чутливості до інсуліну та функції β-клітин за кількісним індексом контролю чутливості до інсуліну (QUICKI) та гомеостатичною моделлю оцінки функції β-клітин (НОМА-β) відповідно на вихідному рівні та на тижні 24 у пацієнтів, які не отримували базального інсуліну.
11. Дизайн клінічного випробування	Подвійно-сліпе рандомізоване у співвідношенні 1:1 плацебо-контрольоване багатонаціональне багатоцентрове дослідження з двома паралельними групами.
12. Основні критерії включення	Пацієнти віком від 70 років, без ознак немичності, з цукровим діабетом 2 типу, неконтрольованим належним чином при поточному протидіабетичному лікуванні. Пацієнти могли отримувати лікування метформіном, сульфонілсечовиною, піоглітазоном, меглітинідом та/або базальним інсуліном у стабільному режимі протягом щонайменше 3 місяців до початку дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджуваний лікарський засіб: ліксисенатид.</p> <p>Лікарська форма:</p> <ul style="list-style-type: none"> - початкова доза 10 мкг: ліксисенатид у одноразовій шприці-ручці зеленого кольору, що містить 3 мл стерильного водного

	<p>розчину для підшкірних (п/ш) ін'єкцій зі 150 мкг діючої речовини (тобто 50 мкг/мл);</p> <p>- підтримувальна доза 20 мкг: ліксисенатид у одноразовій шприці-ручці фіолетового кольору, що містить 3 мл стерильного водного розчину для п/ш ін'єкцій з 300 мкг діючої речовини (тобто 100 мкг/мл).</p> <p>Спосіб введення: підшкірна ін'єкція за допомогою шприца-ручки Delta 14</p> <p>Режим дозування: Ліксисенатид (або відповідне плацебо) починали з ін'єкції 10 мкг 1 раз на добу протягом 2 тижнів, надалі продовжували у підтримувальній дозі 20 мкг 1 раз на добу до кінця періоду лікування. Якщо цільова підтримувальна доза 20 мкг не переносилася, дозу ліксисенатиду можна було зменшити до 10 мкг. Ліксисенатид вводили вранці перед сніданком.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Плацебо.</p> <p>Лікарська форма: плацебо в одноразових шприцах-ручках зеленого та фіолетового кольорів, що містять 3 мл стерильного водного розчину, відповідно шприцам-ручкам із ліксисенатидом.</p> <p>Спосіб застосування: див. попередній параграф.</p>
15. Супутня терапія	<p>Дозволена супутня терапія цукрового діабету («фонова терапія») призначалася відповідно до затверджених місцевих інструкцій.</p> <p>Протягом періоду дослідження було дозволено застосування метформіну, базального інсуліну, меглітинідів, піоглітазону та сульфонілсечовини. Інсулін гларгін, інсулін НПХ, Детемір, Ленте та Ультраленте вважаються базальними інсулінами. Змішані інсуліни не розглядалися як базальний інсулін. Додавання нового протидіабетичного лікування протягом періоду дослідження не дозволялося після рандомізації, за виключенням невідкладної терапії.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинна кінцева точка ефективності: абсолютна зміна HbA1c від вихідного рівня до тижня 24.</p> <p>Вторинні кінцеві точки: зміна від вихідного рівня до тижня 24 ППГ через 2 години, відхилення рівня глюкози після прийому їжі, 7-точкового профілю СКГК, маси тіла та рівень глюкози натще (FPG); відсоток пацієнтів, які потребували невідкладної терапії, відсоток пацієнтів з HbA1c < 7 % на тижні 24.</p> <p>Дослідницькі кінцеві точки: нутритивний статус/статус немічності, оцінений за короткою формою MNA, та відсоток пацієнтів зі зміною оцінки за MNA-SF < 12 балів від вихідного рівня до тижня 23, індекс когнітивних функцій (MMSE) та зміна якості життя (SF-12) від вихідного рівня до тижня 23, зміна чутливості до інсуліну та функції β-клітин від вихідного рівня до тижня 24.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Небажані явища (НЯ), повідомлені пацієнтом або відмічені дослідником, зокрема НЯ, що виникають під час лікування (TEAE), такі як гіпоглікемія, панкреатит, алергічні реакції, шлунково-кишкові розлади та реакції в місці введення.</p> <p>Стандартний аналіз крові та біохімічне дослідження крові.</p>

18. Статистичні методи	<p>Ефективність аналізували в модифікованій популяції пацієнтів відповідно до призначеного лікування (mITT), визначеної як усі рандомізовані пацієнти, які отримали подвійно засліплений ДІЗ та мали як вихідний показник, так і принаймні 1 показник після вихідного рівня будь-якої первинної чи вторинної змінної ефективності.</p> <p>Первинну кінцеву точку ефективності аналізували за допомогою моделі коваріаційного аналізу (ANCOVA) з лікуванням, стратою HbA1c (< 8,0 %, ≥ 8,0 %) і застосуванням базального інсуліну [так/ні] та швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ, ≥ 60 мл/хв/1,73 м², від ≥ 30 до < 60 мл/хв/1,73 м²) і країною як фіксованими ефектами та з використанням вихідного показника HbA1c як коваріати.</p> <p>Різниці між групами лікисенатиду та плацебо і відповідні двосторонні 95 % довірчі інтервали (ДІ) розраховували в межах програми ANCOVA.</p> <p>Подібна модель ANCOVA застосована для безперервних вторинних кінцевих точок ефективності, а метод Кохрана–Мантела–Гензеля (СМН), стратифікований за стратою рандомізації, застосований для категорійних вторинних кінцевих точок ефективності.</p> <p>Було застосовано поетапну нисхідну процедуру тестування, щоб забезпечити контроль помилки I типу. Як тільки первинна кінцева точка була статистично значущою на 2-сторонньому рівні 5 %, тестування проводилося в такому порядку: ППГ через 2 години, середньодобовий показник 7-точкового профілю СКГК, маса тіла, FPG та відсоток пацієнтів, які потребували невідкладної терапії. Якщо кінцева точка не була статистично значущою на рівні 5 %, подальші випробування не проводилися.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Демографічні та вихідні характеристики були загалом подібними в усіх групах лікування. Медіана віку становила 73 роки, 37 % пацієнтів були віком ≥ 75 років (а 11 % – понад 80 років), медіана індексу маси тіла становила 29,5 кг/м², майже у третини пацієнтів спостерігалися помірні порушення функції нирок, 71,4 % були представниками європеїдної раси, 48 % належали до жіночої статі.</p> <p>Третина пацієнтів отримувала базальний інсулін з пероральними протидіабетичними засобами або без них, третина – комбінацію пероральних протидіабетичних засобів, включаючи сульфонілсечовину, і третина – комбінацію пероральних протидіабетичних засобів без сульфонілсечовини.</p>
20. Результати ефективності	<p>Результати щодо ефективності</p> <p><u>Первинна кінцева точка ефективності: зміна HbA1c від вихідного рівня до тижня 24</u></p> <p>Зміна HbA1c становила -0,57 % у групі лікисенатиду та 0,06 % у групі плацебо (різниця середніх значень за методом найменших квадратів (МНК) = -0,64 %, 95 % ДІ: від -0,810 % до -0,464 %, p < 0,0001). Була продемонстрована перевага лікисенатиду порівняно з плацебо.</p> <p><u>Вторинні кінцеві точки ефективності</u></p>

Зменшення порівняно з вихідним рівнем ГППГ через 2 години було значно більшим у групі лікисенатиду: $-5,12$ ммоль/л ($-92,20$ мг/дл), ніж у групі плацебо, і $-0,07$ ммоль/л ($-1,29$ мг/дл) із різницею середніх значень за МНК $-5,05$ ммоль/л ($-90,90$ мг/дл) і $p < 0,0001$.

Зниження середнього показника СКГК за результатами 7 вимірювань порівняно з вихідним рівнем становило $1,15$ ммоль/л ($-20,73$ мг/дл) у групі лікисенатиду та $0,19$ ммоль/л ($-3,46$ мг/дл) у групі плацебо (різниця середніх значень за МНК = $-0,96$ ммоль/л [$-17,27$ мг/дл], $p < 0,0001$).

Зменшення маси тіла порівняно з вихідним рівнем становило $1,47$ кг у групі лікисенатиду та $0,16$ кг у групі плацебо (різниця середніх значень за МНК = $-1,32$ кг, $p < 0,0001$). Між групами лікисенатиду та плацебо не було виявлено істотної різниці за міні-анкетом з оцінки нутритивного статусу (MNA-SF).

Різниця середніх значень за МНК FPG від вихідного рівня до тижня 24 для лікисенатиду порівняно з плацебо не була статистично значущою ($-0,31$ ммоль/л [$5,63$ мг/дл]; $p = 0,2347$).

Відсоток пацієнтів, які потребували невідкладної терапії протягом 24-тижневого періоду подвійно-сліпого лікування, був нижчим у групі лікування лікисенатидом ($2,9\%$), ніж у групі плацебо ($10,4\%$) (різниця середніх значень за МНК = $-7,8\%$, 95% ДІ: від $-13,12\%$ до $-2,41\%$). Відповідно до стратегії тестування для коригування множинності інференційне тестування для цієї змінної було дослідницьким, оскільки аналіз FPG не виявив статистично значущої різниці.

Відсоток пацієнтів, які вважалися такими, що відповіли на лікування (респонденти), з $HbA1c < 7\%$ був значно вищим у групі лікисенатиду (63 пацієнти [$36,6\%$]) порівняно з групою плацебо (24 пацієнти [$14,0\%$]).

Кількість пацієнтів зі зниженням $HbA1c > 0,5\%$ і без документально підтвердженої гіпоглікемії (рівень глюкози < 60 мг/дл) наприкінці дослідження була майже в 3 рази вищою в групі лікисенатиду порівняно з групою плацебо.

Зниження $HbA1c$ було подібним у пацієнтів з позитивним і негативним статусом антитіл, за винятком невеликої підгрупи пацієнтів ($N = 22$) з концентрацією антитіл вище нижньої межі кількісного визначення, причому відповідь на лікування була варіабельною.

Анкета щодо якості життя (SF-12) показала невелике покращення загальної оцінки фізичного стану при лікуванні лікисенатидом порівняно з плацебо.

Результати щодо фармакокінетики

У пацієнтів з негативним статусом антитіл до лікисенатиду, які отримували лікування лікисенатидом у дозі 20 мкг на добу, відповідні медіани перед введенням препарату були нижче LLOQ і $6,19$ пг/мл на тижнях 4 та 24 відповідно. Медіана концентрацій лікисенатиду після ін'єкції через $0,5$ – 2 години після введення препарату становила $80,00$ пг/мл і $108,50$ пг/мл на тижнях 4 та 24 відповідно. Медіана концентрацій лікисенатиду після ін'єкції

	<p>через 2–6 годин після введення становила 112,50 пг/мл і 138,00 пг/мл на тижнях 4 та 24 відповідно.</p> <p>У пацієнтів з позитивним статусом антитіл до ліксисенатиду, які отримували лікування ліксисенатидом у дозі 20 мкг на добу, медіана перед введенням препарату зросла з 16,10 пг/мл (тиждень 4) до 302,00 пг/мл (тиждень 24). Медіана концентрації ліксисенатиду після ін'єкції через 0,5–2 години зростала з тривалістю лікування: від 175,50 пг/мл на тижні 4 до 530,00 пг/мл на тижні 24. Медіана концентрації ліксисенатиду після ін'єкції через 2–6 годин становила 265,50 пг/мл і 825,00 пг/мл на тижнях 4 та 24 відповідно.</p>
21. Результати безпеки	<p>Відсоток пацієнтів з будь-якими ТЕАЕ становив 71,0 % у групі ліксисенатиду та 67,8 % у групі плацебо. Двома найчастіше зареєстрованими ТЕАЕ були нудота, про яку повідомили 44 пацієнти (25,0 %) у групі ліксисенатиду та 13 пацієнтів (7,5 %) у групі плацебо, та гіпоглікемія (симптоматична або безсимптомна, включаючи гіпоглікемічну втрату свідомості), про яку повідомили 31 пацієнт (17,6 %) у групі ліксисенатиду та 18 пацієнтів (10,3 %) у групі плацебо, наступним за частотою були назофарингіт (15 [8,5 %] пацієнтів у групі ліксисенатиду порівняно з 22 [12,6 %] – у групі плацебо) та діарея (19 [10,8 %] пацієнтів у групі ліксисенатиду порівняно з 13 [7,5 %] у групі плацебо).</p> <p>Про серйозні ТЕАЕ повідомили 8 пацієнтів (4,5 %) у групі ліксисенатиду та 10 пацієнтів (5,7 %) у групі плацебо.</p> <p>Один випадок серйозного гіпоглікемічного явища (гіпоглікемічна втрата свідомості) був зареєстрований у групі ліксисенатиду. Один пацієнт у групі плацебо помер через ТЕАЕ – аневризму аорти.</p> <p>Відсоток пацієнтів, у яких спостерігалось ТЕАЕ, що призвело до припинення лікування, був вищим у групі ліксисенатиду (8,5 % порівняно з 5,7 % у групі плацебо), що значною мірою пов'язано з вищою частотою шлунково-кишкових розладів.</p> <p>Дослідником повідомлено про гіпоглікемію (симптоматичну або безсимптомну) у 17,6 % пацієнтів у групі ліксисенатиду (включаючи один тяжкий випадок) порівняно з 10,3 % у групі плацебо. Частота будь-якої симптоматичної гіпоглікемії, визначеної за протоколом, становила 7,4 % у групі ліксисенатиду та 5,7 % у групі плацебо. Дещо вища частота гіпоглікемії в групі ліксисенатиду була зумовлена збільшенням частоти гіпоглікемії у пацієнтів, які отримували сульфонілсечовину, тоді як у пацієнтів, які отримували базальний інсулін, такого збільшення не спостерігалось. Повідомлялося лише про 1 епізод тяжкої гіпоглікемії (гіпоглікемічна втрата свідомості) в одного пацієнта з групи ліксисенатиду.</p> <p>У одного пацієнта, який отримував плацебо, укусу комара був розцінений АРАС як алергічна реакція.</p> <p>У одного пацієнта в групі плацебо ТЕАЕ було визнано Комітетом з оцінки безпеки підшлункової залози як гострий панкреатит.</p>

	Не повідомлялося про випадки ТЕАЕ, пов'язані з підвищенням рівня кальцитоніну.
22. Висновок (заклучення)	У пацієнтів літнього віку без ознак немічності, у яких не контролювався рівень глікемії при поточному антидіабетичному лікуванні, було продемонстровано перевагу ліксисенатиду порівняно з плацебо щодо зниження рівня HbA1c протягом 24-тижневого періоду при низькому ризику гіпоглікемії, цільовій постпрандіальній гіперглікемії, що є однією з характерних особливостей цукрового діабету у пацієнтів літнього віку. Профіль безпеки ліксисенатиду у геріатричних пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу відповідав відомому профілю безпеки ліксисенатиду, в тому числі щодо виникнення нудоти, блювання та гіпоглікемії.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



(підпис)

(П.І.Б.)

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СОЛІКВА®
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Санофі-Авентіс Дойчланд ГмбХ, Німеччина
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 з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	26-тижневе рандомізоване відкрите дослідження з активним контролем у паралельних групах для оцінки ефективності та безпеки фіксованої комбінації інсуліну гларгін/ліксисенатид у дорослих з цукровим діабетом 2 типу, неконтрольованого належним чином при застосуванні агоніста рецептора GLP-1 та метформіну (окремо або з піоглітазоном та/або інгібіторами натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (iNЗКТГ2)), з 26-тижневим періодом продовження застосування фіксованої комбінації в одній групі. Дослідження №: EFC13794. Назва дослідження: LixiLan-G.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3b
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого пацієнта: 6 липня 2016 року. Дата завершення дослідження останнім пацієнтом: 17 листопада 2018 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада, Естонія, Німеччина, Ізраїль, Румунія, Словачія, Іспанія, Італія та Сполучені Штати Америки.
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 500 пацієнтів (по 250 пацієнтів у групі). Фактична: - рандомізовано: 514 пацієнтів (комбінація з фіксованим співвідношенням (КФС) – 257, агоніст рецептора GLP-1 (AP GLP-1) – 257); - отримали лікування: 511 пацієнтів (КФС – 255, AP GLP-1 – 256). Усі пацієнти, які отримали КФС и завершили 26-тижневий період рандомізованого лікування, відповідали критеріям участі в 26-тижневому періоді продовження. Відповідали критеріям включення: 230 пацієнтів; Отримали лікування (всі пацієнти отримали КФС): 206 пацієнтів.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета Продемонструвати перевагу фіксованої комбінації інсуліну гларгін/ліксисенатид (далі – КФС) над агоністом рецептора GLP-1 (AP GLP-1), що визначається за зміною HbA1c від вихідного рівня до тижня 26. Вторинні цілі Оцінити вплив КФС порівняно з AP GLP-1 протягом 26 тижнів на:

	<ul style="list-style-type: none"> • відсоток пацієнтів, у яких досягнуто цільового значення HbA1c; • рівень глюкози в плазмі крові натще (FPG); • профіль самоконтрольованого рівня глюкози в крові (СКГК) за результатами 7 вимірювань • глікемічний контроль залежно від прийому їжі, оцінений за постпрандіальним рівнем глюкози (ППГ) через 2 години та відхиленням рівня глюкози в плазмі крові після стандартизованого тестового прийому їжі; • масу тіла. • Оцінити безпеку та переносимість у кожній групі лікування. <p>Інші цілі</p> <ul style="list-style-type: none"> • оцінити дози інсуліну гларгін і ліксисенатиду у групі застосуванні комбінації. • Оцінити утворення антитіл до інсуліну (група КФС) • Оцінити утворення антитіл до ліксисенатиду (група КФС) • Оцінити загальну концентрацію в плазмі крові ліксисенатиду до та після ін'єкції (група КФС) <p>Цілі періоду продовження</p> <p>Оцінити безпеку, ефективність, інші кінцеві точки та фармакокінетику (ФК) КФС до тижня 52.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Відкрите рандомізоване (зі співвідношенням 1:1 та за тривалістю лікування) багатоцентрове багатонаціональне 26-тижневе дослідження фази 3b з активним контролем у двох паралельних групах лікування для порівняння КФС та AP GLP-1. Наприкінці 26-тижневого рандомізованого періоду пацієнтам з групи КФС було запропоновано продовжити лікування КФС протягом 26-тижневого періоду продовження з однією групою.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Основний критерій включення: Пацієнти з цукровим діабетом 2 типу (ЦД2), діагностованим щонайменше за 1 рік до скринінгу, які отримували лікування одним з таких препаратів:</p> <ul style="list-style-type: none"> - протягом щонайменше 4 місяців стабільною дозою протягом щонайменше 3 місяців до скринінгу одним з таких AP GLP-1: ліраглутид 1 раз на добу (1,8 мг 1 раз на добу або 1,2 мг 1 раз на добу, якщо 1,8 мг 1 раз на добу погано переноситься за оцінкою дослідника) або ексенатид 2 рази на добу (10 мкг 2 рази на добу або 5 мкг 2 рази на добу, якщо 10 мкг 2 рази на добу погано переноситься за оцінкою дослідника); - протягом щонайменше 6 місяців до скринінгу стабільною дозою одного з таких AP GLP-1: ексенатид пролонгованої дії (2 мг 1 раз на тиждень) або альбіглютид (50 мг 1 раз на тиждень або 30 мг 1 раз на тиждень, якщо 50 мг 1 раз на тиждень погано переноситься за оцінкою дослідника) або дулаглютид (1,5 мг 1 раз на тиждень або 0,75 мг 1 раз на тиждень, якщо 1,5 мг 1 раз на тиждень погано переноситься за оцінкою дослідника) <p>у комбінації з метформіном (добова доза \geq 1500 мг/добу або максимальна переносима доза [МПД]) з піоглітазоном або без нього, з іНЗКТГ2 або без нього, у стабільній дозі протягом щонайменше 3 місяців.</p>

	<p>Критерії включення в період продовження: пацієнти, які отримували КФС протягом 26-тижневого періоду рандомізованого лікування і продовжують лікування. Для відповідних пацієнтів, які отримували невідкладну терапію, HbA1C > 8 % на тижні 22.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Досліджуваний лікарський засіб: КФС Лікарська форма: КФС в одноразових шприцах-ручках SoloStar®, попередньо заповнених 3 мл стерильного водного розчину, що містить інсулін гларгін, ліксисенатид, гліцерин (85 %), метіонін, метакрезол, цинку хлорид, HCl/NaOH та воду для ін'єкцій.</p> <p>Були два типи шприців-ручок (персикового та оливкового кольору) з різним фіксованим співвідношенням інсуліну гларгін/ліксисенатид, що давало можливість титрувати інсулін гларгін у діапазоні від 10 до 60 ОД, обмежуючи дозу ліксисенатиду максимум до 20 мкг/добу:</p> <ul style="list-style-type: none"> - шприці-ручки персикового кольору містять 100 ОД/мл інсуліну гларгін та 50 мкг/мл ліксисенатиду у співвідношенні 2:1, що дає можливість вводити добові дози від 10 ОД/5 мкг до 40 ОД/20 мкг; - шприці-ручки оливкового кольору містять 100 ОД/мл інсуліну гларгін та 33 мкг/мл ліксисенатиду у співвідношенні 3:1, що дає можливість вводити добові дози від 30 ОД/10 мкг до 60 ОД/20 мкг <p>Шлях введення: підшкірна ін'єкція Режим дозування: Протягом 26-тижневого періоду рандомізованого лікування пацієнти в групі КФС розпочинали лікування з персикової шприц-ручки у дозі 10 ОД підшкірно (п/ш), що відповідає дозі 10 ОД інсуліну гларгін та 5 мкг ліксисенатиду. КФС вводили щодня вранці за годину (від 0 до 60 хвилин) до сніданку.</p> <p>Протягом перших 8 тижнів 26-тижневого періоду рандомізованого лікування дозу титрували двічі на тиждень, наскільки це можливо, до досягнення пацієнтом цільового рівня СКГК натще в діапазоні від 80 до 100 мг/дл (4,4–5,6 ммоль/л), уникаючи при цьому гіпоглікемії. Надалі дозу коригували за необхідності для підтримання цього цільового СКГК натще, рекомендуючи оцінювати дозу принаймні 1 раз на тиждень. Пацієнтів, які потребували добової дози КФС 41 ОД або більше, переводили на застосування шприц-ручки оливкового кольору. Максимальна добова доза в групах лікування КФС становила 60 ОД, що відповідає дозі 60 ОД інсуліну гларгін та 20 мкг ліксисенатиду. Добові дози КФС вище 60 ОД, не застосовували.</p> <p>Наприкінці 26-тижневого періоду рандомізованого лікування відповідним пацієнтам, які отримували КФС, запропоновано продовжити прийом КФС протягом наступних 26 тижнів (період продовження).</p> <p>Вибір шприца-ручки персикового або оливкового кольору:</p> <ul style="list-style-type: none"> - якщо пацієнту необхідна доза КФС від 10 до 40 ОД, слід було використовувати шприц-ручку персикового кольору (інсулін гларгін/ліксисенатид 2:1),

	<p>- якщо пацієнту необхідна доза КФС від 41 до 60 ОД, слід було використовувати лише шприц-ручку оливкового кольору (інсулін гларгін/ліксисенатид 3:1).</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Контрольні лікарські засоби</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ліраглутид (Victoza®)* у вигляді попередньо заповнених багатодозових шприців-ручок, які надавали дози 0,6 мг, 1,2 мг або 1,8 мг. Кожна шприц-ручка попередньо заповнена 3 мл прозорого безбарвного розчину, що містить 6 мг/мл ліраглутиду (вільна основа, безводний). • Ексенатид (Byetta®)* у вигляді стерильного ізотонічного розчину, що містить консервант, у скляному картриджі, зібраному в шприц-ручку (попередньо заповнена ручка). 1 мл містить 250 мкг синтетичного ексенатиду. Доступні дві попередньо заповнені шприці-ручки для введення одноразових доз 5 мкг (попередньо заповнена ручка об'ємом 1,2 мл) або 10 мкг (попередньо заповнена ручка об'ємом 2,4 мл). Кожна попередньо заповнена шприц-ручка містить 60 доз, що забезпечує 30 днів введення препарату в режимі 2 рази на добу. • Ексенатид пролонгованої дії (Bydureon®)* у вигляді стерильного порошку, вже розведеного у шприцах-ручках. Кожен флакон або попередньо заповнена шприц-ручка містила 2 мг ексенатиду. Кожна шприц-ручка містила одноразову дозу 2 мг для введення 1 раз на добу. • Альбіглутид (Tanzeum®)* у вигляді стерильного порошку, розведеного у шприцах-ручках. Шприц-ручка по 30 мг містить 40,3 мг ліофілізованого альбіглутиду та 0,65 мл води для ін'єкцій, розрахованих на введення дози 30 мг в об'ємі 0,5 мл після відновлення. Шприц-ручка по 50 мг містить 67 мг ліофілізованого альбіглутиду та 0,65 мл води для ін'єкцій, розрахованих на введення дози 50 мг в об'ємі 0,5 мл після відновлення. Кожна шприц-ручка містить одноразову дозу 30 мг або 50 мг для введення 1 раз на добу. • Дулаглутид (Trulicity®)* у вигляді стерильного розчину у шприцах-ручках. Кожна однодозова шприц-ручка містить 0,75 мг дулаглутиду/0,5 мл розчину або 1,5 мг дулаглутиду/0,5 мл розчину. Кожна шприц-ручка містить одноразову дозу 0,75 мг або 1,5 мг для введення 1 раз на добу. <p><i>*за наявності на рівні країни</i></p> <p>Шлях введення: підшкірна ін'єкція Режим дозування: та сама добова доза та режим, що і до рандомізації.</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Метформін, піоглітазон (якщо застосовувався) та іНЗКТГ2 (ящо застосовувались) призначали згідно з місцевими інструкціями і продовжували протягом усього дослідження, якщо не виникало специфічних проблем з безпеки, пов'язаних з цим лікуванням.</p> <p>Невідкладну терапію рекомендували лише тоді, коли подальше титрування дози було неможливим, тобто пацієнт вже отримував максимальну добову дозу 60 одиниць:</p>

	<p>- рекомендувався інсулін швидкої дії (інсулін глюлізин за наявності), починаючи з одноразового введення під час основного прийому їжі (за винятком сніданку).</p> <p>- Застосування базального інсуліну було заборонено.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинна кінцева точка ефективності</p> <ul style="list-style-type: none"> • Зміна HbA1c від вихідного рівня до тижня 26. <p>Вторинні кінцеві точки</p> <ul style="list-style-type: none"> • відсоток пацієнтів, у яких досягнуто HbA1c < 7 % або ≤ 6,5 % на тижні 26; • зміна рівня глюкози натще (FPG) від вихідного рівня до тижня 26; • зміни 7-точкових профілів СКГК від вихідного рівня до тижня 26; • зміни від вихідного рівня до тижня 26 ППГ через 2 години та відхилення рівня глюкози після стандартизованого тестового прийому їжі • зміна маси тіла від вихідного рівня до тижня 26. <p>Інші кінцеві точки</p> <ul style="list-style-type: none"> • Дози інсуліну гларгін та ліксисенитиду на тижні 26 у групі КФС. <p>Кінцева точка фармакокінетики</p> <ul style="list-style-type: none"> • Концентрація в плазмі крові ліксисенатиду. <p>Кінцеві точки періоду продовження</p> <p>Всі первинні та вторинні кінцеві точки ефективності, безпеки, ФК та інші кінцеві точки також оцінювали наприкінці періоду продовження (тиждень 52).</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Симптоматична гіпоглікемія • Небажані явища (НЯ), серйозні небажані явища (СНЯ) та небажані явища, що становлять особливий інтерес (НЯІ), НЯ, що потребують особливого моніторингу, лабораторні показники безпеки, основні показники життєдіяльності та електрокардіограма (ЕКГ) • Параметри антитіл до інсуліну гларгін та до ліксисенатиду в групі КФС.
18. Статистичні методи	<p>Усі кінцеві точки ефективності, безпеки, ФК, а також інші кінцеві точки оцінювали наприкінці 26-тижневого періоду рандомізованого лікування та наприкінці періоду продовження (тиждень 52).</p> <p>Аналіз ефективності протягом усього періоду дослідження</p> <p>Ефективність аналізували в модифікованій популяції пацієнтів відповідно до призначеного лікування (mITT) з використанням оцінок ефективності, отриманих під час дослідження, в тому числі після відміни ДЛЗ або введення невідкладної терапії. Популяція mITT складалася з усіх рандомізованих пацієнтів, які мали як вихідний показник, так і принаймні 1 показник після вихідного рівня будь-якої первинної чи вторинної змінної ефективності, незалежно від дотримання протоколу і процедур дослідження. Кінцеві точки ефективності узагальнені за допомогою описової статистики.</p>

	<p>Аналіз безпеки Аналіз безпеки проводили в популяції для аналізу безпеки з використанням оцінок безпеки, отриманих під час дослідження. Популяція для аналізу безпеки складалася з усіх рандомізованих пацієнтів, які отримали принаймні 1 дозу відкритого ДЛЗ, незалежно від введеної дози. Пацієнтів аналізували відповідно до фактично отриманого лікування (як таких, які отримали лікування). Кінцеві точки безпеки, включаючи змінні антитіл, були узагальнені за допомогою описової статистики.</p> <p>Аналіз фармакокінетики Фармакокінетичні кінцеві точки були узагальнені за допомогою описової статистики.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>З 840 пацієнтів, які пройшли скринінг, 514 були рандомізовані (257 пацієнтів у групу КФС і 257 пацієнтів у групу AP GLP-1). Демографічні та вихідні характеристики були подібними між групами лікування. Медіана віку становила 60,0 років, середня тривалість ЦД2 – близько 11 років, середній ІМТ – приблизно 33 кг/м². Досліджувана популяція складалася переважно з представників європеїдної раси (94,4%), і 52,5% популяції становили пацієнти чоловічої статі.</p> <p>Загалом 206 пацієнтів включені в 26-тижневий період продовження лікування. Характеристики популяції з 206 пацієнтів, які брали участь у всьому дослідженні, відповідали характеристикам рандомізованої популяції в групі КФС у першому 26-тижневому періоді рандомізованого лікування. Медіана віку становила 59,8 року, гендерний розподіл рівномірний, більшість пацієнтів були представниками європеїдної раси (94,7%).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Результати щодо ефективності Протягом першого 26-тижневого періоду рандомізованого лікування основна мета дослідження була досягнута, оскільки було продемонстровано перевагу переходу на лікування КФС порівняно з продовженням прийому AP GLP-1 щодо зміни HbA1c від вихідного рівня до тижня 26. Результати у пацієнтів, які отримували КФС і взяли участь у дослідженні в період продовження, показали, що середній рівень HbA1c знизився з 7,75% на вихідному рівні до 6,65% на тижні 26 (-1,10%) і утримувався протягом періоду продовження на середньому рівні 6,74% на тижні 52 (-1,01% від вихідного рівня).</p> <p>Протягом першого 26-тижневого періоду рандомізованого лікування покращення показників HbA1c відобразалося у великій частці пацієнтів, у яких досягнуто цільових показників HbA1c < 7% та ≤ 6,5% (70,9% та 45,6% відповідно). Ці частки здебільшого зберігалися до тижня 52: значення HbA1c < 7% досягнуто у 64,1% пацієнтів, а значення HbA1c ≤ 6,5% – у 42,7% пацієнтів.</p> <p>Рівень глюкози натще (FPG) знизився на 2,25 ммоль/л (-40,47 мг/дл) із середнього значення 8,99 ммоль/л (162,02 мг/дл) на вихідному рівні до середнього значення 6,75 ммоль/л</p>

	<p>(121,61 мг/дл) на тижні 26 та утримувався протягом продовження лікування на рівні 6,76 ммоль/л (121,78 мг/дл) на тижні 52.</p> <p>Зміни середніх значень СКГК за результатами 7 вимірювань від вихідного рівня до тижнів 26 та 52 становили -1,80 ммоль/л (-32,35 мг/дл) та 1,68 ммоль/л (-30,29 мг/дл).</p> <p>Покращення постпрандіального глікемічного контролю під час стандартизованого тестового прийому їжі, яке спостерігалось при застосуванні КФС на тижні 26, зберігалось і на тижні 52: зміна середнього значення постпрандіальної глюкози через 2 години порівняно з вихідним рівнем становила -3,96 ммоль/л (-71,38 мг/дл) на тижні 26 і -4,29 ммоль/л (-77,29 мг/дл).</p> <p>Маса тіла збільшилася серед пацієнтів, які отримували КФС протягом усього дослідження, зміна від вихідного рівня до тижня 52 становила +2,78 кг. Зміна від вихідного рівня до тижня 26 становила +1,90 кг.</p> <p>Дуже незначна кількість пацієнтів (3 [1,5 %]) потребували невідкладної терапії протягом 26-тижневого періоду продовження.</p> <p>Покращення FPG у пацієнтів, які отримували КФС протягом усього періоду дослідження, було пов'язано, головним чином, зі стійким і конкордантним збільшенням середньодобової дози інсуліну гларгін, що входить до складу КФС, до 42,90 ОД на тижні 26 і 44,52 ОД на тижні 52. Відповідні середньодобові дози ліксисенатиду як компонента КФС становили 16,48 мкг та 16,79 мкг відповідно.</p> <p>Таким чином, лікування із застосуванням КФС пацієнтів з ЦД2, неконтрольованого належним чином за допомогою застосування 1 раз на добу/2 рази на добу або 1 раз на тиждень AP GLP-1 та метформіну з або без піоглітазону та/або іНЗКТГ2, покращило показник HbA1c, дало змогу у більшій кількості пацієнтів досягти цільового значення HbA1c, а також знизило рівень FPG, 2-годинного відхилення рівня глюкози після прийому їжі, ППГ через 2 години та середній показник СКГК за результатами 7 вимірювань на тижні 26. У пацієнтів, які увійшли в 26-тижневий період продовження лікування, ефективність лікування із застосуванням КФС в основному зберігалася на тижні 52, а результати були подібними до тих, що спостерігалися на тижні 26.</p> <p>Результати щодо фармакокінетики</p> <p>Фармакокінетика ліксисенатиду при застосуванні у вигляді КФС узгоджувалася з результатами попередніх досліджень КФС та фармакокінетики ліксисенатиду в монотерапії. Фармакокінетика зберігалася з тижня 26 по тиждень 52.</p>
21. Результати безпеки	<p>Протягом періоду всього дослідження у 72,8 % пацієнтів спостерігалось щонайменше 1 НЯ, що виникають під час лікування (ТЕАЕ). Найчастіше ТЕАЕ реєстрували на рівні КСО інфекції та інвазії (48,1 %), розлади з боку травної системи (24,8 %) та розлади з боку нервової системи (17,5 %). Найчастіше зареєстрованим ТЕАЕ був назофарингіт (15,5 %).</p> <p>Загальна частота виникнення ТЕАЕ з КСО «Розлади з боку травної системи» протягом усього 52-тижневого періоду</p>

становила 24,8 %, а найчастіше зареєстрованими ТЕАЕ в цьому класі були нудота (9,2 %), діарея (7,3 %) та блювання (3,9 %). Відповідні відсотки протягом першого 26-тижневого періоду рандомізованого лікування становили 7,8 %, 5,8 % та 2,9 % відповідно.

Загалом 10,2 % пацієнтів повідомили про щонайменше 1 серйозне ТЕАЕ протягом усього періоду дослідження. Жодне з серйозних ТЕАЕ не було оцінено як пов'язане з ДЛЗ, за винятком 1 випадку тяжкої гіпоглікемії (гіпоглікемічна втрата свідомості), який стався протягом першого 26-тижневого періоду рандомізованого лікування. Протягом 26-тижневого періоду продовження 1 пацієнт помер внаслідок гліобластоми, яка була зареєстрована як СНЯ і вважалася не пов'язаною з ДЛЗ. Пацієнт припинив лікування КФС через 50 днів після появи гліобластоми через погане дотримання протоколу.

Протягом 26-тижневого періоду продовження лікування 1 (0,5 %) пацієнт остаточно припинив лікування через ТЕАЕ (термін переважного використання: зниження кількості тромбоцитів), яке виникло під час першого 26-тижневого періоду рандомізованого лікування і було розцінено як пов'язане з лікуванням.

Протягом усього періоду дослідження 2,9 % пацієнтів повідомили про щонайменше 1 випадок реакції у місці ін'єкції. Відповідний відсоток протягом першого 26-тижневого періоду рандомізованого лікування становив 1,9 %.

Протягом усього періоду дослідження у 2 пацієнтів спостерігалися НЯ, розцінені як алергічні реакції, не пов'язані з ДЛЗ: 1 випадок кропив'янки (спочатку повідомлялося про алергічну реакцію на нітрофурантоїну моногідрат/макрочистали) протягом першого 26-тижневого періоду лікування та 1 випадок «ускладнення рани» під час фази продовження (набряк на місці рани після застосування ністатину для лікування садна шкіри на коліні).

Протягом усього періоду дослідження у пацієнтів, які увійшли у період продовження, не було зареєстровано випадків карциноми підшлункової залози, ТЕАЕ з боку підшлункової залози (включаючи панкреатит), підвищення рівня кальцитоніну (≥ 20 пг/мл) або підвищення рівня АЛТ.

Загалом у 19 (9,2 %) пацієнтів виникло щонайменше 1 пов'язане з медичним виробом явище (DRE) протягом усього періоду дослідження, 13 (6,3 %) з них повідомили про це явище протягом першого 26-тижневого періоду лікування. Жодне з DRE не було пов'язане з клінічною подією.

Кількість (%) пацієнтів із задокументованою симптоматичною гіпоглікемією ($\leq 3,9$ ммоль/л [≤ 70 мг/дл]) становила 60 (29,1 %) пацієнтів протягом 26-тижневого періоду лікування та 74 (35,9 %) протягом усього періоду дослідження при кількості подій на пацієнто-рік 1,64 та 1,59 відповідно.

Кількість (%) пацієнтів із задокументованою симптоматичною гіпоглікемією $< 3,0$ ммоль/л (< 54 мг/дл) становила 21 (10,2 %)

	<p>пацієнт протягом 26-тижневого періоду рандомізованого лікування та 37 (18,0 %) протягом усього періоду дослідження при відповідній кількості подій на пацієнто-рік 0,25 та 0,24 відповідно.</p> <p>Після лікування КФС відсоток пацієнтів з антитілами до інсуліну або до ліксисенатиду на тижнях 26 та 52 був подібним.</p> <p>У групі КФС не було суттєвої різниці у профілі ТЕАЕ або частоті задокументованої симптоматичної гіпоглікемії між популяціями з позитивним та негативним статусом антитіл. Зокрема, не було виявлено жодних ознак впливу статусу антитіл на алергічні реакції. Усі 6 випадків реакцій у місці ін'єкції виникли у пацієнтів з позитивним статусом антитіл до ліксисенатиду.</p> <p>Однак невелика кількість і характер повідомлених подій не дозволили зробити будь-які значущі висновки на основі узагальнення подій за статусом антитіл до ліксисенатиду.</p> <p>За період лікування протягом усього дослідження низький відсоток (< 5 %) пацієнтів з позитивним статусом антитіл до ліксисенатиду, які пройшли оцінку перехресної реактивності, мали антитіла, що перехресно реагували з GLP-1 або глюкагоном на тижні 26. До тижня 52 цей відсоток збільшувався, але залишався низьким (< 10 %). Нейтралізуючі антитіла до ліксисенатиду спостерігалися лише проти ліксисенатиду, але не проти GLP-1 або глюкагону.</p> <p>Загалом, КФС добре переносилася протягом 52-тижневого періоду лікування. Профіль безпеки у групі КФС відображав профіль безпеки її компонентів, і не було виявлено жодних нових або неочікуваних даних щодо безпеки.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Дослідження LixiLan-G було відкритим рандомізованим 1:1 багатонаціональним та багатоцентровим дослідженням фази 3b у паралельних групах з активним контролем, в якому порівнювали КФС та AP GLP-1. Наприкінці першого 26-тижневого рандомізованого періоду пацієнтам з групи КФС було запропоновано взяти участь у 26-тижневому періоді продовження в одній групі. У дослідження набирали амбулаторних пацієнтів з ЦД2.</p> <p>Основна мета дослідження була досягнута, продемонстровано перевагу переходу на КФС порівняно з продовженням незміненого щоденного або щотижневого застосування AP GLP-1 пацієнтами з ЦД2, неконтрольованого належним чином при застосуванні AP GLP-1 або інших протидіабетичних препаратів.</p> <p>Результати першого 26-тижневого рандомізованого лікування пацієнтів, стан яких не контролювався належним чином при застосуванні 1 раз на добу/2 рази на добу або 1 раз на тиждень AP GLP-1 та метформіну з або без піоглітазону та/або іНЗКТГ2, свідчать, що порівняно з пацієнтами, які продовжували лікування AP GLP-1, лікування із застосуванням КФС забезпечило більш виражене зниження HbA1c (різниця середніх значень за методом найменших квадратів між групами лікування -0,64 %, $p < 0,0001$), дало можливість значно більшій кількості пацієнтів досягти цільового значення HbA1c і значно знизило FPG,</p>

постпрандіальний рівень глюкози і відхилення рівня глюкози через 2 години після прийому їжі, а також середній показник СКГК за результатами 7 вимірювань.

У пацієнтів, які увійшли в 26-тижневий період продовження лікування, ефективність лікування зберігалася з результатами на тижні 52, подібними до тих, що спостерігалися на тижні 26.

Після лікування КФС відсоток пацієнтів з антитілами до інсуліну або ліксисенатиду на тижнях 26 та 52 був подібним. У групі КФС не спостерігалася суттєвої різниці щодо безпеки лікарського засобу між пацієнтами з позитивним та негативним статусом антитіл. Антитіла з перехресною реактивністю до GLP-1 або глюкагону виникали лише у невеликого відсотка пацієнтів з позитивним статусом антитіл до ліксисенатиду. Нейтралізуючі антитіла до ліксисенатиду спостерігалися лише до ліксисенатиду, а не до GLP-1 або глюкагону.

Загалом КФС добре переносилася з профілем безпеки, який відображав профіль безпеки її компонентів. Застосування КФС було пов'язане із загалом низькою частотою виникнення небажаних явищ з боку травної системи та гіпоглікемії. Протягом 26-тижневого періоду рандомізованого лікування у групі КФС було зареєстровано лише 1 тяжке ТЕАЕ, пов'язане з гіпоглікемією (гіпоглікемічна втрата свідомості). Один (0,5 %) пацієнт помер на 305-й день через серйозну ТЕАЕ у вигляді гліобластоми, яка була діагностована на 196-й день дослідження і вважалася не пов'язаною з ДЛЗ. Профіль безпеки КФС загалом зберігався протягом періоду продовження лікування.

Таким чином, дослідження EFC13794 (LixiLan-G) надає дані, які підтримують застосування КФС як ефективного та безпечного варіанту інтенсифікації лікування цукрового діабету, коли лікування AP GLP-1 у поєднанні з іншими протидіабетичними засобами є недостатнім.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



(підпис)

(П.І.Б.)

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СОЛІКВА®
2. Заявник	ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Санofi-Авентіс Дойчланд ГмбХ, Німеччина
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 з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Популяційна фармакокінетична/фармакодинамічна (ФК/ФД) модель впливу ліксисенатиду, застосованого разом з інсуліном гларгін, на спорожнення шлунка. Дослідження №: SIM0266.
6. Фаза клінічного випробування	Розробка ФК/ФД моделі
7. Період проведення клінічного випробування	Дата звіту про дослідження: 2 листопада 2015 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Моделювання виконано для 16 пацієнтів з групи дозування ліксисенатиду 20 мкг/добу з дослідження PDY12545.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою було змодельовати, чи можна описати зміну ФК ліксисенатиду зміною абсорбції і який вплив ця зміна ФК має на пригнічення спорожнення шлунка.
11. Дизайн клінічного випробування	Популяційний аналіз ФК/ФД у дослідженні P0H0384 проводився за допомогою послідовного підходу до моделювання ФК/ФД, яке складалося з трьох етапів для характеристики динаміки концентрацій ліксисенатиду та ацетамінофену в плазмі крові. Після отримання параметрів ФК ліксисенатиду та ацетамінофену і параметрів ФД, що характеризують їх взаємозалежність (E_{max} , EC_{50} , ...), було зібрано набір даних NONMEM з 1000 додаткових часових точок і змодельовано динаміку концентрацій ліксисенатиду та константи швидкості транзиту зі шлунка в кишечник (k_g) (моделювання №578296). Для досягнення мети даного аналізу моделювання №578296 було повторено зі зміненими параметрами ФК ліксисенатиду, а саме константи абсорбції (k_a), та включенням часу затримки.
12. Основні критерії включення	Не застосовно.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний лікарський засіб: ліксисенатид. Доза: 20 мкг
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовне.
15. Супутня терапія	Не застосовне.
16. Критерії оцінки ефективності	Для даного моделювання медіану k_a було зменшено на 41 % з $0,39 \text{ год}^{-1}$ до $0,23 \text{ год}^{-1}$. Таким чином, медіана C_{max} була зменшена на 30 % з 165 нг/л до 115 нг/л; медіана t_{max} була подовжена на

~0,37 год, і в поєднанні з введенням часу затримки з медіаною 0,63 год, це призвело до зміщення C_{max} на 1 год. Середній кінцевий період напіввиведення ($T_{1/2z}$) збільшився на ~68 % з 1,8 год до 3,0 год. Кінетика ліксібенаїду в основному визначалася абсорбцією, тобто у 15 з 16 пацієнтів k_a була нижчою, ніж константа елімінації (k_e), таким чином, $T_{1/2z}$ відображає k_a .

17. Критерії оцінки безпеки Не застосовне.

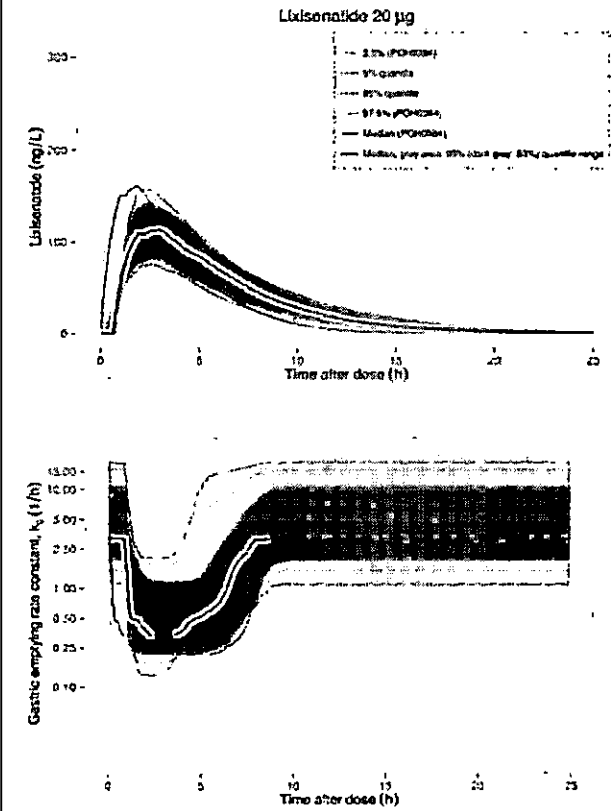
18. Статистичні методи Для моделювання ФК/ФД використовували програму NONMEM, версія 7.2. Управління даними, графічний та статистичний аналіз проводили в програмі R.

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

Результатами моделювання були залежні від часу значення концентрацій ліксібенаїду та ацетамінофену, а також k_g . Для кожної часової точки було розраховано медіану та емпіричні 2,5 %, 5 %, 10 %, 90 %, 95 % і 97,5 % квантилі для всіх 16 профілів (база даних для рисунка нижче). Невеликі ступінчасті коливання є результатом обмеженої кількості профілів. Перехід від k_{g0} (константа швидкості транзиту зі шлунка в кишечник на вихідному рівні) до мінімальної k_g є досить крутим, що пояснюється великим коефіцієнтом Хілла.

Рисунок: Вплив одноразової дози ліксібенаїду 20 мкг п/ш на k_g (швидкість транзиту ацетамінофену зі шлунка в кишечник) при застосуванні ліксібенаїду окремо (РОН0384, синя крива) або разом з інсуліном гларгін (чорна крива) за 1 годину до прийому ацетамінофену та рідкої їжі.

20. Результати ефективності



У таблиці наведено частку пацієнтів, у яких k_g відновилася до вихідного рівня залежно від часового інтервалу після введення ліксібсенатиду. 121

Таблиця: Змодельований відсоток пацієнтів, у яких k_g відновилася/не відновилася до вихідного рівня після введення 20 мкг ліксібсенатиду разом з інсуліном гларгін за 1 годину до прийому ацетамінофену та рідкої їжі

Час після введення (год)	k_g відновлена до вихідного рівня (%)	k_g не відновлена до вихідного рівня (%)
1	0	100
2	0	100
3	0	100
4	0	100
5	0	100
6	12	88
7	25	75
8	44	56
9	69	31
10	94	6
11	100	0

21. Результати безпеки

Не застосовне.

22. Висновок (заключення)

У 16 пацієнтів, які брали участь у дослідженні PDY12545 і отримували 20 мкг ліксібсенатиду, даним моделюванням було продемонстровано, що константа швидкості транзиту зі шлунка в кишечник k_g відновилася до вихідного рівня через 11 годин після введення. У дослідженні P0H0384 k_g відновилася до вихідного рівня у всіх 16 пацієнтів через 10 годин після введення препарату. Таким чином, подовжений на 1 годину t_{max} (включаючи час затримки абсорбції) ліксібсенатиду за умови одночасного застосування з інсуліном гларгін призводить до подовження часу релаксації k_g на 1 годину.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СОЛІКВА®
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Санофі-Авентіс Дойчланд ГмБХ, Німеччина
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 з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Популяційна фармакокінетична/фармакодинамічна (ФК/ФД) модель впливу на постпрандіальний рівень глюкози ліксисенатиду, застосованого разом з інсуліном гларгін. Дослідження №: SIM0272.
6. Фаза клінічного випробування	Розробка ФК/ФД моделі
7. Період проведення клінічного випробування	Дата звіту про дослідження: 13 травня 2016 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Аналіз проведено в Німеччині
9. Кількість досліджуваних	Моделювання виконано на основі даних 77 пацієнтів, включених у раніше проведений популяційний аналіз ФК/ФД у дослідженні PDY6797.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою було змодельовати, чи можна описати зміну ФК ліксисенатиду зміною абсорбції і який вплив ця зміна ФК має на відхилення рівня постпрандіальної глюкози (ППГ) в плазмі крові, визначеного за показником $AUC_{glc,0,5-4,5год}$.
11. Дизайн клінічного випробування	Застосована стратегія моделювання включала в себе такі кроки: i) імітація одночасного застосування ліксисенатиду з інсуліном гларгін з адаптацією константи абсорбції (k_a) та часу затримки для кожного учасника дослідження PDY6797, включеного до набору даних популяційного аналізу ФК (Weber, 2009), згідно з функцією Бейтмана таким чином, щоб у кожного окремого пацієнта C_{max} ліксисенатиду була знижена на 30 %, а різниця в t_{max} ліксисенатиду становила 1 годину; ii) з цими новими post-hoc параметрами виконати етап моделювання NONMEM для отримання кривої індивідуальних прогнозованих даних на основі індивідуальних емпіричних оцінок параметрів Байєса (IPRED) (змодельовані концентрації ліксисенатиду); iii) розрахунок $AUC_{Ixi,0,5-4,5год}$ під кривою IPRED за допомогою правила лінійної трапеції; iv) розрахунок $AUC_{glc,0,5-4,5год}$ для кожного окремого пацієнта; v) розрахунок описових статистичних показників за необхідності.
12. Основні критерії включення	Не застосовно.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджуваний лікарський засіб: ліксисенатид. Режим дозування: у дослідженні PDY6797 пацієнти були розподілені на дві когорти протягом періоду підвищення повторних доз. Когорта 1 була розділена на 3 групи лікування: 2 рази на добу, 1 раз на добу та плацебо. Когорта 1 починала з одноразової ін'єкції 5 мкг в 1-й день і надалі за схемою 5, 10, 15, 20, 25, 30 мкг, кожна доза протягом 1 тижня з 3-го по 44-й день. Когорта 2 розділена на 3 групи лікування: 2 рази на добу, 1 раз на добу та плацебо. Когорта 2 починала з одноразової ін'єкції 10 мкг в 1-й день і надалі за схемою 10, 15, 20, 25, 30 мкг, кожна доза протягом 1 тижня з 3-го по 37-й день.</p>																																																																																											
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовне.																																																																																											
15. Супутня терапія	Не застосовне.																																																																																											
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Основним припущенням для даного моделювання є те, що зменшення k_a не вплине на AUC в цілому, але зменшить «ранню» експозицію ліксисенатиду, визначену за показником $AUC_{\text{lix},0.5-4.5\text{год}}$. У моделі провокаційного сніданку Ruerrpel (2010) було встановлено прямий зв'язок між $AUC_{\text{lix},0.5-4.5\text{h}}$ після введення одноразової дози ліксисенатиду та $AUC_{\text{glc},0.5-4.5\text{h}}$ глюкози в плазмі крові після сніданку. Розрахунок $AUC_{\text{glc},0.5-4.5\text{год}}$ завжди починався через 0,5 години після введення лікарського засобу, тобто коли починалася стимуляція сніданком.</p>																																																																																											
17. Критерії оцінки безпеки	Не застосовне.																																																																																											
18. Статистичні методи	Для моделювання ФК/ФД використовували програму NONMEM, версія 7.2. Інтегроване управління даними, графічний та статистичний аналізи, а також складання звіту проводили за допомогою пакету 'knitr' в програмі R.																																																																																											
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Не застосовне.																																																																																											
20. Результати ефективності	<p>Описові статистичні показники значень $AUC_{\text{lix},0.5-4.5\text{год}}$ та $AUC_{\text{glc},0.5-4.5\text{год}}$, а також різницю в $AUC_{\text{glc},0.5-4.5\text{год}}$ між лікуванням («ліксисенатид + інсулін гларгін» порівняно з «монотерапією ліксисенатидом») наведено в таблицях.</p> <p>Таблиця 1: Описові статистичні показники $AUC_{\text{lix},0.5-4.5\text{год}}$ та $AUC_{\text{glc},0.5-4.5\text{год}}$ залежно від дози ліксисенатиду (DGRP, мкг). Сценарій «ліксисенатид + інсулін гларгін»</p> <table border="1" data-bbox="528 1518 1412 1848"> <thead> <tr> <th></th> <th>DGRP</th> <th>N</th> <th>Середнє значення</th> <th>СВ</th> <th>Min</th> <th>Q1</th> <th>Медіана</th> <th>Q3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">$AUC_{\text{lix},0.5-4.5\text{год}}$ (нг*год/л)</td> <td>0</td> <td>77</td> <td>0,00</td> <td>0,00</td> <td>0,00</td> <td>0,00</td> <td>0,00</td> <td>0,00</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>76</td> <td>79,81</td> <td>34,75</td> <td>20,07</td> <td>54,79</td> <td>77,39</td> <td>100,54</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>75</td> <td>159,13</td> <td>69,82</td> <td>40,13</td> <td>109,58</td> <td>153,77</td> <td>201,07</td> </tr> <tr> <td>15</td> <td>78</td> <td>240,81</td> <td>103,95</td> <td>60,20</td> <td>167,21</td> <td>232,17</td> <td>306,55</td> </tr> <tr> <td>20</td> <td>66</td> <td>300,99</td> <td>136,34</td> <td>50,56</td> <td>211,49</td> <td>290,60</td> <td>380,29</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">$AUC_{\text{glc},0.5-4.5\text{год}}$ (ммоль*год/л)</td> <td>0</td> <td>77</td> <td>10,45</td> <td>8,09</td> <td>-18,46</td> <td>7,27</td> <td>11,31</td> <td>14,56</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>76</td> <td>3,99</td> <td>3,65</td> <td>-4,07</td> <td>1,48</td> <td>4,49</td> <td>6,52</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>75</td> <td>0,85</td> <td>3,83</td> <td>-7,50</td> <td>-1,80</td> <td>1,51</td> <td>3,20</td> </tr> <tr> <td>15</td> <td>78</td> <td>-1,16</td> <td>3,86</td> <td>-9,47</td> <td>-3,89</td> <td>-0,59</td> <td>1,22</td> </tr> <tr> <td>20</td> <td>66</td> <td>-2,39</td> <td>4,02</td> <td>-10,37</td> <td>-4,42</td> <td>-2,93</td> <td>-0,36</td> </tr> </tbody> </table>		DGRP	N	Середнє значення	СВ	Min	Q1	Медіана	Q3	$AUC_{\text{lix},0.5-4.5\text{год}}$ (нг*год/л)	0	77	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	5	76	79,81	34,75	20,07	54,79	77,39	100,54	10	75	159,13	69,82	40,13	109,58	153,77	201,07	15	78	240,81	103,95	60,20	167,21	232,17	306,55	20	66	300,99	136,34	50,56	211,49	290,60	380,29	$AUC_{\text{glc},0.5-4.5\text{год}}$ (ммоль*год/л)	0	77	10,45	8,09	-18,46	7,27	11,31	14,56	5	76	3,99	3,65	-4,07	1,48	4,49	6,52	10	75	0,85	3,83	-7,50	-1,80	1,51	3,20	15	78	-1,16	3,86	-9,47	-3,89	-0,59	1,22	20	66	-2,39	4,02	-10,37	-4,42	-2,93	-0,36
	DGRP	N	Середнє значення	СВ	Min	Q1	Медіана	Q3																																																																																				
$AUC_{\text{lix},0.5-4.5\text{год}}$ (нг*год/л)	0	77	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00																																																																																				
	5	76	79,81	34,75	20,07	54,79	77,39	100,54																																																																																				
	10	75	159,13	69,82	40,13	109,58	153,77	201,07																																																																																				
	15	78	240,81	103,95	60,20	167,21	232,17	306,55																																																																																				
	20	66	300,99	136,34	50,56	211,49	290,60	380,29																																																																																				
$AUC_{\text{glc},0.5-4.5\text{год}}$ (ммоль*год/л)	0	77	10,45	8,09	-18,46	7,27	11,31	14,56																																																																																				
	5	76	3,99	3,65	-4,07	1,48	4,49	6,52																																																																																				
	10	75	0,85	3,83	-7,50	-1,80	1,51	3,20																																																																																				
	15	78	-1,16	3,86	-9,47	-3,89	-0,59	1,22																																																																																				
	20	66	-2,39	4,02	-10,37	-4,42	-2,93	-0,36																																																																																				

CB – стандартне відхилення, Min – мінімальне значення, Max – максимальне значення, Q – квантіль

Таблиця 2: Описові статистичні показники різниці («ліксисенатид + інсулін гларгін» порівняно з «ліксисенатид в монотерапії») AUC ліксисенатиду та глюкози та залежно від дози ліксисенатиду (DGRP, мкг).

	DGRP	N	Середнє значення	CB	Min	Q1	Медіана	Q3
$\Delta AUC_{\text{Clix}, 0.5-4.5 \text{ год}}$ (нг*год/л)	0	77	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	5	76	-24,90	14,73	-75,08	-34,33	-23,28	-14,85
	10	75	-49,53	29,55	-150,15	-68,10	-46,53	-29,70
	15	78	-75,32	44,07	-225,23	-	-71,24	-47,88
	20	66	-103,99	68,87	-297,00	-	-91,32	-63,97
$\Delta AUC_{\text{glc}, 0.5-4.5 \text{ год}}$ (ммоль*год/л)	0	77	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	5	76	1,17	0,44	-0,04	0,95	1,20	1,50
	10	75	1,25	0,40	-0,05	1,04	1,27	1,56
	15	78	1,20	0,37	-0,05	0,98	1,17	1,43
	20	66	1,25	0,52	-1,92	1,01	1,24	1,56

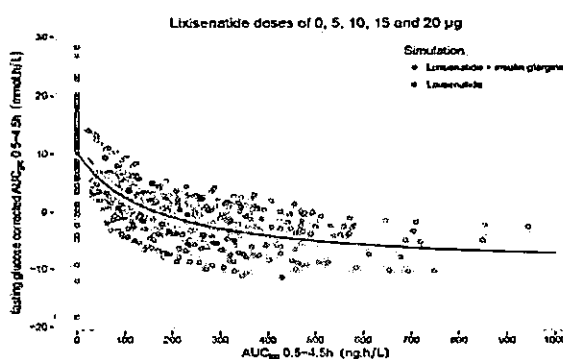
Різниця в $AUC_{\text{glc}, 0.5-4.5 \text{ год}}$ («ліксисенатид + інсулін гларгін») порівняно з різницею в $AUC_{\text{glc}, 0.5-4.5 \text{ год}}$ («ліксисенатид») при кожному рівні дози (DGRP) лікування порівняно з плацебо наведена в Таблиці 3.

Таблиця 3: Описові статистичні показники різниці в AUC глюкози при лікуванні ліксисенатид + інсулін гларгін або монотерапії ліксисенатидом на кожному рівні дози (DGRP, мкг) порівняно з плацебо

	DGRP	N	Середнє значення	CB	Min	Q1	Медіана	Q3	M
$\Delta C_{\text{glc}, 0.5-4.5 \text{ год}}$	5	76	-10,17	103,55	-228,42	-27,06	-13,05	-8,17	78
	10	75	-15,29	11,87	-52,10	-20,36	-11,72	-8,14	10
	15	78	-10,68	7,14	-28,54	-14,83	-9,09	-6,27	14
	20	66	-12,71	15,71	-83,90	-14,75	-10,00	-6,68	38

На рисунку графічно представлено вплив 0 (плацебо), 5, 10, 15, та 20 мкг п/ш ліксисенатиду на ППГ після провокаційного сніданку, якщо ліксисенатид вводили або окремо, або разом з інсуліном гларгін.

Рисунок. Моделювання впливу введеного п/ш ліксисенатиду на ППГ після провокаційного сніданку при введенні ліксисенатиду або окремо, або разом з інсуліном гларгін.



21. Результати безпеки

Не застосовне.

22. Висновок (заключення)

На основі аналізу даних 77 учасників дослідження PDY6797 було продемонстровано, що порівняно з ліксисенатидом, який

застосовувався окремо, застосування ліксисенатиду у дозах 5, 10, 15 і 20 мкг разом з інсуліном гларгін, призводило до зменшення $AUC_{\text{ліхл},0,5-4,5 \text{ год}}$ на 22–25 %. Таке зменшення, ймовірно, має обмежений вплив на ППГ, оскільки (i) різниця в $AUC_{\text{glc},0,5-4,5 \text{ год}}$ при лікуванні «ліксисенатид + інсулін гларгін» порівняно з «монотерапією ліксисенатидом» становила $\sim 1 \text{ ммоль} \cdot \text{год} / \text{л}$, (ii) медіана різниці в $AUC_{\text{glc},0,5-4,5 \text{ год}}$ («ліксисенатид + інсулін гларгін») порівняно з різницею в $AUC_{\text{glc},0,5-4,5 \text{ год}}$ («монотерапія ліксисенатидом») на кожному рівні дози порівняно з плацебо знаходилася в діапазоні від ~ -9 до -13% .

125

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



Звіт про клінічне випробування № 38

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СОЛІКВА®
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Санофі-Авентіс Дойчланд ГмбХ, Німеччина
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 з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Популяційна фармакокінетична/фармакодинамічна (ФК/ФД) модель впливу зменшеної біодоступності ліксисенатиду на рівень глюкози в плазмі крові натще. Дослідження №: РМН0118.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза клінічних розробки: III
7. Період проведення клінічного випробування	
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Аналіз проведено в Німеччині
9. Кількість досліджуваних	<u>Фармакокінетика</u> : кількість досліджуваних пацієнтів: 21, кількість вимірювань: 490. <u>Фармакодинаміка</u> : модель №993312630, що містить дані 74 респондентів (пацієнти, у яких рівень глюкози в плазмі крові натще (FPG) підвищився щонайменше на 0,2 ммоль/л через 24 дні), 296 вимірювань.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Фармакокінетика</u> : Перевірити гіпотези на основі даних ФК з дослідження BDR11578: - середній час абсорбції (MAT [год]) ліксисенатиду не подовжується при лікуванні «Досліджуване (змішування на місці)»; - біодоступність лікарського засобу (F, без одиниць вимірювання) при двох методах лікування «Референтне (окремі ін'єкції)» та «Досліджуване (змішування на місці)» однакова. <u>Фармакодинаміка</u> : Перевірити гіпотезу на основі симуляції за допомогою ФК/ФД моделі дослідження РМН0051: зниження C_{max} ліксисенатиду (максимальна концентрація [нг/л]) на 16 % при лікуванні «Досліджуване (змішування на місці)» з дослідження BDR11578 не впливає на FPG ([ммоль/л]).
11. Дизайн клінічного випробування	<u>Фармакокінетика</u> : Дослідження BDR11578 було одноцентровим рандомізованим відкритим перехресним (2 режими лікування, 2 періоди лікування та 2 послідовності) дослідженням з використанням еуглікемічного клемпу для вивчення відносної біодоступності та активності при одноразовому п/ш введенні

	<p>інсуліну гларгін 0,6 ОД/кг та ліксисенатиду 20 мкг у вигляді суміші порівняно з їх окремими одночасними ін'єкціями у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу (ЦД1).</p> <p>Емпірична функція Бейтмана була використана для підбору даних щодо динаміки концентрації до однокамерної моделі з абсорбцією першого порядку та елімінацією першого порядку.</p> <p><u>Фармакодинаміка:</u> За основу було взято дослідження PDY6797.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Основні критерії включення в дослідження BDR11578 представлені в окремому звіті дослідження.</p> <p>Дані пацієнтів виключали з аналізу, якщо повна інформація про дозування була відсутня і не могла бути відновлена на основі іншої інформації. Дані пацієнтів виключали з популяційного аналізу ФК, якщо інформація про концентрації ліксисенатиду була повністю відсутня.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджувані лікарські засоби</p> <p>Розчин для ін'єкцій готували на місці шляхом змішування фіксованого об'єму розчину для ін'єкцій преміксу інсуліну гларгін/ліксисенатид (800 мкг/мл ліксисенатиду в 100 ОД/мл інсуліну гларгін [Лантус® U100]) зі змінним об'ємом препарату Лантус® U100 залежно від маси тіла пацієнта.</p> <p>Доза: 20 мкг ліксисенатиду і 0,6 ОД/кг інсуліну гларгін (Лантус) у вигляді 25 мкл розчину преміксу плюс скоригований за масою тіла об'єм препарату Лантус U100.</p> <p>Спосіб введення: підшкірно (п/ш), у навколорупкову ділянку, натще.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Розчин для ін'єкцій, що містить 100 ОД/мл інсуліну гларгін (Лантус®U100). Розчин для ін'єкцій, що містить 100 мкг/мл ліксисенатиду.</p> <p>Доза: 20 мкг ліксисенатиду, 0,6 ОД/кг інсуліну гларгін (Лантус®)</p> <p>Спосіб введення: 2 окремі п/ш ін'єкції (в протилежні навколорупкові ділянки) одночасно (в межах 1 хвилини), натще.</p>
15. Супутня терапія	Не застосовне.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Наведені нижче параметри були розраховані на основі однокамерної моделі з абсорбцією першого порядку, з використанням i як індексу пацієнтів:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CL/F (очевидний загальний кліренс [л/год]) - V/F (очевидний об'єм розподілу [л]) - MAT (середній час абсорбції [год]) - відповідна k_a (константа швидкості абсорбції [год⁻¹])
17. Критерії оцінки безпеки	Не застосовне.
18. Статистичні методи	<p><u>Фармакокінетика:</u> Популяційний аналіз ФК проводили за допомогою програмного забезпечення для нелінійного моделювання змішаних ефектів NONMEM версії 7.1.2. Використовувалася однокамерна модель з абсорбцією та елімінацією першого порядку. Дані аналізували за допомогою</p>

	<p>методу умовного оцінювання першого порядку (FOCE). Попередню інформацію вводили за допомогою додаткової програми \$PRIOR.</p> <p><u>Фармакодинаміка:</u> У рівнянні: $C_{max} = (Доза) / (V/F) * (k_a/k_e)^{ke/(ke-k_a)}$, k_a було зменшено на коефіцієнт 0,77, так що C_{max} знизилася до 84 %. Доза ліксисенатиду становила 20 мкг 1 раз на добу протягом 20 днів. Параметри ФК були взяті з кінцевої моделі об'єднаних досліджень фаз 1 і 2.</p> <p>Використовували NONMEM версії 7.1.2 з процедурою \$SIMULATION.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Загалом для популяційного аналізу ФК було використано 490 вимірювань від 22 пацієнтів (15 чоловіків та 7 жінок). Середній вік (\pm СВ) пацієнтів чоловічої статі становив 41,40 (\pm 10,45) року, а середній вік (\pm СВ) пацієнток – 33,86 (\pm 14,62) року з медіаною 43,00 і 30,00 років відповідно.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><u>Фармакокінетика</u></p> <p>Відповідно до гіпотез, передбачався вплив попереднього змішування ліксисенатиду з інсуліном на k_a, тобто $= 1/MAT$, і F. Перший розрахунок – це повна модель, але без коефіцієнтів для місця абсорбції або азійської раси.</p> <p>На другому етапі було додано коефіцієнт MAT для досліджуваного лікування (референтне лікування дорівнює 1), а на третьому етапі було додано коефіцієнт F для досліджуваного лікування (референтне лікування дорівнює 1). ΔAIC (інформаційний критерій Акайке) завжди > 0 при порівнянні наступних розрахунків, таким чином третя модель є найкращою щодо ΔOFV (фактор χ^2 різниці значень цільової функції між скороченою і повною моделлю або тестом відношення правдоподібності (LRT)). Однак 95 % ДІ коефіцієнтів для MAT ($TVFTAU2 = 1,14$) і F ($TVF1 = 0,9$) містить 1, тому ці фактори не є статистично значущими.</p> <p><u>Фармакодинаміка</u></p> <p>При застосуванні ліксисенатиду в дозі 20 мкг 1 раз на добу протягом 20 днів змодельований рівень FPG знижувався в середньому на 1,42 ммоль/л, але за умови $0,84 * C_{max}$ змодельований рівень FPG знижувався в середньому на 1,68 ммоль/л. Це зниження більше ніж на 18 % є статистично значущим ($p < 0,001$).</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Не застосовне.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p><u>Фармакокінетика</u></p> <p>За даними дослідження BDR11578, уповільнення константи швидкості абсорбції або зміна біодоступності ліксисенатиду малоімовірно, якщо ліксисенатид попередньо змішаний з інсуліном.</p> <p><u>Фармакодинаміка</u></p> <p>Зменшення C_{max} ліксисенатиду на 16 %, що спостерігалось у дослідженні BDR11578, можна пояснити зниженням k_a на 23 %.</p>

Це спричинило б на 18 % більше зниження змодельованої FPG
($p < 0,001$). Це означає, що ефект лікисенатиду збільшився б.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)

(П.І.Б.)



Звіт про клінічне випробування № 39

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СОЛІКВА®
2. Заявник	ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Санofi-Авентіс Дойчланд ГмбХ, Німеччина
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 з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Популяційна фармакокінетика ліксисенатиду (AVE0010) – об'єднані дані досліджень BDR6864, POP6053, PDY6797 та DRI6012. Дослідження №: PОН0182.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II У даному аналізі використано об'єднані дані з ФК ліксисенатиду, отримані в двох дослідженнях фази I та двох дослідженнях фази II.
7. Період проведення клінічного випробування	Дата публікації звіту про дослідження: 29 грудня 2009 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Аналіз проведено в Німеччині
9. Кількість досліджуваних	Дані наведено в окремих звітах про дослідження, включені в аналіз.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою аналізу було <ul style="list-style-type: none"> • розробити емпіричну популяційну модель фармакокінетики (ФК) ліксисенатиду для прогнозування ФК в майбутніх дослідженнях. • дослідити: <ul style="list-style-type: none"> - варіабельність між різними місцями введення (IOV) щодо біодоступності лікарського засобу (F) та середнього часу абсорбції (MAT) після багаторазових підшкірних ін'єкцій в одного і того самого пацієнта; - вплив демографічних змінних на міжіндивідуальну варіабельність (BSV) вектора параметрів ФК - відмінності ФК у пацієнтів європейської та азійської раси • емпірично дослідити вплив антитіл на ФК ліксисенатиду.
11. Дизайн клінічного випробування	Системна реакція на дозу, яка спостерігалася, порівнювалася з розрахованою змодельованою реакцією на ту саму дозу. Найкраща модель вибрана серед числених моделей. Найкраща модель визначена як така, що описує дані якомога краще за допомогою мінімальної кількості параметрів. Наявні дані були

	описані лише за допомогою функції Бейтмана як емпіричної моделі ФК.
12. Основні критерії включення	Дані наведено в окремих звітах про дослідження, включені в аналіз.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджуваний лікарський засіб: ліксисенатид</p> <p>BDR6864: 10 мкг у вигляді підшкірної ін'єкції в різних ділянках.</p> <p>POP6053: одноразове підшкірне введення 5 мкг.</p> <p>PDY6797: фармакокінетика одноразових доз 5 та 10 мкг AVE0010; ефективність, безпека і фармакокінетика AVE0010 при введенні протягом 5 або 6 тижнів 1 раз на добу або 2 рази на добу, з наступним підвищенням дози з 5 до 30 мкг.</p> <p>DRI6012: 5 мкг, 10 мкг, 20 мкг або 30 мкг або 2 рази на добу, або 1 раз на добу.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовне.
15. Супутня терапія	Не застосовне.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Параметри ФК, що піддаються вимірюванню.</p> <p>Метод некомпартментного аналізу дав можливість розрахувати такі параметри ФК:</p> <ul style="list-style-type: none"> - AUC (площа під кривою «концентрація-час»), що дає можливість разом з дозою оцінити очевидний кліренс (CL/F) - AUMC (площа під кривою «час × концентрація-час»), що дає можливість разом з AUC оцінити MBRT (середній час перебування препарату в організмі) - кінцевий нахил кривої «концентрація-час», що дає можливість оцінити кінцеву константу часу τ_z
17. Критерії оцінки безпеки	Не застосовне для цього аналізу.
18. Статистичні методи	Параметри фіксованих ефектів CL/F, V/F (очевидний об'єм розподілу) і $\tau_a \approx MAT$ та параметри випадкових ефектів $diag(\Omega) = \omega CL; \omega V; \omega MAT$ і σ були оцінені за допомогою підходу NONMEM. Було використано метод умовного оцінювання першого порядку (FOCE) з оцінкою INTERACTION у програмі NONMEM VI.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Дані наведено в окремих звітах про дослідження, включені в аналіз.
20. Результати ефективності	<p>Об'єднаний аналіз фази I показав:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. важливість IOV для процесу всмоктування після п/ш введення, 2. було зроблено висновок про обмеження швидкості абсорбції, оскільки кінцевий $t_{1/2z}$ змінювався в залежності від місця п/ш введення, 3. взаємозв'язок між очевидним нирковим кліренсом (CL_{Ren}/F) та кліренсом креатиніну (CL_{CR}) та 4. зв'язок між ненирковим кліренсом (CL_{non-Ren}) і масою тіла.
21. Результати безпеки	Не застосовне.

22. Висновок (заклучення)

Оскільки для досягнення цільового клінічного впливу на рівень НbA1c потрібні тижні лікування ліксібсенатидом, будь-яке добове коливання дози препарату, спричинене IOV (варіабельністю між різними місцями введення), врівноважується в довгостроковій перспективі, а отже, не є клінічно значущим.

Однак дослідження біоеквівалентності та дослідження негайного ефекту лікування ліксібсенатидом, такі як тест на толерантність до глюкози, можуть бути ускладнені після введення одноразової дози. Вплив антигіпг може додатково збалансувати ефекти IOV.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)

(П.І.Б.)



Звіт про клінічне випробування № 40

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СОЛІКВА®
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Санофі-Авентіс Дойчланд ГмбХ, Німеччина
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 з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Популяційна фармакокінетика ліксисенатиду на основі об'єднаних даних відповідних досліджень (BDR6864, POP6053, PDY6797, DRI6012, EFC6018, EFC10887 та EFC6015). Дослідження №: PОН0347.
6. Фаза клінічного випробування	Дані, включені до об'єданого аналізу, походять із 7 досліджень: двох досліджень фази 1 (BDR6864 і POP6053) та двох досліджень фази 2 (PDY6797 і DRI6012), а також трьох досліджень фази 3 (EFC6015, EFC6018 і EFC10887).
7. Період проведення клінічного випробування	
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Аналіз проведено в Німеччині
9. Кількість досліджуваних	Загалом було об'єднано 8346 результатів вимірювання загальної концентрації ліксисенатиду в плазмі крові (за відсутності антитіл до ліксисенатиду) 75 здорових добровольців та 1148 пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу (ЦД2), які брали участь у 7 клінічних дослідженнях.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою даного аналізу було охарактеризувати популяційну фармакокінетику (попФК) ліксисенатиду, агоніста рецептора GLP-1, у здорових добровольців та пацієнтів з ЦД2, а також визначити характеристики, які є прогностичними щодо варіабельності фармакокінетичних параметрів ліксисенатиду.
11. Дизайн клінічного випробування	Однокамерна фармакокінетична модель з абсорбцією першого порядку використана для опису фармакокінетики ліксисенатиду за допомогою програмного забезпечення NONMEM версії 7.2. Усі розрахунки були виконані з використанням методу умовного оцінювання першого порядку зі взаємодією $\eta - \varepsilon$. Оцінювали комбіновану модель адитивної та пропорційної статистичної похибки (в логарифмічній області).
12. Основні критерії включення	Досліджувані, які отримували ліксисенатид, з негативним статусом антитіл.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний лікарський засіб: ліксисенатид

	<p>Ліксисенатид вводили одноразово підшкірно (n=75) або багаторазово підшкірно (n=1148) у дозах від 5 до 30 мкг 1 раз на добу або 2 рази на добу протягом періоду до 19 місяців.</p> <p>Конкретні дані щодо лікарської форми та режиму дозування наведені в окремих звітах досліджень, включених до аналізу.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовне.
15. Супутня терапія	Не застосовне.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>На основі попередніх знань та відповідних звітів було обрано однокамерну модель з абсорбцією та елімінацією першого порядку в якості структурної моделі. Модель була параметризована щодо CL/F (очевидний загальний кліренс [л/год]), V/F (очевидний об'єм розподілу [л]) і MAT (середній час абсорбції [год]); F – фракція біодоступності.</p> <p>Випадкові ефекти популяційної фармакокінетики включали ІV (міжіндивідуальну варіабельність), варіабельність між подіями (IOV) і резидуальну помилку. Розподіл параметрів вважався логарифмічно нормальним, тому для врахування ІV та IOV використовували експоненціальні моделі.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Не застосовне для цього аналізу.
18. Статистичні методи	<p>Після вибору базової фармакостатистичної моделі було досліджено відносну важливість коваріат (доза, режим [1 раз на добу, 2 рази на добу], вік, маса тіла, прогнозована нормальна маса тіла, індекс маси тіла, рівень креатиніну в сироватці крові, кліренс креатиніну, стать, раса, рівень печінкових ферментів) за допомогою тесту відношення правдоподібності. Побудову моделі здійснювали за допомогою покрокового прямого відбору ($P < 0,01$) та зворотного виключення ($P < 0,001$) коваріат; коваріаційні зв'язки розглядали лише для параметрів, для яких ІV та/або IOV були значущими. Оцінку моделі проводили за допомогою візуальних прогностичних перевірок (VPC), скоригованих на прогнозування та варіабельність. Дані про концентрацію ліксисенатиду, отримані за наявності антитіл до ліксисенатиду, не враховували для аналізу попФК. Перед моделюванням концентрації були логарифмічно трансформовані.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Середній вік досліджуваних становив 56,5 років, і 46,9 % з них належали до жіночої статі. Більше половини учасників були представниками європеїдної раси. 16 досліджуваних (1,3 %) були старше 75 років, 22 досліджуваних (1,8 %) важили 50 кг або менше. Приблизно половина учасників страждали на ожиріння ($IMT > 30 \text{ кг/м}^2$).</p>
20. Результати ефективності	<p>У фармакостатистичній моделі, тобто базовій моделі без коваріат, ліксисенатид продемонстрував значну ІV для V/F (61,4 %), але меншу ІV для CL/F (35,6 %) і MAT (33,2 %) (всі в логарифмічній області). Також було виявлено значну варіабельність параметрів ФК ліксисенатиду для досліджуваних в</p>

	<p>різних випадках. Випадок визначали як сукупність даних щодо концентрацій, отриманих після будь-якого введення лікисенатиду. IOV становила 51,3 %, 38,9 % та 21,0 % (коефіцієнт варіації, у логарифмічній області) для CL/F, V/F та MAT відповідно.</p> <p>Лікисенатид піддається елімінації, обмеженій швидкістю абсорбції, тому кінцевий період напіввиведення 2,3 год, отриманий в даному аналізі, відображає швидкість абсорбції (ситуація «флоп»). Лише у шести досліджуваних, тобто в 0,5 % випадків, константа абсорбції k_a була більше константи елімінації k_e (ситуація «фліп»).</p> <p>Після включення коваріатів до базової моделі PIV для CL/F збільшилася, а PIV для MAT зменшилася лише з 33,2 % до 30,0 %, тоді як PIV для V/F чітко зменшилася з 61,4 % до 30,3 % (всі значення в логарифмічній області). Таким чином, не було суттєвого зниження PIV для CL/F і MAT при включенні коваріат.</p> <p>У кінцевій моделі було виявлено, що кліренс креатиніну CL_{CR} є значущою коваріатою CL/F, маса тіла – значущою коваріатою V/F, а доза – значущою коваріатою MAT.</p> <p>У кінцевій моделі середнє значення CL/F лікисенатиду становило 38,6 л/год. Було показано, що на CL/F лікисенатиду впливає функція нирок (CL_{CR}). Модель передбачила, що у людини з масою тіла 82,1 кг CL/F знизиться на 9,9 % при зниженні ниркового кліренсу на 1 л/год порівняно з середнім значенням у популяції.</p> <p>Було показано, що на V/F лікисенатиду впливає маса тіла. Модель використовувала експоненту для V/F, що перевищує 1, яка передбачала, що V/F збільшується зі збільшенням маси тіла, але більш ніж пропорційно. Це свідчить про те, що біодоступність лікисенатиду зменшується зі збільшенням дози. Дози досліджували в діапазоні від 5 мкг 1 раз на добу до 30 мкг 2 рази на добу. Доза виявилася значущою коваріатою MAT. Таким чином, модель описала швидку абсорбцію, що спостерігається в дослідженнях з дозами лікисенатиду 5 мкг ($k_a = 0,40 \text{ год}^{-1}$) і 10 мкг ($k_a = 0,34 \text{ год}^{-1}$), порівняно з цільовою дозою 20 мкг ($k_a = 0,29 \text{ год}^{-1}$).</p>
21. Результати безпеки	Не застосовне.
22. Висновок (заключення)	<p>Фармакокінетика лікисенатиду після підшкірної ін'єкції найкраще описується однокамерною моделлю з абсорбцією першого порядку (k_a), з міжіндивідуальною варіабельністю (IVV) та варіабельністю між випадками (IOV) щодо очевидного кліренсу (CL/F), очевидного об'єму розподілу (V/F) та середнього часу абсорбції ($MAT \approx 1/k_a$), а також з комбінованою адитивною та пропорційною резидуальною помилкою (в логарифмічній області). В кінцевій моделі типовий CL/F для досліджуваного з масою тіла 82,1 кг і CL_{CR} 6,2 л/год (середні значення в об'єднаній популяції) становив 38,6 л/год, V/F – 41,2 л, а MAT – 3,25 год (тобто, $k_a \sim 0,31 \text{ год}^{-1}$; що відповідає періоду напіввиведення</p>

~2,3 год). Типова константа швидкості елімінації, k_e , становила $0,94 \text{ год}^{-1}$ (тобто період напіввиведення ~0,7 год). Таким чином, кінцевий (тобто довший) період напіввиведення відображає фазу поглинання (інвертована [«фліп-флоп»] кінетика).

Серед протестованих коваріат CL_{CR} була найважливішою коваріатою для пояснення ПІV загального CL/F ліксисенатиду; доза (протестована в діапазоні від 5 мкг 1 раз на добу до 30 мкг 2 рази на добу) була найважливішою коваріатою для пояснення ПІV MAT. Маса тіла мала значний вплив на ПІV V/F . Не було виявлено ізольованого впливу статі, раси чи віку.

Решта ПІV (не поясненої коваріаційними ефектами) становила 40,3 %, 30,3 % і 30,0 % для CL/F , V/F і MAT відповідно (у логарифмічній області). IOV (від 44,9 % до 59,3 %) була більшою, ніж ПІV, що свідчить про обмежену можливість для оптимізації дози. Оскільки для досягнення цільового клінічного впливу на рівень HbA1c потрібні тижні лікування ліксисенатидом, вплив будь-якого добового коливання введення препарату, спричиненого IOV, врівноважується в довгостроковій перспективі і тому не є клінічно значущим. Резидуальна помилка (коефіцієнт варіації 14,2 % для пропорційної частини і $\pm 1,7 \text{ нг/л}$ для адитивної частини) була низькою.

Графіки VPC продемонстрували, що модель адекватно описує фармакокінетику ліксисенатиду.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)

(П.І.Б.)



Звіт про клінічне випробування № 41

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	СОЛІКВА®
2. Заявник	ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	Санofi-Авентіс Дойчланд ГмбХ, Німеччина
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 з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Післяреєстраційне дослідження безпеки (PASS) агоністів рецептора GLP-1 та ризик розвитку гострого панкреатиту, раку підшлункової залози та медулярного раку щитоподібної залози. Дослідження №: MEA007.
6. Фаза клінічного випробування	Післяреєстраційне дослідження безпеки
7. Період проведення клінічного випробування	Бельгія: Ретроспективні вторинні дані були отримані за період з 01.01.2008 року по 31.12.2013 року. Італія: Ретроспективні вторинні дані були отримані за період з 01.01.2000 року по 31.12.2012 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Бельгія та Італія (регіон Ломбардія)
9. Кількість досліджуваних	Запланована: протокол дослідження передбачав розмір вибірки приблизно 750 000 осіб. Фактична: загалом 824 688 пацієнтів, які відповідали критеріям включення, що в результаті дало 2 609 266 пацієнто-років експозиції. З них 456 311 пацієнтів (1 624 517 пацієнто-років) у Ломбардії та 368 377 пацієнтів (984 749 пацієнто-років) у Бельгії.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою було оцінити частоту виникнення відібраних апіорі небажаних явищ (гострий панкреатит, рак підшлункової залози та медулярний рак щитовидної залози) у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом, які отримують ексенатид та ліраглутид, або інгібітори дипептидилпептидази 4 (іДПП-4), порівняно з пацієнтами, які отримують інші не-інкретинові, не-інсулінові антидіабетичні засоби (АДЗ).
11. Дизайн клінічного випробування	Ретроспективне когортне дослідження за вторинними даними. Ризик розвитку панкреатиту, раку підшлункової залози та медулярного раку щитовидної залози порівнювали між: - пацієнтами, яким призначено агоністи рецептора GLP-1 (AP GLP-1), та пацієнтами, яким призначено інші АДЗ; - пацієнтами, яким призначено AP GLP-1, та пацієнтами, яким призначено іДПП-4; - пацієнтами, яким призначено інкретин (AP GLP-1 або іДПП-4), та пацієнтами, яким призначено інші АДЗ.

12. Основні критерії включення	<p>Бельгія: будь-який пацієнт віком ≥ 18 років, якому призначено інший АДЗ або інкретин (крім ліксисенатиду), починаючи з 1 січня 2008 р., вважався відповідним для участі в дослідженні.</p> <p>Італія: до когорти дослідження були включені всі пацієнти-громадяни Італії, які отримали принаймні один рецепт на будь-який АДЗ протягом 2000–2012 років.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (AP GLP-1) ліксисенатид, ексенатид, ліраглутид
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	іДПП-4, інкретини та інші АДЗ.
15. Супутня терапія	Не застосовне.
16. Критерії оцінки ефективності	Розраховані показники частоти виникнення гострого панкреатиту, раку підшлункової залози та медулярного раку щитовидної залози окремо та для кожної групи експозиції. Ці показники були виражені як кількість випадків на 100 000 пацієнто-років у групі ризику.
17. Критерії оцінки безпеки	Небажані явища, що підлягали вивченню, були апріорі визначені в протоколі, і, таким чином, вивчення інших небажаних явищ виходило за рамки дослідження.
18. Статистичні методи	Оцінка ризику проводилася з використанням моделі пропорційних ризиків Кокса, який включав залежні від часу змінні щодо призначень лікарських засобів та коефіцієнти корекції. Статистична корекція була зроблена на вік, стать, призначення інсуліну (маркер тяжкості діабету) та наявність в анамнезі жовчнокам'яної хвороби або бариатричної операції.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Бельгія: порівняно з пацієнтами, яким призначено інші АДЗ, пацієнти, яким призначено терапію на основі інкретину, були дещо молодшими (середній вік 57 проти 59), частіше були чоловічої статі (58 % проти 42 %). Пацієнти, які отримували AP GLP-1 були молодшими, ніж ті, які отримували іДПП-4 (середній вік 52 проти 57) та інші АДЗ (середній вік 51 проти 59). У групі AP GLP-1 було більше чоловіків, ніж жінок (55 % проти 45 %) порівняно з групою інших АДЗ, у якій чоловіків було менше, ніж жінок (47 % проти 53 %).</p> <p>Італія: когорта включала 239 406 (52,5 %) пацієнтів чоловічої статі та 216 905 (47,5 %) пацієнтів жіночої статі. Середній вік становив 63,3 року (стандартне відхилення [СВ] = 14,3). Середній вік становив 61,8 року (СВ = 13,4) серед чоловіків і 65,0 років (СВ = 15,0) серед жінок. Приблизно третина учасників когорти були старші 70 років (36,3 %).</p>
20. Результати ефективності	<p>Бельгія</p> <p>Когорта включала 20 776 випадків гострого панкреатиту при використанні найбільш чутливого алгоритму визначення і 3998 випадків гострого панкреатиту при використанні найбільш специфічного алгоритму. Рак підшлункової залози був</p>

діагностований у 885 пацієнтів, а медулярний рак щитовидної залози – у 11 пацієнтів.

Дослідження не виявило більшого ризику виникнення гострого панкреатиту серед пацієнтів, які коли-небудь застосовували AP GLP-1 (107 випадків) порівняно з тими, які застосовували інші АДЗ (співвідношення ризиків [СР]: 0,97, 95 % ДІ (0,80–1,17)). Відсутність зв'язку залишалася, незважаючи на проксі-визначення, що використовувалися для гострого панкреатиту та поправок.

Багатофакторний скоригований ризик раку підшлункової залози був значно підвищений (СР: 2,73, 95 % ДІ (1,28–5,81)), незважаючи на те, що серед користувачів AP GLP-1 було лише 7 випадків раку підшлункової залози.

Порівняно з призначенням інших АДЗ, не виявлено вищого ризику виникнення гострого панкреатиту, пов'язаного з призначенням інкретину (СР: 0,94, 95% ДІ (0,87–1,00)). Ризик, як правило, був дещо нижчим за 1,0 і статистично значущим, коли використовувалися більш специфічні проксі-визначення.

Відсутність зв'язку залишалася навіть після багатофакторного коригування за віком, статтю, призначенням інсуліну, жовчнокам'яною хворобою або бариатричною операцією в анамнезі.

Ризик розвитку раку підшлункової залози був приблизно вдвічі вищим серед пацієнтів, які будь-коли застосовували інкретини, порівняно з тими, хто застосовував інші АДЗ (СР: 2,30, 95 % ДІ (1,74–3,06)). Ризик раку підшлункової залози залишався вищим після коригування за віком, статтю, подальшим призначенням інсуліну та жовчнокам'яною хворобою або бариатричною операцією в анамнезі.

Препарати інкретинів (подібно до метформіну) іноді призначають на короткий період не хворим на цукровий діабет особам, які бажають схуднути. Аналіз після виключення призначень менше ніж на 90 днів не призвів до суттєвих змін у СР гострого панкреатиту або раку підшлункової залози, як для AP GLP-1, так і для терапії на основі інкретину в цілому.

Не спостерігалось різниці в ризиках гострого панкреатиту та раку підшлункової залози між пацієнтами, яким призначали AP GLP-1 або іДПП-4, але відносно невелика кількість користувачів AP GLP-1 (2007 пацієнтів із принаймні одним призначенням) призвела до великих довірчих інтервалів, і, отже, проведені порівняння не мали достатньої статистичної потужності для виключення різниці між AP GLP-1 та іДПП-4 щодо ризику розвитку цих двох захворювань.

Було зареєстровано надто мало випадків медулярного раку щитовидної залози (загалом 11 для всієї когорти), і серед користувачів AP GLP-1 не було діагностовано жодного випадку, що перешкоджало формулюванню будь-яких висновків щодо цього конкретного питання.

Італія

Когорта включала 1450 випадків гострого панкреатиту. Рак підшлункової залози був діагностований у 1872 пацієнтів, а рак щитовидної залози – у 378 пацієнтів. Аналізу та детального пошуку в базах даних щодо медулярного раку щитовидної залози не проводилося, оскільки було лише 5 випадків раку щитовидної залози в пацієнтів, які отримували інкретини.

Порівняно з призначенням інших АДЗ не виявлено вищого ризику гострого панкреатиту та раку підшлункової залози, пов'язаних із застосуванням AP GLP-1 (скориговане СР [кСР]: 1,24 (95 % ДІ: 0,67–2,29) та 1,05 (95 % ДІ: 0,53–2,06) відповідно). Відсутність зв'язку залишалася в усіх аналізах чутливості. Порівняно з призначенням іДПП-4 не виявлено вищого ризику гострого панкреатиту та раку підшлункової залози, пов'язаних із AP GLP-1 (кСР: 1,27 (95 % ДІ: 0,58–2,99) і 0,59 (95 % ДІ: 0,25–1,39) відповідно). Відсутність зв'язку залишалася в усіх аналізах чутливості. Порівняно з призначенням інших АДЗ не виявлено більш високого ризику гострого панкреатиту, пов'язаного із застосуванням інкретину (кСР: 1,14, (95% ДІ: 0,82–1,60) Відсутність зв'язку залишалася в усіх аналізах чутливості. Був виявлений дещо вищий ризик раку підшлункової залози (СР: 1,64 (95% ДІ: 1,25–2,16) у користувачів інкретину після корекції за віком, статтю, застосуванням інсуліну, похідних сульфонілсечовини, тіазолідиндіону, метформіну, інших антидіабетичних препаратів та жовчнокам'яної хвороби в анамнезі на вихідному рівні Зв'язок залишався в усіх аналізах чутливості.

Аналіз когорт пацієнтів, яким було вперше призначено терапію іншими АДЗ або AP GLP-1 у період з липня 2008 року по грудень 2012 року, показує подібний ризик гострого панкреатиту серед тих, хто коли-небудь застосовував AP GLP-1 (93,6 випадків на 100 000 пацієнто-років) та серед користувачів інших АДЗ (89,0 випадків на 100 000 пацієнто-років).

Відсутність підвищеного ризику залишалася після корекції за віком, статтю, призначенням інсуліну (маркер тяжкості діабету) та жовчнокам'яною хворобою в анамнезі (СР: 1,24, 95 % ДІ (0,67–2,29)).

Ризик раку підшлункової залози не підвищувався зі статистичною значущістю зі СР 1,22 (95 % ДІ (0,63–2,36)), серед користувачів AP GLP-1 спостерігалось лише 9 випадків раку підшлункової залози.

Відсутність суттєвого зв'язку зберігалася при аналізі чутливості та після корекції за віком, статтю, призначенням інсуліну та наявністю жовчнокам'яної хвороби в анамнезі.

Призначення терапії на основі інкретинів у період з липня 2008 року по грудень 2012 року показало подібний ризик гострого панкреатиту для користувачів інкретинів (99,4 на 100 000 пацієнто-років) порівняно з користувачами інших АДЗ

	<p>(90,0 на 100 000 пацієнто-років). Після корекції за віком, статтю, тривалістю прийому АДЗ, призначенням інсуліну та наявністю жовчнокам'яної хвороби в анамнезі не спостерігалось статистично значущого збільшення ризику гострого панкреатиту для користувачів інкретинів порівняно з користувачами інших АДЗ (СР: 1,14, 95% ДІ (0,82–1,60)).</p> <p>Абсолютний ризик раку підшлункової залози був вищим у користувачів інкретинів (154,0 випадків на 100 000 пацієнто-років), ніж у користувачів інших АДЗ (114,0 випадків на 100 000 пацієнто-років). Після багаторазової корекції за віком, статтю, подальшим призначенням інсуліну та наявністю жовчнокам'яної хвороби в анамнезі СР становило 1,64 (95 % ДІ: 1,25–2,16) для користувачів інкретинів порівняно з користувачами інших АДЗ.</p> <p>Зареєстровано надто мало випадків медулярного раку щитовидної залози (загалом 11 для всієї когорти) і жоден випадок не був діагностований серед користувачів AP GLP-1, що виключає формулювання будь-яких висновків щодо цього конкретного питання.</p> <p>Не спостерігалось різниці в ризику виникнення гострого панкреатиту та раку підшлункової залози у пацієнтів, яким призначили AP GLP-1 або іДПП-4, але відносно невелика кількість користувачів AP GLP-1 спричинила великі довірчі інтервали, і, отже, проведені порівняння не мали достатньої статистичної потужності для виключення різниці між AP GLP-1 та іДПП-4 щодо ризику цих двох захворювань.</p>
21. Результати безпеки	Не застосовне.
22. Висновок (заклучення)	<p>Загальний висновок</p> <p>Не отримано доказів зв'язку між призначенням AP GLP-1 або терапії на основі інкретину та виникненням гострого панкреатиту. Ризик розвитку раку підшлункової залози, пов'язаний із застосуванням AP GLP-1 або терапії на основі інкретину, є вищим порівняно з ризиком, пов'язаним із призначенням інших АДЗ. Випадків медулярного раку щитоподібної залози зареєстровано надто мало, щоб зробити якийсь висновок.</p> <p>Дослідження не змогло оцінити точну природу підвищеного ризику раку підшлункової залози, але можливість протопатичної помилки слід вивчити, провівши більш детальний аналіз часу виникнення раку підшлункової залози відповідно до часу призначення AP GLP-1 або інкретину.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис) _____

(П.І.Б.) _____

